

УДК 579.22

ОТНОШЕНИЕ ВРАЧЕЙ К ПРОБЛЕМЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Масягутова Л. М.^{1,2}, Гизатуллина Л.Г.¹, Абдрахманова Е.Р.^{1,2}, Бакиров А. Б.^{1,2,3},
Ахметшина В.Т.¹, Кудакеева Р.Х.¹, Музафарова А.Р.¹, Аралбаев Х.Ф.¹,
Хусаинова А.Х.^{1,2}

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Уфа, Россия

³Академия наук Республики Башкортостан, Уфа, Россия

Вопросы сохранения устойчивости к антибактериальной терапии в последние годы являются одной из глобальных неразрешенных проблем. Влияние снижения эффективности антибиотиков отражается на результатах лечения пациентов во всех медицинских областях. Несмотря на огромные усилия, приложенные медицинскими организациями, данная проблема недооценивается и остается актуальной.

Материал и методы. В данной работе представлены промежуточные результаты первого этапа кросс-секционного исследования - анонимного анкетирования среди 82 врачей разных специальностей Республики Башкортостан. Анкета содержала несколько блоков вопросов, в том числе вопросы по отношению к изучаемой проблеме: возможность проведения микробиологического исследования, способы назначения и перечень заболеваний и лечебно-профилактических манипуляций, при которых респонденты считают показанным применение антибиотиков, отношение к онлайн-продаже данных препаратов.

Результаты. Основная часть респондентов проведенного исследования (69,5 %) признает проблему антибиотикорезистентности в современном мире. При этом только 2,4% опрошенных специалистов перед назначением антибактериальной терапии назначают микробиологические исследования, иногда - 17%, только при тяжелом состоянии пациента - 13,4% опрошенных. В качестве стартовой антибактериальной терапии наиболее часто респонденты и амбулаторного, и стационарного звена упоминают цефалоспорины, при этом 34% участковых терапевтов отметили, что антибактериальные препараты выписывают на простом листе бумаге либо рекомендуют устно. Также 24% опрошенных медицинских работников убеждены, что более 80% пациентов самостоятельно назначают себе антибактериальную терапию; 46,3% респондентов заявили, что от 50 до 80% их пациентов принимают антибиотики без назначения врача, и лишь 1,2 % специалистов уверены, что таких пациентов единицы. Результаты проведенного нами анкетирования подтверждают недостаточность осознания масштабов

проблемы антибиотикорезистентности медицинскими работниками различного профиля.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия, микробиологические исследования.

Для цитирования: Масыгутова Л. М., Гизатуллина Л.Г., Абдрахманова Е.Р., Бакиров А. Б., Ахметшина В.Т., Кудакаева Р.Х., Музафарова А.Р., Аралбаев Х.Ф., Хусаинова А.Х. Отношение врачей к проблеме рационального применения антимикробных препаратов в клинической практике. Медицина труда и экология человека. 2024; 1:182-192.

Для корреспонденции: Масыгутова Ляйля Марселевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела медицины труда ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», E-mail: kdl.ufa@rambler.ru

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2024-10111>

DOCTORS' ATTITUDE TO THE PROBLEM OF RATIONAL USE OF ANTIMICROBIAL DRUGS IN CLINICAL PRACTICE

Masyagutova L. M.^{1,2}, Gizatullina L.G.¹, Abdrakhmanova E.R.^{1,2}, Bakirov A. B.^{1,2,3}, Akhmetshina V.T.¹, Kudakaeva R.Kh.¹, Muzafarova A.R.¹, Aralbaev Kh.F.¹, Khusainova A.H.^{1,2}

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

²Bashkirian State Medical University of the Russian Health Ministry, Ufa, Russia

³Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

In recent years, the issue of resistance to antibacterial therapy has been one of the global unresolved problems. The impact of decreased antibiotic effectiveness has implications for patient outcomes across all medical disciplines. Despite the enormous efforts made by medical organizations, this problem is underestimated and remains relevant.

Material and methods. This paper presents the interim results of the first stage of a cross-sectional study - an anonymous survey among 82 doctors of different specialties in the Republic of Bashkortostan. The questionnaire contained several blocks of questions, including questions in relation to the problem being studied: the possibility of conducting microbiological research, methods of prescription and a list of diseases and therapeutic and prophylactic manipulations for which respondents consider the use of antibiotics indicated, attitude towards the online sale of these drugs.

