

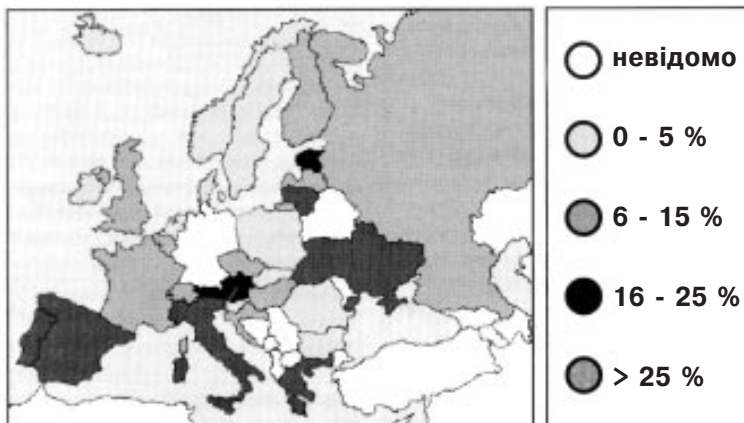
### ЗВЕРНЕННЯ

Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків заснована у серпні 1998 р. Всі члени асоціації одночасно є членами Міжнародного Союзу за доцільне використання антибіотиків (APUA). За домовленістю з APUA Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків має право на переклад і публікацію матеріалів, надрукованих у щоквартальному «Бюлетені APUA» («APUA Newsletter»). У наступних номерах «Бюлетеня Української асоціації за доцільне використання антибіотиків» будуть розміщені також роботи і погоджені документи вітчизняних вчених, присвячені питанням боротьби зі сталістю мікробів до антибіотиків і різноманітним аспектам використання антибіотиків в медицині.

У більшості рекомендацій з доцільного використання антибіотиків частіше містяться вказівки, чого “не треба робити” замість вказівок “що саме потрібно робити”. Одна із спроб дати нове визначення доцільному використанню антибіотиків була зроблена на конференції на тему: “Мікробна загроза”, яка відбулася у вересні 1998 р. у Копенгагені (Данія). Воно сповіщає: “Лікування повинно обмежуватися випадками бактеріальних інфекцій — з використанням антибіотиків, спрямованих проти причинного агента, що призначаються в оптимальних дозах, з оптимальними інтервалами часу між введенням чергових доз і тривалістю лікування, в поєднанні із засобами, спрямованими на забезпечення максимальної згоди хворого з режимом терапії, і саме тоді, коли користь від лікування перевищує індивідуальний та загальний ризик.

Поєднав зусилля, ми зможемо зберегти ефективність антибіотиків для сучасних людей і для майбутніх поколінь.

Мал. 1. Поширеність сталості *Streptococcus pyogenes* до макролідів в Європі



### СТАЛІСТЬ ДО МАКРОЛІДІВ СЕРЕД ПІОГЕННИХ СТРЕПТОКОКІВ В ЄВРОПІ

*Джузеппе Корналя<sup>1</sup>, Пентті Хувінен<sup>2</sup> і Європейська група з вивчення стрептококів групи А.*

*Веронський університет, Верона, Італія<sup>1</sup>. Національний інститут охорони здоров'я, Турку, Фінляндія.*

Наприкінці 80-х — початку 90-х рр. Європа стала свідком двох епідемій сталості (резистентності) до макролідів серед ізолятів піогенних стрептококів (*Streptococcus pyogenes*). Перша з них почалася в 1988 р. у Фінляндії і була пов'язана, головним чином, з фенотипом М (тобто з механізмом еффлокса, або активного вилучення антибіотика з мікробної клітини). Цей фенотип інакше називається індукцибельним MLS (макролід-лінкосамід-стрептограмін В)-фенотипом. Епідемія зумовила підвищення частоти виділення резистентних ізолятів до 42%. У подальшому цей показник істотно зменшився внаслідок повсюдного зниження споживання макролідів у Фінляндії. Друга епідемія почалася в 1993 р. в Італії і була, головним чином, пов'язана з конститутивним MLS-фенотипом. Частота виділення резистентних ізолятів в середньому складала 40% і, як вважають, вона все ще збільшується в деяких районах країни. Обидві епідемії були пов'язані з

більш поширеним, ніж в інших країнах, споживанням макролідів.

