

I Московский городской съезд анестезиологов и реаниматологов

Москва, 20 мая 2016 г.

Антимикробные препараты в ОРИТ: Кому, Когда и Как?

С.В.Яковлев

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Назначение антибиотиков в ОРВИ

Профилактическое

Лечение инфекции

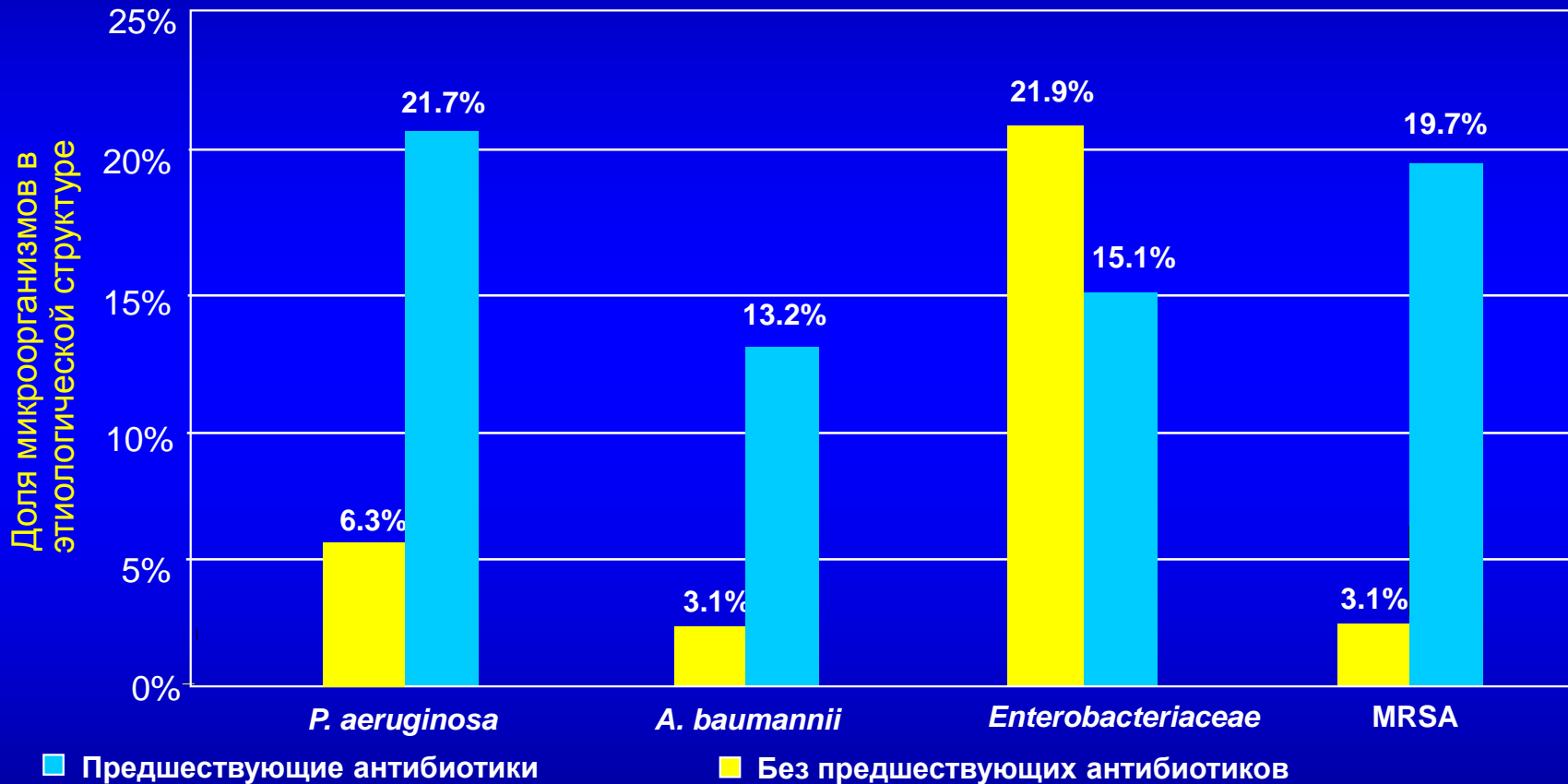
Эмпирическая
терапия

Целенаправленная
терапия

Эскалация

Деэскалация

Влияние антибиотиков на этиологическую структуру НПивл



Trouillet J-L et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-539.

Возбудители нозокомиальных инфекций – источники инфицирования

Эндогенное

Источник – пациент

Enterobacteriaceae

S.aureus

Enterococci, вкл. VRE

Streptococci Viridans

Clostridium difficile



Экзогенное

Источник – внешняя среда

P.aeruginosa

Acinetobacter spp.

MRSA

Возможность экзогенного инфицирования - контакт

Риск возникновения НПивл

Повышает риск

- Интубация трахеи
- Длительная ИВЛ
- Колонизация пациента полирезистентной флорой
- Назогастральный зонд
- Ингибиторы протонной помпы
- Бронхоскопия
- «скученность» пациентов

Снижает риск

- Обработка полости рта хлоргексидином
- Приподнятие верхней части туловища
- Адекватная санация экстрапульмональных очагов инфекции
- Аспирация секрета
- Мытье рук, перчатки
- Адекватный уход на сосудистыми катетерами
- Соотношение пациент/медсестра $\leq 2:1$

Определение показаний для назначения антибиотика

- Аксиома АБТ: «показанием для назначения антибиотика является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция»
 - Или высокий риск ее возникновения (профилактика)
 - При доказанной эффективности АБ профилактики
 - Периоперационная профилактика ИОХВ
- Клинико-лабораторные признаки инфекции:
 - **ССВР: не только инфекционная этиология – NB!**
 - Общие и местные симптомы инфекции
 - Биохимические маркеры (СРБ, прокальцитонин)
 - Органная дисфункция при сепсисе

Инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами

Внебольничные

(Community-acquired)

Связанные с оказанием медицинской помощи

(Healthcare-associated)

- нозокомиальные инфекции
- инфекции в домах длительного ухода
- инфекции у больных на гемодиализе
- инфекции у пациентов дневных стационаров поликлиник
- инфекции у медработников ЛПУ

Внебольничные и нозокомиальные инфекции

Характеристика	Внебольничные	Нозокомиальные
Этиологический спектр	Ограниченный; предсказуемый	Широкий
Резистентность	Умеренная; прогнозируемая	Широко распространена; плохо прогнозируется
Возможности стандартизации АБТ	ДА	Ограничены
Стандартизация диагностики	ДА	ДА - необходимо
Контроль инфекций/R	Ограничен; вакцины	ДА - необходимо

Объективные тенденции и закономерности современной медицины

Высокие технологии оказания медицинской помощи

Инвазивные методы диагностики и лечения

Увеличение пациентов пожилого возраста и с хроническими заб-ями

Увеличение количества инфекций, связанных с оказанием мед.помощи

Увеличение потребления антимикробных препаратов

Увеличение частоты антибиотикорезистентных штаммов

Более агрессивная антимикробная терапия

Результат: снижение эффективности антибиотиков

Дополнительные затраты на АМТ, лечение осложнений, госпитализацию, профилактику

Нозокомиальные инфекции: важнейшая проблема медицины и общества в XXI веке

- Увеличение заболеваемости вследствие объективных причин¹
- Увеличение летальности²
- Увеличение сроков и стоимости лечения в стационаре³
- Профилактика возможна, но лимитирована объективными и субъективными факторами («Zero risk» недостижим)⁴
- Ограниченные возможности лечения в результате превалирования полирезистентных нозокомиальных возбудителей

¹ Carlet J, e.a. CID 2009;49:747-9

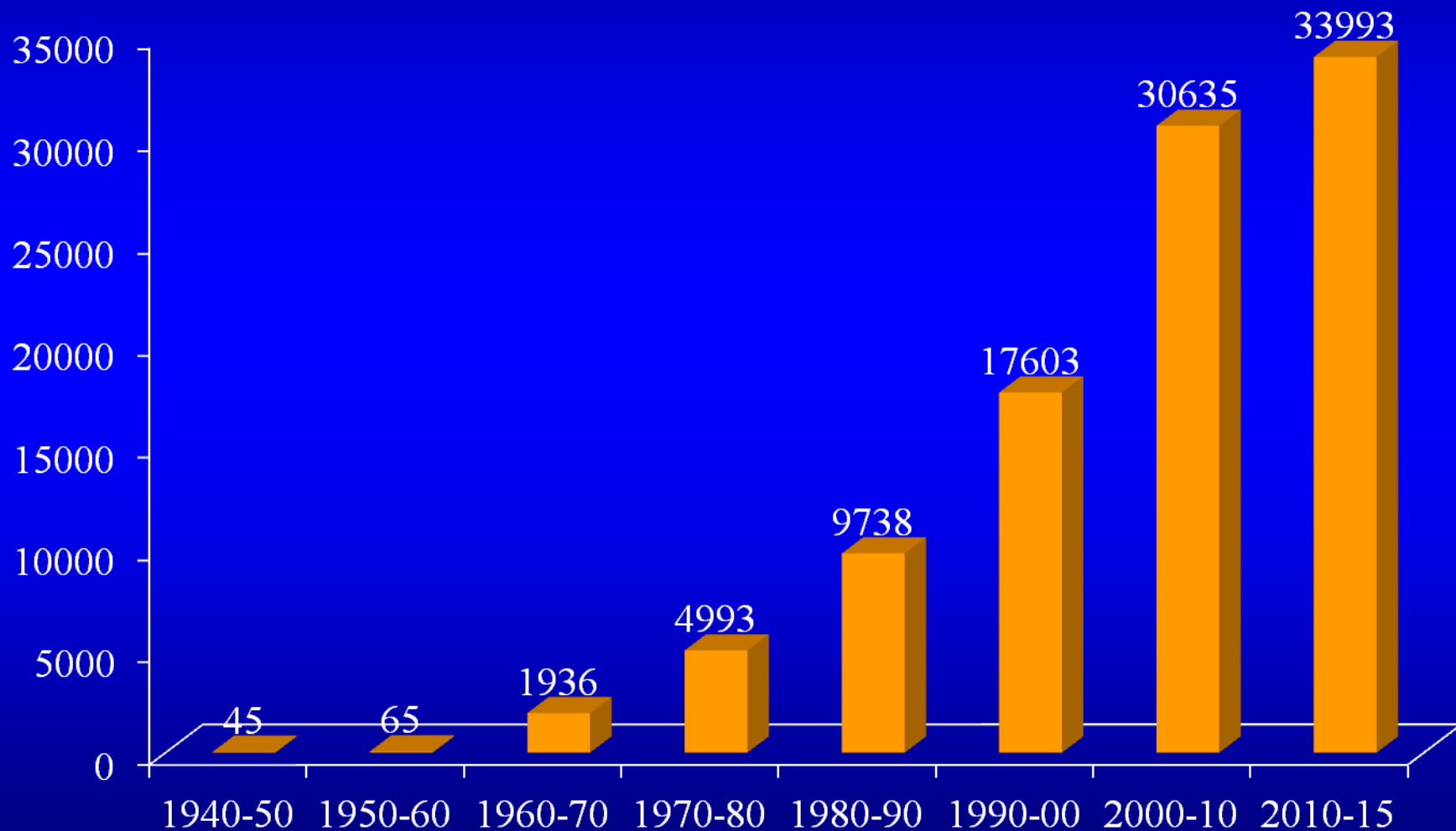
² Klevens RM, e.a. Public Health Report 2007;122:160-6

