

УДК 579.861.2.044:615.33

## Использование антибактериальных препаратов и антибиотикорезистентность у *Streptococcus pneumoniae*

Д.Дж. Дикема, А.Б. Бруггеманн, Г.В. Доэрн  
Медицинский колледж Университета Айовы, Айова, США

Переведена и печатается с согласия авторов и редакции журнала «Emerging Infectious Diseases» 2000;6:552-6.

В настоящее время наблюдается рост резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибактериальным препаратам (АБП). С целью изучения взаимосвязи между применением АБП и антибиотикорезистентностью штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в 24 медицинских центрах США, проанализированы данные об использовании АБП у амбулаторных пациентов, проживающих на территориях, обслуживаемых 23 из

указанных лечебных учреждений. В ходе исследования обнаружена зависимость между снижением чувствительности *S. pneumoniae* к пенициллину и частотой использования  $\beta$ -лактамов антибиотиков.

**Ключевые слова:** пневмококк, химиотерапия, антибиотикорезистентность, фармакоэпидемиология.

### Antimicrobial Drug Use and Changes in Resistance in *Streptococcus pneumoniae*

Daniel J. Diekema, Angela B. Brueggemann, Gary V. Doern

University of Iowa College of Medicine, Iowa City, Iowa, USA

Translated and reprinted with permission from «Emerging Infectious Diseases» 2000; 6:552-6.

Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobial drug use is increasing. To investigate the relationship between antimicrobial use and susceptibility of *S. pneumoniae* isolates at 24 U.S. medical centers, we obtained data on outpatient antimicrobial-drug use for the regions surrounding 23 of

these centers. We found an association between decreased penicillin susceptibility and use of  $\beta$ -lactam antimicrobial drugs.

**Key words:** pneumococci, chemotherapy, antibiotic resistance, pharmacoepidemiology.

Во всем мире наблюдается рост резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и другим  $\beta$ -лактамовым антибиотикам [1–4]. Основной механизм ус-

тойчивости заключается в появлении мутантной ДНК в генах, кодирующих пенициллинсвязывающие белки [5]. Считается, что «селективное давление» антимикробных препаратов играет важную роль в развитии резистентности, поэтому использование  $\beta$ -лактамовых антибиотиков рассматривается в качестве фактора риска колонизации и развития инфекции, вызванной пенициллинорезистентными штаммами [6–14].

Описано широкое географическое распространение пенициллинорезистентности у *S. pneumoniae*

---

Контактный адрес:  
Daniel J. Diekema  
Medical Microbiology Division,  
S606 GH, Department of Pathology,  
University of Iowa College of Medicine,  
Iowa City, Iowa 52242  
Факс: 319-356-4916  
Эл. почта: daniel-diekema@uiowa.edu

[3, 15]. Однако влияние географического распределения уровня потребления *антибактериальных препаратов* (АБП) на возникновение и распространение резистентных штаммов пневмококка до сих пор детально не изучено.

В 1994–1995 [16] и в 1997–1998 гг. мы провели два исследования в медицинских центрах США по мониторингу антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* [17]. В результате исследований выявлена взаимосвязь между частотой применения антибиотиков на территории, окружающей эти медицинские центры, и изменением резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину более чем за 3-летний период.

## Исследование

Многоцентровое национальное исследование по мониторингу антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* проводилось с ноября 1994 по апрель 1995 г. [16], а затем с ноября 1997 по апрель 1998 г. [17]. Все исследованные штаммы были выделены у амбулаторных пациентов из нижних дыхательных путей либо из стерильных в норме сред организма (кровь и спинномозговая жидкость).

Из центров, участвовавших в исследовании, штаммы передавались в центральную лабораторию, где проводилась их реидентификация с использованием традиционных методов [16]. Определение чувствительности к антибиотикам проводилось методом серийных разведений в бульоне, рекомендованным Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS) [18]. Интерпретация данных определения чувствительности осуществлялась в соответствии с критериями, рекомендованными NCCLS [19].