Для нагляду антибіотикорезистентності була утворена Європейська група з вивчення резистентності серед стрептококів групи А, яка впродовж 1997-1998 рр. збрала дані про резистентність в різних регіонах Європи. Сталість стрептококів до макролідів стає важливою проблемою для всього нашого континенту. Тому ми були зацікавлені в створенні першої докладної карти Європи з відображенням розповсюдження цієї проблеми в різноманітних країнах. Крім того, ми спробували визначити не тільки розповсюдженість, але й переважні фенотипи резистентності.

На симпозіумі “Сучасний стан нагляду за резистентністю мікроорганізмів до антибіотиків в Європі”, що був організований Всесвітньою організацією охорони здоров’я (ВООЗ) в грудні 1997 р. у Вероні (Італія), сталість до макролідів була названа доброю моделлю для обміну інформацією про нинішній стан нагляду за резистентністю мікроорганізмів до антибіотиків, а також для вивчення можливостей з обміну інформацією і визначення перспектив співробітництва в цій галузі. В результаті всіх учасників симпозіуму через деякий час попросили сповістити відому їм інформацію про сталість *Streptococcus pyogenes* до макролідів, яку можна було отримати в їхніх країнах. Ми попросили також вказати, чи можуть їхні колеги повідомити нам додаткові — або більш сучасні — відомості.

Дані по кожній країні приводяться нижче без будь-яких вилучень або пропусків, а всі автори згадуються в тексті. Хоча ці відомості являють собою розрізнені і більшою частиною неопубліковані повідомлення і є, поза всяким сумнівом, відривчастими, вони подані Національними інститутами здоров’я, центрами з вивчення стрептококів, або взяті з багатоцентрових досліджень і/або надійшли від відомих експертів у даній галузі. Таким чином, вони, можливо, якнайкраще відображають інформацію, доступну в багатьох європейських країнах, і можуть використовуватися для укладання карти Європи, що демонструє різноманітні рівні резистентності.

На карті знайшли відображення декілька рівнів резистентності до еритроміцину в різноманітних країнах Європи в 1997-1998 рр. (мал. 1). Сталість до макролідів, мабуть, повністю відсутня в Ісландії і вкрай незначна в інших країнах Північної Європи (за винятком Фінляндії) — і в Ірландії. Крім того, повідомляється про відсутність резистентності в Румунії і про низьку розповсюдженість (< 5%) в більшості інших країн Східної Європи, за винятком Балтійських республік (передусім, Литви) та України. З країн колишньої Югославії інформацію вдалося отримати тільки з двох. В Словенії розповсюдженість резистентності була < 5%, в той час як в Хорватії вона, можливо, перевищує 10%. Словачія, Угорщина і Росія повідомили про проміжний рівень резистентності — в межах 5-15%. Схожі дані

(5-15%) отримані в країнах Західної і Центральної Європи, декілька вище рівень резистентності в Австрії.

В Південній Європі самий високий відсоток резистентних штамів (в середньому 40%) відзначається в Італії, хоча про величини більше 25% повідомили нещодавно з Греції, Іспанії і Португалії. До здивування, єдиною країною — за винятком ряду балканських держав і республік колишнього Радянського Союзу — про яку нам не вдалося отримати відомості, незважаючи на декілька енергійних спроб, виявилася найбільша країна Європи, а саме, Німеччина.