³ Stone PW, e.a. Am J Infect Contr 2005;33:542-7

⁴ Carlet J, CID 2009;49:747-9. Brown J, CID 2009;49:743-6

Количество публикаций по нозокомиальным инфекциям (Pubmed)

“Nosocomial infection” OR “Hospital-acquired infection”



Три условия появления нозокомиальных инфекций

Условие	Причины
Больницы	Ограниченное пространство, тесный контакт между пациентами
Антибиотики	Селекция резистентной флоры
Реанимация и анестезиология	Выживание тяжелых пациентов

Исследование ЭРГИНИ 2013 г.

Изучение распространенности и клинического значения
нозокомиальных инфекций в разных отделениях
многопрофильных ЛПУ

Исследование 1 дня с последующим 28-дневным наблюдением
32 многопрофильных ЛПУ из 18 городов России

ICAAC 2014

1. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia (ERGINI Study) [Oral session, K-574]

ЭРГИНИ: основные результаты

Распространенность НИ: 7.61% (95%CI 6.81%, 8.50%)

ОРИТ
↓
26.3%

Неврология
↓
13.7%

Терапия
↓
4.8%

Хирургия
↓
4.1%

Урология
↓
2.9%

Клиническое значение

НИ+

Нет НИ

Летальность, %

16.5

3.0

Длит-ть госпитализации, дни

24.6±11.4

16.2±15.3

Оценочное количество НИ в России ≈ 2,300,000 случаев в год

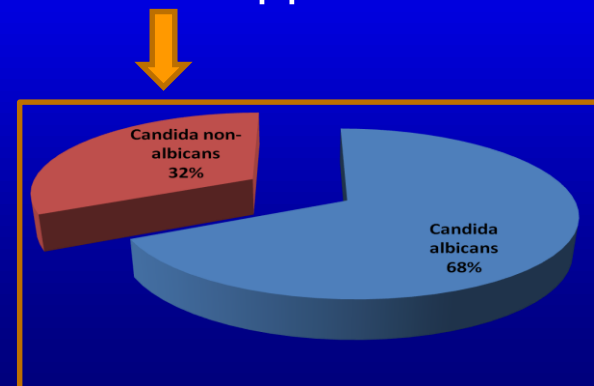
Локализация и этиология НИ в ОРИТ

Локализация

Нижние ДП	42.4%
МВП	19.0%
КиМТ	13.4%
Брюшная полость	11.4%
Ангиогенные	4.8%
Кости и суставы	3.1%
Верхние ДП	2.8%
ЦНС	2.1%
Кишечник (<i>C.difficile</i>)	1.0%

Возбудители

<i>Klebsiella</i> spp.	19.6%
<i>Escherichia coli</i>	12.2%
<i>Staphylococcus aureus</i>	11.3%
<i>Acinetobacter</i> spp.	10.9%
<i>Enterococcus faecalis</i>	7.4%
<i>P.aeruginosa</i>	7.1%
<i>Staphylococci</i> CN	5.1%
<i>Candida</i> spp.	8.4%



Инфекции в ОРИТ: EPIC 2007 (Восточная Европа) и ЭРГИНИ 2013 (Россия)

EPIC II

Частота инфекций – 56,4%

- НПивл + ТБ 71,6%
- Абдоминальные 21,8%
- Инфекции МВП 19,7%
- Ангиогенные 12,6%
- КиМТ 8,7%
- ЦНС 4,7%

ЭРГИНИ

Частота инфекций – 53,5% (НИ – 26,3%, ВИ – 27,2%)

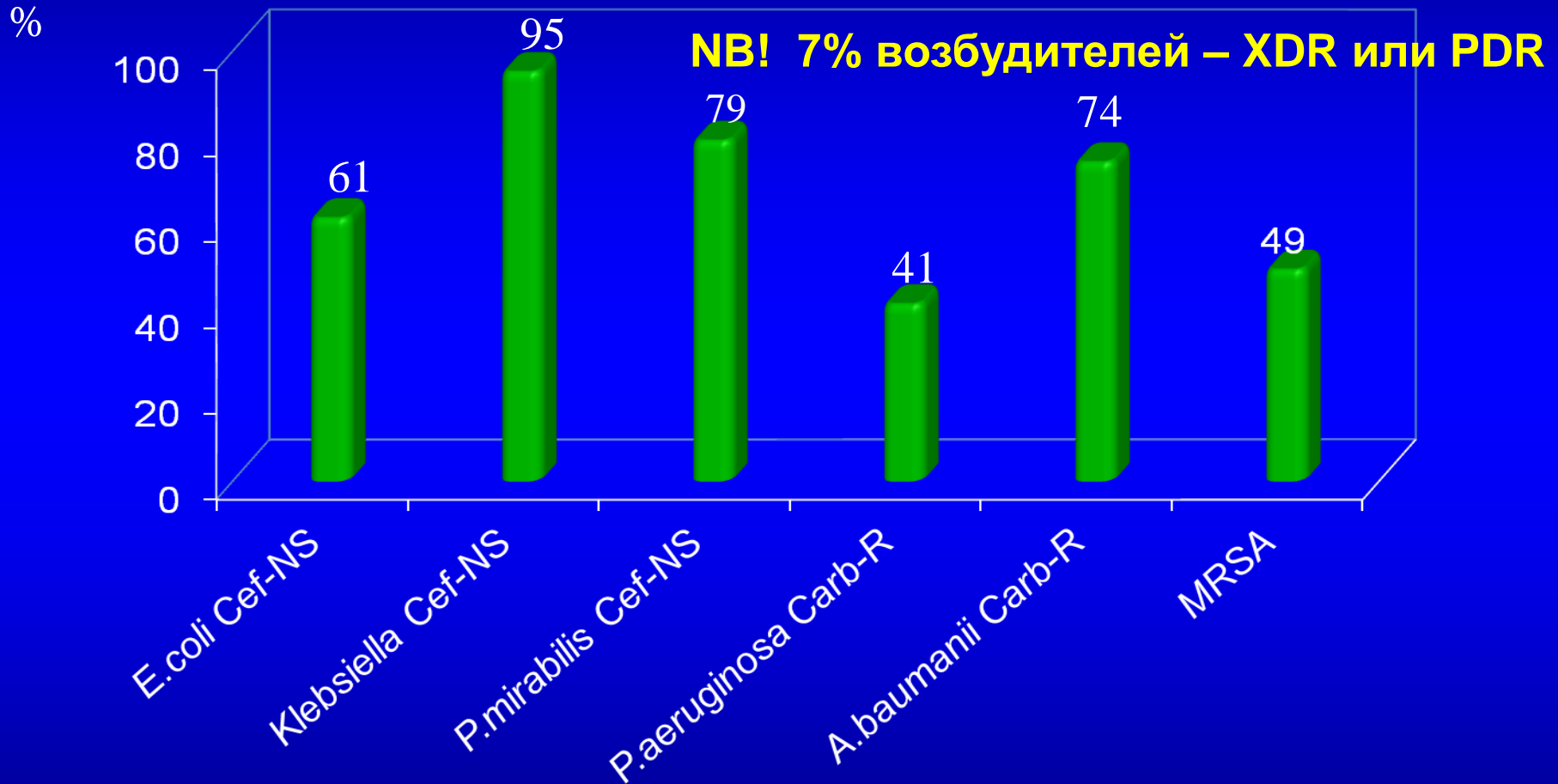
- НПивл + ТБ 58,9%
- Абдоминальные 13,1%
- Инфекции МВП 10,3%
- КиМТ 6,5%
- ЦНС 4,7%
- Ангиогенные 3,7%