Штаммы *S. pneumoniae*, имеющие значения минимальной подавляющей концентрации пеницилина от 0,1 до 1,0 мг/л считались умеренно резистентными,  $\geq 2$  мг/л – резистентными к пенициллину. В данном исследовании умеренно резистентные и резистентные штаммы были условно объединены в группу «нечувствительных» штаммов.

В обоих исследованиях участвовали 24 медицинских центра. Для 23 из них были получены данные об использовании АБП у амбулаторных пациентов, проживавших на территории вблизи этих лечебных учреждений. Данные выражались числом выписанных рецептов на 100 тыс. населения в месяц за 48-месячный период, включавший оба этапа исследования [20].

Весь период исследования включал 4 «респираторных» сезона. Участвовавшие центры были разделены на категории с высоким, средним и низким уровнями потребления антибиотиков по каждому классу препаратов. В качестве интересующей зави-

симой переменной было принято изменение резистентности к пенициллину.

Для сравнения средних значений изменения резистентности к пенициллину среди центров с высоким, средним и низким уровнями потребления антибиотиков был использован однофакторный дисперсионный анализ. Для оценки зависимости между уровнем потребления АБП и развитием резистентности к пенициллину проанализировали ковариационные модели. В данном исследовании  $\alpha$  (уровень значимости) был принят за 0,05. Все тесты проводились для двустороннего уровня статистической значимости.

Нами проанализированы результаты определения чувствительности штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину и эритромицину в 1994–1995 и 1997–1998 гг., полученные из всех 23 центров (табл. 1). В целом количество нечувствительных к пенициллину штаммов (МПК  $\geq 0,1$  мг/л) возросло на 8,9%. При этом в 1994–1995 гг. 269 (22,2%) из 1211 выделенных штаммов *S. pneumoniae* оказались умеренно резистентными и резистентными к пенициллину, тогда как в 1997–1998 гг. 337 (31,1%) из 1083 выделенных штаммов были отнесены к этим категориям.

После вычисления показателя изменения чувствительности к пенициллину (в %) в каждом из 23 участвовавших в обоих исследованиях центрах оказалось, что в среднем общее увеличение резистентности к пенициллину составило 8,3% – от минус 14,6 до плюс 39,2% (табл. 1).

В ходе исследования были рассчитаны показатели использования  $\beta$ -лактамов антибиотиков, тетрациклинов, хинолонов и макролидов для районов с низким, средним и высоким уровнями потребления каждой из перечисленных групп АБП (табл. 2). Сравнивались средние значения увеличения резистентности к основным классам АБП в этих районах (табл. 3).

Оказалось, что наиболее значительно на рост резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину влияло применение  $\beta$ -лактамов антибиотиков (2,8, 8,8, 13,3% в районах с низким, средним и высоким уровнями потребления соответственно).

Проведен одномерный ковариационный анализ. Зависимой переменной являлось изменение резистентности к пенициллину, а независимыми переменными – категории потребления антибиотиков для каждого класса АБП. После того как данные для всех классов АБП ( $\beta$ -лактамы, тетрациклины, макролиды и хинолоны) были внесены в модель, оказалось, что только применение  $\beta$ -лактамов и макролидов имело статистическую значимость и могло быть использовано в качестве объясняющих

Таблица 1. Изменение резистентности<sup>а</sup> штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в 23 медицинских центрах США в 1994–1995 и 1997–1998 гг.

