

**INTEGRATED SYMPOSIUM**  
**ECCMID/11 April 2010**  
**ANTIMICROBIAL RESISTANCE**  
**Rising to the challenge**  
*Exploring new territories to fight microbial resistance*

**SPECIAL  
ISSUE**

**→ МЕХАНІЗМИ**

Актуальні механізми резистентності: Поточний статус та можливі ризики.

**→ МЕРЕЖА**

Мережі епід-моніторингу: Створення ефективних схем сьогодні для протидії резистентності завтра.

**→ КОРЕКЦІЯ**

Роль прокальцитоніну у корекції антибіотикотерапії при лікуванні респіраторних інфекцій.

**→ РЕЦЕПТ**

Індивідуальні фактори, що впливають на призначення антибіотиків.

**ВІД РЕДАКТОРА**

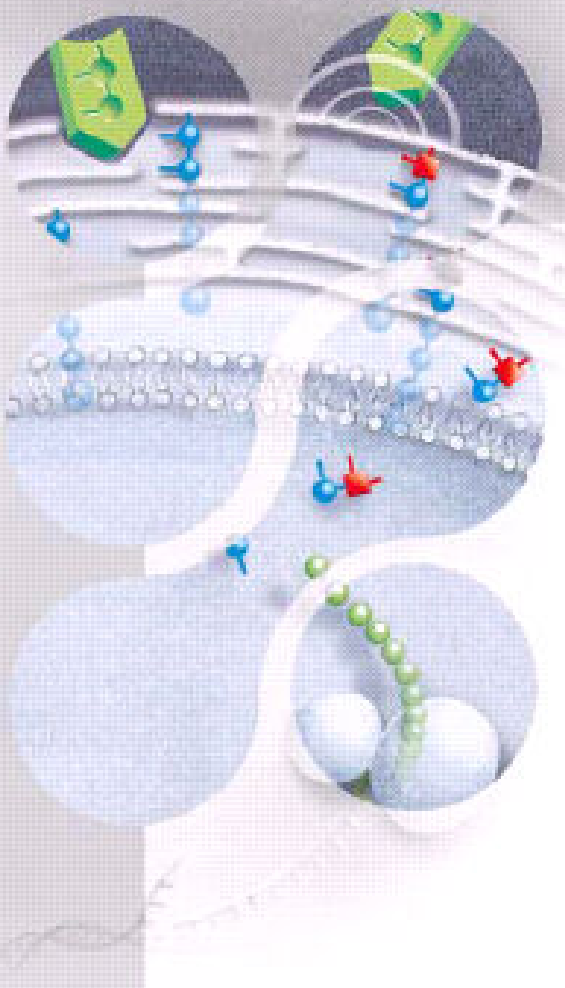
**Професор Патріс Нордманн**  
Директор НДЛ INSEPM 914  
Університетська Лікарня «Бісетр»  
Франція



Стрімкий розвиток резистентності до антибактерійних препаратів (АБП) у лікарнях та поза їх межами створює реальну загрозу нашим можливостям протидіяти інфекціям. Розвиток мульти-резистентності, що вже сьогодні тримає терапевтичні зусилля у глухому куті, стає особливо небезпечним щодо грам-негативних паличок, про що свідчить все більш обмежений перелік ефективних і нових анти-грам-негативних засобів.

Ідентифікація нових форм мульти-резистентності є критичною передумовою припинення їх подальшого поширення в умовах лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ). Після виявлення та реєстрації таких випадків окремими клінічними лабораторіями, мережі епідеміологічного контролю допоможуть визначити їх розповсюдження та запобігти їх поширенню. Роль таких мереж невпинно зростає, оскільки місцевим закладам охорони здоров'я потрібна все більш точна інформація щодо масштабів поширення резистентності. Крім того, органам влади, що займаються питаннями охорони здоров'я, все частіше доводиться здійснювати оцінку масштабів розповсюдження резистентності на місцевому та національному рівні. Ці показники можуть суттєво відрізнятися у різних країнах, навіть сусідніх.

Розумне управління використанням АБП на індивідуальному рівні дозволить уповільнити розвиток резистентності там, де це можливо. Майбутнє – за індивідуальною адаптацією призначення АБП на основі фармакодинаміки, фармакогенетики тощо. Одним з ключових елементів для зменшення використання АБП є вчасне виявлення бактерійних і вірусних інфекцій на початкових стадіях розвитку. Показано, що певні біохімічні показники, що безпосередньо не стосуються антибіотикограми, відіграють важливу роль у рамках корекції лікування інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів. Зокрема, вони корисні при виборі найбільш оптимальної тривалості курсу антибіотиків і зменшенні кількості побічних ефектів. Крім того, раціональне використання АБП допоможе суттєво заощадити кошти.



