

Десять «золотих правил» оптимального використання антибіотиків у лікарнях: за матеріалами заяви-пропозиції Національної/Міжнародної мережевої групи з питань антимікробної резистентності у світі

І. А. Криворучко¹, Массімо Сартеллі²

¹Харківський національний медичний університет, Харківська обласна лікарня,

²Лікарня Мачерата, м. Мачерата, Італія

Антибіотики загально визнані за їхню користь при правильному застосуванні. Однак, незважаючи на важливість відповідального використання антибіотиків у належній клінічній практиці, вони часто використовуються неналежним чином. Ефективне лікування антибіотиками є важливою складовою загальної охорони здоров'я, і це глобальна відповідальність за забезпечення їх належного використання. Наразі фармацевтичні компанії мають мало стимулів для розробки нових антибіотиків через наукові, нормативні та фінансові бар'єри, що ще більше підкреслює важливість правильного використання антибіотиків. Щоб вирішити цю проблему, Глобальний альянс з інфекцій у хірургії створив міжнародну мультидисциплінарну робочу групу з 295 експертів із 115 країн з різним досвідом. Цільова група розробила заяву-пропозицію під назвою WARNING (Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group), спрямовану на підвищення обізнаності щодо антимікробної резистентності (AMP) та покращення практики призначення антибіотиків у всьому світі, і опублікувала цю заяву у жовтні 2023 р. під назвою: Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group (WARNING) Collaborators. Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action. World J Emerg Surg. 2023; 18(1):50. <https://doi.org/10.1186/s13017-023-00518-3>. Викладене твердження – це 10 аксіом, або «золотих правил», правильного використання антибіотиків. Дотримуючись цих основних принципів, медичні працівники в лікарнях (та громадах) можуть підтримувати відповідальне та ефективне використання антибіотиків, зменшувати ризики несприятливих ефектів і AMP та сприяти кращим результатам лікування пацієнтів у своїй клінічній практиці. Резистентність до антимікробних препаратів є значним тягарем для сучасної медицини, і цей розділ огляду впевнено розглядає глобальні проблеми, пов'язані з нею.

Антибіотики рятують життя. Забезпечення належного призначення антибіотиків є фундаментальним аспектом належної клінічної практики [1]. З моменту відкриття Олександром Флемінгом пеніциліну в 1928 році в медицині відбулась революція, цей антибіотик допоміг врятувати незліченну кількість життів [2]. Існують значні відмінності у використанні антибіотиків у всьому світі. У той час як деякі регіони стикаються з проблемою надмірного використання антибіотиків, інші страждають від обмеженого доступу до них [3]. Через цю невідповідність виникає прогалина, яка загрожує стабільності і безпеці у сфері охорони здоров'я, ускладнюючи доступ до ефективного лікування та призводячи до неоптимальної практики призначення ліків [4].

Ефективне лікування антибіотиками є важливою складовою загальної охорони здоров'я. Існує глобальна колективна відповідальність за належне використання антибіотиків для підтримки їх ефективності. Фармацевтичні компанії мають мало стимулів для розробки нових антибіотиків через численні наукові, нормативні та фінансові бар'єри [5 – 8]. Таким чином, залишається сумнівним, чи вчасно замінить промисловість неефективні антибіотики.

Антибіотики зазвичай використовуються в лікарнях невідкладної допомоги для лікування як позалікарняних інфекцій, так і для профілактики хірургічної інфекції [9]. Однак антибіотики, призначені неправильно, не

приносять користі пацієнтам, водночас створюючи для них ризик побічних ефектів [10]. Дослідження показали, що побічні ефекти пов'язані з антибіотикотерапією приблизно у 20% пацієнтів, які отримують системне лікування [11, 12]. Побічні ефекти у свою чергу можуть продовжити терміни госпіталізації, спричинити додаткові відвідування клініки чи відділення невідкладної допомоги та повторну госпіталізацію, а також потребу в додаткових стаціонарних послугах [13], що збільшує вартість лікування [14].

Оптимізація призначення антибіотиків у стаціонарному лікуванні покращує його ефективність та безпеку пацієнтів, мінімізує ризик інфекцій, пов'язаних із застосуванням антибіотиків, наприклад, інфекції, викликані *Clostridioides difficile*, а також відбору і передачі резистентних бактерій у окремих пацієнтів у лікарнях та між ними у країнах і в усьому світі [15].

Пропонується очільникам клінік керувати антимікробними та навчальними програмами, щоб допомогти стандартизувати призначення антибіотиків і покращити поведінку при цьому. Крім того, вказівки щодо належного використання антибіотиків від клінічних лідерів у спеціальності життєво важливі для подолання глобальної загрози AMP. Тут мова піде про 10 основних принципів правильного використання антибіотиків, яких клініцисти повинні завжди дотримуватися у клінічній практиці (рис. 1).

ДЕСЯТЬ «ЗОЛОТИХ ПРАВИЛ» ОПТИМАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ У СТАЦІОНАРНИХ УМОВАХ

- 1 Посилення профілактики та контролю інфекції
- 2 Призначення антибіотиків тоді, коли вони дійсно потрібні
- 3 Призначення відповідного(их) антибіотика(ів) у потрібний час
- 4 Введення антибіотиків в адекватних дозах
- 5 Тестування культури на чутливість та лікування на основі отриманих результатів
- 6 Використання найкоротшої тривалості введення антибіотиків на основі доказів
- 7 Обов'язкове бактеріологічне обстеження та усунення джерела бактеріального забруднення
- 8 Підтримка епідеміологічного нагляду, моніторинг використання, призначення антибіотиків та його якості
- 9 Навчання та підвищення обізнаності персоналу
- 10 Підтримка мультидисциплінарних програм управління антимікробними засобами та посилення співпраці між медичними працівниками з різних дисциплін

Рис. 1.

Десять «золотих правил» оптимального використання антибіотиків у стаціонарних умовах.

У січні 2023 року Глобальний альянс з інфекцій у хірургії [16] створив міжнародну мультидисциплінарну робочу групу з метою розробки спільного бачення щодо необхідності належного використання антибіотиків у лікарнях для подолання загрози АМР. До цієї групи були залучені 295 експертів із 115 країн із шести континентів, у тому числі спеціалісти з анестезіології, клінічної фармакології, реанімації, невідкладної медицини, епідеміології, глобальної охорони здоров'я, політики та управління охороною здоров'я, лікарняної фармації, профілактики та контролю інфекцій, інфекційних захворювань, внутрішньої медицини, мікробіології, сестринської справи, громадського здоров'я, невідкладної та загальної хірургії. Для виявлення допоміжної документації було застосовано комплексний пошук, проведений за допомогою пошукових систем PubMed і Google Scholar. Під час пошуку було знайдено статті, опубліковані англійською мовою з січня 2000 року по лютий 2023 року. Два експерти, які брали участь у написанні початкового документа, переглянули вибрані статті. Згодом перша версія документа була передана групі експертів, її було переглянуто та доповнено додатковими посиланнями. Остаточний варіант документа був ретельно розглянутий кожним членом робочої групи з метою забезпечення точності, своєчасності і консенсусу, і він отримав назву «Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group (WARNING) Collaborators» – «Національна/Міжнародна мережева група з питань антимікробної резистентності у світі (рис. 2).

Глобальний тягар антимікробної резистентності

АМР виникає, коли бактерії, віруси, гриби та паразити розвивають антимікробні захисні механізми, які знижують ефективність лікування та збільшують ризик його неефективності, прогресування захворювання, його тяжкого перебігу або смерті пацієнта. Однак неправильне використання антимікробних препаратів, а також неефективну практику профілактики та контролю інфекцій вважають основними чинниками розвитку і поширення АМР [1] (рис. 3).

Те, що стійкі до антибіотиків інфекції визнані загрозою громадському здоров'ю, має повною мірою стосуватися й належного використання антибактеріальних препаратів при грибкових інфекціях [1]. Відомо, що частота грибкових інфекцій зростає в основному через збільшення, по–перше, чисельності групи ризику, до якої входять онкохворі, пацієнти, які потребують трансплантації, пацієнти, які мають ВІЛ або імуносупресію внаслідок захворювання або терапії, по–друге, кількості хворих, які перебувають у критичному стані. Інвазивні грибкові інфекції пов'язані зі значними показниками захворюваності та смертності. Нещодавно *Candida auris* поширилася в усьому світі як мультирезистентний збудник [17 – 19]. Притаманні їй висока трансмісивність, широкий спектр клінічних проявів і ризик потенційно високої смертності стали підставою для того, щоб Центр контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) класифікував *Candida auris* як один із п'яти патогенів, що відносяться до категорії невідклад-



Рис. 2.

Національна/Міжнародна мережева група з питань антибіотикорезистентності у світі (<https://doi.org/10.1186/s13017-023-00518-3>).

АНТИМІКРОБНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ

Антимікробна резистентність виникає, коли бактерії, віруси, гриби та паразити перестають реагувати на антимікробні препарати, що ускладнює лікування інфекцій і підвищує ризик поширення захворювань, тяжких хвороб і смерті

Антимікробна резистентність – це природне явище, що виникає в міру еволюції мікроорганізмів. Однак неправильне використання антимікробних препаратів, а також неадекватні практики профілактики та контролю інфекцій є основними чинниками розвитку і поширення антибіотикорезистентних патогенів. Особливо тривожним є швидке глобальне поширення мульти- та полірезистентних бактерій



Усі лікарі в усьому світі повинні усвідомлювати свою відповідальність за збереження ефективності ІСНУЮЧИХ та майбутніх антибіотиків



Рис. 3.

Стійкість до антимікробних препаратів.

них загроз [20]. Нещодавно CDC опубліковані дані про те, що *Candida auris* поширюється із загрозливою швидкістю [21], оскільки у 2009 році [22] вперше було описано цей патоген як інвазивну інфекцію [23]. Інфекції, спричинені *Candida auris*, у деяких центрах стали більш поширеними, ніж інфекції, спричинені звичайним грибовим патогеном *Candida albicans* [24]. Перетворенню пробле-

ми *Candida auris* на унікальну сприяли п'ять факторів: висока трансмісивність, що призводить до масових спалахів у численних лікарнях по всьому світу [25, 26]; широкий спектр клінічних проявів, пов'язаних із показниками смертності до 70% [26, 27]; стійкість у навколишньому середовищі, включаючи перебування протягом тижнів на сухих поверхнях [28, 29]; труднощі з ідентифікацією

ОСНОВНІ МЕХАНІЗМИ АНТИМІКРОБНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

- 1 Ферментативна модифікація або гідроліз, який інактивує антибіотик
- 2 Альтерація мішені антибіотика, що зменшує його зв'язувальну здатність
- 3 Модифікація метаболічних шляхів для обходу дії антибіотика
- 4 Надмірне вироблення білка-мішені антибіотика
- 5 Зменшення внутрішньоклітинного накопичення антибіотика за рахунок зменшення проникності або збільшення його активного виведення
- 6 Утворення біоплівки

Рис. 4.
Основні механізми антимікробної резистентності.

Candida auris мікробіологічними лабораторіями [29]; високий рівень мультирезистентності та часті терапевтичні невдачі [28 – 32]; утворення біоплівки та продукування протеїназ і фосфоліпаз [27, 33].

Бактерії можуть бути внутрішньо стійкими до одного чи кількох класів антибіотиків або набути таку стійкість. Щоб уникнути дії антибіотиків, бактерії виробили різні механізми стійкості (рис. 4).

На доповнення до внутрішніх механізмів резистентності бактеріальні патогени можуть набувати стійкості до антибіотиків або через мутацію існуючих генів [34], або через придбання нових генів від інших штамів або видів шляхом горизонтального перенесення генів [34].

Термін «гетерорезистентність» описує наявність субпопуляцій бактеріальних клітин із більш високим рівнем резистентності до антибіотиків, ніж той, що має решта популяції в одній культурі [35]. Також вказується на те, що гетерорезистентність дуже поширена для кількох різних видів бактерій і класів антибіотиків. Фенотип резистентності часто нестабільний, і, якщо немає тиску антибіотиків, чутливість патогена може швидко повернутися [36]. Гетерорезистентність зустрічається як у грампозитивних, так і у грамнегативних бактерій. Її клінічне значення може бути значним, оскільки під час антибіотикотерапії можуть бути виділені більш стійкі субпопуляції. Через те що використання нестандартних методів для визначення гетерорезистентності дороге та потребує значних витрат праці і ресурсів, немає змоги оцінити клінічну значущість та тяжкість цього явища [35]. Оскільки гетерорезистентність може мати серйозні наслідки в антибіотикотерапії, розробка стандартизованих критеріїв і протоколів

для виявлення та оцінки гетерорезистентності важлива.

За останнє десятиліття різко збільшилися як відносна, так і абсолютна кількість бактеріальних патогенів, що демонструють множинну стійкість до антибактеріальних засобів. Такі організації, як CDC, Європейський центр із профілактики та контролю захворювань (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) і Всесвітня організація охорони здоров'я (WHO), розглядають інфекції, спричинені бактеріями з множинною лікарською стійкістю, як нову глобальну проблему, захворювання та серйозну загрозу громадському здоров'ю [37]. Поява резистентних мікроорганізмів через мутації існуючих генів або придбання мобільних генетичних елементів, що несуть гени резистентності, можливі незалежно від присутності антимікробних препаратів. Саме вплив цих препаратів забезпечує необхідний селективний тиск для появи та поширення резистентних патогенів. Таким чином, руйнівною силою зростання АМР можуть бути неправильне використання антибактеріальних засобів незалежно від того, чи вони призначаються для лікування пацієнтів та худоби, чи потрапляють у навколишнє середовище. Для боротьби зі стійкістю до антибіотиків, яка стала глобальною загрозою для здоров'я, у самому її корені потрібні будуть скоординовані дії багатьох різних зацікавлених сторін. У 2008 році була введена абревіатура «ESKAPE» для позначення бактерій, які можуть «уникнути» дії антибіотиків: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*–*calcoaceticus* complex, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacter* spp. [38]. У 2012 році ECDC і CDC розробили стандартизовану номенклатуру для опису набутих профілів резистентності бакте-

КЛАСИФІКАЦІЯ БАКТЕРІЙ, СТІЙКИХ ДО ЛІКІВ

Відповідно до різних моделей резистентності

MDR (Мультирезистентні)	XDR (Широка стійкість до лікарських засобів)	PDR (Панрезистентність до лікарських препаратів)
Вказує на стійкість до антимікробних препаратів, що проявляється у певного виду мікроорганізмів принаймні до одного антимікробного препарату з трьох або більше категорій протимікробних засобів	Вказує на нечутливість принаймні до одного препарату з усіх, крім двох або менше, антимікробних категорій (тобто бактеріальні ізоляти залишаються чутливими лише до однієї або двох антимікробних категорій)	Вказує на нечутливість до всіх препаратів усіх антимікробних категорій (тобто бактеріальні ізоляти НЕЧУТЛИВІ до жодного клінічно доступного препарату)

Рис. 5.
Класифікація бактерій, стійких до ліків: мультирезистентні (MDR), широка резистентність (XDR), стійкі до всіх лікарських засобів (PDR).

рій [39]: (1) мультирезистентність (Multiple drug resistance – MDR) – це набута стійкість до антимікробних препаратів, що проявляється у певного виду мікроорганізмів принаймні до одного антимікробного препарату з трьох або більше антимікробних категорій (наприклад, цефалоспорици, фторхінолони, тетрацикліни); (2) широка лікарська стійкість (Extensivele drug-resistant – XDR) – це нечутливість принаймні до одного препарату з усіх, крім двох або менше, антимікробних категорій (тобто бактеріальні ізоляти залишаються чутливими лише до однієї або двох антимікробних категорій); (3) панрезистентність (Pandrug-resistant – PDR) – це нечутливість до всіх препаратів усіх антимікробних категорій (тобто бактеріальні ізоляти нечутливі до жодного клінічно доступного препарату) (рис. 5). Ця класифікація, забезпечуючи стандартизовану номенклатуру моделей резистентності бактерій, сприяє щодо АМР нагляду, дослідженням і розробці відповідної тактики боротьби [40].

Наразі дані щодо споживання антимікробних препаратів у Європейському Союзі та країнах, що входять до Європейської економічної зони/Європейської асоціації вільної торгівлі, повідомляються як кількість визначених добових доз (ВДД) на 1000 жителів на день. На доповнення до кількості ВДД також повідомляється кількість упаковок на 1000 жителів і на день, залежно від наявності даних про упаковки з національних мереж спостереження. Вважається, що інформація на упаковках покращує розуміння та інтерпретацію відмінностей у рівнях і тенденціях споживання антимікробних препаратів, що спостерігаються між країнами та всередині них, оскільки система кількості ВДД не може враховувати зміни у вмісті упаковок. Крім того, було запропоновано індекс резистентності до лікарських засобів, який об'єднує інформацію

про антибіотикорезистентність і антибіотик, що використовується, в один складний показник [37]. Такий індекс резистентності до ліків, подібний до індекса Доу – Джонса, який використовується в економіці, дозволить безперервно кількісно оцінювати ефективність використання антибіотиків протягом тривалого часу в окремих географічних регіонах.

Невідповідне призначення (незалежно від того, спричинене воно застарілими рекомендаціями чи фармацевтичним тиском), доступність антибіотиків без рецепта та самолікування відображають загальну недостатню обізнаність про глобальну загрозу, яку становить для нашого суспільства резистентність до антибіотиків. Навчальні програми щодо раціонального використання антибіотиків, скеровані до лікарів первинної ланки, постачальників ліків і громад у цілому, повинні бути впроваджені, щоб послабити тиск на лікарів, які призначають антибіотики, і зменшити споживання антибіотиків. Подібним чином призначення відстрочених надходжень за умови ремісії або погіршення клінічних симптомів також може сприяти такому зменшенню. Додаткові заходи мають включати оновлені місцеві рекомендації щодо призначення антибіотиків, активне звітування про призначення та споживання антибіотиків та виконання місцевих програм епідеміологічного нагляду щодо АМР. Проте реалізація таких заходів потребує суттєвих змін законодавства та збільшення фінансування, що залежить від твердої прихильності політиків як на національному, так і на міжнародному рівнях.

Особливої уваги заслуговує використання антибіотиків у країнах із низьким рівнем доходу, де існують додаткові фактори, що сприяють виникненню АМР, зокрема, менш потужна активність деяких антибактеріальних за-

собів (включаючи підроблені ліки), надмірне використання недостатніх доз, відсутність діагностичних лабораторій, низький рівень санітарії, що сприяє поширенню резистентних мікроорганізмів, тощо. Особливу увагу слід приділити глобальній комерціалізації продуктів харчування та міжнародним подорожам.