Results. The majority of respondents to the study, 69.5%, recognize the problem of antibiotic resistance in the modern world. At the same time, only 2.4% of the surveyed specialists prescribe microbiological tests before prescribing antibacterial therapy, sometimes - 17%, only in case of a serious condition of the patient - 13.4% of respondents. As initial antibacterial therapy, respondents from both outpatient and inpatient settings most often mention cephalosporins, while 34% of local therapists noted that antibacterial drugs are prescribed on a simple sheet of paper or recommended orally. Also, 24% of surveyed medical workers are convinced that more than 80% of patients self-prescribe antibacterial therapy; 46.3% of respondents said that from 50 to 80% of their patients take antibiotics without a doctor's prescription, and only 1.2% of specialists are sure that there are only a few such patients. The results of our survey confirm the lack of awareness of the scale of the problem of antibiotic resistance among medical workers of various profiles.

Keywords: antibiotic resistance, antibacterial therapy, microbiological studies.

For citation: Doctors' attitude to the problem of rational use of antimicrobial drugs in clinical practice. Occupational health and human ecology. 2023;1:182-192.

For correspondence: Lyailya M. Masyagutova, Doct. Sci. (Medicine), Chief Researcher at the Department of Occupational Health, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, E-mail: kdl.ufa@rambler.ru

Financing. The study had no financial support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2024-10111>

Введение

Вопросы сохранения эффективности антибактериальной терапии в наши дни являются одной из важнейших глобальных проблем, которые до сих пор остаются нерешенными. Ухудшение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам оказывает отрицательное влияние на результаты лечения пациентов во всех областях медицины. Несмотря на значительные усилия, предпринимаемые медицинскими организациями, данная проблема по-прежнему недооценивается и остается актуальной. В то же время потребление антибиотиков (часто без должного контроля) продолжает расти, что обусловлено в том числе и застарелым мышлением специалистов, привыкших использовать устаревшие лечебные схемы [1- 5].

В нескольких крупных городах США был проведен опрос среди врачей терапевтов (n=26) и педиатров (n=26). Участники данного исследования признали, что резистентность является важной проблемой общественного здравоохранения, но

не такой важной, как другие насущные проблемы (например, ожирение, опиоиды). Многие считали, что резистентность является скорее проблемой больниц. Хотя участники признали неправильное назначение лекарств проблемой в амбулаторных условиях, многие сочли, что ключевыми факторами являются учреждения, не связанные с первичной медицинской помощью (например, клиники неотложной помощи, розничные клиники), и спрос пациентов. Участники положительно отреагировали на усилия руководства, направленные на просвещение пациентов и клиницистов [6].

Другие исследования помогли оценить эффективность профессиональных вмешательств, по отдельности или в комбинации, в улучшение выбора, дозы и продолжительности лечения антибиотиками, назначаемыми медицинскими работниками в амбулаторных условиях; а также оценить влияние этих вмешательств на снижение частоты устойчивых к противомикробным препаратам патогенов. В тридцати девяти исследованиях изучалось влияние печатных образовательных материалов для врачей, аудита и обратной связи, образовательных встреч, информационно-просветительских визитов, изменений в финансовой системе и системе здравоохранения, напоминаний врачей, вмешательств на основе пациента и многогранных вмешательств. Эти вмешательства касались чрезмерного использования антибиотиков при вирусных инфекциях, выбора антибиотика при бактериальных инфекциях, таких как стрептококковый фарингит и инфекции мочевыводящих путей, а также продолжительности применения антибиотиков при таких состояниях, как острый средний отит. Использование печатных образовательных материалов или аудита и обратной связи само по себе не приводило к каким-либо изменениям в назначении лекарств или приводило лишь к незначительным изменениям. Интерактивные образовательные встречи оказались более эффективными, чем дидактические лекции. Просветительские визиты и напоминания врачей дали неоднозначные результаты. Вмешательства, ориентированные на пациента, особенно использование отсроченных назначений при инфекциях, при которых антибиотики не были назначены немедленно, эффективно снижали использование антибиотиков пациентами и не приводили к чрезмерной заболеваемости. Многосторонние мероприятия, объединяющие врачей, пациентов и просвещение общественности в различных местах и форматах, оказались наиболее успешными в сокращении числа назначений антибиотиков по неподходящим показаниям. Только одно из четырех исследований продемонстрировало устойчивое снижение

частоты появления устойчивых к антибиотикам бактерий, связанных с этим вмешательством [7-10].