Медицинский центр	Количество штаммов	Период исследования	Эритромицин	Изменение резистентности, %	Пенициллин УР+Р <sup>б</sup>	Изменение резистентности, %
Сиэтл,	37	1994–1995	5,4	24,6	35,1	2,9
Вашингтон	50	1997–1998	30,0		38,0	
Денвер,	62	1994–1995	3,2	4,5	14,5	0,9
Колорадо	26	1997–1998	7,7		15,4	
Феникс,	57	1994–1995	12,3	22,9	40,4	0,3
Аризона	54	1997–1998	35,2		40,7	
Хьюстон,	63	1994–1995	22,2	21,6	25,4	39,2
Техас	48	1997–1998	43,8		64,6	
Даллас,	58	1994–1995	6,9	20,9	22,4	8,1
Техас	36	1997–1998	27,8		30,5	
Рочестер,	35	1994–1995	8,6	12,2	14,2	8,7
Миннесота	48	1997–1998	20,8		22,9	
Милуоки,	65	1994–1995	18,5	-7,6	33,8	-13,8
Вайоминг	55	1997–1998	10,9		20,0	
Эванстон,	49	1994–1995	8,2	6,1	14,3	0,0
Иллинойс	35	1997–1998	14,3		14,3	
Чикаго,	41	1994–1995	17,1	2,4	34,1	-14,6
Иллинойс	41	1997–1998	19,5		19,5	
Индианаполис,	63	1994–1995	7,9	10,3	20,7	4,8
Индиана	55	1997–1998	18,2		25,5	
Св. Луис,	57	1994–1995	8,9	3,8	24,6	4,5
Монтана	55	1997–1998	12,7		29,1	
Детройт,	63	1994–1995	6,3	3,7	19,0	11,9
Мичиган	60	1997–1998	10,0		30,0	
Кливленд,	42	1994–1995	11,9	8,1	19,0	4,2
Огайо	60	1997–1998	20,0		23,2	
Филадельфия,	47	1994–1995	2,1	9,8	2,1	19,3
Пенсильвания	42	1997–1998	11,9		21,4	
Сиракузы,	23	1994–1995	8,7	-0,7	8,7	11,3
Нью-Йорк	50	1997–1998	8,0		20,0	
Рочестер,	58	1994–1995	6,9	5,1	10,4	9,6
Нью-Йорк	50	1997–1998	12,0		20,0	
Нью-Йорк,	64	1994–1995	4,7	-0,9	12,6	8,2
Нью-Йорк	53	1997–1998	3,8		20,8	
Хартфорд,	61	1994–1995	3,3	4,5	8,2	19,2
Коннектикут	51	1997–1998	7,8		27,4	
Вашингтон,	60	1994–1995	13,3	15,3	23,3	12,4
Колумбия	28	1997–1998	28,6		35,7	
Чапел Хилл,	60	1994–1995	10,0	28,8	31,7	25,4
Небраска	49	1997–1998	38,8		57,1	
Декатур,	61	1994–1995	23,0	3,9	36,1	8,1
Джорджия	52	1997–1998	26,9		44,2	
Мобил,	68	1994–1995	16,2	21,7	20,6	20,7
Алабама	58	1997–1998	37,9		41,3	
Майами,	17	1994–1995	5,9	23,7	52,9	-1,1
Флорида	27	1997–1998	29,6		51,8	
В с е г о ...	1211	1994–1995	10,2	10,4	22,2	8,9
	1083	1997–1998	20,6		31,1	

<sup>а</sup> Включая как резистентные, так и штаммы с промежуточным уровнем резистентности к пенициллину и эритромицину.

<sup>б</sup> УР+Р – штаммы с промежуточным уровнем резистентности и резистентные.

переменных, в связи с чем именно данные антибиотиков и были включены в окончательную модель (табл. 4).

Так, повышенное использование  $\beta$ -лактамов антибиотиков в значительной мере влияло на рост резистентности к пенициллину ( $F=8,7$ ,  $p=0,008$ ). И

наоборот, снижение резистентности к пенициллину было связано с повышенным потреблением макролидов ( $F=5,4$ ,  $p=0,031$ ). Объединенная модель объясняла существенные различия в уровнях резистентности к пенициллину в 23 центрах, участвовавших в исследованиях ( $F=4,8$ ,  $p=0,02$ ).