S. S. Kadri і співавтори [41] у 2012 році запропонували нову категорію грамнегативної бактеріємії (GNBSI), що має резистентність, яку важко лікувати (DTR), засновану на нечутливості до антибіотиків «першої лінії», як правило, бета-лактамів або фторхінолонів, що потребує використання антибіотиків «другої лінії», часто більш токсичних. DTR є новим класифікатором АМР, який об'єднує вплив резистентності на вибір антибіотиків і вплив цього вибору на клінічний результат. Цей епідеміологічний інструмент відображає складність лікування внутрішньолікарняних бактеріальних інфекцій, стійких до всіх антибіотиків «першої лінії»: GNBSI демонструє 1% DTR, тобто стійкість до всіх карбапенемів, інших β-лактамів і фторхінолонів. Як категорія, яка враховує кількість, ефективність і токсичність доступних антибіотиків, DTR більш повно охоплює ключові аспекти АМР, які впливають на ризик смерті.

АМР – складна і багатогранна проблема, яка стосується не лише людей, а й тварин та навколишнього середовища [42, 43]. 17 березня 2022 року чотири міжнародні агенції, а саме Продовольча та сільськогосподарська організація ООН, Всесвітня організація охорони здоров'я тварин, Програма ООН з довкілля і ВООЗ підписали новаторську угоду про зміцнення співпраці та просування стійких

практик, які збалансують і оптимізують здоров'я людей, тварин, рослин і навколишнього середовища. Концепція «один світ – одна медицина – одне здоров'я» визнає взаємозв'язок здоров'я людей, тварин і навколишнього середовища [44]. Щоб зупинити виникнення і поширення АМР [45 – 48], необхідні міжсекторальна співпраця та узгоджені зусилля в усіх сферах охорони здоров'я (рис. 6).

ВООЗ у травні 2015 року прийняла глобальний план дій проти АМР [49], який включає п'ять цілей: (1) покращити обізнаність і розуміння АМР шляхом ефективного спілкування, освіти та навчання; (2) зміцнити базу знань і доказів шляхом спостереження та досліджень; (3) знизити захворюваність на інфекції шляхом проведення ефективних санітарно-гігієнічних та протиінфекційних заходів; (4) оптимізувати використання антимікробних препаратів у сфері здоров'я людей і тварин; (5) розробити економічне обґрунтування сталого інвестування, яке враховує потреби всіх країн, і збільшити інвестиції в нові ліки, діагностичні засоби, вакцини та інші заходи. Держави-члени взяли на себе зобов'язання розробити національні плани дій (НПД) щодо АМР, які мають бути комплексними, фінансованими та впроваджуватися з моніторингом, щоб засвоєні уроки могли змінити пріоритети. Мінливість економічної та політичної стійкості між країнами, а також обмеження ресурсів становлять значну перешкоду для реалізації НПД [50, 51]. Незважаючи на рішучу прихильність вирішенню проблеми антимікробної інфекційної хвороби, схваленню та реалізації НПД також заважає визначення пріоритетності проблем, пов'язаних із пандемією ко-



Рис. 6.
Концепція «один світ – одна медицина – одне здоров'я».

ронавірусної хвороби 2019 (COVID–19) [52]. З'являється дедалі більше доказів того, що ця пандемія прискорила появу та поширення АМР принаймні в лікарняних умовах [53], зокрема *Acinetobacter* spp. В. J. Langford і співавтори [54] повідомили, що у понад 60% пацієнтів із COVID–19, які мали бактеріальну інфекцію, був високорезистентний мікроорганізм. Однак численні обмеження, властиві інтерпретації даних про COVID–19, перешкоджають точному кількісному визначенню його впливу на глобальну епідеміологію АМР [55, 56].

Тривожні рівні АМР були зареєстровані в усіх країнах, незалежно від їх середнього рівня доходу [57]. Аналіз до пандемії COVID–19, опублікований у 2022 році [57], показав, що АМР є основною причиною смерті в усьому світі: 204 країни та території, 4,95 мільйона смертей, включаючи 1,27 мільйона смертей, пов'язаних безпосередньо з бактеріальною АМР. Серед 23 досліджених бактерій шість (*E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* та *P. aeruginosa*) спричинили 929 000 смертей через АМР та 3,57 мільйона смертей загалом. Примітно, що один тільки метицилінрезистентний золотистий стафілокок (*Methicillin-resistant S. aureus* – MRSA) спричинив понад 100 000 смертей у 2019 році. Бактеріальна АМР асоціювалася з найвищими показниками смертності, пов'язаної з інфекцією, в Африці: 99 смертей на 100 000 осіб. Для порівняння: у країнах з високим рівнем доходу АМР асоціювалася із 56 смертями на 100 000 осіб. Однак, можливо, справжній тягар АМР було недооцінено [58]. Сучасні медичні методи лікування, включаючи лікування травм, онкологічні хірургічні втручання та хіміотерапію, трансплантацію органів та інші інвазивні процедури, потребують ефективних антибіотиків для запобігання інфекції та її лікування. Невиліковні інфекції знижують цінність цих медичних методів, негативно впливаючи на ефективність лікування, хоча це важко оцінити кількісно [58].

Справжній тягар АМР у країнах із низьким і середнім рівнями доходу залишатиметься невідомим, якщо епідеміологічний нагляд не буде забезпечений відповідними ресурсами [59]. Зокрема, ідентифікація бактерій і тестування їх на сприйнятливість не проводяться регулярно в цих країнах через брак персоналу, обладнання та витратних матеріалів; крім того, у деяких системах охорони здоров'я фінансування тестування може бути витратами з власної кишені пацієнтів [60]. Як наслідок, антибіотикотерапія здебільшого емпірична і антибіотики широкого спектру дії можуть бути неправильно призначені. Неоптимальне лікування інфекцій, що впливає з цього, може призвести до клінічної невдачі, вищих показників смертності та підвищення АМР. За останнє десятиліття у країнах із низьким і середнім рівнями доходу було досягнуто певного прогресу щодо збору даних для інформування про антимікробну реакцію та моніторингу використання антибіотиків. Однак потрібно зробити більше.

Пандемія COVID–19 продемонструвала, що захворюваність на інфекції і смертність від них непропорційно впливають на певні групи населення [61]. Заходи, реко-

мендовані для контролю за поширенням важкого гострого респіраторного синдрому, коронавірусу 2 (SARS–CoV–2), включаючи соціальне дистанціювання та часте миття рук, створюють проблеми для тих, хто живе в густонаселених громадах із неадекватним житлом, поганими санітарними умовами та обмеженим доступом до чистої води. Найбідніші люди особливо вразливі до загрози АМР, оскільки бідність підвищує ризик зараження інфекційними захворюваннями та впливу антибіотиків. У систематичному огляді 2018 року, підготовленому V. Alivdza і співавторами [62], підкреслено складний зв'язок між АМР та різними аспектами бідності, включаючи рівень освіти, дохід, а також якість житла та води. Усунення цих розбіжностей матиме вирішальне значення для зменшення тягаря АМР та покращення результатів охорони здоров'я в уразливих громадах.

Незважаючи на те що з 2011 року в Індії існує національна політика щодо антибіотиків, рекомендації було важко реалізувати через відсутність чіткого плану дій. Тому така політика асоціювалася з благими намірами, що стало підставою для зустрічі індійських медичних товариств і національних органів влади в серпні 2012 року, щоб розробити «дорожню карту», що містить необхідні термінові дії. Остаточний звіт («Ченнайська декларація») був оприлюднений у листопаді 2012 року [63]. Це великий національний крок уперед як знакове зобов'язання щодо управління антибіотиками, що має міжнародне значення та глобальні наслідки. Це надзвичайний приклад національного консенсусу та відданості, яка базується на визнанні клінічних проблем та проблем громадського здоров'я, пов'язаних з АМР.

Усвідомлюючи серйозність АМР, Сполучене Королівство замовило у 2014 році комплексний аналіз цієї глобальної проблеми [64]. Висновок цього аналізу був приголомшливий: у разі нежиття заходів АМР прогнозовано призведе до 10 мільйонів смертей до 2050 року. Окремо Світовий банк попередив, що «за сценарієм високого впливу АМР додаткові 24 мільйони людей можуть захворіти до 2030 року» [65]. Незважаючи на те що, безсумнівно, існує великий клінічний тягар і тягар охорони громадського здоров'я, пов'язаний з АМР, важко визначити кількісно пов'язані з цим надмірні захворюваність і смертність. Детальні надійні дані, бажано засновані на комплексному епідеміологічному нагляді за населенням у країнах із низьким і середнім рівнями доходу і у країнах із високим рівнем доходу [66], будуть потрібні для посилення заходів контролю щодо АМР.

У 2022 році Канада, Франція, Німеччина, Італія, Японія, Велика Британія, США («Велика сімка») видали Декларацію міністрів охорони здоров'я [67]. Їх комюніке охоплювало низку тем, але зосереджувалося на чотирьох пріоритетних сферах: (1) подолання COVID–19; (2) готовність до майбутньої пандемії; (3) АМР; (4) ризики для здоров'я від зміни клімату. У наступному комюніке міністри охорони здоров'я країн «Великої сімки» назвали АМР «невідкладною проблемою громадського здоров'я та соціаль-

но–економічною проблемою», яка може мати глобальний вплив, більший – на країни із середнім і низьким рівнями доходу. Визначивши АМР як спільну відповідальність, вони разом зобов'язалися вжити подальших термінових і відчутних заходів для вирішення проблеми. Пообіцяли створити нові або вдосконалити існуючі національні інтегровані системи нагляду за антимікробною реакцією та використанням антибіотиків у секторах людей, тваринництва, сільського господарства та навколишнього середовища; сприяти належному використанню антимікробних препаратів через управління; посилити реалізацію програм профілактики та контролю інфекцій відповідно до концепції «один світ – одна медицина – одне здоров'я», а також зміцнити науково–дослідні розробки нових антибіотиків. Цей підхід спрямований на досягнення оптимальних результатів для здоров'я людей, тварин і для навколишнього середовища, враховує різноманітні соціально–економічні, політичні та культурні контексти, що впливають на АМР [68], включаючи обмежений технічний досвід, недостатню клінічну та дослідницьку лабораторну інфраструктуру, інші фінансові обмеження і необхідні політичні зобов'язання [69]. Оскільки ефективні антибіотики становлять глобальне суспільне благо, яке перебуває на межі дефіциту, АМР справедливо вважають серйозною загрозою [70], а збереження антибіотиків – колективною відповідальністю [8, 71].

13 червня 2023 року Європейська Рада прийняла резолюцію, яка закликає до посилення дій ЄС для боротьби з антимікробною реакцією на здоров'я людей і тварин, а також на навколишнє середовище, використовуючи підхід «єдиного здоров'я». Резолюція заохочує розумне використання антимікробних препаратів задля здоров'я людей і тварин через низку добровільних заходів з метою зниження АМР [72].

Застосування антибіотиків у стаціонарі та у громадських умовах

Працівники охорони здоров'я відіграють вирішальну роль у боротьбі з АМР. На жаль, антибіотики часто призначаються неналежним чином у закладах охорони здоров'я людей і тварин [73]. Призначення антибіотиків на основі розуміння відмінностей між профілактичною, емпіричною та таргетною терапією може допомогти забезпечити правильне їх використання і запобігти розвитку АМР. Антибіотикопрофілактика – це призначення антибіотиків пацієнтам без ознак інфекції з метою запобігання її виникненню. Емпіричну антибіотикотерапію призначають для лікування відомих інфекцій або інфекцій, що підозрюються на основі симптомів, які є у пацієнта, та ймовірних патогенних мікроорганізмів, до того, як будуть доступні остаточні результати діагностичних тестів, включаючи тестування на чутливість до антибіотиків. Цілеспрямована антибіотикотерапія розпочинається на основі ідентифікації мікробів і результатів тесту на чутливість, щоб ідентифікувати конкретний збудник і переконатися, що як терапія використовується найефек-

тивніший (в ідеалі), а також найбільш економічно доцільний, найменш токсичний антибіотик із найвужчим спектром дії. Оптимальна таргетна терапія можлива у разі ранньої ідентифікації та характеристики бактерій. Однак, незважаючи на прогрес у швидкій мікробній діагностиці, виконання мікробіологічного тестування та звітування може тривати до 72 год та навіть більше, якщо це взагалі доступно. Як наслідок, клініцисти часто починають емпіричну терапію антибіотиками, яка може мати негативні наслідки для здоров'я пацієнтів і підвищити ризик АМР [74]. Хоча прийняття рішення про застосування антибіотиків залежить від різних детермінант у медичних та хірургічних умовах [75], практика призначення антибіотиків у лікарнях у всьому світі часто неадекватна [76]. Опитування у 33 лікарнях у 5 країнах Латинської Америки (Куба, Сальвадор, Мексика, Парагвай і Перу) задокументувало дотримання рекомендацій щодо призначення препаратів у 68,6% пацієнтів. Цефалоспорины III покоління були найчастішою групою антибіотиків (26,8%), потім – карбапенеми (10,3%) і фторхінолони (8%). Цільова терапія була досягнута лише у 17,3% пацієнтів [77].

Усі клініцисти повинні прагнути до вдосконалення, впроваджуючи принципи управління антибіотиками у щоденну практику [78]. Програми управління антимікробними препаратами (ПУАМП) [79 – 81] повинні бути інтегровані в усі програми покращення якості роботи лікарень у всьому світі. Ці програми сприяють відповідальному використанню антибіотиків шляхом удосконалення процесу прийняття діагностичних рішень (тепер це називається діагностичним управлінням); підкреслюється важливість призначення антибіотиків лише за потреби (потрібному пацієнту, у потрібній клінічній ситуації, у потрібний час), у правильних дозах, інтервалі та протягом правильної тривалості [82 – 84]. ПУАМП також відіграють важливу роль у підвищенні обізнаності медичних працівників та членів громади щодо АМР [85, 86]. Діагностичне управління є невід'ємною частиною вказаних програм і підкреслює важливість вибору правильних діагностичних тестів для потрібного пацієнта та в потрібний час [87], заохочує використовувати швидку молекулярну діагностику для якнайшвидшого початку цільової антибіотикотерапії, уникати надмірного використання антибіотиків широкого спектру дії, не продовжувати їх прийом, коли вони більше не потрібні. Однак не менш важливі точна інтерпретація результатів тестування, щоб запобігти гіпердіагностиці та непотрібним витратам [88], та покращення процесу прийняття діагностичних рішень у цілому за рахунок інтегрування всієї необхідної клінічної, біологічної та візуалізаційної інформації.

Незважаючи на те що минуло 15 років після того, як CDC, Американське Товариство епідеміології охорони здоров'я (SHEA) і Американське товариство інфекційних захворювань (IDSA) опублікували спільні рекомендації щодо розробки інституційних ПУАМП, найкращі практики для цього все ще визначаються та можуть змінюватися залежно від місцевих моделей практики, політи-

ки та наявних ресурсів [89]. Переважним засобом покращення антимікробного менеджменту є комплексна програма, яка передбачає співпрацю між фахівцями та допоміжним персоналом у закладі. У цьому контексті безпосередня участь усіх лікарів, які призначають ліки, у ПУАМП може мати велике значення [90].

Таким чином, далі наводяться 10 принципів, або «золотих правил», оптимального використання антибіотиків. Цих принципів повинні дотримуватися всі медичні працівники у своїй клінічній практиці, і вони повинні розглядатися як основні компоненти діяльності в рамках ПУАМП.

Покращення профілактики та контролю інфекцій

Важливо всім медичним працівникам дотримуватися науково обґрунтованих заходів покращення профілактики та контролю інфекцій, щоб запобігти виникненню внутрішньолікарняних інфекцій. Ефективна освіта та підготовка щодо профілактики та контролю інфекцій значно знижують частоту внутрішньолікарняних інфекцій [91 – 94], найпоширеніші з яких інфекції місця хірургічного втручання, катетер–асоційовані інфекції сечовивідних шляхів, катетер–асоційовані інфекції, пов'язані з центральним кровообігом, вентилятор–асоційована пневмонія і інфекції *Clostridioides difficile* [95] (рис. 7).

Пацієнти із внутрішньолікарняною інфекцією потребують додаткових діагностичних і терапевтичних процедур, тривало перебувають у лікарні, з чим пов'язані додаткові витрати, та можуть мати високі показники ускладнень і смертності. Крім того, багато внутрішньолікарняних інфекцій спричинені бактеріями, що мають MDR [96, 97]. У контексті якісної медичної допомоги та пом'якшення АМР запобігання внутрішньолікарняним інфекціям стає дедалі

більш важливим. Ці інфекції пов'язані з гіршими результатами лікування і часто потребують антибіотиків широкого спектру дії [98]. За даними ECDC тягар шести основних типів внутрішньолікарняних інфекцій у Європейському Союзі/Європейській економічній зоні, визначений у роках життя з поправкою на інвалідність, був вищим, ніж сукупний тягар усіх 32 інших інфекційних захворювань, за якими спостерігав ECDC на основі отриманих даних з 2011 по 2012 рік [99]. Багатьом внутрішньолікарняним інфекціям можна запобігти. Зменшення частоти внутрішньолікарняних інфекцій на 35 – 55% було задокументовано після впровадження мультимодальної профілактики та розробки підходу, орієнтованого на безпеку, незалежно від рівня доходу країни [100]. Незважаючи на це медичні працівники погано дотримуються доказових заходів профілактики та контролю інфекцій [95]. Яскравим прикладом цього є гігієна рук, яка вважається індикатором безпеки пацієнтів і якості догляду за ними та наріжним каменем профілактики та контролю інфекцій у всіх закладах охорони здоров'я. Багато організацій, у тому числі ВООЗ [101] і центри контролю та профілактики захворювань [102], опублікували конкретні рекомендації медичним працівникам щодо покращення практики гігієни рук. Нещодавно SHEA, IDSA та Асоціація професіоналів з інфекційного контролю та епідеміології (APIC) опублікували практичні рекомендації щодо запобігання внутрішньолікарняним інфекціям за допомогою дотримання гігієни рук [103]. ВООЗ були оприлюднені 5 основних правил гігієни рук, яких повинні дотримуватися медичні працівники, щоб мінімізувати ризик інфікування та передачі інфекції [104] (рис. 8).

Незважаючи на те, що гігієна рук загальновізнана як економічно ефективний захід профілактики та контролю

ІНФЕКЦІЇ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З НАДАННЯМ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ



Рис. 7.
Інфекції, що пов'язані з наданням медичної допомоги.