Vincent J-L, e.a. JAMA 2009;302(21):2323-9

Yakovlev S, e.a. ICAAC 2014

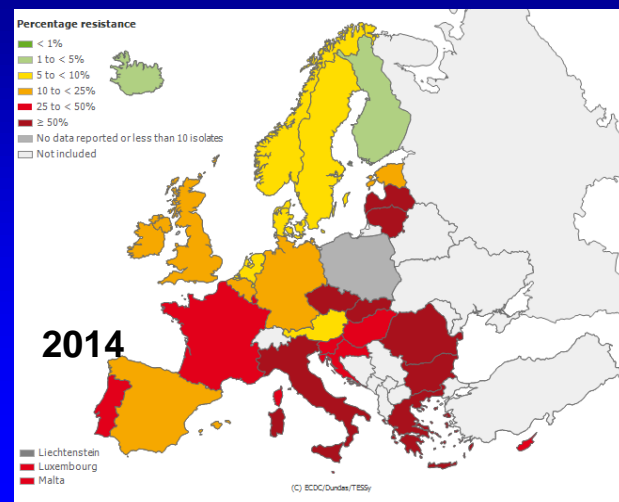
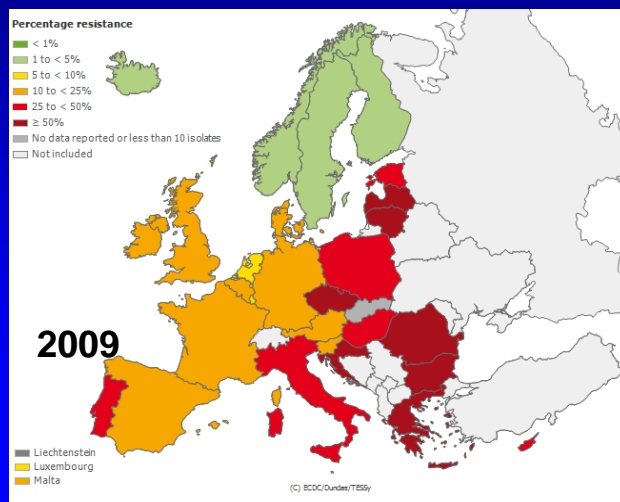
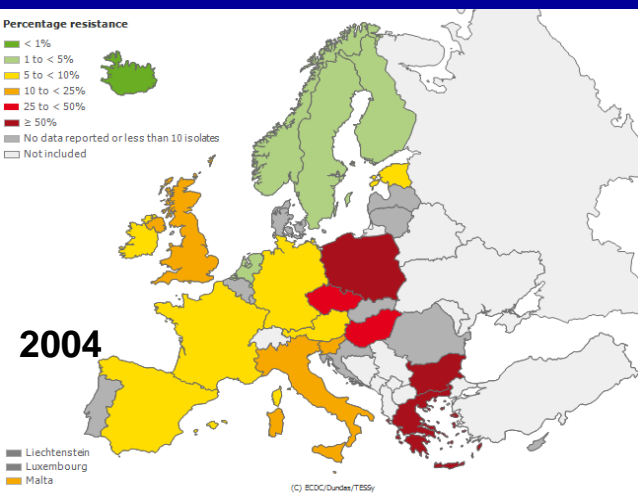
ЭРГИНИ: антибиотики в ОРИТ получали 98,3% пациентов!

ЭРГИНИ: Устойчивость возбудителей НИ к антибиотикам (%)

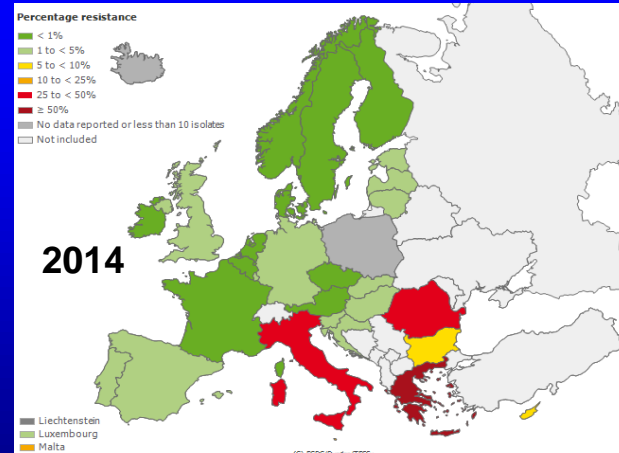
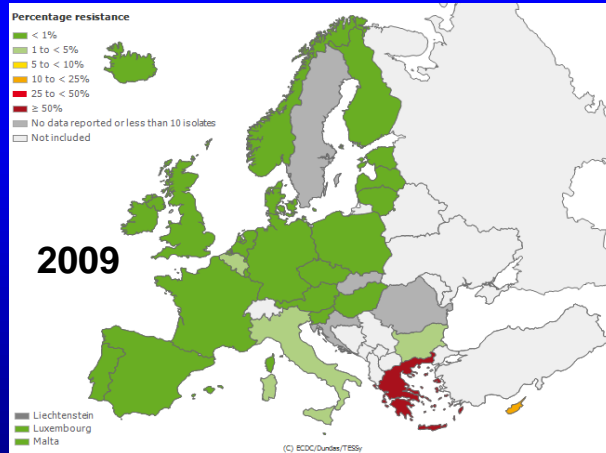
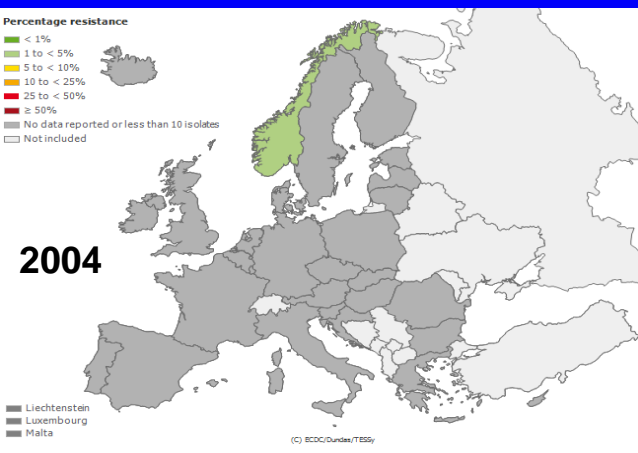


Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia (ERGINI Study) [Oral session, K-574]