Таблица 2. Частота применения антибиотиков в медицинских центрах с высоким, средним и низким уровнями потребления<sup>а</sup>

Класс АБП, уровень потребления	Среднее количество	Медиана	Диапазон колебаний	Стандартное отклонение
<i>β-Лактамы</i>				
Высокий	1640	1620	1186–2557	411
Средний	1027	1040	948–1136	69
Низкий	859	870	777–917	51
<i>Макролиды</i>				
Высокий	929	865	800–1286	166
Средний	738	722	687–787	35
Низкий	609	623	528–673	52
<i>Хинолоны</i>				
Высокий	282	258	222–424	63
Средний	197	200	177–216	16
Низкий	143	146	91–170	27
<i>Тетрациклины</i>				
Высокий	77	75	61–100	15
Средний	56	58	50–59	3
Низкий	33	34	25–45	7

<sup>а</sup> Все данные приведены в единицах среднего количества назначений на 100 000 человек в месяц за период 2 исследований (май 1994 г. – апрель 1998 г.).

Раздельный анализ не выявил существенной взаимосвязи между использованием  $\beta$ -лактамных антибиотиков, макролидов, хинолонов и тетрациклина и изменением устойчивости *S. pneumoniae* к эритромицину. Однако в целом наблюдалась тенденция к росту резистентности *S. pneumoniae* к эритромицину (табл. 1).

### Выводы

Многочисленными исследованиями показано, что применение АБП в стационарах сопряжено с развитием резистентности у нозокомиальных микроорганизмов [21–25]. Однако *S. pneumoniae* является возбудителем внебольничных инфекций. Поэтому для установления связи между применением

АБП и развитием резистентности данные, получаемые в амбулаторных учреждениях, также необходимы, как и результаты определения чувствительности к антибиотикам.

Проведение в США крупномасштабных исследований в этой области требует больших затрат и сопряжено с трудностями, неизбежно возникающими при попытке сбора точных данных из разветвленной амбулаторной сети. Для того чтобы сформулировать гипотезу и реализовать план подобного исследования, проводившегося для установления взаимосвязи между применением АБП у амбулаторных пациентов и уровнем резистентности штаммов *S. pneumoniae*, были использованы данные, полученные в ходе других исследований.

Таблица 3. Среднее увеличение резистентности<sup>а</sup> *S. pneumoniae* к пенициллину (%) в зависимости от уровня<sup>б</sup> потребления АБП

Класс АБП	Высокий	Средний	Низкий	p <sup>с</sup>
$\beta$ -Лактамы	13,3	8,8	2,8	0,20
Хинолоны	13,0	6,3	5,3	0,39
Макролиды	4,0	12,4	8,9	0,39
Тетрациклины	5,3	7,7	11,8	0,56
Все классы	13,3	3,3	7,6	0,27

<sup>а</sup> Штаммы с промежуточным (МПК=0,12–1 мг/мл) и высоким (МПК $\geq$ 2 мг/мл) уровнями резистентности к пенициллину.

<sup>б</sup> Все центры были разделены в зависимости от общего количества рецептов, выписанных на каждый класс АБП на 100 000 человек в месяц.

<sup>с</sup> Получены при проведении однофакторного дисперсионного анализа; все тесты проводились для двустороннего уровня статистической значимости.

Таблица 4. Анализ ковариационной модели; в качестве зависимой переменной принято изменение резистентности к пенициллину в каждом из 23 центров

Источник	III тип суммы квадратов	Оценка параметра (B)	F	p
Общая модель	990 <sup>a</sup>		4,8	0,02
Отрезок	56	4,5	0,5	0,47
Потребление $\beta$ -лактамов	893	8,6	8,7	0,008
Потребление макролидов	553	-6,7	5,4	0,031
Ошибка	2054			
Сумма	4616			
Исправленная сумма	3045			

<sup>a</sup>  $R^2 = 0,325$ .

Нами была обнаружена взаимосвязь между применением  $\beta$ -лактамных антибиотиков у амбулаторных пациентов, проживающих на территории вблизи специализированных медицинских центров, и изменением чувствительности штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от пациентов в этих центрах. Установление характера этой взаимосвязи не входило в план настоящего исследования, и требует дальнейшего изучения.