ВИМИТИ РУКИ



- 1 Перед дотиком до пацієнта
- 2 Перед чистими/асептичними процедурами
- 3 Після контакту з біологічною рідиною
- 4 Після дотику до пацієнта
- 5 Після дотику до всього, що оточує пацієнта

Руки очищати, протираючи їх спиртовмісним розчином як найкращим засобом для рутинної гігієни рук

Руки мити водою з милом у разі забруднення кров'ю чи іншими біологічними рідинами або після відвідування туалету

Важливо! Використання рукавичок не замінює необхідності миття рук

Рис. 8.
П'ять основних правил ВООЗ щодо гігієни рук.

лю інфекцій, рівень її дотримання залишається непринятно низьким. У систематичному огляді [105] повідомлено, що цей показник становив приблизно 40%, тоді як контрольний показник ВООЗ перевищував 80%, і різнився, коли йшлося про відділення лікарень і про медичних працівників, що потребує багатогранних заходів щодо пом'якшення наслідків для сприяння узгодженості. Усі медичні працівники, залучені до прямого чи непрямого догляду за пацієнтами, повинні усвідомлювати важливість гігієни рук і необхідність виконувати відповідні основні правила. Гігієна рук під час догляду визнана найкращою практикою для сприяння дотриманню її в моменти, коли вона найважливіша. Згідно з поточною найкращою практикою засоби гігієни рук повинні бути доступні в пункті догляду. Це передбачає, що гігієнічний засіб для рук легкодоступний і розташований якомога ближче – в ідеалі в межах досяжності руки від місця догляду за пацієнтом або лікування [106].

Запобігання інфекціям місця хірургічного втручання

Серед хірургічних пацієнтів залишаються найпоширенішими внутрішньолікарняні інфекції місця хірургічного втручання. Вони становлять серйозну клінічну проблему з точки зору захворюваності, смертності, тривалості перебування пацієнтів у лікарні та загальних прямих і непрямих витрат на медицину у всьому світі. Очевидна важливість підвищення безпеки пацієнтів шляхом вжиття заходів до, під час і після хірургічного втручання, щоб зменшити частоту виникнення інфекції хірургічної ділянки [107 – 109].

У 2016 році ВООЗ опублікувала засновані на доказах рекомендації щодо «основних компонентів» ефективних програм профілактики і контролю інфекцій, які мають бути впроваджені як на національному рівні, так і в лікарнях [110, 111]. Заходи профілактики та контролю інфекцій були узагальнені у восьми «основних компонентах» (рис. 9).

Оскільки епохальне дослідження ефективності внутрішньолікарняного інфекційного контролю у 1970–х роках [112] показало ефективність спеціальної програми профілактики та контролю інфекцій у зниженні частоти внутрішньолікарняних інфекцій, така програма надзвичайно важлива в кожній лікарні. Її мають очолювати експерти з профілактики і контролю інфекцій у тісній співпраці з медичними працівниками в усіх відповідних сферах [113].

Опубліковано результати важливого глобального опитування ВООЗ, спрямованого на оцінку впровадження програм профілактики та контролю інфекцій у закладах охорони здоров'я по всьому світу. Йдеться про 4440 закладів охорони здоров'я у 81 країні у всіх шести регіонах ВООЗ та відповідні рівні доходу. Зроблено висновки про сильні сторони, прогалини у впровадженні програм профілактики та контролю інфекцій і ключові можливості для покращення, щоб інформувати про поточні глобальні зусилля з удосконалення цих програм, особливо у країнах з низьким та середнім рівнями доходу, які показали значно нижчі показники впровадження таких програм [114].

Програма профілактики та контролю інфекцій і ПУАМП мають спільну мету – зменшення АМР, тому вони повинні бути партнерами у зниженні частоти внутрішньолікарняних інфекцій. Підтримка з боку інституційного керів-

8 "ОСНОВНИХ КОМПОНЕНТІВ" ВООЗ ДЛЯ ЗДІЙСНЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА КОНТРОЛЮ ІНФЕКЦІЙ



Рис. 9.

Вісім «основних компонентів» ВООЗ для здійснення профілактики та контролю інфекцій.

ництва має вирішальне значення для успіху кожної із цих програм та обох їх разом, включаючи наявність ефективної мікробіологічної лабораторії, щоб забезпечити швидку діагностику, ефективні засоби зв'язку та належне використання технологій, у тому числі електронні записи про стан здоров'я. Обидві програми базуються на подібних моделях міждисциплінарної роботи та діяльності, як-от навчання, моніторинг та зворотний зв'язок. Інтеграція цих складових може зменшити надмірність і вирівняти сили для максимального впливу на медичних працівників. ПУАМП впроваджені разом із рекомендаціями програми профілактики та контролю інфекцій, зокрема щодо гігієни рук, у лікарнях, значно ефективніші для зменшення частоти розвитку та поширення бактерій, що мають MDR, ніж коли вони впроваджені окремо [115].

Стримувати поширення стійких до антибіотиків бактерій складно через їх схильність до передачі від людини до людини [116]. Стійкі до карбапенему ентеробактерії, *A. baumannii* і *P. aeruginosa* найважче піддаються лікуванню через високу поширеність АМР. У 2017 році ВООЗ опублікувала рекомендації щодо профілактики поширення цих бактерій та боротьби з ними в закладах невідкладної допомоги [117]. Допоміжний систематичний огляд літератури був опублікований у 2019 році [118]. Найчастішими рекомендаціями, про які повідомлялося, були: запобіжні заходи при контакті (90%); культури активного спостереження (80%); моніторинг, аудит та зворотний зв'язок заходів (80%); ізоляція або когортинг пацієнтів (70%); гігієна рук (50%); екологічне очищення (40%).

Вакцинація заслуговує на згадку як один із найбільш ефективних і економічно доцільних заходів профілакти-

ки. Вакцини в основному використовуються у профілактичних цілях, включаючи постконтактну профілактику, щоб зменшити захворюваність на інфекції, а отже, частоту використання антибіотиків і поширення АМР. Також розробляються вакцини проти резистентних бактеріальних патогенів, які викликають значні показники захворювань [119], таких як MRSA та *P. aeruginosa* [120, 121]. Зазвичай вважається, що вакцини впливають на антимікробну реакцію або безпосередньо, запобігаючи інфекції, тим самим зменшуючи поширеність резистентного збудника і частоту використання антибіотиків, або опосередковано, запобігаючи небактеріальним первинним інфекціям (наприклад, вірусним), які часто лікуються антибіотиками неправильно [119].

Вакцини проти *Haemophilus influenzae* серотипу В (HiB), проти грипу та пневмококові кон'юговані вакцини є прикладами, що демонструють ефективність вакцин у зменшенні використання антибіотиків та зниженні АМР [122 – 124]. Специфічно для хірургії вакцинація проти *S. pneumoniae*, який стає дедалі стійкішим до пеніциліну, HiB та *Neisseria meningitidis* після спленектомії ефективна для запобігання значному ризику інфекції після втручання, яку зазвичай спричиняють інкапсульовані мікроорганізми [125]. Більше того, імунізація проти коору запобігає зараженню відповідним вірусом, яке зменшує кількість наявних антитіл, що забезпечують захист від інших збудників [126]. Нові вакцини перебувають у стадії розробки та оцінки, з ними пов'язуються можливості запобігання небезпечним для життя хворобам і подальше стримування використання антибіотиків та послаблення АМР [127].

ПОШУК ПРАВИЛЬНОГО БАЛАНСУ У ПРИЗНАЧЕННІ АНТИБІОТИКІВ

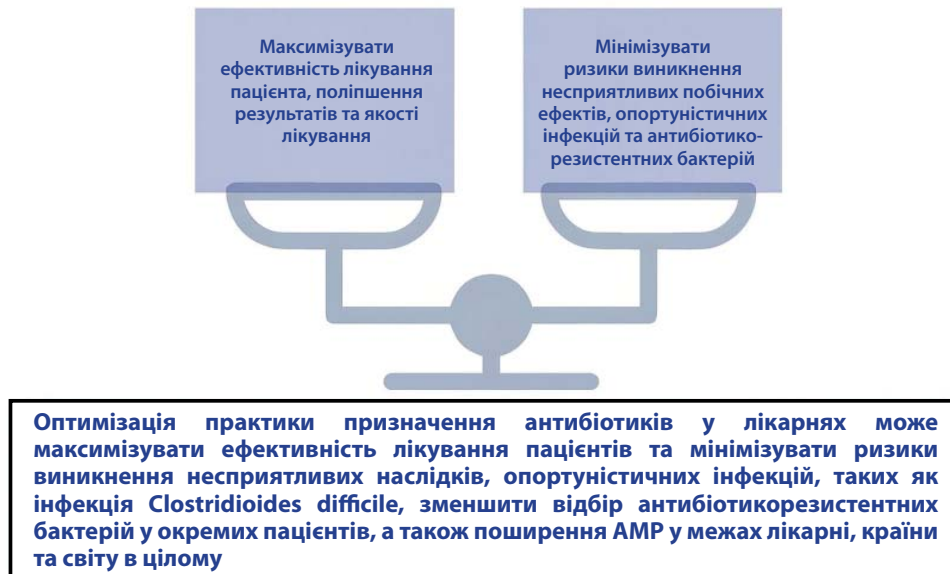


Рис. 10.
Пошук правильного балансу у призначенні антибіотиків.

Призначення антибіотиків, коли вони дійсно потрібні

Клініцисти, які призначають антибіотики, стикаються із суперечливими пріоритетами. З одного боку, вони повинні надати пацієнтам найкраще лікування, з іншого – зберегти ефективність антибіотиків, мінімізувати небезпеку опортуністичних інфекцій, таких як інфекція *Clostridioides difficile*, зменшити відбір резистентних патогенів у окремих пацієнтів і запобігти подальшому глобальному зростанню АМР. Ці суперечності слід оцінити та збалансувати перед призначенням антибіотиків [34] (рис. 10).

Кишкова мікробіота відіграє важливу роль у здоров'ї людини та може захистити пацієнта від колонізації кишкових бактерій [128]. Це явище відоме як стійкість до колонізації. Місцеві бактерії мікробіому забезпечують важливий захисний механізм людини, перешкоджаючи колонізації потенційно патогенними бактеріями. Однак за певних обставин мікробіота пацієнта може бути скомпрометована та більше не захищати від колонізації опортуністами. Антибіотики чинять селекційний тиск на мікробіом людини, сприяючи АМР. Застосування антибіотиків може мати непередбачувані наслідки для коменсальної кишкової мікробіоти (ця мікробіота допомагає імунній системі розпізнавати патогенні мікроорганізми). Коли знищуються сприйнятливі бактерії, виникає екологічний вакуум, що сприяє надмірному росту патогенних бактерій, які вже можуть бути стійкими до антибіотиків [129, 130]. Крім того, антибіотики сприяють передачі генів резистентності, що надає стійкість іншим бактеріям [131,

132] (рис. 11), тим самим збільшуючи ризик перехресної передачі між пацієнтами [133, 134] та спалахів інфекцій, спричинених бактеріями, що мають MDR.

Багато дослідників оцінювали довготривалий вплив на кишкову мікробіоту після курсу антибіотиків [135 – 137]. Щоб продемонструвати довготривалий вплив антибіотиків на здоровий мікробіом, було оцінено у здорових людей: вплив амоксициліну (500 мг тричі на день протягом 5 днів) [138], ципрофлоксацину (500 мг двічі на день протягом 5 днів) [139] та цефпрозилу, який є цефалоспорином II покоління (500 мг двічі на день протягом 7 днів) [140]. Зміни мікробіоти зберігалися до 12 тижнів після закінчення лікування, що характеризувалося неповним відновленням мікробної рівноваги та появою штамів, що мали MDR. Крім того, порівняно з парентеральними антибіотиками пероральний прийом препаратів призводить до більш високих їх концентрацій у кишечнику та більшої кількості бактерій, що мають MDR, у кишкової мікробіоті [141]. Дослідження впливу ципрофлоксацину (500 мг двічі на день протягом 10 днів) або кліндаміцину (150 мг 4 рази на день протягом 10 днів) на фекальну мікробіоту здорових людей протягом 1 року показало, що він був глибокий щодо різноманітності мікробіому [141]. Зміни мікробної рівноваги були найбільшими в перший місяць після лікування та зберігалися до 20-го місяця.

Коменсальна кишкова мікробіота відіграє ключову роль у захисті від інфекції *Clostridioides difficile* [142]. Цей мікроорганізм рідко присутній у кишечнику здорових дорослих осіб (приблизно 3%) [143]. Вивчена кореляція між впли-

СТІЙКІСТЬ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ



Рис. 11.
Механізм виникнення стійкості бактерій до антимікробних препаратів.

вом антибіотиків і поведінкою *Clostridioides difficile* [144]. Порушення нормальної кишкової флори внаслідок застосування антибіотиків дає можливість *Clostridioides difficile* проліферувати та виробляти токсини [145]. Дослідження на тваринах і в клініці показали, що нормальна кишкова мікробіота перешкоджає розмноженню та персистенції цієї інфекції [146]. Ці зміни очевидні під час прийому антибіотика та протягом кількох днів після його припинення [147], залежать від уведеного антибіотика та мікробіоти людини. За оцінками ризик інфекції *Clostridioides difficile* збільшується до 6 разів під час антибактеріальної терапії і в наступний місяць після її припинення [34]. Хоча більшість антибіотиків були пов'язані з цією інфекцією, кліндаміцин, амоксицилін/клавуланова кислота, цефалоспорины III та IV поколінь, фторхінолони та карбапенеми мають найбільший ризик у цьому плані [34].

Хірургічну антибіотикопрофілактику вважають ключовим компонентом періопераційної профілактики інфекцій [148, 149], особливо під час чистих і контамінованих хірургічних процедур з високим ризиком інфекції. Хірургічна антибіотикопрофілактика також може бути показаною в певних чистих процедурах, де інфекція в області оперативного втручання, навіть якщо це малоймовірно, матиме руйнівні наслідки, наприклад, процедури з протезними імплантатами. До групи пацієнтів із захворюваннями, пов'язаними з вищим ризиком інфекції хірургічної ділянки, включають пацієнтів з ослабленим імунітетом (наприклад, нейтропенія), пацієнтів, стан яких оцінено за шкалою Американського товариства анестезіологів у 3 і більше балів, та пацієнтів з ожирінням. Незважаючи на те

що хірургічна антибіотикопрофілактика не потрібна перед усіма хірургічними процедурами, надмірне введення антибіотиків часте, що суттєво сприяє збільшенню загального їх споживання у хірургічних стаціонарах. Планова лапароскопічна холецистектомія має низький ризик виникнення інфекції в місці втручання. Профілактичне застосування антибіотиків не виправдане у пацієнтів, які перенесли планову неускладнену лапароскопічну холецистектомію. Роль хірургічної антибіотикопрофілактики у пацієнтів, яким виконано герніорафію чи герніопластику відкритого паху, невизначена через суперечливі результати і загалом низьку якість доказів [150 – 155]. Згідно з міжнародними рекомендаціями [156] хірургічна антибіотикопрофілактика показана у будь-якого пацієнта із високим ризиком при пластиці з використанням сітки з відкритим пахом.

Антибіотикотерапія повинна бути призначена після підтвердження бактеріальної інфекції. Колонізація потенційними збудниками без супутніх ознак інфекції часто відбувається у пацієнтів, які мають постійні сечові катетери, ендотрахеальні трубки для механічної вентиляції легень, хронічні рани. Для належної оцінки культури з цих ділянок отримують лише за показаннями без контамінації при виконанні самої методики збору (культури поверхневих мазків і посівів із дренажних шляхів [157]), а також щоб уникнути лікування антибіотиками у разі «позитивного» результату посіву без симптомів та ознак активної інфекції [158]. При безсимптомній бактеріурії, яка поширена, антибіотики не рекомендуються, але її часто лікують у такий спосіб, незважаючи на це. Пацієнти з дренажним

сечовим катетером можуть мати «позитивні» результати посіву сечі через неминуче утворення біоплівки на пристрої. Численні дослідження показують, що антибіотикотерапія пацієнтам із безсимптомною бактеріурією не показана, за винятком особливих обставин, таких як вагітність або використання трансуретральних інструментів, оскільки це може збільшити ймовірність подальших інфекцій сечовивідних шляхів, які можуть стати стійкими до звичайних антибіотиків [159, 160].

Застосування антибіотиків у лікуванні легкого неускладненого дивертикуліту було поширеним, але зараз ставиться під сумнів. Дедалі більше доказів свідчать про те, що легкий неускладнений дивертикуліт, найімовірніше, запальний, а не інфекційний, стан, тому викликає сумніви доцільність використання при ньому антибіотиків [161]. Кожне з трьох рандомізованих досліджень щодо цього [161 – 163] показало, що лікування антибіотиками не запобігає ускладненням або рецидивам, а також не пом'якшує симптоми і не зменшує тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі, проте у двох проспективних когортних дослідженнях [164, 165] наведено протилежні дані. Результати цих досліджень спонукали деяких експертів [166, 167] виступити проти регулярного використання антибіотиків.

Своєчасне призначення відповідного(их) антибіотика(ів)

Після прийняття рішення про лікування антибіотиками вкрай важливо вибрати найбільш відповідний антибі-

отик для конкретного пацієнта (рис. 12). Антибіотик, вибраний для хірургічної антибіотикопрофілактики, має бути активним проти звичайних бактерій, що спричиняють інфекції в місці втручання у конкретній процедурі. Такі інфекції, коли йдеться про чисті процедури, зазвичай викликані шкірною флорою, включаючи *S. aureus* або коагулазонегативні стафілококи. Залежно від флори слизових оболонок, на яких виконують розріз, чисті і «чисто забруднені» процедури можуть залучати бактерії, такі як *E. coli*, інші ентеробактерії або анаероби. Найпоширеніші антибіотики, що використовуються для хірургічної антибіотикопрофілактики, цефалоспорино I та II поколінь (наприклад, цефазолін, цефуроксим) [148, 149]. Цефазолін вважають препаратом вибору перед більшістю хірургічних процедур. Він має доведену ефективність, відповідну тривалість дії, активність проти бактерій, які зазвичай зустрічаються при інфекції в місці втручання, прийнятний профіль безпеки та низьку вартість. Рутинне застосування ванкоміцину не рекомендується. Його призначення може бути розглянуто у пацієнтів із відомою колонізацією MRSA або у пацієнтів, які мають високий ризик такого інфікування, наприклад, в установах із високим рівнем захворюваності на інфекції MRSA після нещодавньої госпіталізації, пацієнтів, що перебувають на діалізі, та пацієнтів, госпіталізованих із кваліфікованих медсестринських установ, з урахуванням національних рекомендацій та місцевої епідеміології.

Шлях уведення визначають відповідно до періоду піввиведення антибіотика. Для найбільш часто використо-



Рис. 12.
Вибір найбільш підходящого антибіотика(ків) для конкретного пацієнта.