EARS-Net – Динамика антибиотикорезистентности в Европе

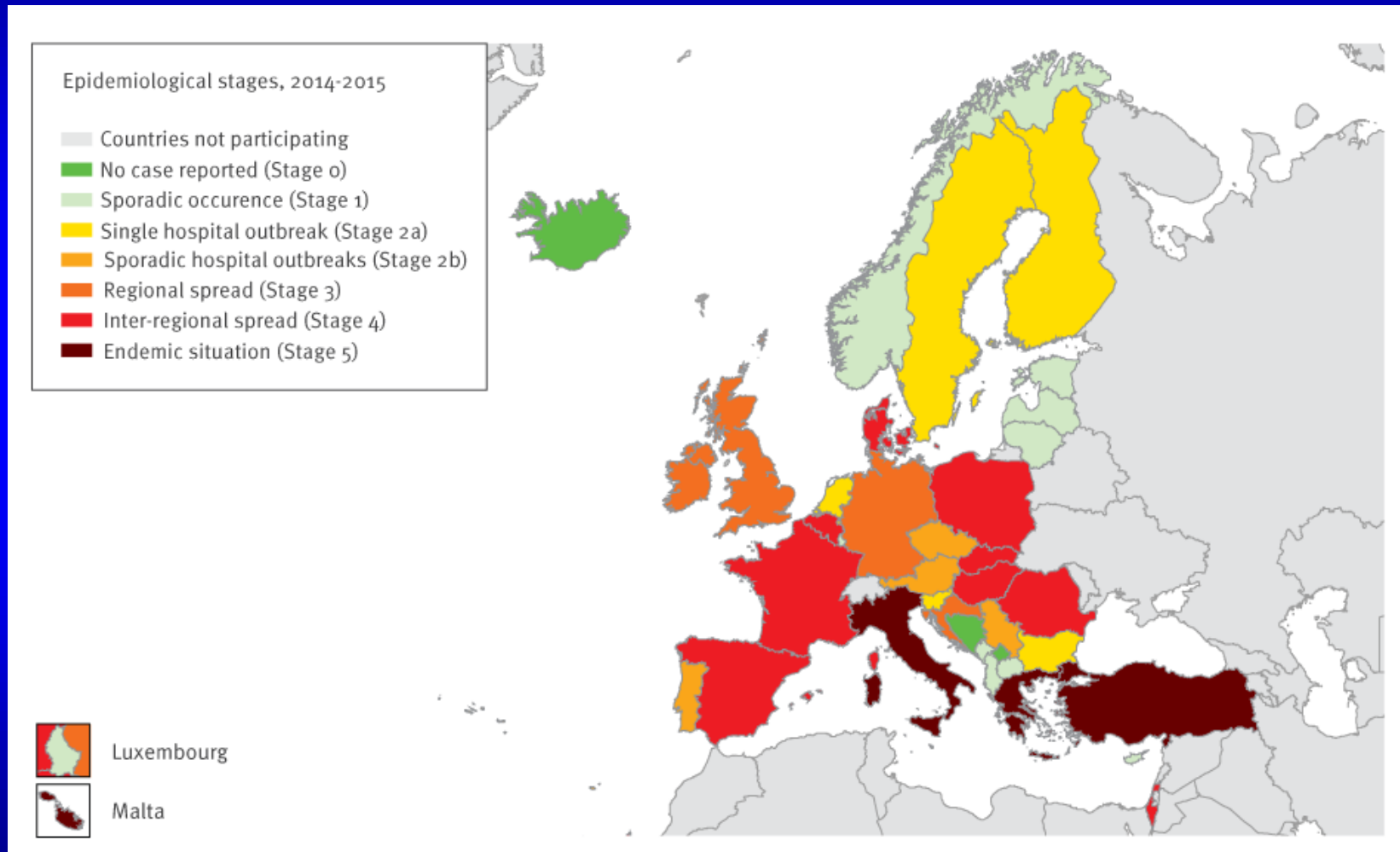


Klebsiella pneumoniae – Cef-R

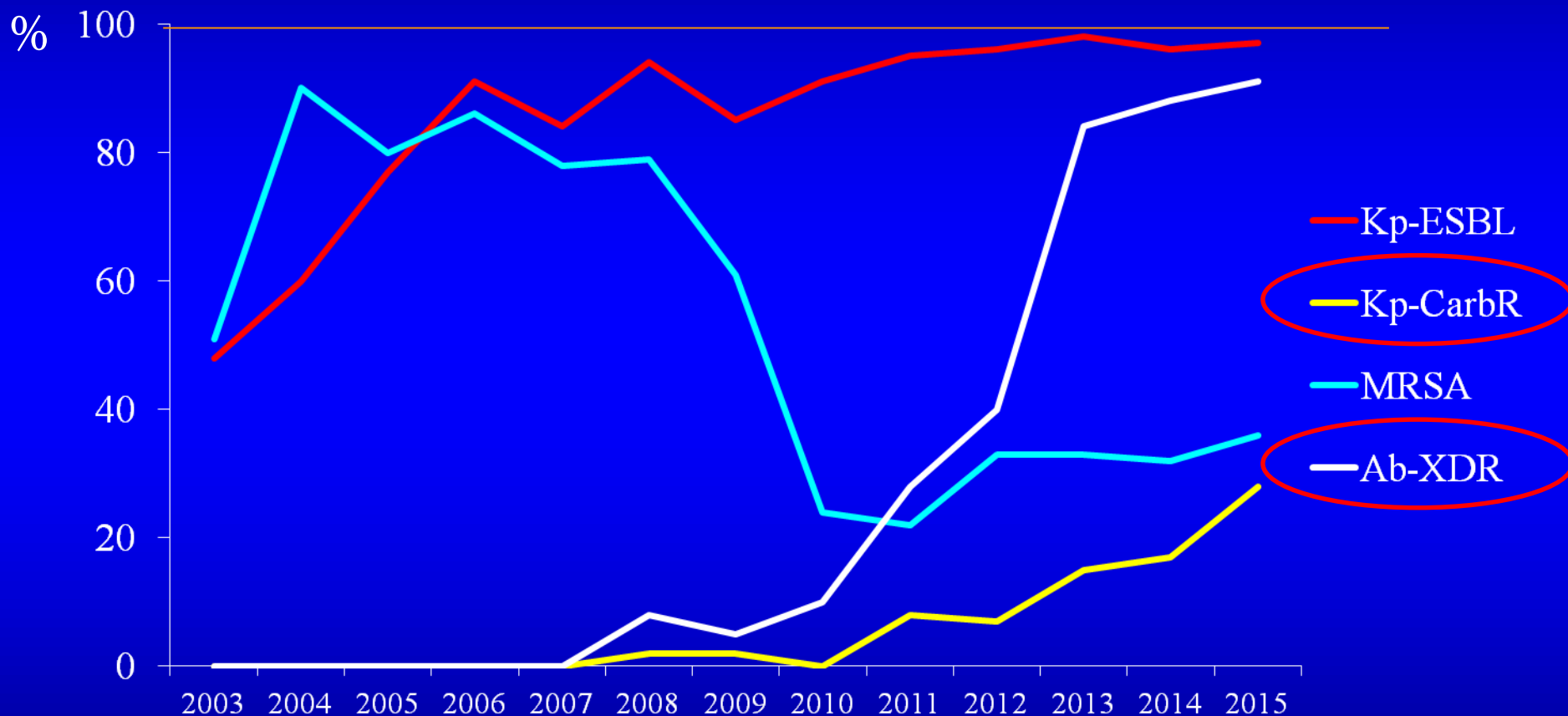


Klebsiella pneumoniae – Carb-R

Распространение карбапенемаз-продуцирующих Enterobacteriaceae в Европе



Проблемные полирезистентные микроорганизмы, выделенные из крови в ОРИТ многопрофильного ЛПУ Москвы в 2003-2014 г.г.



Kp – *Klebsiella pneumoniae*

Ab – *Acinetobacter baumannii*

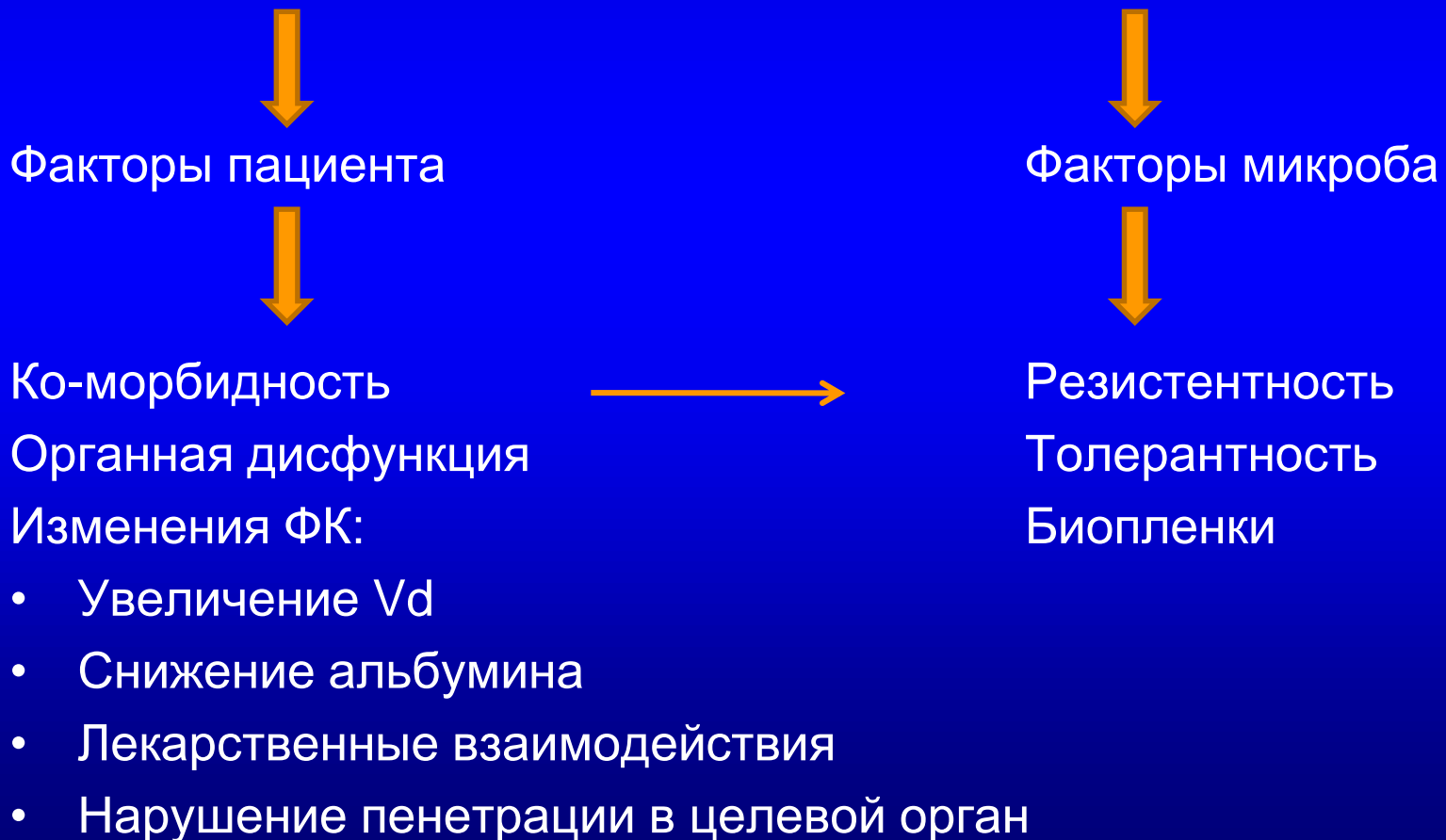
XDR – R к имипенему, сульбактаму, ЦС, ФХ, АГ

Факторы, способствующие селекции и распространению резистентных штаммов в ОРИТ

- Избыточное назначение антибиотиков
 - Длительная послеоперационная профилактика
 - Продленные курсы АБТ («сложно остановиться»)
 - Антибиотикопрофилактика НПивл
 - Назначение АБП при неинфекционном диагнозе
 - Застойная или инфарктная пневмония
 - ССВР
 - Бессимптомная бактериурия (катетер-ассоциированная)
- Недостаток среднего медперсонала
- Невозможность изоляции пациентов в ОРИТ с инфекцией/колонизацией полирезистентной флорой
- Новые резервуары полирезистентных штаммов – мобильные телефоны, компьютеры
- Низкая комплаентность мер ограничения контактной передачи (мытьё рук, смена перчаток и др.)

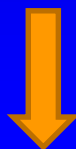
Как достичь адекватной АБТ?

Сложный пациент с инфекцией



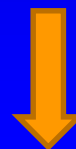
Условия проведения адекватной АБТ

2005



MRSA
БЛРС

2016



Карбапенемазы

Оптимизация применения антибиотиков – баланс между интересами пациента и общества

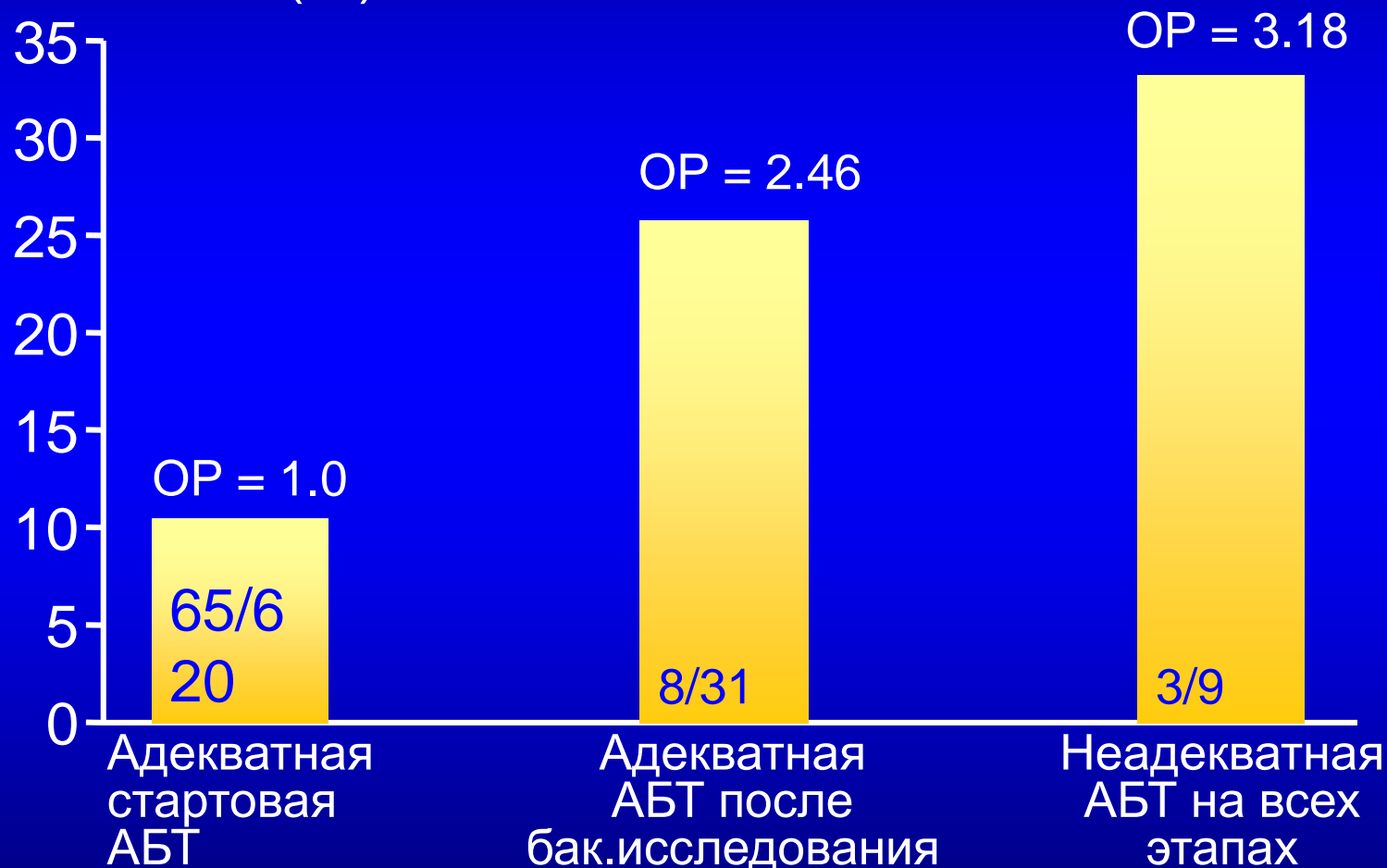
Неадекватная
стартовая
эмпирическая АБТ –
рост летальности