## МЕХАНІЗМИ

# Актуальні механізми резистентності: Поточний статус та можливі ризики

### Доктор Дейвід Лівермор

Директор референсної лабораторії з контролю за резистентністю (AMRL),  
Агенство Охорони Здоров'я,  
Лондон, Великобританія.



Протягом останніх років ми стали свідками суттєвих змін природи механізмів резистентності та їх розповсюдження. Серед основних змін слід назвати:

- (i) збільшення, а у деяких країнах, подальше зменшення метицилін-резистентних форм стафілококів (MRSA);
- (ii) збільшення резистентності ентеробактерій до хінолонів та цефалоспоринів у, зокрема *E.coli* та *Klebsiella spp.*, причому домінуючим джерелом стійкості до цефалоспоринів все частіше стають бета-лактамази розширеного спектру (ESBL) типу CTX-M;
- (iii) розповсюдження *A. baumannii* з карбапенемазами типу OXA;
- (iv) «втрата» антибіотичної активності фторхінолонів до збудника гонореї; показник цієї резистентності у Китаї сягнув 90%.

Зміни у схемах використання антибіотиків, обумовлені даними проблемами, сьогодні справляють власний селекційний тиск, що в свою чергу сприяє появі стійких форм бактерій. **Найбільший виклик для госпітальної медицини – набуття ентеробактеріями властивості синтезувати карбапенемази**, включаючи метало-типи IMP, VIM, та NDM типу, фермент KPC класу A та фермент OXA-48 класу D. Сьогодні бактерії роду *Enterobacteriaceae* з названими ферментами активно поширюються в різних частинах світу: NDM – в Індії, OXA-48 – у Туреччині, VIM – у Греції, а KPC – у США. З огляду на міграцію та медичний туризм стабільність цього розповсюдження передбачити вкрай важко. Взагалі, ферменти IMP, VIM та NDM здатні розповсюджуватися за допомогою плазмід, тоді як поява ізолятів *K.pneumonia* з ферментом KPC головним чином зумовлена поширенням клону ST258. «Втрата» такої зброї проти ентеробактерій, якою є карбапенемази, була б катастрофою для системи охорони здоров'я, з огляду на дефіцит альтернативних засобів лікування інфекцій, спричинених грам-негативними бактеріями.

Значно більшої уваги, ніж приділено зараз, заслуговує **зниження активності цефалоспоринів до гонококової інфекції**. Завдяки молекулярним змінам структури пеніцилін-зв'язуючого білка, поринів і інших білків, що забезпечують еффлокс, все частіше можна зустріти ізоляти *N.gonorrhoeae* із мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК) до цефиксиму та цефтриаксону 0,12-0,5 мг/л, що фактично є межею ефективності існуючих АБП, і кількість альтернативних схем терапії у даному випадку також вкрай обмежена.

**Подальші ризики виникнення резистентності передбачити важко**, однак, потенційно вони включають у себе набуту резистентність до нових анти-грам-позитивних речовин. Також слід відзначити, що багато стрептоміцетів ґрунту можуть розлагати даптоміцин. Було показано, що ці мікроорганізми є джерелами декількох генів резистентності, які здатні поширюватися у вигляді мобільних генетичних елементів і включатись до складу клінічних патогенів. Проте кажуть: «Передбачити дуже важко, особливо, коли йдеться про майбутнє», і дійсно зараз впевнено можна говорити лише про те, що **ні розвиток резистентності, ні пов'язані з нею сюрпризи ще не закінчилися.**



## МЕРЕЖА

# Мережі епідеміологічного моніторингу: Створення ефективних мереж сьогодні для протидії резистентності завтра

**Професор Хайо Грюндманн**

Національний Інститут Охорони Здоров'я та Захисту Довкілля, Університетський Медичний Центр, Гронінген, Нідерланди