ВЗЯТИ ДО УВАГИ

Поводьтеся з антибіотиками обережно



Рис. 13.
Класифікація ВООЗ AWaRe.

вуваних антибіотиків, таких як цефазолін або цефокситин, внутрішньовенне введення за 30 – 60 хв до розрізу забезпечує ефективну концентрацію препарату у тканинах [168]. Повторне введення дози під час хірургічного втручання необхідне, якщо оперативна процедура триває понад 4 год або крововтрата перевищує 1,5 л [149, 169]. Ванкоміцин слід уводити протягом 120 хв до розрізу та протягом 1 год у дозі 1 г (довше, якщо доза вища). Для антибіотиків із тривалим періодом напіввиведення (наприклад, фторхінолонів, метронідазолу, ванкоміцину) повторна доза зазвичай не потрібна.

Що стосується емпіричної терапії до того, як будуть відомі збудники та їх чутливість, вибір оптимального антибіотика повинен ґрунтуватися на даних про джерело інфекції, очікуваних збудників, клінічний стан пацієнта, місцеву епідеміологію та індивідуальні фактори ризику для пацієнта щодо бактерій, що мають MDR [1]. Рекомендації з лікування, що базуються на місцевій епідеміології та моделях резистентності, повинні бути розроблені та впроваджені послідовно відповідно до принципів ПУАМП. Визначення правильного антибіотика для конкретного пацієнта може бути складним. Незважаючи на те що сприйнятливість бактерій, залучених до позалікарняних інфекцій, зазвичай значно вища та ширша, ніж бактерій, залучених до внутрішньолікарняних інфекцій, клініцисти часто рекомендують антибіотики широкого спектру дії для лікування тяжких позалікарняних інфекцій, щоб «нічого не пропустити». У той час як спектр дії може бути відповідним для цього, є ймовірність надмірного лікування, оскільки антибіотики вузького спектру дії однаково ефективні у більшості пацієнтів. На відміну від позалікарняних інфекцій, для внутрішньолікарняних інфекцій найкраще оби-

рати емпіричну терапію широкого спектру, включаючи протигрибковий засіб за деяких обставин [170, 171], з подальшою деескалацією до спеціальної терапії після отримання мікробіологічних даних [172, 173].

У 2017 році Комітет експертів ВООЗ з вибору та використання основних лікарських засобів створив класифікацію антибіотиків AWaRe (Access. Watch. Reserve) «Доступ. Спостереження. Резерв» для сприяння зусиллям щодо ефективного використання антибіотиків у всьому світі на всіх рівнях медичної допомоги. Ця класифікаційна система групує антибіотики у три категорії, зазначені вище, на основі результатів лікування поширених бактеріальних інфекцій та їх впливу на антимікробну дію антибіотика, зосереджуючись на необхідності відповідного використання. Класифікація AWaRe [174] була оновлена у 2021 році. Оновлення полягало у включенні додаткових 78 антибіотиків, які раніше не були класифіковані. Таким чином, загальна кількість класифікованих антибіотиків зросла до 258 (рис. 13).

Категорія «Доступ» стосується вибору антибіотиків для кожної із 25 груп найпоширеніших інфекцій. Ці антибіотики мають бути доступними у будь-який час і в будь-якому місці, а забезпечення ними повинне бути якісним. Категорія «Спостереження» включає більшість «найпріоритетніших критично важливих антибіотиків», які рекомендуються лише за певними показаннями. Категорія «Резерв» включає антибіотики, які слід використовувати лише у крайньому разі (тобто для лікування бактерій, що мають MDR) і лише тоді, коли всі інші антибіотики не дали результатів. ВООЗ рекомендує скоротити використання антибіотиків у категоріях «Спостереження» і «Резерв», а також збільшити використання антибіотиків у категорії

«Доступ», очікуючи, що 60% усіх антибіотиків, які вживаються в лікарнях, мають припадати на цю категорію [174]. На практиці це зменшило б глобальне використання піперацилін–тазобактаму, протисиньогнійного уреїдопеніциліну, які надмірно використовуються для лікування позалікарняних інфекцій.

Оцінка тяжкості інфекції – це вирішальний крок в оцінці пацієнтів для антимікробної терапії. Раннє впровадження відповідної емпіричної антибіотикотерапії має значний сприятливий вплив на результати лікування септичного шоку, незалежно від локалізації інфекції [175]. У той час як хворі у критичному стані отримують користь від ранньої антибіотикотерапії, клініцисти, які ведуть пацієнтів, що мають менш тяжкий стан, можуть мати час, щоб ретельно розглянути та визначити відповідну терапію антибіотиками перед її початком [175]. Повідомлялося про відкладене призначення антибіотиків із використанням вичікувального підходу з повторним оглядом пацієнта як корисну тактику, яка зменшує використання антибіотиків, особливо при інфекціях дихальних шляхів [176]. Однак деякі дані свідчать про те, що поспішна антибіотикотерапія може бути шкідливою для хірургічних тяжкохворих, у яких адекватність контролю джерела інформації є вирішальним чинником виживання. У дослідженні «до–після» [177] було порівняно універсальну ранню антибіотикотерапію (агресивний підхід) із негайною антибіотикотерапією, яка призначалася лише пацієнтам з гіпотензією. Ще одній групі пацієнтів терапію проводили лише після мікробіологічного підтвердження інфекції (консервативний підхід). Агресивний підхід був пов'язаний із меншим інтервалом часу від початку лихоманки та збору гемокультури до початку лікування. Консервативний підхід був пов'язаний із більш вірогідною початковою відповідною терапією, меншою її тривалістю та нижчою смертністю. Диференціювати інфекцію від запалення може бути складно, особливо у тяжкохворих, у яких доведено лише близько половини підозрюваних інфекцій. Відстрочити призначення антибіотиків для виявлення причини сепсису можна у пацієнтів без шоку.

Відстрочене призначення антибіотиків з метою зменшення їх використання особливо корисне при позалікарняних інфекціях дихальних шляхів [178], багато з яких мають вірусну етіологію. У мета–аналізі відстрочене призначення антибіотиків порівнювали з непризначенням прийому антибіотиків; в обох ситуаціях тривалість симптомів була подібною. Відмова від прийому антибіотиків до виявлення збудника та тестування на чутливість може бути прийнятною, щоб зменшити непотрібне використання антибіотиків при вірусних інфекціях дихальних шляхів. Навпаки, для пацієнтів (як дорослих, так і дітей) із шоком, пов'язаним із сепсисом і органною дисфункцією, затримка відповідної емпіричної антибіотикотерапії може бути шкідливою [179, 180], а ранній початок лікування антибіотиками має вирішальне значення для отримання хороших результатів. Існує сильна кореляція між кожною годиною затримки початку лікування антибіотиками та по-

казниками смертності пацієнтів із септичним шоком [181, 182]. Керівні принципи кампанії «Виживаємо при сепсисі» 2021 року полягають у тому, щоб дорослі з можливим септичним шоком або ймовірним сепсисом отримували антибіотики якомога швидше, в ідеалі протягом 1 год від появи симптомів [183]. Для дорослих із можливим сепсисом без шоку слід провести швидку оцінку ймовірності інфекційних та неінфекційних причин гострого захворювання та ввести антимікробні препарати протягом 3 год після першого виявлення сепсису [183].

Участь збудників, що мають MDR, у внутрішньолікарняних інфекціях є фактором ризику неадекватної емпіричної терапії та несприятливих результатів як таких. Попередні знання про колонізацію, спричинену бактеріями, що мають MDR, через контрольні культури покращують вірогідність відповідної початкової антибіотикотерапії для наступних внутрішньолікарняних інфекцій у тяжкохворих з інфекціями кровообігу або вентилятор–асоційованої пневмонії [184, 185]. Крім того, оскільки досліджувані культури мають високу негативну прогностичну цінність щодо бактерій, що мають MDR, рання відповідна антибіотикотерапія може мати потенціал збереження антибіотиків за рахунок зменшення використання карбапенемів та інших антисиньогнійних засобів порівняно з гіпотетичним призначенням на основі рекомендацій [185 – 188]. Таким чином, тиск вибору антибіотиків на місцеву екологію може бути зменшено. Мета–аналіз точності діагностичних тестів показав, що частота відбору зразків двічі на тиждень найефективніша і що нещодавно проведені спостереження культур мають вищу позитивну прогностичну цінність для бактеріальних патогенів у вентилятор–асоційованій пневмонії [185].

Уведення антибіотиків в адекватних дозах та відповідними шляхами

Призначення антибіотиків в адекватних дозах має ґрунтуватися на фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристиках, властивих кожному класу антибіотиків і конкретному агенту, а також на специфічних патофізіологічних характеристиках пацієнта. Фармакодинаміка антибіотиків визначається співвідношенням між концентрацією препарату та його здатністю пригнічувати ріст бактерій. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) є основним параметром *in vitro*, який використовується для оцінки ефективності антибіотика проти бактерій–мішеней. Щоб отримати терапевтичний ефект, концентрація антибіотика в місці інфікування повинна перевищувати МІК щонайменше на 40% інтервалу дозування, а в ідеалі – довше, якщо знищення бактерій залежить від тривалості дії, або більше ніж у 10 разів, якщо їх знищення залежить від концентрації препарату [189]. Фармакокінетика антибіотиків описує, як антибіотики поглинаються, розподіляються, метаболізуються та виводяться з організму, що у свою чергу визначає тривалість їх перебування і концентрацію у сироватці крові та тканинах, а також у місці інфікування. Субоптимальні концентрації антибіо-

тика в цільовому місці можуть мати важливі клінічні наслідки, такі як терапевтична невдача та сприяння розвитку АМР, особливо, коли клінічні ізоляти мають пограничну чутливість *in vitro* [190].

Клінічні фактори та фактори, пов'язані з антибіотиками, можуть сприяти диференціальному розподілу антибіотиків у цільовому місці [191]. Знання фармакокінетики/фармакодинаміки кожного антибіотика може забезпечити більш відповідне визначення оптимальних схем дозування з точки зору як дози, так і інтервалу введення [192]. Градієнт концентрації у плазмі та в цільовому місці може мати велике значення при бактеріальній інфекції з MDR. Наприклад, дані свідчать про те, що для досягнення цільових показників концентрації у пацієнтів із тяжкими внутрішньочеревними інфекціями потрібні підвищені дози цефтазидиму, меропенему та іміпенему–циластатину [193 – 195].

Тяжкохворі мають високий ризик інфікування, розвитку небезпечного для життя сепсису та синдрому поліорганної дисфункції. Патологія сепсису та септичного шоку може у великій мірі впливати на фармакокінетичні параметри. Знання патологічного впливу на фармакокінетику/фармакодинаміку важливе для оптимізації лікування антибіотиками тяжкохворих із сепсисом або септичним шоком [196, 197]. При порушенні функції печінки, а особливо нирок, може знадобитися зміна фармакокінетики і зниження дози антибіотика.

Частота дозування антибіотика визначається з урахуванням часу та активності, що залежить від концентрації. Наприклад, активність бета–лактамічних антибіотиків залежить від часу, тому оптимальна бактерицидна активність такого антибіотика досягається, коли його концентрація підтримується вище МІК протягом тривалого періоду часу. З цієї причини сироваткова концентрація антибіотиків повинна перевищувати МІК щонайменше на 40% (оптимально 70%) [196]. При частішому дозуванні, тривалих та безперервних інфузіях досяється цей ефект та оптимізується активність бета–лактаму [196]. Навпаки, антибіотики, які мають дію, що залежить від концентрації, ідеально вводити для досягнення високої пікової концентрації у плазмі. Для цих антибіотиків пікова концентрація в сироватці крові більш тісно пов'язана з їх ефективністю [196]. Незважаючи на те що ідеальний спосіб введення та бажані схеми дозування аміноглікозидів один раз на добу для більшості терапевтичних показань, особливо у пацієнтів у критичному стані [198], нефротоксичність зумовлена їх насиченим поглинанням та прямим вазоконстрикторним впливом на кортикальну мікроциркуляцію нирок. Таким чином, обмеження впливу аміноглікозидів на кору нирок шляхом зменшення дозування до одного разу на день знижує ризик нефротоксичності [34, 199].

У пацієнтів із септичним шоком введення першої «навантажувальної» дози, ймовірно, таке ж важливе, як і час введення, та залежить від антимікробного агента [34]. Об'єм розподілу гідрофільних агентів, таких як бета–лактами, аміноглікозиди та глікопептиди, у пацієнтів із сеп-

тичним шоком може бути збільшений через підвищення мікросудинної ендотеліальної проникності, розширення екстрацелюлярної рідини. Для максимізації терапевтичного ефекту рекомендується використовувати «навантажувальні» дози бета–лактамів, аміноглікозидів, особливо при дозуванні один раз на добу, або глікопептидів [196].

Після початку антибіотикотерапії її слід переглядати принаймні щодня, враховуючи те, що флуктуаційна функція органів, яка поширена у тяжкохворих, може суттєво вплинути на експозицію антибіотиків. Наприклад, більш низькі дози антибіотиків, що виділяються із сечею, слід вводити за наявності порушення функції нирок, тоді як вищі за стандартні дози слід вводити пацієнтам із підвищеним нирковим кліренсом (наприклад, при опіках, ожирінні тощо) [34]. Антибіотикотерапія є проблемою для пацієнтів з ожирінням через зміну фармакокінетики/фармакодинаміки [200]. Ожиріння збільшує об'єм розподілу, особливо для ліпофільних антибіотиків, що може призвести до нижчих, ніж очікувалося, концентрацій антибіотиків у плазмі. Збільшений нирковий кліренс частий у хворих, а жирова інфільтрація печінки може порушувати її функцію. Загалом дозування ліпофільних антибіотиків має базуватися на загальній масі тіла або скоригованій масі тіла для гідрофільних антибіотиків. Індивідуальне дозування, підтвержене лабораторними дослідженнями, важливе через гетерогенність пацієнтів і клінічні коливання.

Нещодавно Американське товариство фармацевтів системи охорони здоров'я, Товариство дитячих інфекційних хвороб і Товариство фармацевтів–інфекціоністів опублікували переглянуту консенсусну настанову та огляд терапевтичного моніторингу ванкомицину при серйозних інфекціях, спричинених MRSA. В цьому консенсусному перегляді оцінено поточні наукові дані та суперечності, пов'язані з дозуванням ванкомицину та моніторингом його концентрації в сироватці крові для серйозних інфекцій, спричинених MRSA (включаючи бактеріємію, сепсис, інфекційний ендокардит, пневмонію, остеомієліт і менінгіт, але не обмежуючись ними), і надано нові рекомендації, засновані на останніх доступних даних [201].

Показано, що пероральний прийом антибіотиків зменшує вартість і тривалість госпіталізації [202, 203]. Загальні вказівки щодо того, коли робити заміну внутрішньовенного введення антибіотиків на пероральний прийом, за умови, що травна система функціонує, включають зниження температури тіла та клінічне покращення з покращенням лабораторних маркерів або без нього [204]. Численні антибіотики з високою пероральною біодоступністю можуть бути розглянуті у разі такої заміни, і необов'язково має бути перехід на той самий препарат. Багато серйозних інфекцій тепер можна успішно лікувати за допомогою часткової пероральної антибіотикотерапії [205]. Однак перехід на пероральні антибіотики не повинен призводити до антибіотикотерапії, яка триватиме довше, ніж триває парентеральна терапія. Насправді стає дедалі більш очевидним, що призначення пероральних антибіотиків може впливати на динаміку кишкового мікробіому, сприяючи сильнішому антибіотику [206].

Якомога швидший початок цілеспрямованого лікування на основі результатів культурального дослідження та тестування на чутливість

Мікробіологічні дослідження відіграють вирішальну роль у виборі цільової антибіотикотерапії. Це тестування дозволяє клініцистам адаптувати спектр антибіотика, розширюючи, якщо початковий вибір був надто вузьким, але частіше звужуючи спектр емпіричного режиму, який був занадто широким, що відомо як деескалація. Повторна оцінка антибіотикотерапії на основі мікробіологічного посіву та тестування на чутливість підтримується ПУАМП і пов'язана з покращенням результатів при тяжких інфекціях [34].

Тактика деескалації передбачає перехід від емпіричного режиму антибіотикотерапії широкого спектру дії до режиму з більш вузьким спектром дії або зменшення кількості антибіотиків, що використовуються в комбінованій терапії [207], або перехід до монотерапії. Обґрунтування деескалації полягає в тому, щоб уникнути антибіотиків широкого спектру дії, коли це можливо, зменшуючи тиск селекції та, зрештою, поширеність бактерій, що мають MDR, але ця практика суперечлива, оскільки дані мізерні [208]. Ці дані найпереконливіші для пацієнтів із вентилятор-асоційованою пневмонією, вищі показники виживання зареєстровані в кількох дослідженнях [209, 210], отримання зразків мокротиння перед уведенням антибіотиків вирішальне для того, щоб стала можливою деескалація. Оснащення було прийнято як частину ПУАМП.

МІК можна визначити різними методами, такими як розведення бульйоном або агаром, дисковою або градієнтною дифузією. За значеннями МІК часто клінічними мікробіологічними лабораторіями антибіотик визначається як «чутливий», «проміжний» або «стійкий» відповідно до «граничних точок», встановлених Інститутом клінічних і лабораторних стандартів (США), або як «чутливий», «чутливий, підвищений вплив», «стійкий» відповідно до критеріїв Європейського комітету з тестування чутливості до антимікробних препаратів [34].

Швидка діагностика може сприяти обмеженню непотрібного початку терапії широкого спектру, у такий спосіб зменшуючи потребу в наступній деескалації [211, 212]. Більшість комерційно доступних методів швидкого виявлення бактерій, що мають MDR, включає генотипування, яке ґрунтується на виявленні генів резистентності [213] на основі секвенування ДНК. Генотипічні методи можуть використовуватися разом із фенотипуванням [214], але їх у поточному клінічному застосуванні слід розглядати як доповнення до стандартного фенотипічного тестування антимікробної чутливості з огляду на кілька обмежень. Генотипування може ефективно передбачити АМР, але не інформує про тестування сприйнятливості. Крім того, панель детермінант резистентності невелика, тому інші детермінанти резистентності можуть не бути виявлені. Крім того, за допомогою генотипічних методів існує ймовірність переоцінки АМР, оскільки наявність ге-

на резистентності необов'язково пов'язана з фенотиповою експресією резистентності (ген може бути інактивованим або не експресуватися).