Отсутствие сведений об антибиотиках, которые пациент получал до исследования, не позволяло говорить о прямой связи между применением АБП и риском развития резистентности. Более того, представление данных в виде общего количества рецептов, выписанных населению в течение месяца, может неточно отражать истинное потребление антибиотиков.

Комплаентность, назначенные дозы препаратов и продолжительность антибактериальной терапии также могут различаться в зависимости от региона. Кроме того, полученные данные предназначены для описания больших популяций, а выделенные штаммы *S. pneumoniae* представляют собой малую выборку из одного центра в каждом регионе. Такое обстоятельство может исказить истинную картину распространения резистентности в исследуемой популяции. В связи с этим в целях уменьшения влияния на результат малых чисел, соответствующих количеству резистентных штаммов, выделенных в отдельно взятом центре, все центры, участвовавшие в исследовании, были условно разделены на 3 группы для каждого антибиотика в зависимости от уровня его потребления.

Настоящее исследование являлось ретроспективным. В задачу описанных исследований по мониторингу резистентности оценка взаимосвязи между потреблением АБП и изменением резистентности *S. pneumoniae* не входила.

Предполагалось, что применение АБП приводит к появлению и распространению в популяции резистентных штаммов. Данные, полученные в настоя-

щем исследовании, подтверждают эту гипотезу в отношении  $\beta$ -лактамных антибиотиков и развития резистентности к ним.

Тот факт, что использование  $\beta$ -лактамных антибиотиков ассоциировалось с распространением штаммов пневмококка, резистентных именно к пенициллину, и с отсутствием изменения резистентности к эритромицину, свидетельствует в пользу существования специфической связи. Более того, такую положительную связь роста резистентности к пенициллину не наблюдали ни в отношении других классов антибиотиков, ни по отношению к общему числу назначений АБП.

По данным исследования, отмечался также рост резистентности к эритромицину. Отсутствие достоверной связи между использованием АБП и распространением резистентных к эритромицину штаммов, возможно, связано с тем, что  $\beta$ -лактамные антибиотики в районах, где проводилось исследование, назначались значительно чаще других классов АБП и поэтому их влияние было более отчетливым и легко выявляемым.

Кроме того, в исследовании описана взаимосвязь между распространением резистентности к пенициллину и ростом резистентности практически ко всем другим группам АБП, что затрудняет определение влияния потребления отдельно взятых классов АБП на распространение резистентности к ним [2, 16, 17].

Если эта взаимосвязь в большей степени обусловлена межклоновым распространением генов резистентности от множественно-резистентных штаммов, чем селективным давлением применяемых антибиотиков, то степень влияния отдельных классов АБП на уровень резистентности к ним *S. pneumoniae* будет различаться в различных регионах в зависимости от того, какие клоны пенициллинорезистентного пневмококка преобладают на данной территории.

В других исследованиях сообщается о влиянии применения АБП у амбулаторных пациентов на

уровень резистентности в странах Западной Европы [26], в частности в Венгрии [27] и Исландии [28]. В этих исследованиях показано, что уменьшение потребления АБП в общем и  $\beta$ -лактамов антибиотиков в частности сопровождается снижением количества резистентных штаммов, выделяемых в этих странах.

Данные нашего исследования подтверждают эту взаимосвязь и подчеркивают важность внедрения в практику и проведения мероприятий по снижению необоснованного назначения антимикробных препаратов амбулаторным пациентам [29].