У 1963 році Александр Лангмюір визначив термін **моніторинг**, як «систематичний збір, консолідацію, аналіз і розповсюдження» клінічної інформації для потреб охорони здоров'я. Якщо вжити цю термінологію до явища антимікробної резистентності (АМР) – говоримо про використання зібраної інформації для оптимізації схем лікування, профілактики та інфекційного контролю на локальному, регіональному та глобальному рівнях. Майбутні системи моніторингу допомогатимуть розділити проблему для її подальшого розгляду на трьох різних рівнях: **популяція, пацієнт, патоген**. Я називаю такий поділ «**Підходом трьох П**» (3P-approach). Він звичайно дає можливість відслідковувати організаційні та професійні помилки, що мали місце в охороні здоров'я, клінічній медицині та біології. Однак більш важливо, що підхід 3P при застосовуванні для моніторингу АМР здатний краще описати основні фактори еволюції резистентності, зменшуючи одночасно складність і тому забезпечуючи інтуїтивну основу для поетапного втручання на всіх рівнях.



**Моніторинг на рівні популяції** призначений для визначення рівня стійкості до АБП на національному та міжнародному рівні, не лише розглядаючи АМР у контексті проблем охорони здоров'я, а також визначаючи популяційні фактори, що спричиняють виникнення АМР. Інформація, зібрана на цьому рівні, дозволить громадськості краще усвідомити, що ми обмежені у виборі ефективних АБП проти стійких форм мікроорганізмів, і власне ефективність АБП обмежена та не поновлюється. Це в свою чергу дозволить підтримати зміни політичного характеру та нарешті змінити критерії вибору споживачів, а також стимулювати інвесторів вкладати кошти у розробку нових лікарських препаратів. **Сьогоднішні можливості мереж моніторингу АМР вже готові для майбутніх викликів** і вже здатні задовольнити більшість критеріїв процедур отримання надійних даних щодо наявності АМР і вживання АБП. Однак такі досконалі системи моніторингу можуть існувати лише в умовах розвинених країн, тоді як це неможливо у країнах із середнім або низьким прибутком, де, власне, і з'являються часто нові форми резистентності. В Європі функціонуючі мережі епідеміологічного моніторингу фінансуються громадськістю, локалізовані у ЛПЗ, надають репрезентативну картину щодо усього континенту, а також всебічні дані щодо споживання АБП та чутливості клінічно-та епідеміологічно-значущих патогенів. Ці системи нагляду підтримуються федерально та звичайно обмежуються кордонами країн. Така модель «мережі мереж», прикладами якої в Європі є EARSS (Європейська Система Моніторингу за Антимікробною Резистентністю) та ESAC (Проект ECDC зі Спостереження за Споживанням Антибіотиків у Європі), є більш життєздатною, ніж приватні ініціативи, оскільки передбачає делегування відповідальності та прав власності на національний професійний рівень, що безумовно є життєво важливим при високому рівні відповідальності та кваліфікації. Водночас, системи нагляду є високоефективними, оскільки вони використовують найсучасніші інформаційні технології, інтерактивні веб-сайти та системи пошуку, а також стандартні протоколи та регулярну зовнішню оцінку якості, що гарантує достовірність одержаних даних.



**Нагляд на рівні пацієнта** є найбільш домінуючим аргументом щодо безпеки пацієнтів, оскільки тут лікування базується на місцевій епідеміології. На цьому рівні саме пацієнт являє собою одиницю інтересу; співставлення даних, що базуються на окремих клінічних випадках, формує підстави для прийняття рішення щодо емпіричної терапії та вірного використання антибіотиків. Очевидно, для того, щоб дані були прийнятними для терапевтичних рішень, вони мають бути одержані на місцевому рівні (у лікарнях), вчасно, на регулярній основі та на підставі синдромів. Для того, щоб у повній мірі використати потенціал таких підходів щодо моніторингу, **дані, зібрані на місцевому рівні, повинні включати у себе ізоляти з усіх зразків і місць, а також повний діапазон результатів чутливості до основних АБП**, які використовуються у лікарнях і за їх межами. Управління місцевими даними легко здійснювати за допомогою сучасних технологій ЛІС (Лабораторних Інформаційних Систем) та навіть з'єднувати у режимі реального часу на національному рівні валідовані результати досліджень із особливостями збору даних конкретними лабораторіями. Зворотній зв'язок може бути організований через індивідуальний захищений паролем інтернет-доступ. Ці дані формують основу для прийняття адаптованих до реальних потреб терапевтичних рішень, а також для створення доречних з огляду на місцеві умови норм, важливих для раціонального використання АБП.