Найбільшою перевагою генотипування, безсумнівно, є його швидкість: тривалість виконання тесту становить 1 – 4 год. Застосування порівняльної геноміки, зондів, мікрочіпів, методів ампліфікації нуклеїнових кислот і секвенування ДНК має дозволити виявити декілька генів або варіантів стійкості одночасно. Однак логістична проблема на практиці полягає в тому, що, коли нові антибіотики надходять на ринок, може виникнути затримка, перш ніж методи вимірювання чутливості *in vitro* будуть перевірені для клінічного використання, що може обмежити початкове клінічне використання нових агентів [215].

Швидке діагностичне тестування на можливі патогени вважається незамінним для ПУАМП. У разі поєднання його зі швидким відповідним лікуванням використання антибіотиків зменшується, смертність знижується, терміни перебування пацієнтів у лікарні скорочуються, а вартість лікування дешавшає [216 – 218]. Відсутність сучасних діагностичних тестів є важливою перешкодою в умовах обмежених ресурсів [219].

Використання найкоротшої антибіотикотерапії на основі доказів

Тривалість антибіотикотерапії, яка призначається в повсякденній практиці, часто довша, ніж рекомендовано [220]. ВООЗ рекомендує не продовжувати хірургічну антибіотикопрофілактику після хірургічного втручання для запобігання інфекції в області втручання, ґрунтуючись на мета-аналізі [220] 69 рандомізованих контрольованих досліджень її оптимальної тривалості. У разі чистих і «чисто забруднених» процедур CDC рекомендує не призначати додаткові дози профілактичних антибіотиків після того, як хірургічний розріз закрито в операційній, навіть за наявності дренажу [109]. Згідно з оновленими рекомендаціями IDSA та SHEA слід припинити введення всіх профілактичних антибіотиків після закриття розрізу, незалежно від типу процедури чи її тривалості [221]. Було досліджено вплив продовження хірургічної антибіотикопрофілактики на швидкість виникнення інфекції в області втручання [222]; оцінено 83 рандомізовані контрольовані дослідження, 52 (19 273 учасники) включені в первинний мета-аналіз. Переконливих доказів користі післяопераційного продовження антибіотикопрофілактики порівняно з її припиненням не виявлено. У поєднанні з комплексним підходом до найкращих практик у профілактиці інфекції в хірургічній ділянці післяопераційне продовження антибіотикопрофілактики не принесло додаткових переваг у зниженні частоти інфекції у будь-якому хірургічному середовищі. У багатоцентровому ретроспективному когортному дослідженні 2019 року [223] збільшення тривалості хірургічної антибіотикопрофілактики було пов'язане з вищим ризиком гострого ураження нирок і інфекції *Clostridioides difficile*, але без зниження частоти інфекції в місці втручання.

Дослідження, яке стосувалося 34 міських і сільських лікарень Південної Африки, продемонструвало, що впровадження ініціатив і принципів удосконалення процесів, орієнтованих на інституційні потреби із залученням фармацевтів, ефективно покращило дотримання інструкцій хірургічної антибіотикопрофілактики і забезпечило стійкі результати для пацієнтів [224]. Зусилля, спрямовані на скорочення тривалості антибіотикотерапії в лікарняній практиці, стають дедалі більшою сферою уваги для ПУАМП [225]. Однак В. J. Langford і співавтори показали, що настанови цих програм щодо припинення прийому антибіотиків або скорочення його тривалості виконувалися рідше, ніж настанови щодо початку прийому антибіотиків або збільшення його тривалості [226].

Скорочення тривалості антибіотикотерапії є вирішальною тактикою для зменшення непотрібного стаціонарного застосування антибіотиків, де їх тиск інтенсивний [227]. Хоча існують захворювання, при яких необхідна тривала антибіотикотерапія (наприклад, ендокардит, остеомиєліт тощо), однак вона завжди має бути якомога коротшою. Що стосується внутрішньочеревних інфекцій, то дослідження STOP-IT [228] у 2015 році продемонструвало, що в умовах адекватного контролю джерела інфекції за ефектом 4-денна антибіотикотерапія не поступається 8-денній. У рандомізованому клінічному дослідженні DURAPOP [229] показано, що пацієнти з післяопераційними внутрішньочеревними інфекціями, які перебували у критичному стані та отримували короткий курс антибіотиків (8 днів), мали результати лікування, подібні до результатів лікування пацієнтів, які отримували антибіотики протягом 15 днів.

Антибіотикотерапія тривалістю до 21 дня при катетер-асоційованій та внутрішньолікарняній пневмонії застосовувалася історично, доки кілька проспективних досліджень не продемонстрували ефективність більш короткої (7 – 8 днів) антибіотикотерапії без різниці у показниках смертності, тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії, кількості днів без штучної вентиляції легень або днів без органної недостатності [230, 231]. Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease – ESCMID) у настановах 2017 року та IDSA у настановах 2016 року [232] рекомендують проводити 7-денну терапію внутрішньолікарняної/катетер-асоційованої пневмонії. Дослідження, що триває [233], визначає, чи можна ще скоротити тривалість такої терапії.

Бактеріємію, викликану ентеробактеріями, стандартно лікували антибіотиками 2 тижні. Нещодавні рандомізовані контрольовані дослідження і мета-аналізи щодо 7 – 8-денних і 14 – 15-денних курсів антибіотиків у пацієнтів із грамнегативною бактеріємією, здебільшого походженням із сечовивідних шляхів, продемонстрували не меншу ефективність коротшої антибіотикотерапії [234 – 239]. Що стосується гострого неускладненого целюліту, то дані також свідчать про те, що тривалі курси можуть бути непотрібними, а 5 днів лікування антибіотика-

ми може бути достатньо [240]. IDSA рекомендує 5-денну антибіотикотерапію при неускладненому целюліті, але її можна продовжити, якщо інфекція не стихла протягом цього періоду [241].

Як правило, для пацієнтів у критичному стані рішення щодо тривалості антибіотикотерапії слід приймати індивідуально, беручи до уваги такі параметри, як тяжкість захворювання, локалізація та тип інфекції, чи було досягнуто контролю джерела, чи була оптимізована фармакокінетика та клінічна відповідь [242]. Прокальцитонін може бути корисним для спрямування антибіотикотерапії у відділенні інтенсивної терапії. Лікування під контролем кальцитоніну може скоротити тривалість терапії та терміни перебування у стаціонарі дорослих тяжкохворих із сепсисом [243, 244]. Базуючись на очевидній користі та відсутності очевидних небажаних ефектів, є рекомендації в контексті кампанії «Виживаємо при сепсисі» 2021 року використовувати прокальцитонін разом із клінічною оцінкою, щоб вирішити, коли припинити прийом антибіотиків у дорослих із початковим діагнозом сепсису або септичного шоку та адекватним контролем джерела, якщо оптимальна тривалість терапії неясна і доступно вимірювання рівнів прокальцитоніну [183].

Досягнення контролю джерела інфекції шляхом його виявлення та усунення або зменшення бактеріального навантаження

Контроль джерела інфекції спрямований на його усунення, зменшення бактеріального інокулята та виправлення анатомічних порушень для відновлення фізіологічного гомеостазу. Це також передбачає дренивання абсцесів або накопичень інфікованої рідини, очищення некротичної тканини або видалення забруднених медичних пристроїв тощо. Все це ситуації, коли самі по собі антибіотики мають обмежену ефективність.

Контроль джерела вирішальний у лікуванні хірургічних інфекцій, особливо внутрішньочеревних та інфекцій м'яких тканин. Адекватний контроль джерела, досягнутий операцією, дозволяє скоротити курс антибіотикотерапії, тим самим покращуючи результати лікування пацієнтів, включно з меншим ризиком дисфункції органів [245, 246]. У разі неускладнених внутрішньочеревних інфекцій, таких як неускладнений апендицит або холецистит, післяопераційна антибіотикотерапія непотрібна, якщо контроль джерела адекватний [246]. У разі ускладнених внутрішньочеревних інфекцій завжди пропонується короткий курс антибіотикотерапії, навіть якщо контроль джерела адекватний [228, 229].

За деяких обставин організаційні детермінанти можуть впливати на надмірне використання антибіотиків. Наприклад, гострий холецистит слід лікувати шляхом ранньої холецистектомії [247]. Незважаючи на це, оскільки у багатьох центрах доступність операційних надзвичайно важлива, гострий холецистит іноді лікують шляхом черезшкірного дренажу або відстроєної холецистектомії, що потребує більшої тривалості антибіотикотерапії.

Терміновість (але не потреба, зрештою) контролю джерела визначається ураженим органом(ами) і швидкістю погіршення основної фізіологічної стабільності. Швидкий контроль джерела також може бути важливим для м'явих інфекцій (наприклад, інфікованих медичних пристроїв). Складним для контролю джерелом є центральні венозні катетери, пов'язані з інфекціями кровообігу. У такому разі видалення катетера, яке необхідне за наявності збудника *Pseudomonas spp.*, *S. aureus* або гриба, є контролем джерела. Існує мало причин відкладати контроль джерела навіть на кілька годин у пацієнтів із сепсисом [248 – 250]. Керівні принципи кампанії «Виживаємо при сепсисі» 2021 року [183] полягають у якнайшвидшому визначенні анатомічного джерела інфекції та запровадженні його контролю, якщо це можливо. Затримка з контролем джерела всього на 6 год в умовах сепсису або септичного шоку асоціюється з підвищенням показників смертності. Багатоцентрове когортне дослідження (2013 – 2017) із залученням госпіталізованих дорослих пацієнтів із позаликарняним сепсисом (згідно з визначенням SEPSIS–3), які проходили процедури контролю джерела [251], показало, що контроль джерела протягом перших 6 год був пов'язаний зі зниженням ризику 90–денної смертності. В аналітичному аналізі багатоцентрового обсерваційного дослідження абдомінального сепсису [252] невідкладний успішний контроль джерела був пов'язаний із покращенням виживаності, тоді як відповідності емпіричного лікування антибіотиками не було, і це свідчить про те, що контроль джерела визначальний для результату у хворих із абдомінальним сепсисом. Швидкий контроль джерела також може бути важливим для інших інфекцій [253]. Проспективне міжнародне когортне дослідження дорослих пацієнтів (18 років і старше) із внутрішньолікарняними інфекціями кровообігу, які отримували лікування у відділеннях інтенсивної терапії (червень 2019 – лютий 2021), містить дані про смертність 37%. Нездатність досягти контролю джерела, якщо це було необхідно, асоціювалася зі смертю в моделі багатофакторної логістичної регресії.

Деякі пацієнти схильні до стійкого або рецидивного сепсису, незважаючи на початкові спроби контролю джерела [254]. Процедури контролю джерела можуть бути неефективними у 25% пацієнтів з абдомінальним сепсисом із шоком [255]. Своєчасне повторне хірургічне втручання є єдиним варіантом, який значно покращує результати. Невдача контролю джерела може бути спричинена неповним його початковим контролем, особливо якщо забруднення триває [256], а неуспішність контролю джерела може бути важко діагностувати. Таким чином, моніторинг успішності контролю джерела вирішальний із високим індексом підозри, якщо стан пацієнта не покращується. Найчастіше діагноз ґрунтується на відсутності клінічного поліпшення (постійні ознаки та симптоми запалення) і підтверджується візуалізацією.

Підтримка нагляду за внутрішньолікарняними інфекціями та антимікробною резистентністю,

моніторинг використання, споживання антибіотиків та якості їх призначення

Дослідження епідеміологічного нагляду та поширеності внутрішньолікарняних інфекцій є вирішальними у стратегії зменшення їх частоти та стримування АМР. Дані про поширеність цих інфекцій дозволяють лікарням оцінювати ефективність діяльності щодо профілактики та контролю інфекцій; перевірки та відгуки використовуються для стимулювання змін, підвищення якості та безпеки. Європейська мережа нагляду за інфекціями, пов'язаними з охороною здоров'я [257], координувана ECDC, забезпечує нагляд за внутрішньолікарняними інфекціями. Основними пріоритетами при цьому є координація європейських точкових обстежень поширеності внутрішньолікарняних інфекцій та використання антимікробних препаратів у лікарнях невідкладної допомоги та закладах тривалого лікування, нагляд за інфекціями в області оперативного втручання та за внутрішньолікарняними інфекціями у відділеннях інтенсивної терапії. У США Національна мережа безпеки охорони здоров'я (National Healthcare Safety Network – NHSN) [258] найбільш широко використовує систему відстеження внутрішньолікарняних інфекцій. NHSN надає державним і іншим установам дані, необхідні для виявлення проблемних областей, щодо прогресу у профілактичних зусиллях і, зрештою, усунення внутрішньолікарняних інфекцій. Крім того, NHSN відстежує помилки безпеки при переливанні крові та важливі показники процесу охорони здоров'я, такі як кількість персоналу, вакцинованого проти грипу, та рівень дотримання принципів профілактики та контролю інфекцій. Спостереження за бактеріями, що мають MDR, забезпечує основу для вжиття заходів щодо контролю АМР. Послідовні дані про захворюваність і поширеність бактерій, що викликають MDR, та географічні закономірності, пов'язані з АМР, уможливають скеровувати лікування пацієнтів і контролювати ефективність втручання.

У нещодавній спільній публікації ECDC та Європейського регіонального бюро ВООЗ повідомлено про рівень АМР у Європі з використанням даних про інвазивні бактеріальні ізоляти [259]. Стійкість *K. pneumoniae* до карбапенемів та *E. faecium* до ванкомицину зросла протягом 2016 – 2020 років. Крім того, зафіксовані високі показники резистентності до цефалоспоринів III покоління та карбапенему *Acinetobacter spp.* і *P. aeruginosa* в кількох країнах Європейського регіону.

У 2015 році ВООЗ запустила Глобальну систему нагляду за резистентністю до антимікробних препаратів і їх використанням (Global antimicrobial resistance and use surveillance system – GLASS) за рахунок спільних зусиль зі стандартизації епідеміологічного нагляду за антимікробною реакцією в усьому світі. З моменту запуску проекту GLASS його покриття розширилось, і станом на 2021 рік 109 країн і територій світу надали відповідні дані [260]. Більшість країн повідомили про високі показники антимікробної стійкості до антибіотиків I покоління, а деякі країни – навіть до антибіотиків останнього покоління.

ня. Дані GLASS показують, що в усьому світі бактерії, стійкі до карбапенемів, викликають серйозне занепокоєння. Висока резистентність до карбапенему *Acinetobacter spp.* та *K. pneumoniae*, резистентність ентеробактерій до цефалоспоринів III покоління, висока частота туберкульозу з MDR і реактивною резистентністю та MRSA вказують на необхідність постійного ретельного моніторингу.

Невідповідне використання антибіотиків – основний рушій АМР [261]. Дані про використання антибіотиків (обсяг і відповідність) важливі для оцінки впливу ПУАМП. Споживання і доцільність використання антибіотиків можна виміряти на різних рівнях – від національного до рівня лікаря, який призначає ці препарати, що дозволяє докладати інформованих, цілеспрямованих зусиль для зменшення непотрібного або невідповідного їх використання [262]. Найпоширеніший показник для моніторингу споживання антибіотиків базується на концепції ВДД – середньої підтримувальної дози антибіотика на день, яка використовується у дорослих за основним показанням. Споживання антибіотиків, виражене у ВДД/1000 жителів/день, дозволяє порівнювати незалежно від відмінностей вибір окремих антибіотиків, оцінювати зміни з часом для визначення впливу заходів ПУАМП. Між 2000–м і 2015–м роками споживання антибіотиків зросло на 65% – із 21,1 до 34,8 мільярда ВДД, тоді як у 76 країнах світу рівень споживання антибіотиків зріс на 39% – з 11,3 до 15,7 ВДД/1000 жителів/день [263]. Особливе занепокоєння викликало швидке зростання використання препаратів останнього покоління, таких як гліцицикліни, оксазолідинони, карбапенеми та поліміксини, як у країнах із високим рівнем доходу, так і у країнах із низьким рівнем доходу.

Навчання та підвищення обізнаності персоналу

Однією з цілей Глобального плану дій ВООЗ щодо АМР [49] є покращення обізнаності та глибше розуміння АМР шляхом ефективного спілкування, освіти та навчання. Для вирішення проблеми антибіотиків усі лікарі, які призначають ці препарати, повинні належним чином робити це та навчати колег і пацієнтів, як їх правильно використовувати. Мета покращення обізнаності – зміна поведінки, яка підживлює АМР. Мало того, що поведінка, переконання та практика щодо використання антибіотиків можуть бути невідповідними, існують хибні уявлення щодо самої концепції антибіотиків і її появи, поширення та впливу. Керівники клінік повинні сприяти підвищенню обізнаності, заохочуючи інституційну культуру безпеки пацієнтів і відповідальне використання препаратів, коли лікарів переконують, а не примушують дотримуватися заходів щодо призначення антибіотиків. Сильна культура безпеки пацієнтів сприяє освіті, співпраці та взаємодії. Пацієнти також повинні бути залучені до інформації про соціальний тягар АМР та індивідуальні переваги таргетної терапії.

Кінцевою метою будь-якої ПУАМП повинно бути стимулювання поведінкових змін у практиці призначення антибіотиків [264]. Важливо включити фундаментальні анти-

мікробні засоби, діагностичні принципи і принципи профілактики та контролю інфекції у до- та післядипломну підготовку й освіту, щоб забезпечити впевненість, навички та досвід у сфері управління інфекціями [265]. Навчання лікарів, які призначають антибіотики, має важливе значення, щоб переконати клініцистів використовувати антибіотики належним чином [1], дотримуючись правильної практики їх призначення та принципів профілактики та контролю інфекцій. Існує нагальна потреба в інтеграції викладання антимікробних препаратів на рівні бакалаврату медичної освіти, щоб навчати майбутніх лікарів, які призначатимуть ліки, цьому важливому аспекту громадського здоров'я. Належна додипломна освіта щодо раціонального використання антибіотиків дозволить випускникам медичних вузів розпочати клінічну практику, маючи відповідні компетенції для раціонального призначення цих препаратів [266]. Проте, хоча освіта, наприклад, для посилення хірургічної антибіотикопрфілактики фундаментальна, без супутніх заходів сама по собі вона малоцінна. Діагностична невизначеність, страх перед клінічною невдачею або потенційним судовим розглядом, брак часу або організаційні обставини можуть ускладнити рішення про призначення антибіотиків.

Перехресне дослідження сприйняття та практики лікарів і фармацевтів щодо зловживання антибіотиками в центрах первинної медичної допомоги на Близькому Сході виявило низку помилкових уявлень і неналежне використання антибіотиків у Катарі пацієнтами та постачальниками медичних послуг [267].

