



Дедюшко Г.В.¹✉, Гавриленко В.Э.¹, Мелеховец И.В.², Миранович К.О.³, Шеремета А.А.⁴, Рынкевич М.М.⁵, Заневский Л.И.⁶

¹ Брестская областная клиническая больница, Брест, Беларусь

² Брестская центральная городская больница, Брест, Беларусь

³ Барановичская городская больница № 2, Барановичи, Беларусь

⁴ Брестская детская областная больница, Брест, Беларусь

⁵ Пинская центральная больница, Пинск, Беларусь

⁶ Кобринская центральная районная больница, Кобрин, Беларусь

Анализ потребления антимикробных средств в пульмонологических отделениях Брестской области

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Дедюшко Г.В. – разработка концепции исследования, сбор, анализ, обобщение и систематизация данных, анализ и систематизация данных литературы; Гавриленко В.Э. – план написания статьи, постановка цели статьи, организация сбора и анализа данных, редактирование статьи; Мелеховец И.В. – сбор и систематизация данных учреждения здравоохранения, критический анализ литературы, редактирование статьи; Миранович К.О. – сбор, систематизация и анализ данных учреждения здравоохранения, помощь в интерпретации результатов; Шеремета А.А. – сбор, систематизация и анализ данных учреждения здравоохранения; Рынкевич М.М. – сбор, систематизация и анализ данных учреждения здравоохранения; Заневский Л.И. – сбор, систематизация и анализ данных учреждения здравоохранения.

Подана: 09.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: vn.clinicpharm@bokb.by

Резюме

Обобщен опыт применения антимикробных препаратов в пульмонологических отделениях больниц Брестской области на основании проведенного сравнительного DDD-анализа потребления базовых и резервных антимикробных препаратов, а также ABC/VEN-анализа в педиатрическом стационаре. Описываются основные проблемы и даются рекомендации по рациональному использованию антибактериальных препаратов при бактериальных инфекциях нижних дыхательных путей, направленные на замедление текущих темпов роста антибиотикорезистентности и одновременное улучшение результатов лечения пациентов.

Ключевые слова: антибиотик, микроорганизм, пульмонологический, антибиотикорезистентность

Dedyushko G.¹✉, Gavrilenko V.¹, Melekhovets I.², Miranovich K.³, Sheremeta A.⁴,
Rynkevich M.⁵, Zanevsky L.⁶

¹ Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Belarus

² Brest Central City Hospital, Brest, Belarus

³ Baranovichi City Hospital No. 2, Baranovichi, Belarus

⁴ Brest Children's Regional Hospital, Brest, Belarus

⁵ Pinsk Central Hospital, Pinsk, Belarus

⁶ Kobrin Central District Hospital, Kobrin, Belarus

Analysis Consumption of Antimicrobial Agents in Pulmonology Departments of the Brest Region

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dedyushko G. – study design, collection, analysis, generalization and systematization of data, analysis and systematization of literature data; Gavrilenko V. – the plan of writing the article, the purpose of the article, the organization of data collection and analysis, editing the article; Melekhovets I. – collection, systematization and analysis of health care institution data, critical literature analysis, article editing; Miranovich K. – collection, systematization and analysis of health care institution data, assistance in interpreting results; Sheremeta A. – collection, systematization and analysis of health care institution data; Rynkevich M. – collection, systematization and analysis of health care institution data; Zanevsky L. – collection, systematization and analysis of health care institution data.

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: vn.clinicpharm@bokb.by

Abstract

The experience of using antimicrobial drugs in the pulmonary departments of the Brest region was summarized based on the comparative DDD analysis of the consumption of basic and reserve antimicrobial drugs, as well as ABC/VEN analysis in a pediatric hospital. The main problems are described and recommendations are given for the rational use of antibacterial drugs for bacterial infections of the lower respiratory tract, aimed at slowing down the current growth rate of antibiotic resistance and simultaneously improving patient outcomes.