**Нагляд на рівні патогену** передбачає використання генетичної інформації про мікроорганізми з метою картування та відслідковування географічних та еволюційних траєкторій їх розповсюдження. Це робиться для виявлення природних резервуарів і встановлення джерел походження вірулентності, здатності до її передачі, резистентності та надмірних скопичень певних патогенів. Дані, одержані на цьому рівні, допоможуть виявляти взаємозв'язки між появою резистентності у різних екологічних нішах (наприклад, у людини, тварин, або у навколишньому середовищі) та її розповсюдженням серед хазяїв та через взаємодії між носіями. Важливо, що дана інформація може безпосередньо впливати на заходи інфекційного контролю у стаціонарах і серед місцевого населення. Даний підхід використовується, головним чином, при дослідженні патогенних мікроорганізмів, що дають початок клонам, які мають особливо важливе значення для охорони здоров'я за рахунок їх вірулентності, здатності до передачі, та/або резистентності до антибіотиків. **Ці системи потребують**

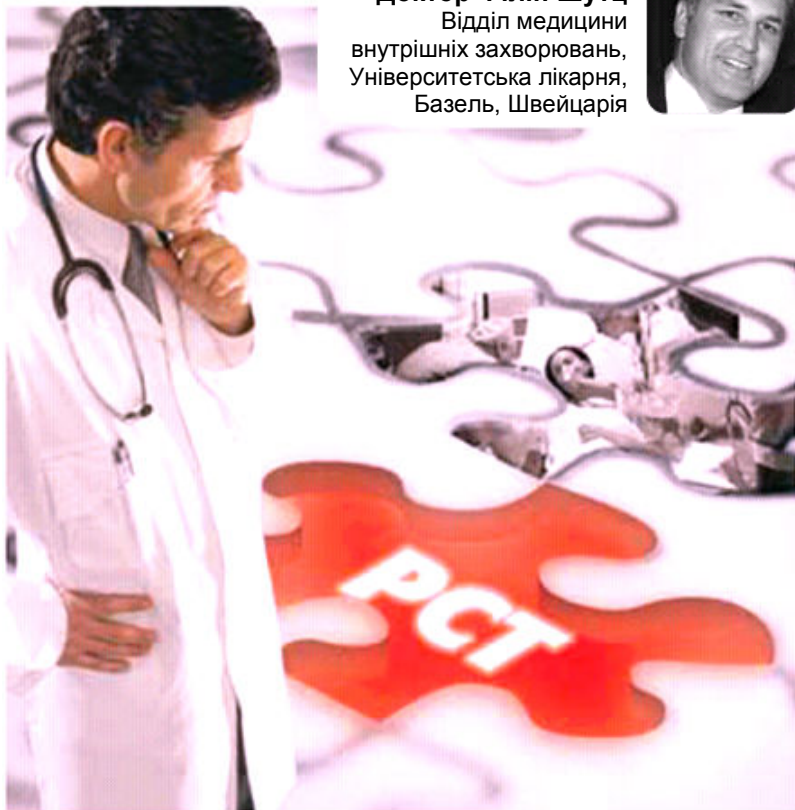
**впровадження надійних, доступних і достатньо селективних методів типування** та забезпечують значимі з біологічної точки зору дані, незалежні від платформи та однозначні. Крім того, кожний учасник такої мережі має слідувати стандартним методам, а також постійно демонструвати необхідний рівень кваліфікації, оцінка якого здійснюється регулярно. За умови залучення лікарень, які обслуговують достатньо велику кількість населення, та розповсюдження, що відповідає географічно-демографічній структурі країни, одержані дані надаватимуть важливу інформацію щодо географічного поширення, появи кластерів і імпорту клінічно-значущих клонів. З цією метою необхідно забезпечити вільний доступ до баз даних для всіх важливих учасників проекту, тоді як бази даних повинні містити в собі інформацію по відповідних географічних регіонах, подібно до SRL-карт (карти розповсюдження популяцій *S.aureus* в Європі), нещодавно розроблених автором цієї статті та його співробітниками.