Це дослідження показало такий цікавий факт: близько третини (29,2%) лікарів відчували, що на них часто тиснуть пацієнти, щоб вони призначали антибіотики. Якщо лікарі перевантажені роботою, недостатньо поінформовані або відчувають тиск пацієнтів, вони схильні призначати надмірну кількість антибіотиків і тим самим сприяти поширенню їх резистентності. Пацієнти часто очікують призначення антибіотиків, і лікарям важко ігнорувати це. Однак спілкування лікарів із пацієнтами впливає на їхню задоволеність більше, ніж фактичне отримання антибіотиків, особливо коли пацієнтів їхній лікар просить зв'язатися з ним, якщо симптоми не зникають [268]. Таким чином, ці результати показують, що навчання пацієнтів щодо їх діагнозу та курсу лікування може привести до зниження попиту на необґрунтовані антибіотики [267].

Підтримка мультидисциплінарної програми управління антимікробними препаратами та покращення співпраці медичних спеціалістів із різних дисциплін

Пропаганда ПУАМП є ключовою для забезпечення більш стандартизованого та відповідального використання антибіотиків у медичному закладі [269]. Ці програми оприлюднюють і впроваджують найкращі методи призначення, адміністрування, моніторингу та утилізації антибіотиків. Однак практика їх упровадження може відрізнятися залежно від місцевих культур, політики та ресурсів.

Деякі лікарні все ще не мають офіційних ПУАМП, але навіть усталені програми не позбавлені проблем із достатніми ресурсами та здобуттям визнання [270]. Було оцінено ефективність заходів щодо зменшення надмірного призначення антибіотиків стаціонарним пацієнтам і їх вплив на зниження частоти АМР або інфекції *Clostridioides difficile* [271]. Проаналізовані заходи забезпечили зменшення частоти АМР і внутрішньолікарняних інфекцій та покращення клінічних результатів. Обмежувальні заходи були рекомендовані, коли їх необхідність вважалася терміновою, але в довгостроковій перспективі (6 міс або більше) переконливі заходи були однаково ефективні [271].

Пропаганда ПУАМП серед клінічних спеціалістів має вирішальне значення для забезпечення стандартизованого, раціонального використання антибіотиків як у медичному закладі, так і в системі охорони здоров'я [272]. Співпраця дозволяє обмінюватися знаннями та поширювати передовий досвід. Своєчасне та точне повідомлення про результати тестування препарату на чутливість дозволяє вибрати відповідну таргетну терапію та може допомогти зменшити використання антимікробних препаратів широкого спектру дії. ПУАМП передбачають можливість надання періодичних звітів про АМР та ідентифікації місцевої мікробіологічної епідеміології як для фенотипічного, так і для генотипічного аналізів [273]. Це може значно вплинути на вибір емпіричної терапії. Залучаючись до таких програм, лікарі, які призначають антибіотики, знаючи інфекційні захворювання, можуть допомогти вдосконалити політику щодо антибіотиків на основі місцевих даних,

перевірити призначення антибіотиків, надати зворотний зв'язок, інтегрувати найкращі практики використання антибіотиків і діяти як «чемпіони» серед колег. Така модель «чемпіона» раніше застосовувалася до операційної безпеки в цілому, такої як контрольні списки хірургічних операцій, і вона відіграє ключову роль у покращенні якості на рівні лікарні [274].

Хірурги відповідальні за багато процесів, які впливають на ризик інфекцій в ділянці оперативного втручання, і відіграють ключову роль у їх профілактиці, а також займають передові позиції у лікуванні пацієнтів з інфекціями, часто забезпечуючи оперативний контроль джерела та відповідну антибіотикотерапію та безпосередньо відповідаючи за їх результати. У цьому контексті безпосередня участь хірургів надзвичайно важлива [270]. Інфекції є основним фактором, що спричиняє смертність у відділенні інтенсивної терапії. Лікарі-реаніматологи відіграють вирішальну роль у профілактиці та лікуванні АМР у тяжкохворих, призначають антимікробні препарати складним пацієнтам і в такий спосіб перебувають в авангарді успішних ПУАМП [275]. Відділення невідкладної допомоги – це особливо важливе місце для усунення невідповідної практики призначення антимікробних препаратів, якщо враховувати часте використання антибіотиків у взаємозв'язку між громадою та лікарнею. Таким чином, лікарі відділення невідкладної допомоги також повинні бути залучені до ПУАМП [276, 277]. Основні учасники такої програми, яких часто не визнають і не використовують, медсестри. Вони першими реагують на пацієнта, виступа-



Рис. 14.

Підтримка згуртованого та мультидисциплінарного підходу.

ють вирішальними комунікаторами та цілодобовими охоронцями його стану [278]. Їх роль стає формалізованою у впровадженні та експлуатації ПУАМП [278], вони виконують численні функції, які є невід'ємною частиною успіху. Без належної підтримки та ресурсів з боку адміністраторів охорони здоров'я ПУАМП не працюватимуть оптимально, оскільки вони не приносять доходу. Було підтверджено ключове значення залучення адміністраторів охорони здоров'я до розробки і підтримки таких програм [270].

Успішні ПУАМП можуть зменшити частоту інфекцій і колонізацію бактеріями із MDR, включаючи інфекцію *Clostridioides difficile*, серед стаціонарних пацієнтів [15]. Найкраще сприяє успішності цих програм створення середовища для співпраці включно з усіма лікарями, що призначають ліки [86, 270], для обміну знаннями щодо найкращих практик і можливостей діагностики.

Через проблеми, пов'язані з розробкою нових антибіотиків, поява бактерій із MDR, найімовірніше, випередить впровадження нових ліків для боротьби з ними. Таким чином, важливо зосередитися на альтернативних заходах, не пов'язаних з антибіотиками, для усунення АМР [279]. Інформаційна технологія охорони здоров'я є новим підходом до оптимізації використання антибіотиків у медичному закладі, хоча комп'ютеризована підтримка прийняття рішень щодо використання антибіотиків у лікарні може працювати не в усіх умовах [280]. С. Е. Curtis і співавтори [281] продемонстрували корисність такої підтримки не тільки щодо прийняття рішень про використання антибіотиків, а й і навіть щодо зниження смертності в лікарняних умовах.

У той час як тривають клінічні дослідження, направлені на розробку нових методів лікування та антибіотикотерапії, лікарі повинні продовжувати використовувати антибіотики настільки, наскільки це можливо. Крім того, кампанії громадської охорони здоров'я, спрямовані на підвищення обізнаності щодо відповідального використання антибіотиків і заходів профілактики та контролю інфекцій, також можуть мати вирішальне значення для зменшення поширення бактерій із MDR.

Цей документ підтверджує місію Глобального альянсу з інфекцій у хірургії, просуваючи стандарти лікування хірургічних інфекцій, засновані на згуртованості та міждисциплінарному підході. Аксиома «хочеш йти швидко, йди один; хоче йти далеко, йди разом» нагадує нам про потребу глобальної солідарності не лише для зменшення нерівності в охороні здоров'я, а й для того, щоб об'єднатися проти всіх глобальних викликів здоров'ю, включаючи АМР (рис. 14).

Висновки

Правильне застосування антибіотиків має бути невід'ємною частиною належної клінічної практики та стандартів лікування. Невідповідне використання антибіотиків, а також неналежна практика профілактики та контролю інфекцій сприяють розвитку та поширенню АМР. Антибіотики як глобальне суспільне благо перебувають

на межі дефіциту; існує глобальна колективна відповідальність за їх збереження, щоб уникнути незліченних майбутніх жертв мультирезистентних інфекцій. Інфекції, особливо мультирезистентні, ставлять під загрозу успіх усіх лікарів–практиків, у тому числі хірургів. Технічно грамотна операція буде невдалою, якщо у пацієнта виникнуть внутрішньолікарняні інфекції, які не піддаються лікуванню. Спільні ініціативи і єдність, спрямовані на забезпечення правильного застосування антибіотиків, є запорукою того, щоб у майбутньому мати ефективну антимікробну терапію для прийдешніх поколінь.

Скорочення

- АМР: Антимікробна резистентність
- ВДД: Визначені добові дози
- ПУАМП: Програма управління антимікробними препаратами
- CDC: Центр з контролю та профілактики захворювань
- COVID–19: Коронавірусна хвороба 2019
- ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я
- МІК: Мінімальна інгібуєча концентрація
- НПД: Національний план дій
- ЕСДС: Європейський центр з профілактики та контролю захворювань
- GLASS: Глобальна система нагляду за резистентністю до антимікробних препаратів та їх застосуванням
- ИДСА: Американське товариство інфекційних захворювань
- ІРС: Профілактика та контроль інфекцій
- MDR: Мультирезистентність до лікарських засобів
- MRSA: Метицилін–резистентний золотистий стафілокок
- PDR: Панрезистентність до лікарських засобів
- XDR: Широка медикаментозна резистентність
- SHEA: Американське товариство епідеміології охорони здоров'я

Подяки

Членам Національної/Міжнародної мережевої групи з питань антимікробної резистентності в світі (<https://doi.org/10.1186/s13017-023-00518-3>).

References

1. Anonymous. A global declaration on appropriate use of antimicrobial agents across the surgical pathway. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(8):846–53. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.219>.
2. Charani E, McKee M, Ahmad R, Balasegaram M, Bonaconsa C, Merrett GB, et al. Optimising antimicrobial use in humans—review of current evidence and an interdisciplinary consensus on key priorities for research. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;7:100161. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100161>.
3. International Pharmaceutical Federation (FIP). 2009 FIP global pharmacy workforce report. 2009. https://www.fip.org/files/fip/publications/2009_FIP_Global_Pharmacy_Workforce_Report.pdf. Accessed 12 July 2023.
4. Dhingra S, Rahman NAA, Peile E, Rahman M, Sartelli M, Hassali MA, et al. Microbial resistance movements: an overview of global public health threats posed by antimicrobial resistance, and how best to

- counter. *Front Public Health*. 2020;8:535668. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.535668>.
5. Dutescu IA, Hillier SA. Encouraging the development of new antibiotics: Are financial incentives the right way forward? A systematic review and case study. *Infect Drug Resist*. 2021;14:415–34. <https://doi.org/10.2147/IDR.S287792>.
 6. Renwick M, Mossialos E. What are the economic barriers of antibiotic R&D and how can we overcome them? *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(10):889–92. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1515908>.
 7. Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot (Tokyo)*. 2016;69(2):73–88. <https://doi.org/10.1038/ja.2015.98>.
 8. Jamrozik E, Selgelid M, editors. *Ethics and drug resistance: collective responsibility for global public health*. Heidelberg: Springer; 2020.
 9. Plachouras D, Kärki T, Hansen S, Hopkins S, Lyytikäinen O, Moro ML, Point Prevalence Survey Study Group, et al. Antimicrobial use in European acute care hospitals: Results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2018;23(46):1800393. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.23.46.1800393>.
 10. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(9):194–200.
 11. Geller AI, Lovegrove MC, Shehab N, Hicks LA, Sapiano MRP, Budnitz DS. National estimates of emergency department visits for antibiotic adverse events among adults—United States, 2011–2015. *J Gen Intern Med*. 2018;33(7):1060–8. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4430-x>.
 12. Bauer KA, Kullar R, Gilchrist M, File TM Jr. Antibiotics and adverse events: the role of antimicrobial stewardship programs in “doing no harm.” *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(6):553–8. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000604>.
 13. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med*. 2017;177(9):1308–15. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.6226>.
 14. Silva ML, Cargnello C, Aulois-Griot M, Dumartin C. Antibiotic misuse: How to evaluate the costs? *Med Mal Infect*. 2019;49(7):485–94. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.012>.
 15. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):990–1001. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30325-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30325-0).
 16. Global Alliance for Infections in Surgery. <https://www.infectionsinsurgery.org>. Accessed 12 July 2023.
 17. Dahiya S, Chhillar AK, Sharma N, Choudhary P, Punia A, Balhara M, et al. *Candida auris* and nosocomial infection. *Curr Drug Targets*. 2020;21(4):365–73. <https://doi.org/10.2174/1389450120666190924155631>.
 18. Dubey AK, Singla RK. Perspectives on anti-*Candida* drug development. *Curr Top Med Chem*. 2019;19:2375–6. <https://doi.org/10.2174/156802661928191206162925>.
 19. Vassilopoulos S, Mylonakis E. Avenues for antifungal drug discovery and development: Where to now? *Expert Opin Drug Discov*. 2022;17:667–72. <https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2098950>.
 20. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf. Accessed 12 July 2023.
 21. Lyman M, Forsberg K, Sexton DJ, Chow NA, Lockhart SR, Jackson BR, et al. Worsening spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021. *Ann Intern Med*. 2023;176(4):489–95. <https://doi.org/10.7326/M22-3469>.
 22. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. Nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*. 2009;53:41–4. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x>.
 23. Kim MN, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim EC, Ryoo N, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis*. 2009;48:e57–61. <https://doi.org/10.1086/597108>.
 24. van Schalkwyk E, Mpembe RS, Thomas J, Shuping L, Ismail H, Lowman W, GERMS-SA, et al. Epidemiologic shift in candidemia driven by *Candida auris*, South Africa, 2016–2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:1698–707. <https://doi.org/10.3201/eid2509.190040>.
 25. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, et al. Investigation of the first seven reported cases of *Candida auris*, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus—United States, May 2013–August 2016. *Am J Transplant*. 2017;17:296–9. <https://doi.org/10.1111/ajt.14121>.
 26. Borman AM, Szekeley A, Johnson EM. Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. *mSphere*. 2016;1(4):e00189–e216. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00189-16>.
 27. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *J Intensive Care*. 2018;6:69. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0342-4>.
 28. Spivak ES, Hanson KE. *Candida auris*: an emerging fungal pathogen. *J Clin Microbiol*. 2018;56(2):e01588–e1617. <https://doi.org/10.1128/JCM.01588-17>.
 29. Kean R, Brown J, Gulmez D, Ware A, Ramage G. *Candida auris*: a decade of understanding of an enigmatic pathogenic yeast. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):30. <https://doi.org/10.3390/jof6010030>.
 30. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol*. 2011;49(9):3139–42. <https://doi.org/10.1128/JCM.00319-11>.
 31. Rossato L, Colombo AL. *Candida auris*: What have we learned about its mechanisms of pathogenicity? *Front Microbiol*. 2018;9:3081. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03081>.
 32. Yue H, Bing J, Zheng Q, Zhang Y, Hu T, Du H, et al. Filamentation in *Candida auris*, an emerging fungal pathogen of humans: passage through the mammalian body induces a heritable phenotypic switch. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):188. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0187-x>.
 33. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*. 2013;4(2):119–28. <https://doi.org/10.4161/viru.22913>.
 34. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg*. 2016;11:33. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0089-y>.
 35. El-Halfawy OM, Valvano MA. Antimicrobial heteroresistance: an emerging field in need of clarity. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(1):191–207. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-14>.
 36. Andersson DI, Nicoloff H, Hjort K. Mechanisms and clinical relevance of bacterial heteroresistance. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(8):479–96. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0218-1>.
 37. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavalieri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect*. 2015;6:22–9. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>.
 38. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1079–81. <https://doi.org/10.1086/533452>.
 39. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>.

40. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268–81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.
41. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, National Institutes of Health Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative (NIH-ARORI), et al. Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: Retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clin Infect Dis.* 2018;67(12):1803–14. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy378>.
42. Iskandar K, Molinier L, Hallit S, Sartelli M, Catena F, Coccolini F, et al. Drivers of antibiotic resistance transmission in low- and middle-income countries from a “one health” perspective—a review. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(7):372. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070372>.
43. Hollis A, Maybarduk P. Antibiotic resistance is a tragedy of the commons that necessitates global cooperation. *J Law Med Ethics.* 2015;43(Suppl 3):33–7.
44. One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP), Adisasmito WB, Al-muhairi S, Behravesh CB, Bilivogui P, Bukachi SA, et al. One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. *PLoS Pathog.* 2022;18(6):e1010537. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010537>.
45. Venter H, Henningsen ML, Begg SL. Antimicrobial resistance in healthcare, agriculture and the environment: the biochemistry behind the headlines. *Essays Biochem.* 2017;61(1):1–10. <https://doi.org/10.1042/EBC20160053>.
46. Crisci E. From open access to circular health: Ilaria Capua’s journey through science and politics. *Viruses.* 2022;14(6):1296. <https://doi.org/10.3390/v14061296>.
47. Boudreau LeBlanc A, Williams-Jones B, Aenishaenslin C. Bioethics and one health: a case study approach to building reflexive governance. *Front Public Health.* 2022;18:311. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.648593>.
48. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057–98. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70318-9).
49. WHO. World Health Organization global action plan on antimicrobial resistance. 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>. Accessed 12 July 2023.
50. Charani E, Mendelson M, Pallett SJC, Ahmad R, Mpundu M, Mbama-lu O, et al. An analysis of existing national action plans for antimicrobial resistance—gaps and opportunities in strategies optimising antibiotic use in human populations. *Lancet Glob Health.* 2023;11(3):e466–74. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00019-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00019-0).
51. Patel J, Harant A, Fernandes G, Mwamelo AJ, Hein W, Dekker D, et al. Measuring the global response to antimicrobial resistance, 2020–21: a systematic governance analysis of 114 countries. *Lancet Infect Dis.* 2023;3(6):706–18. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00796-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00796-4).
52. Patel J, Sridhar D. The pandemic legacy of antimicrobial resistance in the USA. *Lancet Microbe.* 2022;3(10):e726–7. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00227-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00227-0).
53. Nandi A, Pecetta S, Bloom DE. Global antibiotic use during the COVID–19 pandemic: analysis of pharmaceutical sales data from 71 countries, 2020–2022. *EClinicalMedicine.* 2023;57:101848. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101848>.
54. Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID–19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe.* 2023;4(3):e179–91. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00355-X](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00355-X).
55. Brink AJ, Richards G, Tootla H, Prentice E. Epidemiology of Gram-negative bacteria during coronavirus disease 2019. What is the real pandemic? *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(6):595–604. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000864>.
56. Langford BJ, Soucy JR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID–19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.006>.
57. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
58. Laxminarayan R. The overlooked pandemic of antimicrobial resistance. *Lancet.* 2022;399(10325):606–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00087-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00087-3).
59. Makoka MH, Miller WC, Hoffman IF, Cholera R, Gilligan PH, Kamwendo D, et al. Bacterial infections in Lilongwe, Malawi: Aetiology and antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2012;12:67. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-67>.
60. Ouedraogo AS, Jean Pierre H, Bañuls AL, Ouédraogo R, Godreuil S. Emergence and spread of antibiotic resistance in West Africa: contributing factors and threat assessment. *Med Sante Trop.* 2017;27(2):147–54. <https://doi.org/10.1684/mst.2017.0678>.
61. Lancet T. Redefining vulnerability in the era of COVID–19. *Lancet.* 2020;395(10230):1089. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30757-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30757-1).
62. Alividza V, Mariano V, Ahmad R, Charani E, Rawson TM, Holmes AH, et al. Investigating the impact of poverty on colonization and infection with drug-resistant organisms in humans: a systematic review. *Infect Dis Poverty.* 2018;7(1):76. <https://doi.org/10.1186/s40249-018-0459-7>.
63. Holmes AH, Sharland M. The Chennai Declaration: India’s landmark national commitment to antibiotic stewardship demonstrates that “truth alone triumphs.” *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(7):1453–4.
64. O’Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf. Accessed 12 July 2023.
65. Jonas O, Irwin A, Berthe FCJ, Le Gall FG, Marquez PV. Drug-resistant infections: a threat to our economic future (vol 2): final report (English). HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance Initiative Washington, D.C.: World Bank Group. <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report>. Accessed 12 July 2023.
66. de Kraker ME, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med.* 2016;13(11):e1002184. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002184>.
67. Global Health Hub Germany. Results of the G7 health ministers’ meeting in Berlin, 19–20 May 2022. <https://www.globalhealthhub.de/de/news/detail/g7-health-ministers-unite-to-secure-a-healthy-future-results-of-the-g7-health-ministers-meeting-in-berlin-may-19-20-2022>. Accessed 12 July 2023.
68. Anderson M, Schulze K, Cassini A, Plachouras D, Mossialos E. A governance framework for development and assessment of national action plans on antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(11):e371–84. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30415-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30415-3).
69. Kiggundu R, Lusaya E, Seni J, Waswa JP, Kakooza F, Tjipura D, et al. Identifying and addressing challenges to antimicrobial use surveillance in the human health sector in low- and middle-income countries: experiences and lessons learned from Tanzania and Uganda. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2023;12(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01213-3>.
70. Ren M, So AD, Chandy SJ, Mpundu M, Peralta AQ, Åkerfeldt K, et al. Equitable access to antibiotics: a core element and shared global responsibility for pandemic preparedness and response. *J Law Med Ethics.* 2022;50(S2):34–9. <https://doi.org/10.1017/jme.2022.77>.
71. Broom A, Kenny K, Prainsack B, Broom J. Antimicrobial resistance as a problem of values? Views from three continents. *Crit Public Health.* 2021;31(4):451–63. <https://doi.org/10.1080/09581596.2020.1725444>.