Использование
АБП широкого
спектра – рост
устойчивости

Ранняя адекватная АБТ снижает летальность пациентов с ангиогенным сепсисом

Летальность (%)



OR = относительный риск смерти

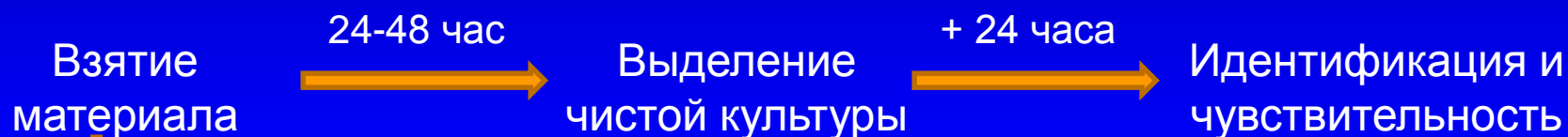
Weinstein et al. Clin Infect Dis 1997;24:584–602

Основное правило антимикробной терапии тяжелого сепсиса/шока

**Адекватная терапия должна быть
начата в течение первого часа
после постановки диагноза**

Как это реализовать?

Время до этиологического диагноза и целенаправленной АБТ



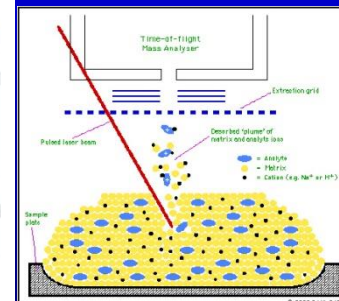
Микроскопия – ориентировочный диагноз: Грам+ или Грам-

ПЦР – идентификация, гены устойчивости (без чувствительности)



Мультиплексные ПЦР системы – только кровь, некоторые бактерии и грибы (без чувствит-ти): 4-6 час

MALDI-TOF – идентификация (без чувствительности)



Эффекты полинасыщенных препаратов иммуноглобулинов (IgA+IgG+IgM) при тяжелом сепсисе

- Бактерицидный эффект (дозозависимый)
 - В отношении Грам- и Грам+
 - В т.ч. в отношении полирезистентных микроорганизмов (K.pneu & E.coli ESBL+, Carb+; P.aer Carb+; MRSA; VRSA, E.faecium)
 - Эффект проявляется в течение первых суток, достигая максимума через 48 час
 - Эффект достоверно более выражен по сравнению с препаратами, содержащими только IgG
- Уменьшение транслокации бактерий из тканей в системный кровоток
- **Отсрочка в назначении пентаглобина после развития ПОН – фактор риска неудовлетворительного прогноза**

Stehr S, et al. Shock 2008;29(2):167-72

Lissner R, et al. Eur J Surg 1999;Suppl (584):17-25

Lachman R, et al. Exp Lung Res 2004;30:251-60

Berlot G, et al. J Crit Care 2012;27:167-71

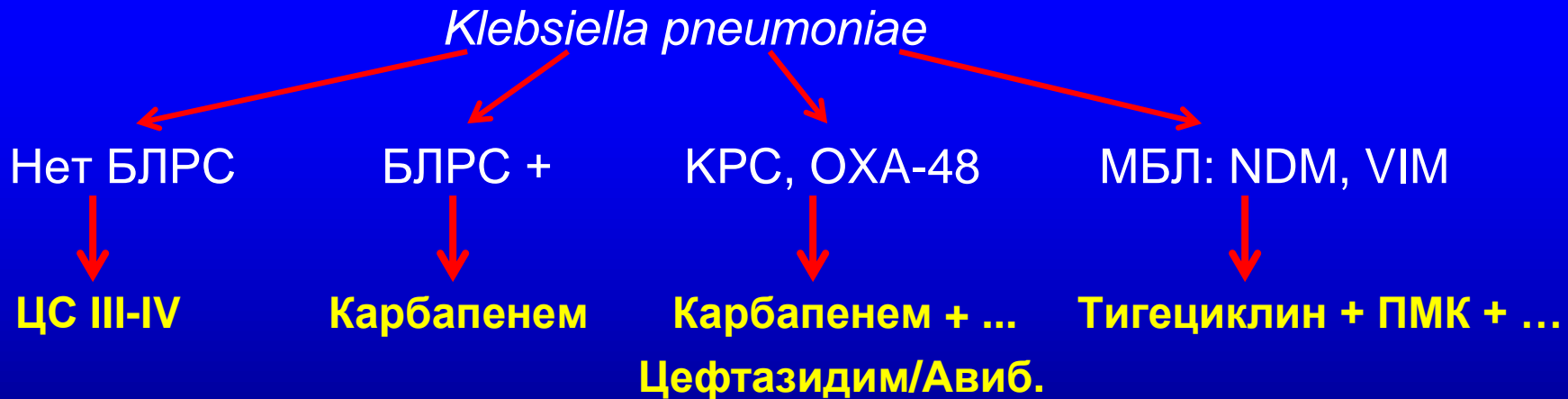
Rossmann F. Infection 2015;43:169-75

Hoffman J. Shock 2008;29(1):133-9

Shankar-Hari M. Crit Care 2012;16:206

Повышение вероятности выздоровления пациента в ОРИТ при тяжелом сепсисе

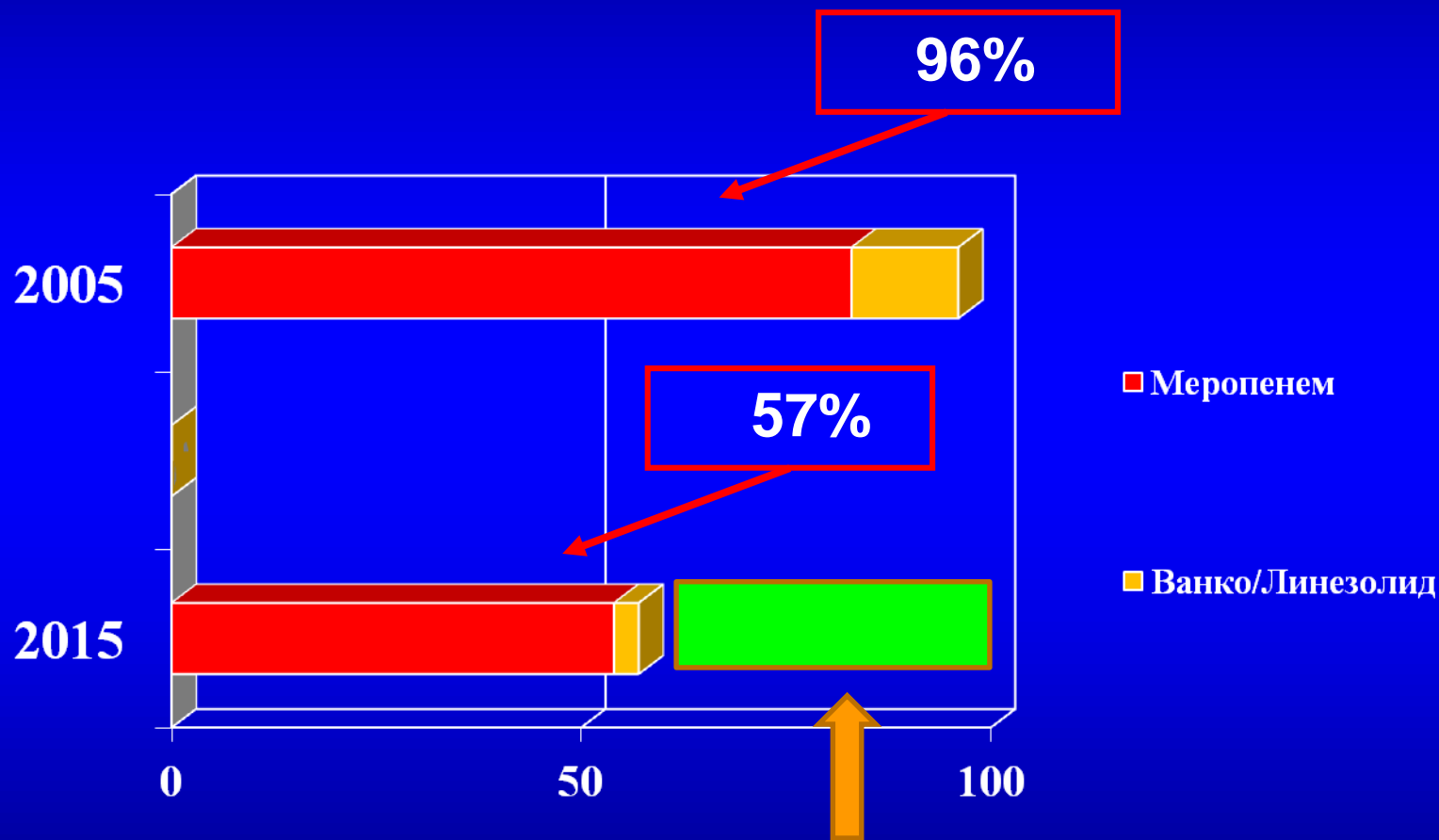
- Раннее назначение адекватной АБТ – в течение первых суток
 - Карбапенем + анти-MRSA ?
 - Тигециклин + полимиксин ?
 - ?
- Повысится ли вероятность достижения эффекта, если информация о возбудителе будет доступна в течение первых 2-3 часов?