## Л и т е р а т у р а

- Butler J.C., Hofmann J., Cetron M.S., Elliott J.A., Facklam R.R., Breiman R.F. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's pneumococcal sentinel surveillance system. *J Infect Dis* 1996;174:986-93.
- Doern G.V., Pfaller M.A., Kugler K., Freeman J., Jones R.N. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 1998;27:764-70.
- Munoz R., Coffey T.J., Daniels M., Dowson C.G., Laible G., Casal J., et al. Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23F *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991;164:302-6.
- Reichler M.R., Rakovsky J., Sobotova A., Slacikova M., Hiavacova B., Hill B., et al. Multiple antimicrobial resistance of pneumococci in children with otitis media, bacteremia, and meningitis in Slovakia. *J Infect Dis* 1995; 171:1491-6.
- Laible G., Spratt B.G., Hakenbeck R. Interspecies recombinational events during the evolution of altered PBP 2x genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol* 1991;5:1993-2002A
- Arnold K.E., Leggiadro R.J., Breiman R.F., Lipman H.B., Schwartz B., Appleton M.A., et al. Risk factors for carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among Memphis, Tennessee, children. *J Pediatr* 1996;128:757-64.
- Bedos J.P., Chevret S., Chastang C., Geslin P., Regnier B., and the French Cooperative Pneumococcus Study Group. Epidemiologic features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis* 1996;22:63-72.
- Duchin J.S., Breiman R.F., Diamond A., Lipman H.B., Block S.L., Hedrick J.A., et al. High prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in a rural Kentucky community. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:745-50.
- Ford K.L., Mason E.O., Kaplan S.L., Lamberth L., Tillman J. Factors associated with middle ear isolates of *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin in a children's hospital. *J Pediatr* 1991;119:941-4.
- Nava J.M., Bella F., Garau J., Lite J., Morera M.A., Marti C., et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis* 1994;19:884-90.
- Pallares R., Gudiol F., Linares J., Ariza J., Rufi G., Margui L., et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987;317: 18-22.
- Reichler M.R., Allphin A.A., Breiman R.F., Schreiber J.R., Arnold J.E., McDougal L.K., et al. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio. *J Infect Dis* 1992;166:1346-53.
- Tan T.Q., Mason S.O., Kaplan S.L. Penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 1993;92:761-7.
- Scares S., Kristinsson K.G., Musser J.M., Tomasz A. Evidence for the introduction of a multiresistant clone of serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* from Spain to Iceland in the late 1980's. *J Infect Dis* 1993;168:158-63.
- Welby P.L., Keller D.S., Cromien J.L., Tebas P., Storch G. Resistance to penicillin and non-beta-lactam antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* at a children's hospital. *Pediatr Infect Dis* 1994;13:281-7.
- Doern G.V., Brueggemann A., Holley H.P., Rauch A.M. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1208-13.
- Doern G.V., Brueggemann A.B., Huynh H., Wingert E., Rhomberg P. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1997-98. *Emerg Infect Dis* 1999;5:757-65.
- Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A4. Wayne (PA): National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1997.

19. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Supplemental tables, M100-S8. Wayne (PA): National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1998.
20. Healthwire B.W. IMS Health annual data show expanding pharmaceutical market growth. Biomed Pharmacother 1999; 53:290-2.
21. Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. Infect Dis Clin North Am 1997;11:757-65.
22. Gerding D.N., Larson T.A. Resistance surveillance programs and the incidence of gram-negative bacillary resistance to amikacin from 1967-1985. Am J Med 1986;80: 22-8.
23. McGowan J.E. Antimicrobial resistance in hospital, organisms and its relation to antibiotic use. Rev Infect Dis 1983;5:1033-48.
24. Monnet D., Gaynes R., Tenover F., McGowan J.E., ICARE Pilot Hospitals. Ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and ceftazidime usage in NNIS hospitals: preliminary results of Project ICARE, Phase one. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;4(Suppl):19.
25. Muscat J.J., Wilbur D.W., Stout J.J., Fahriender R.A. An evaluation of the susceptibility patterns of gram-negative organisms isolated in cancer centers with aminoglycoside usage. J Antimicrob Chemother 1991;27(Suppl C):1-7.
26. Pradier C., Dunais B., Carsenti-Etesse H., Dellamonica P. Pneumococcal resistance patterns in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:644-7.
27. Nowak R. Hungary sees an improvement in penicillin resistance. Science 1994;264:364.
28. Kristinsson K.C. Epidemiology of penicillin-resistant pneumococci. Nord Med 1996;111:103-8.
29. Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. JAMA 1997;278:901-4.