72. Council of the EU and the European Council. Tackling antimicrobial resistance: council adopts recommendation. <https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2023/06/13/tackling-antimicrobial-resistance-council-adopts-recommendation/>. Accessed 12 July 2023
73. Ndaki PM, Mushi MF, Mwanga JR, Konje ET, Ntinginya NE, Mmbaga BT, et al. Dispensing antibiotics without prescription at community pharmacies and accredited drug dispensing outlets in Tanzania: a cross-sectional study. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8):1025. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10081025>.
74. Kaprou GD, Bergšpica I, Alexa EA, Alvarez-Ordóñez A, Prieto M. Rapid methods for antimicrobial resistance diagnostics. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(2):209. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020209>.
75. Charani E, Ahmad R, Rawson TM, Castro-Sanchèz E, Tarrant C, Holmes AH. The differences in antibiotic decision-making between acute surgical and acute medical teams: an ethnographic study of culture and team dynamics. *Clin Infect Dis*. 2019;69(1):12–20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy844>.
76. Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(Suppl 4):3–11. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(13\)70126-5](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(13)70126-5).
77. Levy Hara G, Rojas-Cortés R, Molina León HF, Dreser Mansilla A, Alfonso Orta I, Rizo-Amezquita JN, et al. Point prevalence survey of antibiotic use in hospitals in Latin American countries. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(3):807–15. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab459>.
78. Sartelli M, Duane TM, Catena F, Tessier JM, Coccolini F, Kao LS, et al. Antimicrobial stewardship: a call to action for surgeons. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(6):625–31. <https://doi.org/10.1089/sur.2016.187>.
79. Goff DA, Kullar R, Goldstein EJC, Gilchrist M, Nathwani D, Cheng AC, et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: United we succeed, divided we might fail. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(2):e56–63. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30386-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30386-3).
80. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1113–23. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0358>.
81. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C, ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793–8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>.
82. Kpokiri EE, Ladva M, Dodoo CC, Orman E, Aku TA, Mensah A, et al. Knowledge, awareness and practice with antimicrobial stewardship programmes among healthcare providers in a Ghanaian tertiary hospital. *Antibiotics (Basel)*. 2021;11(1):6. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010006>.
83. Retamar P, Rodríguez-Baño J. A step forward in the definition of antimicrobial stewardship indicators: better measurements, better work. *Farm Hosp*. 2019;43(3):77–8. <https://doi.org/10.7399/fh.11238>.
84. Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(11):2441–3. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr370>.
85. Kakkar AK, Shafiq N, Singh G, Ray P, Gautam V, Agarwal R, et al. Antimicrobial stewardship programs in resource constrained environments: understanding and addressing the need of the systems. *Front Public Health*. 2020;8:140. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00140>.
86. Godman B, Egwuenu A, Haque M, Malande OO, Schellack N, Kumar S, et al. Strategies to improve antimicrobial utilization with a special focus on developing countries. *Life (Basel)*. 2021;11(6):528. <https://doi.org/10.3390/life11060528>.
87. Dyar OJ, Moran-Gilad J, Greub G, Pulcini C, ESGMD Executive Committee and the ESGAP Executive Committee. Diagnostic stewardship: Are we using the right term? *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):272–3. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.011>.
88. Patel R, Fang FC. Diagnostic stewardship: opportunity for a laboratory-infectious diseases partnership. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):799–801. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy077>.
89. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159–77. <https://doi.org/10.1086/510393>.
90. Vieceli T, Rello J. Optimization of antimicrobial prescription in the hospital. *Eur J Intern Med*. 2022;106:39–44. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.08.035>.
91. Safdar N, Abad C. Educational interventions for prevention of healthcare-associated infection: a systematic review. *Crit Care Med*. 2008;36(3):933–40. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E318165FAF3>.
92. Ward DJ. The role of education in the prevention and control of infection: a review of the literature. *Nurse Educ Today*. 2011;31(1):9–17. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2010.03.007>.
93. Carlet J, Astagneau P, Brun-Buisson C, Coignard B, Salomon V, Tran B, French National Program for Prevention of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Resistance, et al. French national program for prevention of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance, 1992–2008: positive trends, but perseverance needed. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(8):737–45. <https://doi.org/10.1086/598682>.
94. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, Alsuliman M, Ahmed GY, Rabaan AA, et al. Knowledge of infection prevention and control among healthcare workers and factors influencing compliance: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00957-0>.
95. Sartelli M, Pagani L, Iannazzo S, Moro ML, Viale P, Pan A, et al. A proposal for a comprehensive approach to infections across the surgical pathway. *World J Emerg Surg*. 2020;15(1):13. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00295-3>.
96. Sartelli M, Labricciosa FM, Coccolini F, Coimbra R, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, et al. It is time to define an organizational model for the prevention and management of infections along the surgical pathway: a worldwide cross-sectional survey. *World J Emerg Surg*. 2022;17(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00295-3>.
97. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Burden of AMR Collaborative Group, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4).
98. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2018;23(46):1800516. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516>.
99. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank HP, Ducombe T, et al. Burden of six healthcare-associated infections on European population health: estimating incidence-based disability-adjusted life years through a population prevalence-based modelling study. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002150. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002150>.
100. Schreiber PW, Sax H, Wolfensberger A, Clack L, Kuster SP, Swissno. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005–2016: systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39:1277–95. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.183>.
101. World Health Organization. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Geneva: World Health Organization; 2009. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241597906>. Accessed 12 July 2023.
102. Boyce JM, Pittet D, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force.

- Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(16):1–45.
103. Glowicz JB, Landon E, Sickbert-Bennett EE, Aiello AE, deKay K, Hoffmann KK, et al. SHEA/IDSA/APIC practice recommendation: strategies to prevent healthcare-associated infections through hand hygiene: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(3):355–76. <https://doi.org/10.1017/ice.2022.304>.
104. Sax H, Allegranzi B, Uçkay I, Larson E, Boyce J, Pittet D. “My five moments for hand hygiene”: a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect.* 2007;67(1):9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.04.011>.
105. Erasmus V, Daha TJ, Brug H, Richardus JH, Behrendt MD, Vos MC, et al. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(3):283–94. <https://doi.org/10.1086/650451>.
106. Kirk J, Kendall A, Marx JF, Pincock T, Young E, Hughes JM, Landers T. Point of care hand hygiene—where’s the rub? A survey of US and Canadian health care workers’ knowledge, attitudes, and practices. *Am J Infect Control.* 2016;44(10):1095–101. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.03.005>.
107. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay NZ, de Jonge S, de Vries F, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:e288–303. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30402-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30402-9).
108. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:e276–287. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30398-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30398-X).
109. Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152:784–91. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0904>.
110. World Health Organization. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/251730>. Accessed 12 July 2023.
111. Storr J, Twyman A, Zingg W, Damani N, Kilpatrick C, Reilly J, et al. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6:6. <https://doi.org/10.1186/s13756-016-0149-9>.
112. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(1):141–73. <https://doi.org/10.1128/CMR.00027-10>.
113. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(2):212–24. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70854-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70854-0).
114. Tomczyk S, Twyman A, de Kraker MEA, Coutinho Rehse AP, Tartari E, Toledo JP, et al. The first WHO global survey on infection prevention and control in health-care facilities. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(6):845–56. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00809-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00809-4).
115. Brink AJ, Richards GA. Antimicrobial stewardship: leveraging the “butterfly effect” of hand hygiene. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(10):1348. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101348>.
116. Mills JP, Marchaim D. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: infection prevention and control update. *Infect Dis Clin N Am.* 2021;35(4):969–94. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.08.001>.
117. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* health care facilities. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493061/>. Accessed 12 July 2023.
118. Tomczyk S, Zanichelli V, Grayson ML, Twyman A, Abbas M, Pires D, et al. Control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* healthcare facilities: a systematic review and reanalysis of quasi-experimental studies. *Clin Infect Dis.* 2019;68(5):873–84. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy752>.
119. Micoli F, Bagnoli F, Rappuoli R, Serruto D. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(5):287–302. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00506-3>.
120. Merakou C, Schaeffers MM, Priebe GP. Progress toward the elusive *Pseudomonas aeruginosa* vaccine. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(8):757–68. <https://doi.org/10.1089/sur.2018.233>.
121. Barie PS, Narayan M, Sawyer RG. Immunization against *Staphylococcus aureus* infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(8):750–6. <https://doi.org/10.1089/sur.2018.263>.
122. Sihvonen R, Siira L, Toropainen M, Kuusela P, Patari-Sampo A. *Streptococcus pneumoniae* antimicrobial resistance decreased in the Helsinki metropolitan area after routine 10-valent pneumococcal conjugate vaccination of infants in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36:2109–16. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3033-5>.
123. Jansen KU, Anderson AS. The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR). *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(9):2142–9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1476814>.
124. Tekle YI, Nielsen KM, Liu J, Pettigrew MM, Meyers LA, Galvani AP, et al. Controlling antimicrobial resistance through targeted, vaccine-induced replacement of strains. *PLoS ONE.* 2012;7:e50688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050688>.
125. Mina MJ, Kula T, Leng Y, Li M, de Vries RD, Knip M, et al. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. *Science.* 2019;366(6465):599–606. <https://doi.org/10.1126/science.aay6485>.
126. Dionne B, Dehority W, Brett M, Howdieshell TR. The asplenic patient: post-insult immunocompetence, infection, and vaccination. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(5):536–44. <https://doi.org/10.1089/sur.2016.267>.
127. Gabutti G. Available evidence and potential for vaccines for reduction in antibiotic prescriptions. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(7):2151291. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2151291>.
128. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev.* 2017;279(1):90–105. <https://doi.org/10.1111/imr.12563>.
129. Donskey CJ. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2006;43(Suppl 2):S62–9. <https://doi.org/10.1086/504481>.
130. Salyers AA, Gupta A, Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends Microbiol.* 2004;12:412–6. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.07.004>.
131. Bhalla A, Pultz NJ, Ray AJ, Hoyen CK, Eckstein EC, Donskey CJ. Antianaerobic antibiotic therapy promotes overgrowth of antibiotic-resistant, gram-negative bacilli and vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(9):644–9. <https://doi.org/10.1086/502267>.
132. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Hoyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1925–32. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012283432604>.
133. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gbourne A, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):905–14. <https://doi.org/10.1093/cid/cis580>.

134. Ruppé E, Lixandru B, Cojocaru R, Büke C, Paramythiotou E, Angebault C, et al. Relative fecal abundance of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(9):4512–7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00238-13>.
135. Rashid MU, Zaura E, Buijs MJ, Keijser BJ, Crielaard W, Nord CE, et al. Determining the long-term effect of antibiotic administration on the human normal intestinal microbiota using culture and pyrosequencing methods. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl 2):S77–84. <https://doi.org/10.1093/cid/civ137>.
136. Lindgren M, Lofmark S, Edlund C, Huovinen P, Jalava J. Prolonged impact of a one-week course of clindamycin on *Enterococcus* spp. in human normal microbiota. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(3):215–9. <https://doi.org/10.1080/00365540802651897>.
137. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiol Open*. 2022;11(1):e1260. <https://doi.org/10.1002/mbo3.1260>.
138. De La Cochetière MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Doré J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5588–92. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5588-5592.2005>.
139. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>.
140. Raymond F, Ouameur AA, Déraspe M, Iqbal N, Gingras H, Dridi B, et al. The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics. *ISME J*. 2016;10(3):707–20. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.148>.
141. Zhang L, Huang Y, Zhou Y, Buckley T, Wang HH. Antibiotic administration routes significantly influence the levels of antibiotic resistance in gut microbiota. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):3659–66. <https://doi.org/10.1128/AAC.00670-13>.
142. Solbach P, Chhatwal P, Woltemate S, Tacconelli E, Buhl M, Autenrieth IB, et al. Microbiota-associated risk factors for *Clostridioides difficile* acquisition in hospitalized patients: a prospective, multicentric study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2625–34. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa871>.
143. Aguilar RC, Salmanton-García J, Carney J, Böll B, Kochanek M, Jazmati N, et al. *Clostridioides difficile* infections in the intensive care unit: a monocentric cohort study. *Infection*. 2020;48(3):421–7. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01413-8>.
144. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019;14:8. <https://doi.org/10.1186/s13017-015-0033-6>.
145. Farrell RJ, LaMont JT. Pathogenesis and clinical manifestations of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2000;250:109–25. https://doi.org/10.1007/978-3-662-06272-2_6.
146. Britton RA, Young VB. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1547–53. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.059>.
147. Kachrimanidou M, Tsintarakis E. Insights into the role of human gut microbiota in *Clostridioides difficile* infection. *Microorganisms*. 2020;8(2):200. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020200>.
148. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(1):73–156. <https://doi.org/10.1089/sur.2013.9999>.
149. Sartelli M, Boermeester MA, Cainzos M, Coccolini F, de Jonge SW, Rasa K, et al. Six long-standing questions about antibiotic prophylaxis in surgery. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(5):908. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050908>.
150. Yin Y, Song T, Liao B, Luo Q, Zhou Z. Antibiotic prophylaxis in patients undergoing open mesh repair of inguinal hernia: a meta-analysis. *Am Surg*. 2012;78:359–65. <https://doi.org/10.1177/000313481207800348>.
151. Al Riyees L, Al Madani W, Firwana N, Balkhy HH, Ferwana M, Alkhu-dhayri A. Antibiotic prophylaxis against surgical site infection after open hernia surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Surg Res*. 2021;62:121–33. <https://doi.org/10.1159/000517404>.
152. Erdas E, Medas F, Pisano G, Nicolosi A, Calò PG. Antibiotic prophylaxis for open mesh repair of groin hernia: systematic review and meta-analysis. *Hernia*. 2016;20:765–76. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1536-0>.
153. Orello CC, van Hessen C, Sanchez-Manuel FJ, Aufenacker TJ, Scholten RJ. Antibiotic prophylaxis for prevention of postoperative wound infection in adults undergoing open elective inguinal or femoral hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD003769. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003769.pub5>.
154. Mazaki T, Mado K, Masuda H, Shiono M. Antibiotic prophylaxis for the prevention of surgical site infection after tension-free hernia repair: a Bayesian and frequentist meta-analysis. *J Am Coll Surg*. 2013;217(788–801):e1–4. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.386>.
155. Boonchan T, Wilasrusmee C, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Network meta-analysis of antibiotic prophylaxis for prevention of surgical-site infection after groin hernia surgery. *Br J Surg*. 2017;104(2):e106–17. <https://doi.org/10.1002/bjs.10441>.
156. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018;22:1–165. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1668-x>.
157. Reiffel AJ, Barie PS, Spector JA. A multi-disciplinary review of the potential association between closed-suction drains and surgical site infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(3):244–69. <https://doi.org/10.1089/sur.2011.126>.
158. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(2):156–67. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0639>.
159. Cai T, Nesi G, Mazzoli S, Meacci F, Lanzafame P, Caciagli P, et al. Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61(11):1655–61. <https://doi.org/10.1093/cid/civ696>.
160. Cash MC, Hile G, Johnson J, Stone T, Smith J, Ohl C, et al. Sustained impact of an antibiotic stewardship initiative targeting asymptomatic bacteriuria and pyuria in the emergency department. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2022;2(1):e148. <https://doi.org/10.1017/ash.2022.289>.
161. Chabok A, Pählman L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K, AVOD Study Group. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg*. 2012;99(4):532–9. <https://doi.org/10.1002/bjs.8688>.
162. Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, van Dieren S, Stockmann HB, Vrouwenraets BC, et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg*. 2017;104(1):52–61. <https://doi.org/10.1002/bjs.10309>.
163. Jaung R, Nisbet S, Gosselink MP, Di Re A, Keane C, Lin A, et al. Antibiotics do not reduce length of hospital stay for uncomplicated diverticulitis in a pragmatic double-blind randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):503–510.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.049>.
164. Mali JP, Mentula PJ, Leppäniemi AK, Sallinen VJ. Symptomatic treatment for uncomplicated acute diverticulitis: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(6):529–34. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000579>.
165. Estrada Ferrer O, Ruiz Edo N, Hidalgo Grau LA, Abadal Prades M, Del Bas Rubia M, Garcia Torralbo EM, et al. Selective non-antibiotic treatment in sigmoid diverticulitis: Is it time to change the traditional approach? *Tech Coloproctol*. 2016;20(5):309–15. <https://doi.org/10.1007/s10151-016-1464-0>.