Важно знать и возбудителя, и механизм резистентности !



Вероятность достижения адекватной эмпирической терапии 1-й линии карбапенемами тяжелого сепсиса в ОРИТ в 2005 г. (АСЭТ) и в 2015 г. (прогноз)



Что добавить ?

Ретроспективный анализ результатов лечения инфекций, вызванных *K.pneumoniae* – КРС и/или VIM

[Daikos, AAC 2014;58(4):2322-8]

- 205 пациентов; 28-дневная летальность: 40%
- Целенаправленная терапия
 - Моно: 44,4%
 - Комб: 27,2% P=0,018
- Монотерапия – летальность (%)
 - Тигециклин 40,4
 - Колистин 54,5
 - Карбапенем 58,0
- Комбинированная терапия – летальность (%)
 - Карбапенем + Тигециклин + АГ или Колистин 0
 - Тигециклин + Колистин + АГ 27,3
 - Тигециклин + Колистин 23,8

Рекомендация

**Выделение карбапенем-резистентных
энтеробактерий или ацинетобактерий –
показание для комбинированной АБТ !**

Как повысить вероятность адекватной терапии против Carb-R энтеробактерий?

Микробиологам:

- При оценке чувствительности использовать критерии EUCAST
- Фенотипическая и молекулярная детекция карбапенемаз
- Дифференцировка металло КБ и сериновых КБ
- Количественное определение чувствительности – МПК (Е-тест)

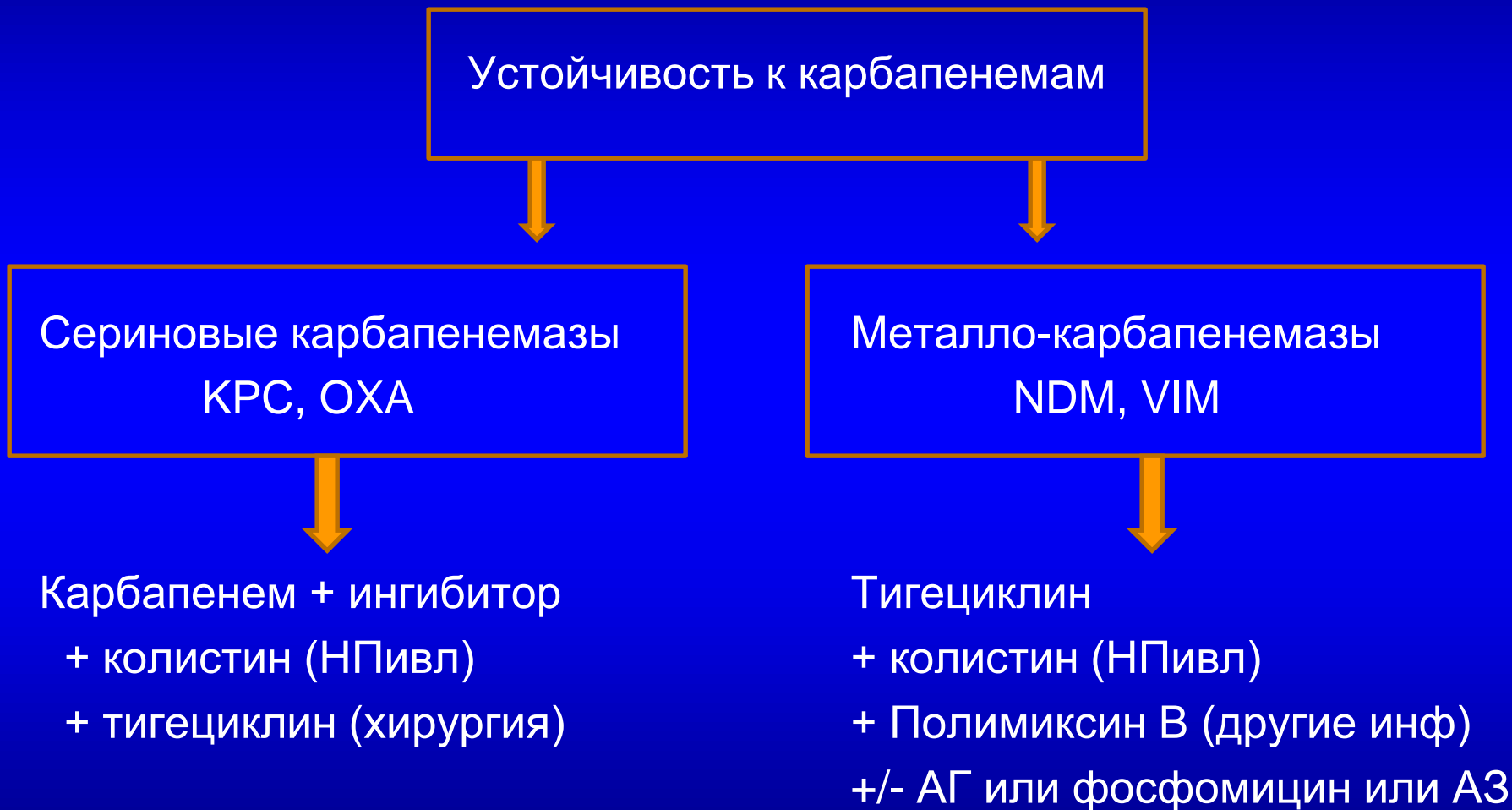
Клиницистам

- Комбинированная АБТ
- Максимальные дозы
- Фармакодинамическая оптимизация дозирования АБП

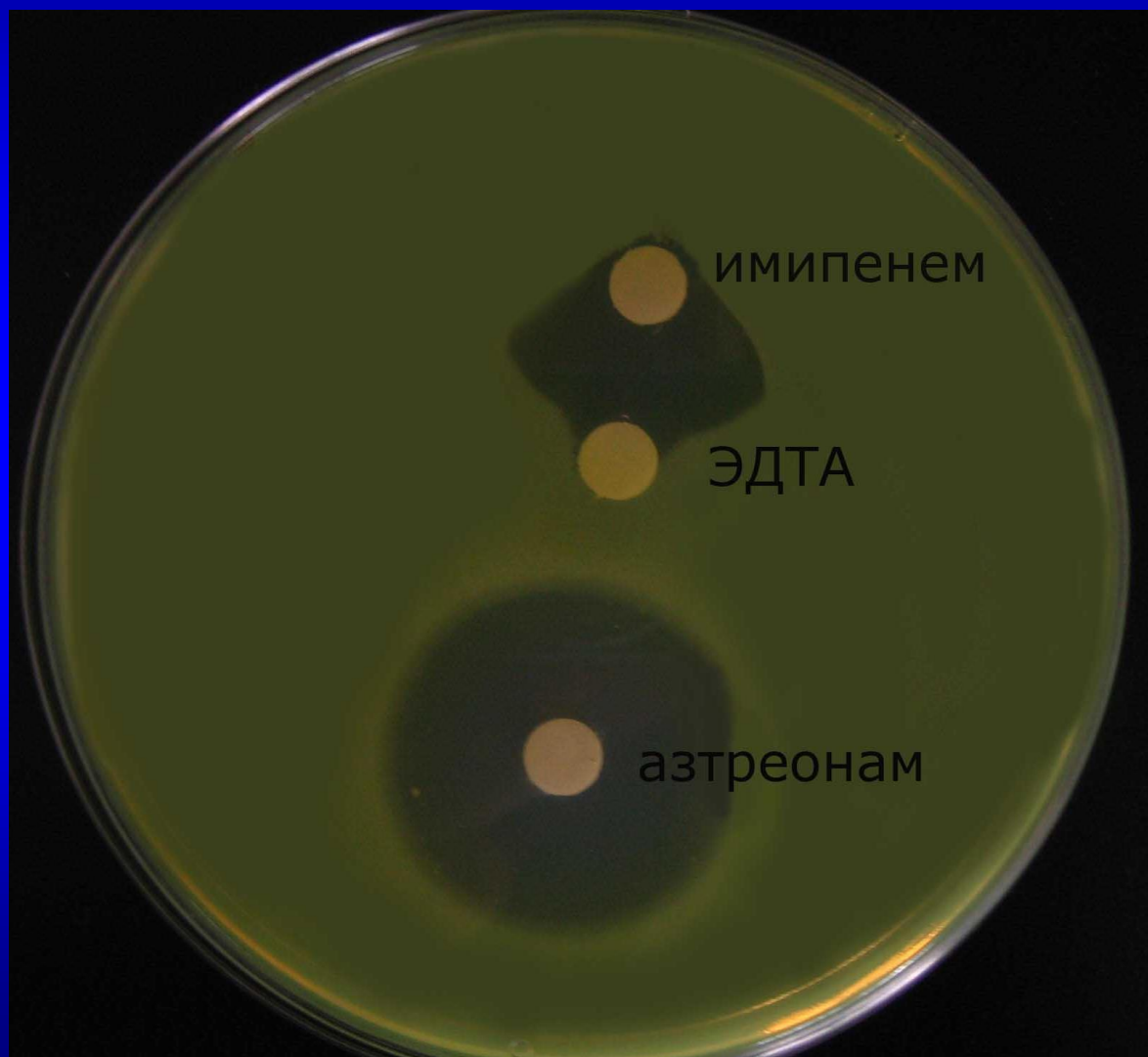
Косвенные признаки карбапенемазы ОХА-48

Амоксициллин/клавуланат	R	
Цефотаксим	R	
Цефтриаксон	R	
Цефтазидим	R	
Цефепим	R	
Цефепим + клавуланат	S-R	
Эртапенем	R	} Признак!
Имипенем	S	
Меропенем	S	
Амикацин	R-s	
Гентамицин	R-s	
Ципрофлоксацин	R	
Тигециклин	S	
Полимиксин В	S	

Возможности эмпирической АБП



Детекция металло-бета-лактамаз в тесте с ЭДТА



Карбапенемы против карбапенемаз

КРС

<u>МПК, мкг/мл</u>	<u>% неуспеха</u>
1,0	29,4
2,0	25,0
4,0	28,6
8,0	33,3
>8	75,0

КРС или VIM –

имипенем + другой АБП

<u>МПК, мкг/мл</u>	<u>Летальность, %</u>
≤ 8 мкг/мл	19,3%
> 8 мкг/мл	35,5%

Клинические рекомендации по нозокомиальной пневмонии, новая версия, апрель 2016 г.