## КОРЕКЦІЯ

# Роль прокальцитоніну у корекції антибіотикотерапії при лікуванні респіраторних інфекцій

**Доктор Філіп Шутц**  
Відділ медицини  
внутрішніх захворювань,  
Університетська лікарня,  
Базель, Швейцарія



## ВСТУП

Інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) є причиною майже **10% випадків захворюваності і смертності у країнах Заходу**. Тому не дивно, що ці інфекції обумовлюють значний внесок у надмірне використання антибіотиків і високий рівень витрат на придбання АБП<sup>1</sup>. Інфекції нижніх дихальних шляхів характеризуються появою певних респіраторних симптомів, серед яких кашель з або без мокроти, задишку, хрипи та високу температуру. Ступінь серйозності інфекцій може бути різною, починаючи з типового локалізованого гострого бронхіту та закінчуючи більш серйозним загостренням хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ, COPD),

а також небезпечною для життя негоспітальною пневмонією (САР). **Клінічні ознаки та симптоми, а також традиційні лабораторні параметри є недостатньо надійними для того, щоб використовувати їх з метою розрізнення вірусних та бактеріальних ІНДШ**. Як результат, до 75% ІНДШ лікуються з допомогою антибіотиків, незважаючи на те, що їхнє походження є, головним чином, вірусним. Це, врешті-решт, призводить до розвитку бактеріальної резистентності<sup>1,2</sup>. Тому особливого значення набуває обмеження використання антибіотиків, а також забезпечення швидкої та більш точної диференціації бактерійних ІНДШ від інших захворювань.

## ПРОКАЛЬЦИТОНІН: МАРКЕР БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

**Новаторський підхід щодо оцінювання імовірності бактеріального походження ІНДШ полягає у вимірюванні концентрації прокальцитоніну (PCT) у сироватці крові**. Згідно з висновками багатьох клінічних досліджень, діагностична точність PCT названа чудовою щодо серйозних інфекцій, особливо у порівнянні з іншими маркерами запалень, наприклад, С-реактивним білком (CRP)<sup>3,4</sup>. Після інфікування концентрація PCT у плазмі швидко збільшується (протягом 3-6 годин), а якщо розвиток інфекції контролюється імунною системою за підтримки антибіотиків, то рівень PCT у плазмі швидко знижується. **Кінетика прокальцитоніну робить його гарним маркером для оцінки ефективності лікування, що є передумовою для безпечної корекції антибіотикотерапії**. Крім того, концентрація PCT корелює зі ступенем і серйозністю інфекції, що має прогностичне значення<sup>3,5</sup>.

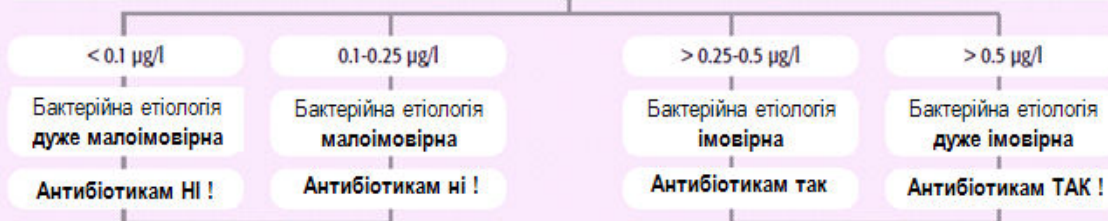
## ВИКОРИСТАННЯ ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

Оскільки рівень PCT зростає при бактеріальній інфекції та зменшується при одужуванні пацієнта, його можна використовувати як біомаркер для корекції антибіотикотерапії у кожного пацієнта. **Призначення антибіотиків на підставі порогових значень PCT було вдало впроваджено для пацієнтів із ІНДШ, у численних клінічних установах**. З цією метою було запропоновано та затверджено клінічний алгоритм (див. рисунок 1). Якщо взяти до уваги конкретні діапазони граничних значень PCT, то початок або продовження антибіотикотерапії більш або менш настійливо не рекомендований (PCT <0,1 мкг/л, або <0,25 мкг/л, відповідно), або рекомендований (PCT >0,5 мкг/л, або >0,25 мкг/л, відповідно). Якщо прийнято рішення утриматися від застосування антибіотиків, то через 6-24 годин рекомендується провести повторну клінічну оцінку на підставі повторного вимірювання рівня PCT. Якщо ж рівень PCT підвищений, і розпочато антибіотикотерапію, то рекомендовані повторні вимірювання PCT. Припинити антибіотикотерапію можна на підставі тих самих граничних значень. З метою забезпечення безпеки пацієнтів

→ РИСУНОК 1

Клінічний алгоритм корекції антибіотикотерапії при ІНДШ<sup>6</sup>

Алгоритм використання прокальцитоніну (PCT) з метою корекції антибіотикотерапії у пацієнтів із ІНДШ