166. Barie PS, Kao LS, Moody M, Sawyer RG. Infection or inflammation: Are uncomplicated acute appendicitis, acute cholecystitis, and acute diverticulitis infectious diseases? *Surg Infect (Larchmt)*. 2023;24(2):99–111. <https://doi.org/10.1089/sur.2022.363>.
167. Chabok A, Thorisson A, Nikberg M, Schultz JK, Sallinen V. Changing paradigms in the management of acute uncomplicated diverticulitis. *Scand J Surg*. 2021;110(2):180–6. <https://doi.org/10.1177/14574969211011032>.
168. de Jonge SW, Gans SL, Atema JJ, Solomkin JS, Dellinger PE, Boermeester MA. Timing of preoperative antibiotic prophylaxis in 54,552 patients and the risk of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96:e6903. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006903>.
169. Wolfhagen N, Boldingh QJJ, de Lange M, Boermeester MA, de Jonge SW. Intraoperative redosing of surgical antibiotic prophylaxis in addition to preoperative prophylaxis versus single-dose prophylaxis for the prevention of surgical site infection: a meta-analysis and GRADE recommendation. *Ann Surg*. 2022;275:1050–7. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005436>.
170. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1):1–76. <https://doi.org/10.1089/sur.2016.261>.
171. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. *Infect Dis Clin N Am*. 2021;35(2):389–413. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.007>.
172. Kollef MH, Shorr AF, Bassetti M, Timsit JF, Micek ST, Michelon AP, et al. Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Crit Care*. 2021;25(1):360. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03787-z>.
173. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma*. 2009;66(5):1343–8. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31819dca4e>.
174. Zanichelli V, Sharland M, Cappello B, Moja L, Getahun H, Pessoa-Silva C, et al. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ*. 2023;101(4):290–6. <https://doi.org/10.2471/BLT.22.288614>.
175. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136(5):1237–48. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0087>.
176. Stuart B, Hounkpatin H, Becque T, Yao G, Zhu S, Alonso-Coello P, et al. Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2021;373:n808. <https://doi.org/10.1136/bmj.n808>.
177. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, Metzger R, Flohr TR, Politano AD, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):774–80. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70151-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70151-2).
178. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4851–63. <https://doi.org/10.1128/AAC.00627-10>.
179. Bassetti M, Rello J, Blasi F, Goossens H, Sotgiu G, Tavoschi L, et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(6):106184. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106184>.
180. Weinberger J, Rhee C, Klompas M. A critical analysis of the literature on time-to-antibiotics in suspected sepsis. *J Infect Dis*. 2020;222(Suppl 2):S110–8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa146>.
181. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2235–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703058>.
182. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(7):856–63. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1848OC>.
183. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063–143. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>.
184. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, Decruyenaere J, De Waele J, Hoste E, et al. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(6):575–9. <https://doi.org/10.1086/502575>.
185. Brusselaers N, Labeau S, Vogelaers D, Blot S. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39(3):365–75. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2759-x>.
186. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Saintry JM, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest*. 2005;127(2):589–97. <https://doi.org/10.1378/chest.127.2.589>.
187. Depuydt PO, Blot SI, Benoit DD, Claeys GW, Verschraegen GL, Vandewoude KH, et al. Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(3):653–9. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000201405.16525.34>.
188. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Decruyenaere J, Vandijck D, Claeys G, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2008;34(4):675–82. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0953-z>.
189. Müller M, Dela Peña A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: distribution in tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1441–53. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.5.1441-1453.2004>.
190. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1009–34. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00002>.
191. Gonzalez D, Schmidt S, Derendorf H. Importance of relating efficacy measures to unbound drug concentrations for anti-infective agents. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:274–88. <https://doi.org/10.1128/CMR.00092-12>.
192. Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin N Am*. 2004;18:451–65. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.008>.
193. Buijk SL, Gyssens IC, Mouton JW, Van Vliet A, Verbrugh HA, Bruining HA. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:121–8. <https://doi.org/10.1093/jac/49.1.121>.
194. Dahyot-Fizelier C, Lefevvre S, Laksiri L, Marchand S, Sawchuk RJ, Couet W, et al. Kinetics of imipenem distribution into the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis studied by microdialysis. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:323–34. <https://doi.org/10.2165/11319370-000000000-00000>.
195. Karjagin J, Lefevvre S, Oselin K, Kipper K, Marchand S, Tikkerberi A, et al. Pharmacokinetics of meropenem determined by microdialysis.

- sis in the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis associated with septic shock. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:452–9. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100312>.
196. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock—does the dose matter? *Crit Care.* 2009;13(3):214. <https://doi.org/10.1186/cc7774>.
 197. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;77:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.006>.
 198. Bland CM, Pai MP, Lodise TP. Reappraisal of contemporary pharmacokinetic and pharmacodynamic principles for informing aminoglycoside dosing. *Pharmacotherapy.* 2018;38(12):1229–38. <https://doi.org/10.1002/phar.2193>.
 199. Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, Ammari C, Falagas ME. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs.* 2011;71(17):2277–94. <https://doi.org/10.2165/11597020-000000000-00000>.
 200. Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(2):165–73. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000045>.
 201. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835–64. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.
 202. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:E139–52. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30024-X)
 203. Landersdorfer CB, Gwee A, Nation RL. Clinical pharmacological considerations in an early intravenous to oral antibiotic switch: Are barriers real or simply perceived? *Clin Microbiol Infect.* 2023 Apr 12:S1198–743X(23)00179–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.04.009>. Online ahead of print.
 204. Quintiliani R, Grant E, Quintiliani R Jr. Transitional (intravenous to oral) antibiotic therapy. *J Med Liban.* 2000;48(4):233–40.
 205. Al-Hasan MN, Rac H. Transition from intravenous to oral antimicrobial therapy in patients with uncomplicated and complicated bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:299–306. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.05.012>.
 206. Fishbein SRS, Mahmud B, Dantas G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2023. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00933-y>.
 207. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar JR, Paiva JA, Timsit JF, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ES-GCIP). *Intensive Care Med.* 2020;46(2):245–65. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05866-w>.
 208. Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(3):CD007934. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007934.pub3>.
 209. Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(5):452–7. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000244126.84989.a2>.
 210. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32(11):2183–90. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000145997.10438.28>.
 211. De Waele JJ, Schouten J, Beovic B, Tabah A, Leone M. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions—a viewpoint of experts. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):236–44. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05871-z>.
 212. Lim C, Ashley EA, Hamers RL, Turner P, Kesteman T, Akech S, et al. Surveillance strategies using routine microbiology for antimicrobial resistance in low- and middle-income countries. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(10):1391–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.037>.
 213. Cansizoglu MF, Tamer YT, Farid M, Koh AY, Toprak E. Rapid ultrasensitive detection platform for antimicrobial susceptibility testing. *PLoS Biol.* 2019;17(5):e3000291. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000291>.
 214. Anjum MF, Zankari E, Hasman H. Molecular methods for detection of antimicrobial resistance. *Microbiol Spectr.* 2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0011-2017>.
 215. Burnham CD, Leeds J, Nordmann P, O’Grady J, Patel J. Diagnosing antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(11):697–703. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.103>.
 216. Giordano C, Piccoli E, Brucculeri V, Barnini S. A prospective evaluation of two rapid phenotypical antimicrobial susceptibility technologies for the diagnostic stewardship of sepsis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6976923. <https://doi.org/10.1155/2018/6976923>.
 217. Cals JW, Ament AJ, Hood K, Butler CC, Hopstaken RM, Wassink GF, et al. C-reactive protein point of care testing and physician communication skills training for lower respiratory tract infections in general practice: economic evaluation of a cluster randomized trial. *J Eval Clin Pract.* 2011;17(6):1059–69. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01472.x>.
 218. Holmes EAF, Harris SD, Hughes A, Craine N, Hughes DA. Cost-effectiveness analysis of the use of point-of-care C-reactive protein testing to reduce antibiotic prescribing in primary care. *Antibiotics (Basel).* 2018;7(4):106. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7040106>.
 219. Hunter R. Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein tests for respiratory tract infection in primary care in England. *Adv Ther.* 2015;32:69–85. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0180-x>.
 220. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. Geneva: World Health Organization; 2018. Web Appendix 25. Summary of a systematic review on surgical antibiotic prophylaxis prolongation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536429/>. Accessed 12 July 2023.
 221. Calderwood MS, Anderson DJ, Bratzler DW, Dellinger EP, Garcia-Houchins S, Maragakis LL, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(5):695–720. <https://doi.org/10.1017/ice.2023.67>.
 222. de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, Dellinger EP, Egger M, Salanti G, et al. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1182–92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30084-0).
 223. Branch-Elliman W, O’Brien W, Strymish J, Itani K, Wyatt C, Gupta K. Association of duration and type of surgical prophylaxis with antimicrobial-associated adverse events. *JAMA Surg.* 2019;154:590–8. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.0569>.
 224. Brink AJ, Messina AP, Feldman C, Richards GA, van den Bergh D, Netcare Antimicrobial Stewardship Study Alliance. From guidelines to practice: a pharmacist-driven prospective audit and feedback improvement model for peri-operative antibiotic prophylaxis in 34 South African hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(4):1227–34. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw523>.
 225. Spellberg B, Rice LB. Duration of antibiotic therapy: shorter is better. *Ann Intern Med.* 2019;171(3):210–1. <https://doi.org/10.7326/M19-1509>.
 226. Langford BJ, Nisenbaum R, Brown KA, Chan A, Downing M. Antibiotics: easier to start than to stop? Predictors of antimicrobial stewardship

- recommendation acceptance. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1638–43. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.048>.
227. Spellberg B. The new antibiotic mantra—“shorter is better.” *JAMA Intern Med.* 2016;176(9):1254–5. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.3646>.
228. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, STOP-IT Trial Investigators, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015;372(21):1996–2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411162>.
229. Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2018;44(3):300–10. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5088-x>.
230. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA.* 2003;290(19):2588–98. <https://doi.org/10.1001/jama.290.19.2588>.
231. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013;144(6):1759–67. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0076>.
232. Martin-Loeches I, Rodriguez AH, Torres A. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia: USA vs. Europe. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(5):347–52. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000535>.
233. Mo Y, West TE, MacLaren G, Booraphun S, Li AY, Kayastha G, et al. Reducing antibiotic treatment duration for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a trial protocol for a randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2021;11(5):e050105. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050105>.
234. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2019;69(7):1091–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1054>.
235. Daneman N, Rishu AH, Pinto R, Aslanian P, Bagshaw SM, Carignan A, et al. 7 versus 14 days of antibiotic treatment for critically ill patients with bloodstream infection: a pilot randomized clinical trial. *Trials.* 2018;19(1):111. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-4033-9>.
236. Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Conley AT, et al. Comparing the outcomes of adults with Enterobacteriaceae bacteremia receiving short-course versus prolonged-course antibiotic therapy in a multicenter, propensity score-matched cohort. *Clin Infect Dis.* 2018;66(2):172–7. <https://doi.org/10.1093/cid/cix767>.
237. Tansarli GS, Andreatos N, Pliakos EE, Mylonakis E. A systematic review and meta-analysis of antibiotic treatment duration for bacteremia due to Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(5):e02495–e2518. <https://doi.org/10.1128/AAC.02495-18>.
238. Fabre V, Amoah J, Cosgrove SE, Tamma PD. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: How long is long enough? *Clin Infect Dis.* 2019;69(11):2011–4. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz223>.
239. von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, et al. Effect of C-reactive protein-guided antibiotic treatment duration, 7-day treatment, or 14-day treatment on 30-day clinical failure rate in patients with uncomplicated gram-negative bacteremia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323(21):2160–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6348>.
240. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med.* 2004;164(15):1669–74. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.15.1669>.
241. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Infectious Diseases Society of America, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10–52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu444>.
242. Brink AJ, Richards G. Best practice: antibiotic decision-making in ICUs. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(5):478–88. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000752>.
243. Khilnani GC, Tiwari P, Zirpe KG, Chaudhry D, Govil D, Dixit S, et al. Guidelines for the use of procalcitonin for rational use of antibiotics. *Indian J Crit Care Med.* 2022;26(Suppl 2):S77–94. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24326>.
244. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2018;22(1):191. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2125-2127>.
245. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, et al. WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2022;17(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13017-022-00406-2>.
246. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):49. <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00387-8>.
247. Kao LS, Ball CG, Chaudhury PK, for Members of the Evidence Based Reviews in Surgery Group. Evidence-based reviews in surgery: Early cholecystectomy for cholecystitis. *Ann Surg.* 2018;268(6):940–2. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002867>.
248. De Waele JJ. Early source control in sepsis. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395:489–94. <https://doi.org/10.1007/s00423-010-0650-1>.
249. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillaumat-Prats R, Gomà G, Suárez D, et al. Impact of source control in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2017;45(1):11–9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002011>.
250. Bloos F, Rüdell H, Thomas-Rüdell D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med.* 2017;43(11):1602–12. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4782-4>.
251. Reitz KM, Kennedy J, Li SR, Handzel R, Tonetti DA, Neal MD, et al. association between time to source control in sepsis and 90-day mortality. *JAMA Surg.* 2022;157(9):817–26. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.2761>.
252. De Pascale G, Antonelli M, Deschepper M, Arvaniti K, Blot K, Brown BC, et al. Poor timing and failure of source control are risk factors for mortality in critically ill patients with secondary peritonitis. *Intensive Care Med.* 2022;48(11):1593–606. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06883-y>.
253. Tabah A, Buetti N, Staiquily Q, EURO-BACT-2 Study Group, ESCMID ESGCIP and the OUTCOMEREA Network, et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EURO-BACT-2 international cohort study. *Intensive Care Med.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2695-9>.
254. De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I. Source control in the management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2023;48(12):1799–802. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06852-5>.
255. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, Bates BM, Qualy RL, Lowry SF, PROWESS Surgical Evaluation Committee, et al. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg.* 2004;188(3):212–20. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.06.008>.
256. van de Groep K, Verhoeff TL, Verboom DM, Bos LD, Schultz MJ, Bonten MJM, et al. Epidemiology and outcomes of source control procedures in critically ill patients with intra-abdominal infection. *J Crit Care.* 2019;52:258–64. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2019.02.029>.

257. European Center for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections surveillance network (HAI-Net). <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ha-net>. Accessed 12 July 2023.
258. Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN). <https://www.cdc.gov/nhsn/index.html>. Accessed 12 July 2023.
259. European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data. Accessed 12 July 2023.
260. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. www.who.int/publications/i/item/9789240062702. Accessed 12 July 2023.
261. Maugeri A, Barchitta M, Puglisi F, Agodi A. Socio-economic, governance and health indicators shaping antimicrobial resistance: an ecological analysis of 30 European countries. *Glob Health*. 2023;19(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12992-023-00913-0>.
262. Pallares C, Hernández-Gómez C, Appel TM, Escandón K, Reyes S, Salcedo S, et al. Impact of antimicrobial stewardship programs on antibiotic consumption and antimicrobial resistance in four Colombian healthcare institutions. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):420. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07410-6>.
263. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(15):E3463–70. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>.
264. Rawson TM, Moore LS, Tivey AM, Tsao A, Gilchrist M, Charani E, et al. Behaviour change interventions to influence antimicrobial prescribing: a cross-sectional analysis of reports from UK state-of-the-art scientific conferences. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0603-6>.
265. Majumder MAA, Rahman S, Cohall D, Bharatha A, Singh K, Haque M, Gittens–St Hilaire M. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4713–38. <https://doi.org/10.2147/IDR.S290835>.
266. Majumder MAA, Singh K, Hilaire MG, Rahman S, Sa B, Haque M. Tackling antimicrobial resistance by promoting antimicrobial stewardship in medical and allied health professional curricula. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(12):1245–58. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1796638>.
267. Alkhuzaei AMJB, Salama RE, Eljak IEI, Chehab MA, Selim NA. Perceptions and practice of physicians and pharmacists regarding antibiotic misuse at primary health centres in Qatar: a cross-sectional study. *J Taibah Univ Med Sci*. 2017;13(1):77–82. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2017.09.001>.
268. Mangione SR, McGlynn E, Elliot M. Parent expectations for antibiotics, physician–parent communication, and satisfaction. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;7(155):800–6.
269. Saleem Z, Godman B, Cook A, et al. Ongoing efforts to improve antimicrobial utilization in hospitals among African countries and implications for the future. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(12):1824. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121824>.
270. Sartelli M, Labricciosa FM, Barbadoro P, Pagani L, Ansaloni L, Brink AJ, et al. The global alliance for infections in surgery: defining a model for antimicrobial stewardship—results from an international cross-sectional survey. *World J Emerg Surg*. 2017;12:34. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0145-2>.
271. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD003543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4>.
272. Rawson TM, Moore LS, Gilchrist MJ, Holmes AH. Antimicrobial stewardship: Are we failing in cross-specialty clinical engagement? *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:554–9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv337>.
273. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(4):1245–55. <https://doi.org/10.1093/jac/dku497>.
274. Raval MV, Bentrem DJ, Eskandari MK, Ingraham AM, Hall BL, Randolph B, et al. The role of surgical champions in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program—a national survey. *J Surg Res*. 2011;166(1):e15–25. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.10.036>.
275. Wunderink RG, Srinivasan A, Barie PS, Chastre J, Dela Cruz CS, Douglas IS, et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. An official American Thoracic Society workshop report in collaboration with the AACN, CHEST, CDC, and SCCM. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(5):531–40. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202003-188ST>.
276. May L, Martín Quirós A, Ten Oever J, Hoogerwerf J, Schoffelen T, Schouten J. Antimicrobial stewardship in the emergency department: characteristics and evidence for effectiveness of interventions. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):204–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.028>.
277. Paul M, Pulia M, Pulcini C. Antibiotic stewardship in the emergency department: not to be overlooked. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):172–4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.015>.
278. Castro-Sánchez E, Gilchrist M, Ahmad R, Courtenay M, Bosanquet J, Holmes AH. Nurse roles in antimicrobial stewardship: lessons from public sectors models of acute care service delivery in the United Kingdom. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;22(8):162.
279. Kumar M, Sarma DK, Shubham S, Kumawat M, Verma V, Nina PB, et al. Futuristic non-antibiotic therapies to combat antibiotic resistance: a review. *Front Microbiol*. 2021;12:609459. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.609459>.
280. Catho G, Sauser J, Coray V, Da Silva S, Elzi L, Harbarth S, et al. Impact of interactive computerised decision support for hospital antibiotic use (COMPASS): an open-label, cluster-randomised trial in three Swiss hospitals. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(10):1493–502. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00308-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00308-5).
281. Curtis CE, Al Bahar F, Marriott JF. The effectiveness of computerised decision support on antibiotic use in hospitals: a systematic review. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0183062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183062>.