Keywords: antibiotic, microorganism, pulmonary, antibiotic resistance

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции нижних дыхательных путей – одна из основных причин смерти от инфекционных заболеваний во всем мире [1]. Антибиотики являются необходимым компонентом терапии бактериальных инфекций нижних дыхательных путей (БИНДП), таких как пневмонии, бронхиты, обострения хронической обструктивной болезни легких. Тем не менее и сегодня продолжают дискуссии относительно того, какие антибиотики наиболее подходят для эмпирической терапии БИНДП в стационарных условиях. Также повышенная устойчивость к противомикробным препаратам становится причиной тяжелых инфекций, осложнений и более длительного пребывания в больнице. Сегодня устойчивость к противомикробным препаратам является глобальной проблемой общественного здравоохранения, которая усугубляется чрезмерным использованием антибиотиков во всем мире [2].

Появление патогенов, устойчивых ко многим классам антимикробных средств, ставит под угрозу нашу способность эффективно лечить распространенные инфекции и проводить оперативные вмешательства, жизнепасающие и улучшающие качество жизни, включая кесарево сечение, замену крупных суставов, трансплантацию органов и другие операции. Возникновение и распространение антибиотикорезистентности ускоряется неправильным и зачастую избыточным использованием антимикробных препаратов (АМП) для лечения, профилактики или контроля инфекций [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение рациональности использования базовых и резервных антимикробных препаратов в пульмонологических отделениях с целью оптимизации схем антимикробной терапии пациентов пульмонологического профиля, а также для сдерживания антибиотикорезистентности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной статье проведен сравнительный DDD-анализ потребления базовых и резервных антибиотиков в пульмонологических отделениях многопрофильных стационаров Брестской области, а также ABC/VEN-анализ потребления АМП в педиатрическом многопрофильном стационаре за 2023 год.

Для возможности сравнения данные по потреблению антибиотиков представлены в виде таблиц с указанием результатов проведенного в стационарах DDD-анализа потребления антибиотиков (табл. 1, 2). Стационар № 6 детский, поэтому здесь был применен только ABC/VEN-анализ. Относительно низкий уровень потребления АМП в стационаре № 5 обусловлен в основном 3-м уровнем оказания плановой медицинской помощи и малой долей пролеченных пневмоний.

Таблица 1
Сравнительный анализ потребления базовых АМП в пульмонологических отделениях Брестской области
Table 1
Comparative analysis of the consumption of basic AMA in the pulmonological departments of the Brest region

МНН АМП базовых	Количество DDD на 100 пролеченных пациентов					ABC/VEN
	Стационар № 1	Стационар № 2	Стационар № 3	Стационар № 4	Стационар № 5	Стационар № 6
Левифлоксацин	532,9	438,95	239	314,38	94,29	0
Цефтриаксон	695,7	350,28	335	21,3	6,88	1982,92 (5,87%)
Цефотаксим	2,4	325,95	1,8	78,56	13,76	9354,87 (27,6%)
Цефепим	32,4	94,07	60,8	23,96	16,71	1444,94 (4,28%)
Амоксициллин/клавуланат	18,5	42,49	1	16,1	1,57	364,74 (1,08%)
Азитромицин	104	29,35	1,08	106,2	24,68	4300,79 (12,7%)
Моксифлоксацин	3,8	23,52	61	33,2	24,33	0
Кларитромицин	0	20,46	24	9,6	7,22	989 (2,93%)
Цефтазидим	0	4,47	0	0	9,34	0
Амикацин	5,7	3,48	52,7	0,66	34,41	0
Ципрофлоксацин	5,6	0	45	6,3	0	201,66 (0,60%)



Окончание таблицы 1

МНН АМП базовых	Количество DDD на 100 пролеченных пациентов					ABC/VEN
	Стационар № 1	Стационар № 2	Стационар № 3	Стационар № 4	Стационар № 5	Стационар № 6
Цефоперазон	0	0	13	0	27,53	0
Метронидазол	6,4	0	68	0	7,21	0
Цефазолин	0,4	0	0	0	0,08	0
Амоксициллин	0	0	0,6	0	3,6	274,88 (0,81%)
Цефуроксим	0	0	0,4	0	0,49	0
Доксициклин	0	0	0	1,3	19,17	0
Спирамицин	0	0	0	0	4,91	666,58 (1,97%)
Нифуроксазид	0	0	0	0	0	468,5 (1,39%)
Бициллин-5	0	0	0	0	0	118,62 (0,35%)
Фуразидин	0	0	0	0	0,49	100,07 (0,30%)
Ко-тримоксазол	0	0	0	0	0,98	0
Эритромицин	0	0	0	0	4,17	0