АБТ в случае карбапенемрезистентных возбудителей

Микроорганизм	Схемы терапии
<p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Acinetobacter</i> spp.</p>	<p>При МПК меропенема или дорипенема ≤ 8.0 мкг/мл</p> <p>Максимальные дозы меропенема¹ или дорипенема¹ (продленная инфузия) + полимиксины или тигециклин в зависимости от чувствительности возбудителя;</p> <p>Цефтазидим/авибактам²</p>
	<p>При МПК меропенема > 8.0 мкг/мл</p> <p>Полимиксины + тигециклин +/- аминогликозиды +/- фосфомицин;</p> <p>Эртапенем + меропенем;</p> <p>Цефтазидим/авибактам²</p>
	<p>При отсутствии данных о значениях МПК меропенема</p> <p>Различные комбинации 3-х или 4-х антибиотиков:</p> <p>Карбапенем¹; тигециклин; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид</p>

Стафилококковые инфекции (длительность АБТ при бактериемии 21-28 дней)

Staphylococcus aureus

Чувств. к оксациллину

MSSA



Оксациллин

Цефазолин

Клиндамицин

Левифлоксацин

Эффективность м.б.ниже:

Цеф III пок., ванкомицин,

Ципрофлоксацин, АМО/КК

Устойч. к оксациллину

MRSA



Ванкомицин

Линезолид

Цефтаролин

Даптомицин

Тигециклин

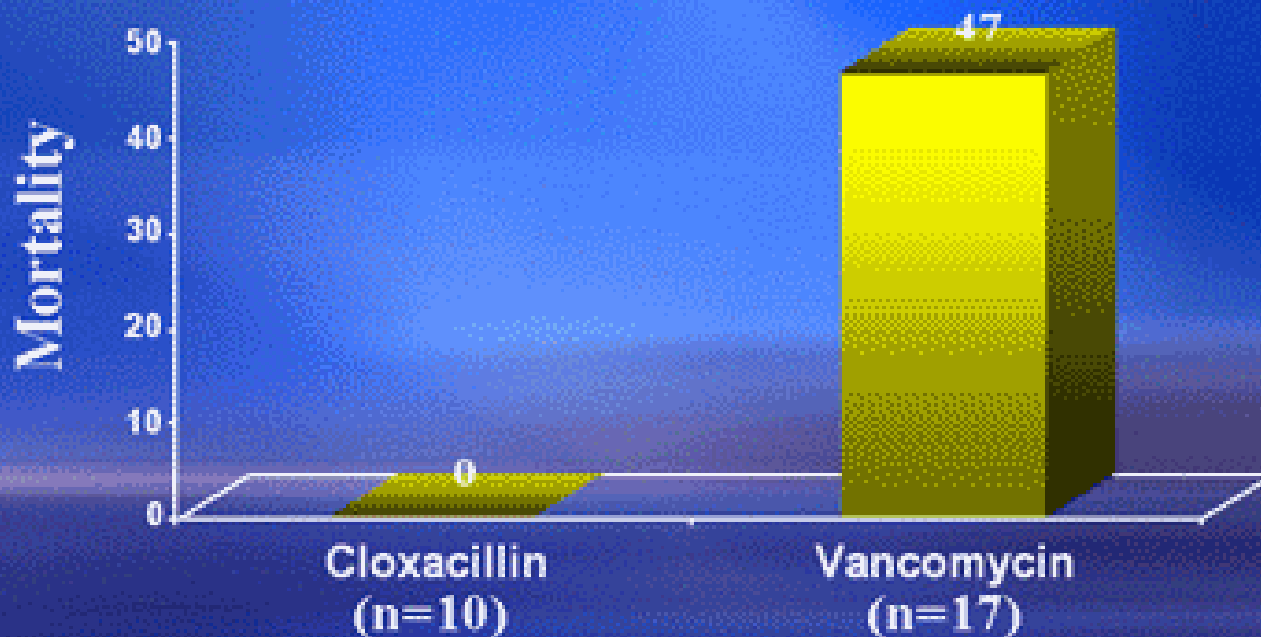
Терапия MSSA бактериемии («S» оксациллин = «S» все бета-лактамы)

Антибиотик	OR смерти (95% ДИ)	P
Оксациллин/Цефазолин	Референсный	
Цефуроксим	1,98 (0,98-4,01)	0,058
Цефтриаксон/Цефотаксим	2,24 (1,23-4,08)	0,008
Бета-лактамы + ингибитор	2,68 (1,23-5,85)	0,013

Paul M., et al., CMI, 2010

При стафилококковых инфекциях ванкомицин – субоптимальный препарат

Ванкомицин при лечении стафилококковой (MSSA) пневмонии с бактериемией



Gonzalez, *Clin Infect Dis*, 1999

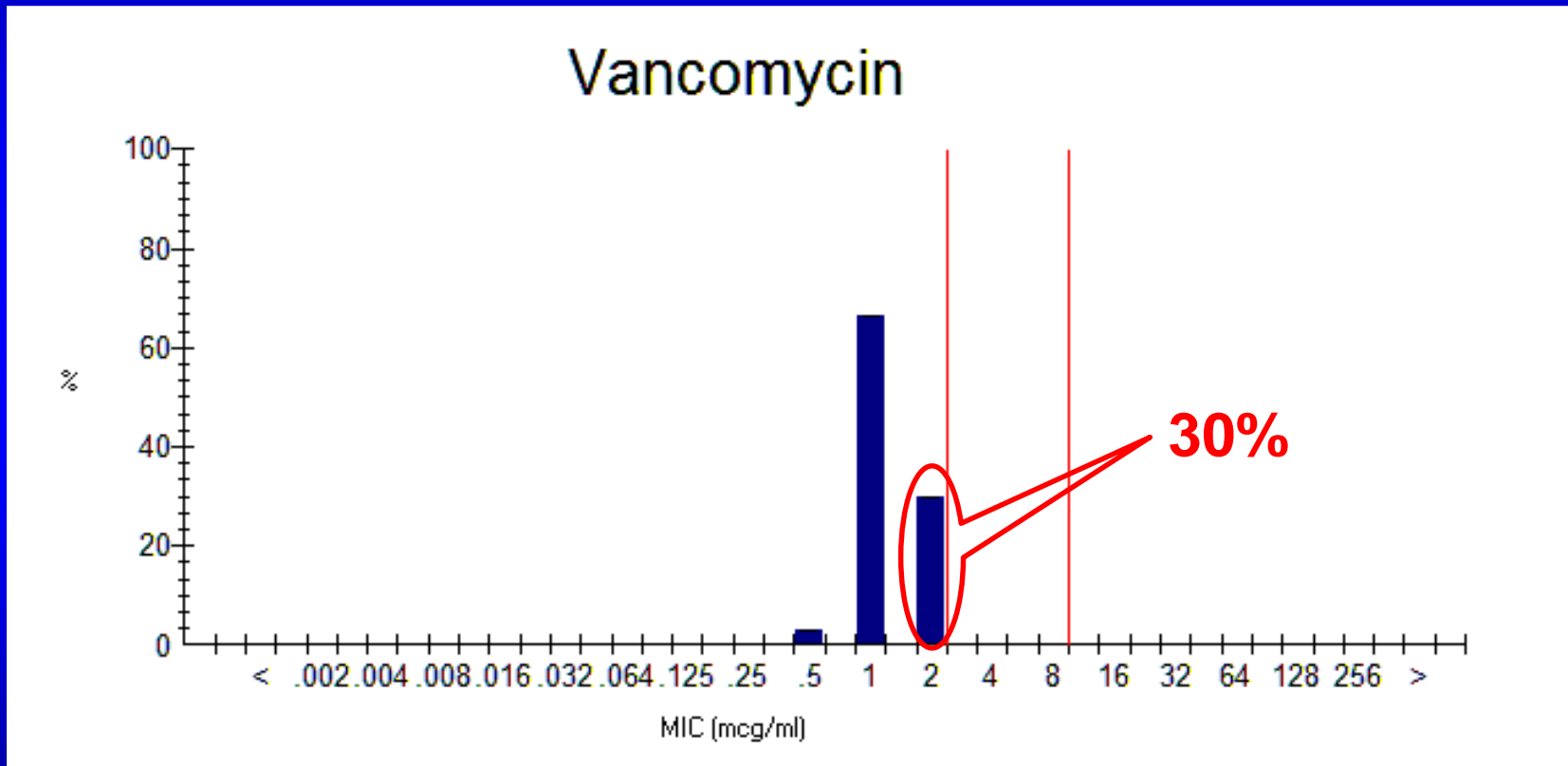
Факторы риска летальности при MRSA бактериемии при различных МПК ванкомицина

Ванкомицин	OR (95% ДИ)	P
МПК 1 мкг/мл	1	
МПК 1,5 мкг/мл	2,86 (0,8-9,3)	<0,0001
МПК 2 мкг/мл*	6,39 (1,6-24,3)	0,0003
Неадекватная АБТ	3,6 (1,2-10,9)	
Септический шок	7,3 (4,1-13,3)	<0,0001

* Чувствительные штаммы; R > 2 мкг/мл

Ванкомицином можно вылечить MRSA инфекции с МПК \leq 1 мкг/мл

Распределение МПК ванкомицина в отношении MRSA (n=350) в России



Сидоренко С.В., 2013

Позиционирование анти-Грам(+) антибиотиков

- **Ванкомицин**

- Ангиогенные MRSA инфекции с МПК ≤ 1 мкг/мл
- Неосложненные MRSA инфекции КиМТ и ИМВП
- Внутрь – *C.difficile* диарея и колит

- **Линезолид**

- «Тканевые» MRSA инфекции – НПивл, некротические КиМТ
- MRSA инфекции при ОПН и ХПН
- MRSA инфекции ЦНС
- VRE


- **Даптомицин**

- Ангиогенные MRSA инфекции с МПК ванко > 1 мкг/мл
- ИЭ, вызванный MRSA & MRSE
- MRSA инфекции, ассоциируемые с имплантатами

- **Цефтаролин**

- Инфекции КиМТ с бактериемией/сепсисом, в т.ч. С МПК Ванко > 1
- Оптимальная ФК/ФД у пациентов в ОРИТ и с тяжелым сепсисом
- Тяжелая внебольничная пневмония (особенно *S.pneu* MDR, *S.aureus*)