Распоряжением Правительства РФ от 30 марта 2019 года № 604-р был утвержден План мероприятий на период 2019-2024 годов, направленный на реализацию Стратегии. В рамках данного плана предусмотрено формирование нормативно-правовой базы для регулирования вопросов, связанных с предотвращением и преодолением распространения антимикробной резистентности. Также в плане определен список конкретных мероприятий по предотвращению распространения антимикробной резистентности на период до 2030 года¹⁷.

Одним из важных пунктов данного плана является повышение уровня подготовки специалистов в соответствующих отраслях по вопросам, связанным с антимикробной резистентностью. Основными направлениями для повышения уровня подготовки специалистов (медицинских, фармацевтических, ветеринарных) по вопросам антимикробной резистентности являются разработка, внедрение и совершенствование образовательных программ высшего образования и дополнительных профессиональных программ, включая непрерывное медицинское и фармацевтическое образование для специалистов разных профилей, чтобы они могли эффективно работать с антимикробной резистентностью; улучшение образовательных программ по медицинской микробиологии, эпидемиологии, фармакоэкономике, а также принятие мер для ограничения распространения антимикробной резистентности; совершенствование профессиональных стандартов и квалификационных требований для специалистов, ответственных за назначение, применение и использование противомикробных препаратов, химических и биологических средств; формирование профессиональной этики поведения специалистов, чтобы они осознавали ответственность за назначение, применение и использование противомикробных препаратов, а также продвижение этих препаратов, химических и биологических средств со стороны их производителей.

Цель работы: оценить отношение врачей различных специальностей к антибиотикотерапии, степень их информированности и подходы к назначению антибиотиков при лечебно-профилактических манипуляциях.

¹⁷ Распоряжение Правительства РФ от 30 марта 2019 г. № 604-р. «Об утверждении плана мероприятий на 2019 - 2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.». Официальное опубликование правовых актов от 09.04.2019

Материалы и методы

В данной работе представлены промежуточные результаты первого этапа кросс-секционного исследования - анонимного анкетирования врачей, ординаторов и аспирантов различных специальностей Республики Башкортостан. Анкета содержала несколько блоков вопросов: паспортный (возраст, образование, стаж работы в профессии); а также вопросы по отношению к изучаемой проблеме: возможность проведения микробиологического исследования, способы назначения и перечень заболеваний и лечебно-профилактических манипуляций, при которых респонденты считают показанным применение антибиотиков, отношение к онлайн-продаже данных препаратов.

В 2023 году анкетированием было охвачено 82 медицинских работника поликлинических и стационарных учреждений здравоохранения Республики Башкортостан. Из них женщины составили - 70 человек (85,3%), мужчины - 12 человек (14,7%). Возрастной состав специалистов, ответивших на вопросы анкеты, представлен в таблице 1.

Таблица 1. Возрастной состав специалистов, ответивших на вопросы анкетирования

Table 1. Age composition of specialists who responded to the survey questions

Возраст (лет)	Менее 20		От 20 до 29		От 30 до 39		От 40 до 49		От 50 до 59		60 и более	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
	4	4,8	45	54,8	10	12,1	10	12,1	9	10,9	4	4,8
Общий медицинский стаж	Менее одного года		От 1 до 4 лет		От 5 до 9 л		От 10 до 14		От 15 до 19		20 и более	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
	36	43,9	12	14,6	10	12,1	2	2,4	5	6,0	17	20,7

В данном исследовании приняли участие специалисты с высшим (90,1%) и средним (10,9%) медицинским образованием, в том числе врачи-терапевты - 27 человек (32,9 %); хирурги - 9 человек (10,9%) и врачи других специальностей (профпатолог, офтальмолог, дерматовенеролог, психиатр, стоматолог-терапевт и др.) - 37 респондентов (45,1%). Средний медицинский персонал - 9 человек (10,9%) (рис. 1).