Таблица 2
Сравнительный анализ потребления резервных АМП в пульмонологических отделениях Брестской области
Table 2
Comparative analysis of the consumption of reserve AMA in the pulmonological departments of the Brest region

МНН АМП резерва	Количество DDD на 100 пролеченных пациентов					ABC/VEN
	Стационар № 1	Стационар № 2	Стационар № 3	Стационар № 4	Стационар № 5	Стационар № 6
Меропенем	8,5	22,98	55,7	2,99	2,94	5573,11 (16,50%)
Дорипенем	0	11,92	5,8	0	0	0
Имипенем/циластатин	8,9	11,57	82,5	0	9,83	0
Линезолид	1,9	9,27	41,18	0	0,49	1301,71 (3,85%)
Ванкомицин	2,4	8,84	57	1,33	2,45	2071,99 (6,13%)
Пиперациллин/тазобактам	0,7	3,52	20	0	2,84	0
Цефоперазон/сульбактам	0	2,23	15	0	9,58	15,5 (0,05%)
Колистин	0,14	1,04	6,17	0	0,21	2947,12 (8,72%)
Тейкопланин	0	0	38,2	0	0	1062,02 (3,14%)
Ампициллин/сульбактам	0,75	28,05	6,7	0	3,31	0
Эртапенем	0	0	5,5	0	0	0
Тигециклин	0	0	5,4	0	0	541,09 (1,60%)

В основе DDD-анализа лежит мониторинг универсальной единицы измерения потребления лекарственного средства – DDD (Defined Daily Dose – «установленная суточная доза») [4]. DDD – это предполагаемая средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых. DDD-анализ относится к фармакоэпидемиологическому виду и отражает интенсивность назначения препаратов в стационаре [5]. Этот анализ помогает выявить проблемы, вызванные избыточным либо недостаточным потреблением препаратов.

Данные о потреблении лекарственных средств могут представляться в виде ряда показателей, которые позволяют проводить сравнения потребления лекарственных средств между регионами, отдельными учреждениями здравоохранения или отделениями. Количество установленных поддерживающих доз на 100 пролеченных пациентов за определенный период времени (NDDD / 100 пролеченных пациентов / год) рассчитывается как частное от произведения (NDDD лекарственных средств в год $\times$ 100), деленного на число госпитализированных пациентов (100 койко-дней) в течение года [6].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Табл. 1 показывает приоритетность выбора базового АМП в соответствии с показателями DDD в различных пульмонологических отделениях стационарных учреждений области, в т. ч. доминирующего комбинированного их использования. Вместе с тем следует отметить, что в различных пульмонологических отделениях отличается структура нозологий и разнится объем структуры заболеваемости пневмониями.

Анализ показал, что лидирующие места по потреблению среди антибактериальных препаратов в пульмонологических отделениях области занимают цефтриаксон в стационарах № 1 и 3, левофлоксацин – в стационарах № 2, 4 и 5, цефотаксим – в стационаре № 6.

Цефтриаксон неоправданно широко используется врачами как стартовая антибактериальная терапия при таких патологических состояниях, как внегоспитальная пневмония, среднетяжелое и тяжелое обострение хронической обструктивной болезни легких (при подтвержденной бактериальной природе обострения), обострение хронического бронхита (при подозрении на бактериальную природу обострения или ее подтверждении), абсцесс легких. Данный препарат является цефалоспориновым антибиотиком 3-го поколения широкого спектра действия для парентерального введения, активен в отношении грамположительных аэробных (*Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae* (в т. ч. пенициллинрезистентный) и т. д.), анаэробных (*Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.) микроорганизмов, а также в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов, таких как *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *vulgaris* и т. д. [7]. Рутинное назначение данного препарата с сомнительным профилем безопасности в качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии далеко не всегда является оправданным. В части клинических случаев более рациональным шагом будет назначение препаратов из группы защищенных пенициллинов (амоксиклав/клавуланат) в монотерапии либо в комбинации с макролидами (азитромицин, кларитромицин).