**ПОВТОРИТИ ТЕСТ ЧЕРЕЗ 6-24 год.**

Призначити антибіотики, якщо:

- Респіраторна / гемодинамічна нестабільність.
- Сукупні небезпечні для життя захворювання.
- Потреба переводити до реанімації.
- **PCT < 0,1 мкг/л:** CAP з PSI=V або CURB=4 ХОЗЛ з GOLD=IV
- **PCT < 0,25 мкг/л:** CAP з PSI=IV або CURB=3 ХОЗЛ з GOLD=III
- Локальні інфекції (абсцес, емпієма).
- Пригнічений імунітет (наприклад: швидше ослаблення імунітету, ніж кортикостероїди).
- Супутня інфекція, що потребує АБП.

**ВІРНО СКОРИСТУЙТЕСЬ PCT**

Якщо антибіотикотерапію розпочато:

- Повторні тести PCT через 3, 5, 7.
- Припиніть АБП, якщо досягнуто зазначені вище порогові рівні PCT.
- Якщо початкові рівні PCT > 10 мкг/л, припиніть за умови зниження піку PCT на 80-90%.
- Якщо початкові рівні PCT не змінюються, то лікування вважати невдалим (резистентність, емпієма, гостра дихальна недостатність тощо).
- Пацієнти амбулаторій: тривалість антибіотикотерапії визначається за останнім рівнем PCT:
  - > 0,25-0,5 мкг/л: 3 дні
  - > 0,5-1,0 мкг/л: 5 днів
  - > 1,0 мкг/л: 7 днів

заздалегідь були визначені спеціальні критерії «відхилення», коли даний алгоритм можна обійти (наприклад, небезпечно для життя захворювання, або необхідність негайного переведення пацієнта до палати інтенсивної терапії). Даний алгоритм було протестовано у численних дослідженнях у відділеннях невідкладної медичної допомоги<sup>7,8</sup> та відділеннях інтенсивної терапії та у відділеннях першої допомоги<sup>9</sup>. Також нещодавно алгоритм був підтверджений у масштабному мульти-центровому дослідженні, що було проведено у Швейцарії та охопило більше 1350 пацієнтів<sup>10</sup>. Як підсумок, **корекція призначень АБП за допомогою прокальцитоніну зменшує використання антибіотиків на 40-50%** у пацієнтів із гострим бронхітом або ХОЗЛ; у пацієнтів із не госпітальною пневмонією (CAP) призначення антибіотиків зменшилось на 10%, але більш важливо, що тривалість антибіотикотерапії була зменшена на 65% при збереженні рівня виживності незалежно від ступеню захворювання. Подібно до цього, у відділеннях першої допомоги раціональне використання антибіотиків на основі вимірювання рівня прокальцитоніну (PCT) дозволило не призначати АБП у більш, ніж 75% пацієнтів із інфекціями верхніх та нижніх дихальних шляхів. Водночас, застосування антибіотиків на підставі значень PCT суттєво зменшує побічні ефекти, що спричиняються антибіотиками, зокрема, діареї та нудоти.

**ПОПЕРЕДЖЕННЯ**

Очевидно, що септичний синдром є надто гетерогенним і складним, щоб звести його до одного граничного значення будь-якого маркера. Різноманітні мікроорганізми можуть спричинити чітко виражені реакції, зокрема, зміни рівнів численних циркулюючих медіаторів і біомаркерів. Важливо, що **концентрації маркерів слід завжди оцінювати у контексті результатів ретельного клінічного та**

**мікробіологічного обстеження.** Оскільки кінетика біомаркерів являє собою окремий діагностичний і прогностичний інтерес, слід завжди проводити повторні вимірювання, – особливо, якщо було прийнято рішення не призначати хворому антибіотики, а також у пацієнтів, в лікуванні яких не спостерігається позитивна динаміка.