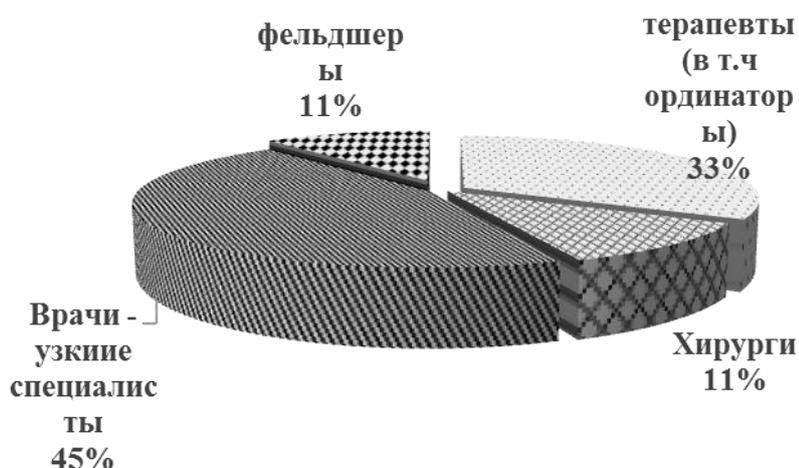


Рис.1 Медицинские специальности лиц, принявших участие в исследовании

Fig.1 Healthcare specialties of individuals who took part in the study

Результаты

Подавляющее большинство респондентов 57 человек (69,5%) признает, что формирование антибиотикорезистентности является проблемой современного здравоохранения и представляет национальную угрозу. В то же время практически каждый третий респондент был уверен, что данная тема не представляет какой-либо проблемы, причем 67% из них - начинающие врачи.

Анализ возможности проведения пациентам микробиологических исследований в медицинской организации позволил установить, что лишь 2,4% специалистов перед прописыванием антибактериальной терапии всегда назначают микробиологические исследования, 17% опрошенных делают это иногда, а 13,4% - микробиологические исследования назначают только при тяжелом состоянии пациента. При этом установлено, что 56% опрошенных медицинских работников трудятся в медицинских организациях, в структуре которых имеется бактериологическая лаборатория, 9,7% респондентов пользуются бактериологической лабораторией другой медицинской организации того же населенного пункта, а 3,6% - лабораторной службой в других населенных пунктах.

В качестве стартовой антибактериальной терапии наиболее часто респонденты как амбулаторного, так и стационарного звена назначают цефалоспорины III поколения. 34% участковых терапевтов отметили, что антибактериальные препараты выписывают не на рецептурном бланке, а на простом листе бумаге либо рекомендуют в устной форме.

Если у специалистов стационара отсутствует необходимость подробно останавливаться на правилах приема, их назначения выполняются «по умолчанию» средним медицинским персоналом, к сожалению, не у всех опрошенных специалистов амбулаторного звена (до 30%) достаточно времени и желания проводить беседы о возможных осложнениях при прерывании назначенного курса, что могло бы способствовать снижению возможного риска формирования резистентности микроорганизмов.

Зачастую респонденты опирались на факторы, не имеющие отношения к правилам назначения антибиотиков. Так, на вопрос: «При назначении антибактериальной терапии ориентируетесь ли вы на социально-экономический статус пациента (т.е. способность купить лекарство)?» - 58% опрошенных специалистов амбулаторного звена ответили положительно (да или иногда).

Практика применения актуальных антимикробных препаратов среди пациентов, по данным наших респондентов, свидетельствует о недостаточности знаний у населения по изучаемому вопросу. В том, что более 80% пациентов самостоятельно назначают себе антибактериальную терапию, уверены 24% опрошенных медицинских работников; 46,3% респондентов заявили, что от 50 до 80% пациентов принимают антибиотики без назначения врача, и лишь 1,2 % специалистов уверены, что таких пациентов единицы.

Обсуждение

Первый начальный этап проведенного анкетирования врачей по практике назначения антибактериальной терапии продемонстрировал множество неверных представлений и взглядов, что заставляет задуматься о причинах сложившейся ситуации. Очевидно, что более пристального внимания требуют молодые специалисты как наиболее прогрессивная и обучаемая часть специалистов, у которых должно быть сформулировано четкое понимание условий и факторов риска роста резистентности к антибактериальной терапии у пациентов. На сегодняшний день, по данным ряда исследований, в реальной практической деятельности у специалистов отсутствует настороженность относительно роста антибактериальной устойчивости микроорганизмов [13-14].

На принятие решений врачами влияют как культурные факторы, так и факторы системного уровня, а также динамика отношений между пациентом и самим доктором. В исследованиях изучался социальный контекст, в рамках которого принимаются предписывающие решения, а также социальные нормы, которыми

руководствуются врачи, и ранее подчеркивалось влияние этих элементов на практику. Растущий объем литературы также свидетельствует о том, что характеристики врача и динамика взаимоотношений между пациентом и медицинским работником влияют на принятие клинических решений. Таким образом, на решение врача назначить лекарство может влиять множество факторов, выходящих за рамки того, что, как известно, является наилучшей практикой. Любой из этих аспектов или несколько в комбинации могут привести к повышению вероятности неправильного назначения препарата.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами анкетирования свидетельствуют о недостаточном осознании масштабов проблемы антибиотикорезистентности медицинскими работниками различного профиля.