При необходимости использования для стартовой антибактериальной терапии цефалоспоринов 3-го поколения, согласно клиническим протоколам диагностики и лечения пневмоний, утвержденных приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012 г. № 768 и от 29.12.2015 г. № 1301, следует рассмотреть альтернативный антибиотик – цефотаксим (доминирующий по потреблению среди бета-лактамов в стационарах № 4 и 6). Данный АМП также обладает широким спектром действия. Цефотаксим активен в отношении грамположительных аэробных (*Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae* (в т. ч. пенициллинрезистентный) и т. д.), грамотрицательных аэробных (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella*

catarrhalis, *Proteus mirabilis*, *vulgaris*) микроорганизмов, анаэробных микроорганизмов (виды *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* spp.) [8].

Сомнительный по оправданности лидер потребления в пульмонологических отделениях области – левофлоксацин (стационары № 2, 4 и 5), антибактериальный препарат из группы респираторных фторхинолонов 3-го поколения. Спектр действия данного антибактериального препарата достаточно широк: к нему чувствительны грамположительные аэробные (*Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae* и т. д.), грамотрицательные аэробные (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *vulgaris*) микроорганизмы, анаэробные микроорганизмы (*Peptostreptococcus* spp.). Кроме того, следует отметить, что данный антибактериальный препарат активен в отношении атипичных возбудителей (*Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*) [9]. Согласно клиническим протоколам диагностики и лечения пневмоний, утвержденным приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012 г. № 768 и от 29.12.2015 г. № 1301, при лечении различных заболеваний пульмонологического профиля на стационарном этапе левофлоксацин назначается как альтернативный препарат при неэффективности стартовой антибактериальной терапии. Проанализировав ряд медицинских карт пациентов, находящихся на стационарном лечении в пульмонологических отделениях стационаров области, можно отметить, что в некоторых случаях данный препарат неоправданно назначался пациентам в качестве стартовой терапии в комбинации с цефалоспорином 3-го поколения либо защищенными пенициллинами. Левофлоксацин выпускается в форме раствора для инфузий и таблеток для перорального приема. Это позволяет соблюдать принцип ступенчатости антибактериальной терапии, т. е. двухэтапного применения антибактериальных препаратов с переходом после парентерального пути введения на пероральный при клинико-лабораторной стабилизации состояния пациента. С целью уменьшения потребления левофлоксацина рекомендовано следить за тем, чтобы данный препарат не использовался как стартовый антибиотик, если к тому нет убедительных показаний. При выборе антибактериального препарата для комбинированной стартовой антибактериальной терапии следует отдавать приоритет препаратам из классов макролидов (азитромицин, кларитромицин), если уровень резистентности к ним *Streptococcus pneumoniae* по данным локального мониторинга не превышает 25%.

Если возникает необходимость использования фторхинолонов, в качестве препарата выбора можно рассматривать моксифлоксацин (особенно в случае, если предполагаемый возбудитель является анаэробом либо если у пациента есть нарушения функции почек). Данный лекарственный препарат является фторхинолоном 4-го поколения, обладает спектром активности, схожим с препаратами из группы фторхинолонов 3-го поколения, и дополнительно антианаэробной активностью. Кроме того, данный препарат не требует коррекции дозы по клиренсу креатинина, что дает ему преимущество при лечении пациентов с сопутствующей патологией почек [10]. В клинических протоколах по лечению пульмонологических заболеваний моксифлоксацин предлагается на выбор наряду с левофлоксацином в качестве альтернативной терапии инфекций при неэффективности стартовой антибактериальной терапии.