Особенности антибиотиков

- Мишень действия – микроорганизм
 - Избирательность действия на прокариотическую клетку
 - Снижение антимикробной активности  снижение клинической эффективности со временем
-
- Приобретение генов устойчивости
 - Увеличение значений МПК₉₀

$$\text{Эффект (киллинг)} \approx \frac{\text{концентрация АБП}}{\text{МПК}}$$

**Знаем ли мы
правильные дозы антибиотиков
?**

Рекомендованные и эффективные дозы антибиотиков

Антибиотик	Доза (сут) по инструкции	Доза на основании ФД и/или клиники
Оксациллин <i>S.aureus</i> сепсис	4-6 г	8-12 г
Ампициллин <i>E.faecalis</i> сепсис	4-6 г	8-12 г
Амоксициллин – <i>S.pneu</i>	1,5-2 г	3-4 г
Гентамицин	3 мг/кг	5-7 мг/кг
Ципрофлоксацин <i>P.aeruginosa</i> НП	400-800 мг	2000-3000 мг
Ванкомицин	2 г	3-4,5 г
Даптомицин	4-6 мг/кг	8-12 мг/кг
Тигециклин	100 мг	200 мг

Дозирование антибиотиков: особые категории пациентов

- Дети
 - Почечная недостаточность
 - Печеночная недостаточность
 - Ожирение или дефицит массы тела
 - Лечение гемодиализом
-
- ОРИТ
 - Тяжелый сепсис
 - Гипоальбуминемия
 - ЗПТ (продленная вено-венозная гемофильтрация)

Изменение ФК антибиотиков при тяжелом сепсисе

Патофизиологические изменения

Увеличение
сердечного выброса

Синдром «капиллярной
утечки»;
Гипоальбуминемия

Нарушение функции
экскреторных органов
(почки, печень)

Увеличение Cl

Увеличение V_d

Уменьшение Cl

Низкие концентрации
в плазме

Высокие концентрации
в плазме

Снижение эффекта

Токсичность

The DALI Study

PK Parameters – Meropenem (n=89)

Pharmacokinetic Parameter	Value	Healthy volunteer data #
Elimination rate constant (h ⁻¹)	0.22 (0.10)	0.95
C _{min} (mg/L)	5.68 (2.03 – 14.10)	na
AUC ₀₋₂₄ (mg/h/L)	504 (207 – 939)	201 - 219
Volume of distribution (L)	38.89 (18.82 – 89.32)	12.5 – 20.7
Clearance (L/hr)	6.5 (3.9 – 15.4)	11.3 – 19.7
Half-life (h)	3.1 (2.3 – 4.6)	1

*Data presented as mean (standard deviation) or median (IQR)

Clin Infect Dis 1997; 24(Suppl 2):S249-55

The DALI Study

Discussion – PK and PK/PD

- Vd – commonly 2 x healthy volunteers
- CL – highly variable – in >25% of patients is double that seen in healthy volunteers
- Beta-lactams
 - 20% of patients don't achieve 50% $fT_{>MIC}$
 - 50% don't achieve 50% $fT_{>4xMIC}$
- Vancomycin
 - 55% of patients don't achieve AUC/MIC 400

Тяжелый сепсис: эндотелиальная дисфункция – синдром капиллярной утечки

Дозу каких антибиотиков следует увеличить?

Пенициллины
Цефалоспорины
Карбапенемы
Аминогликозиды
Ванкомицин

Низкий объем
распределения –
увеличение дозы

Линезолид
Тигециклин
Фторхинолоны
Макролиды

Высокий объем
распределения –
обычные дозы

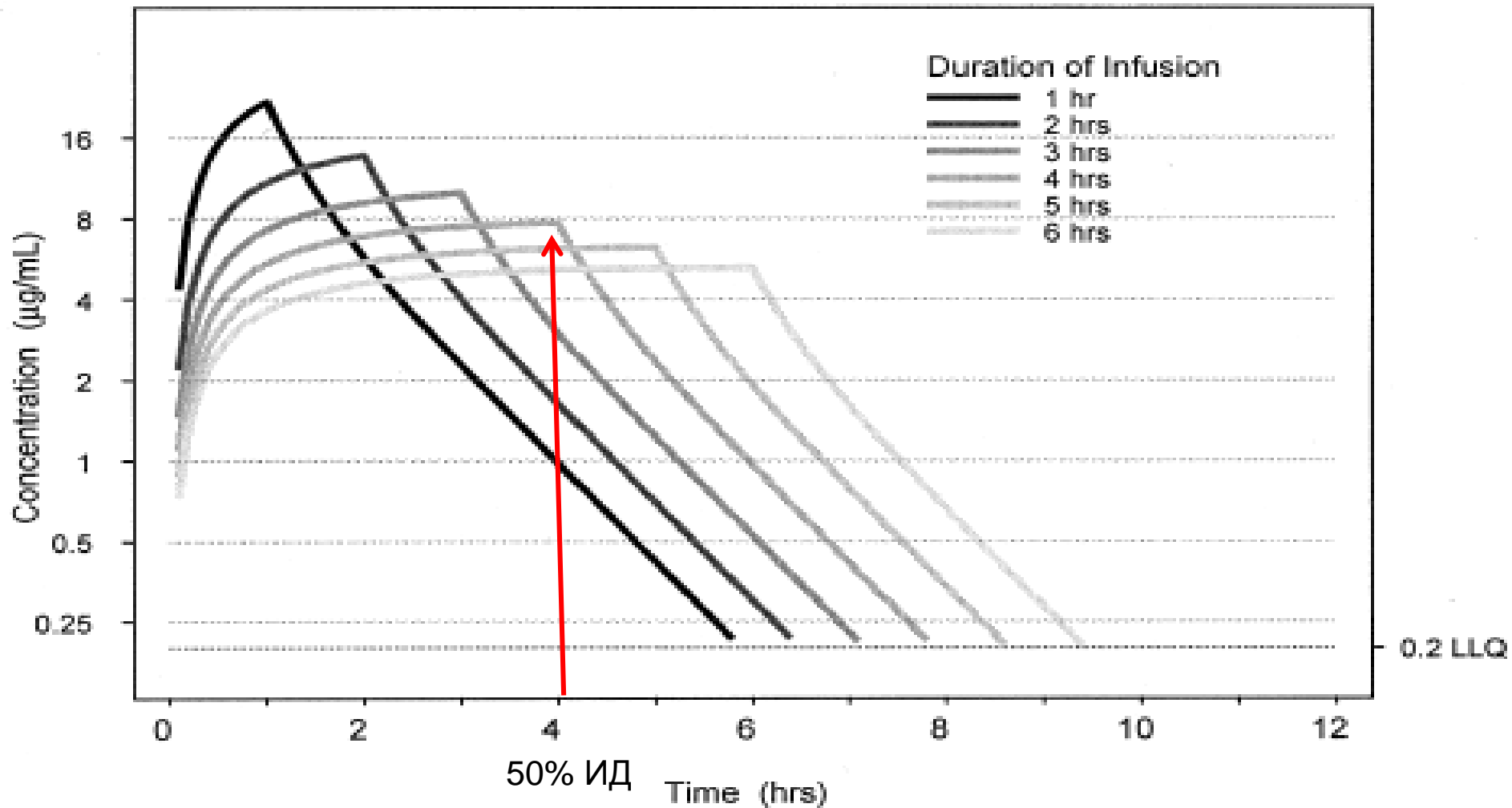
Знание фармакодинамики – оптимизация применения антибиотиков

- Бета-лактамы – время зависимые антибиотики
 - Предиктор эффекта: $[T > \text{МПК}] \geq 50\%$ интервала дозирования

Увеличение соотношения $T_f > \text{МПК}$

- Сокращение промежутков между введениями
- Увеличение продолжительности инфузии

Фармакодинамическое моделирование дорипенема 500 мг



Оптимизация применения карбапенемов в случае малочувствительных возбудителей

- Меропенем 3-час инфузия
 - 1 г с интервалом 6 час или 2 г с интервалом 8 час
- Дорипенем 4-час инфузия
 - 1 г с интервалом 8 час
- NB! Целесообразна нагрузочная доза 1 г (болюс)

Оптимизация дозирования антибиотиков у тяжелых пациентов

- Назначать максимально рекомендуемую дозу АБП
 - Увеличение дозы при клиренсе креатинина > 120 мл/мин
- Увеличить C_{max} концентрационно-зависимых антибиотиков – аминогликозидов, фторхинолонов, ванкомицина
- Увеличить кратность введения бета-лактамов или использовать продленные инфузии
- + Дополнительное увеличение дозы при тяжелом сепсисе из-за увеличения объема распределения
- + Учитывать увеличение клиренса АБП при проведении ЗПТ

Алгоритм принятия решений в АМТ

Пациент в стационаре с ССВР

Оценка обоснованности АБТ

ДА

Принцип «минимальной»
достаточности

Принцип максимальной или
де-эскалационной терапии

Учетные факторы принятия тактического решения:

1. Высокий риск «быстрой смерти» от инфекции
 - a. Тяжесть пациента (APACHE II, ко-морбидность)
 - b. Тяжесть инфекции (сепсис, ПОН, септический шок; SOFA)
2. Риск полирезистентных возбудителей
3. Внебольничная или нозокомиальная инфекция

Российское общество хирургов

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

www.antimicrob.net

МОСКВА-2012

Содержание

Введение	9
Раздел 1. Современные проблемы инфекций в стационаре и распространения антибиотикорезистентности. Особенности РФ	10
Раздел 2. Цель и задачи Практических рекомендаций	19
Раздел 3. Организационные вопросы осуществления проекта и административная поддержка	21
Раздел 4. Стратегические вопросы рационализации использования антимикробных препаратов в стационарах	23
Раздел 5. Организация отдела антимикробной терапии / клинической фармакологии	30
Раздел 6. Больничный формуляр антимикробных средств и рекомендации по терапии	33
Раздел 7. Контроль нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности	37
Раздел 8. Тактические вопросы рационального применения АМП	44
Раздел 9. Антибиотикопрофилактика нозокомиальных инфекций	55
Раздел 10. Оптимизация работы микробиологической лаборатории по диагностике и лечению инфекций	66
Раздел 11. Применение АМП у беременных	85
Приложения	93