Необходима работа по разработке и внедрению новых стратегических подходов в образовании, а также рекомендаций по информированию и обучению медицинских, фармацевтических, ветеринарных специалистов по вопросам антимикробной резистентности.

Авторы выражают благодарность всем респондентам за участие в опросе-анкетировании по проблемам применения антибиотиков в клинической практике.

Список литературы:

1. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016; 4(2): 10.
2. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020; 21(12): 51034. doi: 10.15252/embr.202051034.
3. Власова Н.В., Карамова Л.М., Гизатуллина Л.Г., Масыгутова Л.М., Бояринова Н.В. Состояние микробиоценоза верхних дыхательных путей медицинских работников. *Медицина труда и экология человека*. 2021; 2: 101-109
4. Гизатуллина Л.Г., Масыгутова Л.М., Чудновец Г.М. Анализ антимикотической резистентности дрожжеподобных грибов рода *Candida*, выделенных из верхних дыхательных путей у работников, занятых на предприятиях по переработке хромовой руды и производству хромовых соединений. *Медицина труда и экология человека*. 2019; 1: 49-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10008>
5. Rachel M Zetts , Andrea Stoesz , Andrea M Garcia , Jason N Doctor , Jeffrey S Gerber, Jeffrey A Linder , David Y Hyun Primary care physicians' attitudes and perceptions towards antibiotic resistance and outpatient antibiotic stewardship in the USA: a qualitative study *BMJ Open*. 2020; 10(7): 83. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034983.

6. Zetts RM, Stoesz A, Garcia AM, Doctor JN, Gerber JS, Linder JA, Hyun DY. Primary care physicians' attitudes and perceptions towards antibiotic resistance and outpatient antibiotic stewardship in the USA: a qualitative study. *BMJ Open*. 2020 Jul 14;10(7):e034983. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034983. PMID: 32665343; PMCID: PMC7365421.
7. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;2005(4):CD003539. doi: 10.1002/14651858.CD003539.pub2. PMID: 16235325; PMCID: PMC7003679.
8. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol*. 2014; 11:33-9. doi: 10.1016/j.ddtec.2014.02.001.
9. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2017; 41(3): 276-301. doi: 10.1093/femsre/fux010. PMID: 28369412.
10. Wencewicz TA. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol*. 2019; 431(18): 3370-3399. doi: 10.1016/j.jmb.2019.06.033.
11. Ogawara H. Comparison of Antibiotic Resistance Mechanisms in Antibiotic-Producing and Pathogenic Bacteria. *Molecules*. 2019; 24(19): 3430. doi: 10.3390/molecules24193430.
12. Lerminiaux NA, Cameron ADS. Can Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *J Microbiol*. 2019; 65(1): 34-44. doi: 10.1139/cjm-2018-0275.
13. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence - Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020; 21(12): 51034. doi: 10.15252/embr.202051034.
14. Лазарева И.В., Агеевец В.А., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность: роль карбапенемаз. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018; 20(3): 320-32.
15. Jang SM, Lewis SJ, Mueller BA. Harmonizing antibiotic regimens with renal replacement therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020; 18(9): 887-895. doi: 10.1080/14787210.2020.1764845.
16. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran TB, Dhama K, Ripon MKH, Gajdacs M, Sahibzada MUK, Hossain MJ, Koirala N. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health*. 2021; 14(12): 1750-1766. doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.020. 11
17. Paola Navarro-Gómez, Jose Gutierrez-Fernandez, Manuel Angel Rodriguez-Maresca, Maria Carmen Olvera-Porcel, Antonio Sorlozano-Puerto. Effectiveness of Electronic Guidelines (GERH®) to Improve the Clinical Use of Antibiotics in An Intensive Care Unit *Antibiotics* 2020, 9(8), 521; doi.org/10.3390/antibiotics9080521
18. Бонцевич Р.А., Адонина А.В., Гаврилова А.А., Батищева Г.А., Черенкова О.В., Гончарова Н.Ю., Биккинина Г.М., Барышева В.О., Кетова Г.Г., Бочанова Е.Н., Даулетбеков Н.Д., Тилекеева У.М. Оценка уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов по вопросам рационального применения антимикробных препаратов в клинической практике: результаты проекта «KANT». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 22(3): 212-221.