Важно помнить, что фторхинолоны не рекомендованы для стартовой эмпирической АМТ. Комитет по оценке рисков фармаконадзора (PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) рекомендовал ограничить использование фторхинолоновых и хинолоновых антибиотиков (применяемых внутрь, инъекционно или ингаляционно) после обзора инвалидизирующих и потенциально долгосрочных побочных эффектов, зарегистрированных при приеме этих лекарств [11].

По результатам DDD-анализа следует отметить сомнительную оправданность комбинированного использования лидеров среди базовых АМП – левофлоксацина с цефтриаксоном, цефепимом (стационары № 1, 2 и 3) – и относительно скромную позицию защищенного пенициллина – амоксициллина/клавулановой кислоты (АКК) (стационары № 3, 5 и 6). АКК, согласно клиническому протоколу диагностики и лечения пневмоний, рекомендован для стартовой антибактериальной терапии пневмонии легкого и среднетяжелого течения. При недостаточной эффективности монотерапии АКК применяется в сочетании с азитромицином или кларитромицином. К препарату АКК обычно чувствительны грамположительные аэробные (*Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae* и т. д.), грамотрицательные аэробные (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и др.) микроорганизмы, анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides*, *Fusobacterium* и др.) [12]. Однако использование АКК в клинической практике не столь широко, как того требуют клинические протоколы диагностики и лечения пациентов пульмонологического профиля. Кроме того, достаточно часто при выборе стартовой антибактериальной терапии клиницисты неоправданно отдают предпочтение цефалоспорином 3-го поколения в соответствии со стратификацией риска развития антибиотикорезистентности (СКАТ) [13].

Препарат цефепим, используемый в отделениях пульмонологии, является антибактериальным препаратом из группы цефалоспоринов 4-го поколения, активным в отношении большого количества грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе продуцирующих бета-лактамазы, включая *Pseudomonas aeruginosa* [14]. Данный антибактериальный препарат в большинстве случаев использовался в качестве стартовой антибактериальной терапии у пациентов с установленными факторами риска развития инфекции, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa* (в анамнезе – длительный прием глюкокортикостероидов, бронхоэктазы, муковисцидоз, прием нескольких курсов либо длительный прием цефалоспоринов и/или фторхинолонов до момента госпитализации), а также у пациентов в качестве стартовой терапии абсцессов легких. Врачам стационаров рекомендовано использовать антисинегнойные антибактериальные препараты (цефтазидим, цефепим, ципрофлоксацин) в качестве стартовой антибактериальной терапии только в случае наличия у пациента установленных факторов риска развития инфекции, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*.

Мизерный объем потребления «непульмонологических» АМП в отдельных стационарах № 5 и 6 свидетельствует об особенностях контингента и пролеченной непрофильной коморбидной патологии.

Табл. 2 отражает приоритетность выбора АМП резерва в соответствии с показателями DDD. Из группы резервных антибиотиков наиболее часто в пульмонологических отделениях назначаются АМП группы карбапенемов: имипенем/циластатин (стационары № 1, 3 и 5), меропенем (стационары № 2 и 6). Также широко

использовались пиперациллин/тазобактам (стационар № 3), ампициллин/сульбактам (стационар № 2), цефоперазон/сульбактам (стационар № 5), линезолид и тейкопланин (стационар № 3). Среди АМП резерва в отдельных стационарах (№ 3 и 5) проведена ротация доминирующего ранее меропенема с имипенемом, в стационаре № 5 также с цефоперазоном/сульбактамом, а в стационаре № 2 – с ампициллином/сульбактамом, что является позитивным направлением в сдерживании антибиотикорезистентности. На фоне доминирующего потребления карбапенемов, за исключением стационара № 4, отмечается неоправданно малое потребление защищенных пенициллинов (пиперациллин/тазобактам, ампициллин/сульбактам).

В стационарах № 1 и 4 отмечается сравнимо наиболее низкий уровень общего потребления DDD АМП резерва. Сравнительный анализ потребления базовых АМП и резерва показывает, что наивысший уровень потребления АМП резерва в стационаре № 3 коррелирует с наименьшим уровнем потребления базовых АМП, особенно защищенных пенициллинов, пациентами 1-й группы в соответствии со стратификацией риска развития антибиотикорезистентности.