**ПЕРСПЕКТИВИ**

Поява бактеріальної резистентності до дії АБП наводить на думку про необхідність здійснення більш ефективних зусиль для зменшення частоти використання антибіотиків без особливої потреби, зокрема при захворюваннях небактеріального генезу. За умови використання у рамках клінічного алгоритму, **корекція призначень АБП за допомогою прокальцитоніну має величезний потенціал щодо безпечного та значного зменшення як призначень АБП, так і пов'язаних з ними побічних ефектів.**

→ ПОСИЛАННЯ

1. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* 2008; 358:716-727
2. Macfarlane J, Lewis SA, Macfarlane R, et al. Contemporary use of antibiotics in 1089 adults presenting with acute lower respiratory tract illness in general practice in the U.K.: implications for developing management guidelines. *Respir Med* 1997; 91:427-434
3. Muller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:10
4. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:977-983
5. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections - hope for hype? *Swiss Med Wkly* 2009; 139:318-326
6. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2007; 7:102
7. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363:600-607
8. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84-93
9. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168:2000-2007; discussion 2007-2008
10. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, et al. Effect of Procalcitonin-based Guidelines Compared to Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections: The Randomized-Controlled Multicenter ProHOSP Trial. *JAMA* 2009; 302:1059-1066



## ПРИЗНАЧЕННЯ

# Індивідуальні фактори, що впливають на призначення антибіотиків

Проф. Жан-Крістофер ЛЮСЕ  
Лікарня Бішо-Клод Бернар,  
UHLIN, Париж, Франція



Використання антибіотиків у лікарняних закладах обумовлюється аспектами культури та поведінки, а також клінічною ситуацією та мікробіологічними міркуваннями. Розуміння факторів, що впливають на призначення антибіотиків, є критично важливим для пояснення схем, що використовуються зараз, а також для розробки програм, призначених для зменшення недоцільного використання АБП. Дії лікаря обумовлені такими факторами, як дефіцит доступної інформації, вплив маркетингових кампаній, метою яких є збільшення споживання нової продукції, страх отримати негативний терапевтичний результат у результаті призначення неефективного препарату тощо. **Детальне дослідження алгоритмів та схем призначення антибіотиків постійно виявляє необґрунтоване їх призначення та недостатнє дотримання Правил Призначення Антибіотиків (ППА).** Саме цей фактор, схоже, є причиною появи та поширення резистентних організмів.

Аспекти поведінки, що впливають на призначення антибіотиків, залишаються переважно невідомими. Ми спробували дослідити ставлення до ППА та знання ППА на прикладі двох французьких лікарень. До участі в експерименті були запрошені лікарі, що безпосередньо призначають антибіотики пацієнтам. Протягом 1 години добровольці заповнили два такі документи:

- (i) Опис 4-х клінічних ситуацій інфекційного захворювання із наголошенням на таких аспектах: доцільність госпіталізації; призначення та вибір АБП; повторна оцінка стану пацієнта через 2-3 дні; тривалість лікування;
- (ii) Анкета самозвіту щодо власних уявлень та переконань про ППА.

Глобальний відгук (/20) визначався за умови надання відповіді на всі чотири описи клінічних ситуацій. Методом логістичної регресії було ідентифіковано параметри, незалежно пов'язані із описами клінічних ситуацій вище середнього значення глобального відгуку.

Із 393 лікарів, запрошених взяти участь у даному дослідженні, погодились 206 (52%): 114 старших і 92 молодших лікарів, у тому числі 100 терапевтів, 49 хірургів, 37 анестезіологів/реаніматологів і 20 лікарів відділення інтенсивної терапії. Середній глобальний відгук у логістичному регресійному аналізі становив 11,4 (інтер-квартильний розкид: 8,9-14,3). Згідно із результатами багатофакторного аналізу, такі фактори: посада хірурга (відношення шансів настання події: 0,14; 95%-ий довірчий інтервал: 0,06-0,38;  $P < 0,0001$ ), посада анестезіолога/реаніматолога (3,33; 1,28-9,08; 0,01), розуміння ризикованості використання невірних ППА (3,17; 1,14-8,77; 0,03) та розуміння необхідності дотримання вимог ППА (2,74; 1,35-5,57; 0,005), – значно залежать від набутих знань (така думка перевищувала середні показники).

Показники участі лікарів та добровольців в даному дослідженні були досить високими, беручи до уваги впровадження ППА у даних лікарнях. **Опис клінічних ситуацій – простий метод визначення рівня знань** щодо ППА та визначення того, що хірурги потребують розширення освіти щодо ППА. На індивідуальному рівні, розуміння ризику використання невірних ППА та спроможність виконувати вимоги ППА може сприяти їх кращому використанню. Для уточнення факторів, що допомагають визначити поведінку лікаря при призначенні антибіотиків, потрібні подальші дослідження.