Reference:

1. Munita D.M., Arias S.A. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol spectrum*. 2016; 4(2): 10.
2. Humer M., Mayrpadhi Shambat S., Brugger S.D., Zinkernagel A.S. Antibiotic resistance and persistence - consequences for human health and treatment prospects. *EMBO Rep*. 2020; 21(12): 51034. doi: 10.15252/embr.202051034.
3. Vlasova N.V., Karamova L.M., Gizatullina L.G., Masyagutova L.M., Boyarinova N.V. The state of microbiocenosis of the upper respiratory tract of medical workers. *Medicina truda i ekologiya cheloveka*. 2021; 2: 101-109. [In Russ].

4. Gizatullina L.G., Masyagutova L.M., Chudhovets G.M. Analysis of antimycotic resistance of yeast-like fungi of the genus *Candida* isolated from the upper respiratory tract of workers employed at enterprises processing chromium ore and producing chromium compounds. *Medicina truda i ekologiya cheloveka*. 2019; 1: 49-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10008>. [In Russ].
5. Rachel M. Zetts, Andrea Stoesz, Andrea M. Garcia, Jason N. Doctor, Jeffrey S. Gerber, Jeffrey A. Linder, David Yu. Hen The attitude and perception of primary care physicians to antibiotic resistance and outpatient antibiotic prescribing in the United States: a qualitative study. *MJ Open*. 2020; 10(7): 83. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034983.
6. Zetts R.M., Stoesz A., Garcia A.M., Dr. J. N., Gerber J.S., Linder J.A., Hyun Di. The attitude and perception of primary care physicians to antibiotic resistance and outpatient antibiotic prescribing in the United States: a qualitative study. *BMJ Open*. 2020 July 14;10(7):e034983. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034983. PMID: 32665343; PMCID: PMC7365421.
7. Arnold Sr., Straus SE. Measures to improve the practice of prescribing antibiotics in outpatient settings. *Cochrane Database System Rev*. 2005 October 19;2005(4):CD003539. doi: 10.1002/14651858.CD003539.pub2. PMID: 16235325; PMCID: PMC7003679.
8. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol*. 2014; 11:33-9. doi: 10.1016/j.ddtec.2014.02.001.
9. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based anti-biotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2017; 41(3): 276-301. doi: 10.1093/femsre/fux010. PMID: 28369412.
10. Wencewicz TA. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol*. 2019; 431(18): 3370-3399. doi: 10.1016/j.jmb.2019.06.033.
11. Ogawara H. Comparison of Antibiotic Resistance Mechanisms in Antibiotic-Producing and Pathogenic Bacteria. *Molecules*. 2019; 24(19): 3430. doi: 10.3390/molecules24193430.
12. Lermiaux NA, Cameron ADS. Can Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *J Microbiol*. 2019; 65(1): 34-44. doi: 10.1139/cjm-2018-0275.
13. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence- Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020; 21(12): 51034. doi: 10.15252/embr.202051034.
14. Lazareva I.V., Ageevets V.A., Sidorenko S.V. Antibiotic resistance: the role of carbapenemases. *Medicina ekstremal'nyh situacij*. 2018; 20(3): 320-32. [In Russ].
15. Jang SM, Lewis SJ, Mueller BA. Harmonizing antibiotic regimens with renal replacement therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020; 18(9): 887-895. doi: 10.1080/14787210.2020.1764845.
16. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran TB, Dhama K, Ripon MKH, Gajdacs M, Sahibzada MUK, Hossain MJ, Koirala N. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health*. 2021; 14(12): 1750-1766. doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.020. eleven
17. Paola Navarro-Gómez, Jose Gutierrez-Fernandez, Manuel Angel Rodriguez-Maresca, Maria Carmen Olvera-Porcel, Antonio Sorlozano-Puerto. Effectiveness of Electronic Guidelines (GERH®) to Improve the Clinical Use of Antibiotics in An Intensive Care Unit *Antibiotics* 2020, 9(8), 521; doi.org/10.3390/antibiotics9080521
18. Bontsevich R.A., Adonina A.V., Gavrilova A.A., Batishcheva G.A., Cherenkova O.V., Goncharova N.Yu., Bikkinina G.M., Barysheva V.O., Ketova G.G., Bochanova E.N., Dauletbekov N.D., Tilekeeva U.M. Assessing the level of knowledge of senior medical students on the rational use of antimicrobial drugs in clinical practice: results of the KANT project. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2020; 22(3): 212-221. [In Russ].

Поступила/Received: 03.10.2023

Принята в печать/Accepted: 15.01.2024