Применение антибиотиков резерва обусловлено в том числе и полученными результатами микробиологических исследований. Среди резистентных штаммов микроорганизмов наиболее распространены внутрибольничные изоляты: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. Более того, широкое использование резервных АМП в условиях нереанимационных отделений стационаров, особенно в пандемийный период, оказало большое влияние на глобальный рост антибиотикорезистентности, что вызывает опасения и требует внедрения стратегий по взвешенному применению антибиотиков.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный DDD-анализ потребления АМП является действенным инструментом управления антимикробной терапией, дает возможность обнаружить имеющиеся проблемы и повысить эффективность работы по упорядочению лекарственного обеспечения и рационализации антибиотикотерапии. Проведение оценки расхода АМП в пульмонологических отделениях стационаров позволит принимать управленческие решения по рационализации антибиотикотерапии, оптимизации объемов и спектра применяемых АМП в соответствии с нозологиями пульмонологических отделений.

Приоритетными в использовании при отсутствии противопоказаний у стационарных пациентов пульмонологического профиля должны быть только бета-лактамы антимикробные препараты. Более того, должное рациональное доминирование бета-лактамов среди базовых АМП и резерва на основании проведенных фармакоэпидемиологических исследований объясняется их наибольшей безопасностью, эффективностью и доступностью.

С целью рационального проведения антимикробной терапии врачам в клинической практике необходимо руководствоваться клиническими протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь по диагностике и лечению заболеваний пульмонологического профиля, а также алгоритмами стратификации пациентов, нуждающихся в проведении антибактериальной терапии, по группам риска инфицирования полирезистентными возбудителями в соответствии

с рекомендациями SKAT (ESBL, карбапенемрезистентные энтеробактерии, полирезистентные неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), MRSA).

В связи с этим особенно актуально в стационарах внедрение системного подхода к обучению и поддержке медицинских работников в неукоснительном соблюдении научно обоснованных рекомендаций по назначению и применению оптимальных схем антимикробной терапии. Обучение медицинских работников и высокая приверженность соблюдению клинических протоколов лечения и рекомендаций имеют решающее значение в обеспечении эффективности АМП.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feldman C., Richards G. Appropriate antibiotic management of bacterial lower respiratory tract infections. *F1000Res*. 2018 Jul 23;7:F1000 Faculty Rev-1121. doi: 10.12688/f1000research.14226.1
2. Llor C., Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014 Dec;5(6):229–41. doi: 10.1177/2042098614554919
3. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
4. Migal' T., Adamenko E., Gavrilenko L., et al. *Application of pharmacoepidemiological and pharmacoepidemiological methods in the development of the drug formulary of public health organizations*. Minsk, 2010. (in Russian)
5. Savchenkova L. V., Saidova M. N., Jabarov I. P., et al. Complex analysis of antibiotics consumption in a multidisciplinary hospital of the Republic of Tajikistan. *Bulletin of VolgGMU*. 2017;4(64). doi: 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-99-103
6. Dedyushko G., Karpitsky A. DDD-analysis of antibacterial reserve consumption and its role in the management of antimicrobial therapy. *Prescription*. 2023;26(1):9–22.
7. Instructions for the medical use of ceftriaxone. www.rceth.by
8. Instructions for the medical use of cefotaxime. www.rceth.by
9. Instructions for the medical use of levofloxacin. www.rceth.by
10. Instructions for the medical use of moxifloxacin. www.rceth.by
11. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use. New restrictions follow review of disabling and potentially long-lasting side effects Annex III Quinolones and Fluoroquinolones Art 31 referral Amendments to relevant sections of the summary of product characteristics and the package leaflets. 05 October 2018. EMA/668915/2018
12. Instruction for medical use of the drug Amclav. www.rceth.by
13. Yakovlev S., Briko N., Sidorenko S., et al. *SKAT program (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) program in inpatient medical care. Russian clinical recommendations*. Moscow, 2018. 156 p.
14. Instructions for the medical use of cefepime. www.rceth.by