Який висновок можна зробити з даного огляду? Передусім, про нестачу наявної інформації про фенотип резистентності (при тому, що деякі дані про резистентність до кліндаміцину, схоже, вказують на перевищення М-фенотипу у більшості країн), а також про крайній дефіцит молекулярних досліджень, виконаних до нинішнього часу. У багатьох країнах все ще ігнорується навіть необхідність тестування піогенних стрептококів на чутливість до макролідів. Ми сподіваємось, що наведена нами карта стане стимулом для усвідомлення ситуації, буде спонукати подальші дослідження для поглибленої всебічної оцінки цієї нової проблеми в епідеміології резистентності і зміцнювати міжнародне співробітництво в даній галузі.

### *Австрія*

Із 120 штамів, виділених в Єлізаветинському госпіталі Лінця (Верхня Австрія), у 14 (12%) мінімальна інгібіруюча

концентрація (МК) еритроміцину перевищувала 4 мг/мл. (H.Mittermayer, персональне повідомлення (п.п.); C.Jebelean et al., 20th ICC, Sydney, Australia, Abs. 4306). Більшість сталих штамів зберігали чутливість до кліндаміцину, що може свідчити про М-фенотип. В дослідженні, виконаному в університеті Граця, 53 із 248 штамів *S. pyogenes* (21.4%) були резистентними до еритроміцину. За даними дискового еритроміцин-лінкосамид індукційного теста, всі вони мали М-фенотип резистентності. (A.Grisold et. al., 8th ECCMID, Lausanne 1997, Abs. P1185).

#### **Бельгія**

В Національному центрі з вивчення стрептококів групи А на сталість до еритроміцину протестовані 2050 штамів, зібраних по всій країні, починаючи з 1993 р. (Herman Goossens et al., 38th ICAAC, San Diego, 1998) 163 штами (8%) були резистентними до еритроміцину. У більшості з них (77.9%) встановлено механізм активного вилучення антибіотика з мікроорганізма, що підтверджено також полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР).

#### **Болгарія**

Дані мережі ВОЗ (WHONET) (Бойка Маркова, п.п.) збиралися протягом декількох років в

Александрівському університетському госпіталі, Софійському медичному університеті і медичному університеті Плевена.

| Частота сталості до еритроміцину (кількість ізолятів) |       |       |        |          |          |          |
|---|-------|-------|--------|----------|----------|----------|
|   | 1993  | 1994  | 1995   | 1996     | 1997     | 1998     |
| Софія   | 0(41) | 0(43) | 0(54)  | 5.6%(36) | 3.8%(27) | 4.8%(42) |
| Плевен  | ?     | ?     | 4%(75) | 3%(59)   | 3%(86)   | ?        |

#### **Хорватія**

У 1997-1998 рр. розповсюдженість сталості до азитроміцину в Загребі складала 9% в клінічній лікарні “Фран Михальєвич” (Natasa Sterk-Kuzmanovic, цитується Smilja Kalenic, п.п.) і 15.3% в клінічній лікарні “Дубрава” відповідно (Jasenka Subic-Skrlin, цитується Smilja Kalenic, п.п.).

#### **Чеська республіка**

Національна лабораторія з антибіотиків (Jiří Schindler і Pavla Urbašková, п.п.) повідомляє, що сталість до макролідів, що була рідкістю до 1996 р. (0.2% в 1990 р.), поступово збільшується. Відомості, зібрані в десяти географічно різноманітних регіонах, дозволяють укласти, що резистентність до макролідів в 1996 р. складала в середньому 3.3% (максимальне значення — 6.6%), а в 1997 р. — 2.7% (максимальне значення — 6.5%). Приблизно 70% штамів, сталих до еритроміцину, були резистентними також до кліндаміцину.

#### **Данія**

Резистентність до макролідів серед *S. pyogenes*, виділених при дослідженні мазків з горла, складала в 1997 р. 1.6%. Серед всіх ізолятів, включаючи отримані інвазійним шляхом, це значення дорівнювало 0.8% (Thomas Lund Sorensen, Statens Serum Institut, п.п.).

#### **Естонія**

В Естонії досі відсутня всебічна система спостереження за сталістю піогенних стрептококів до макролідів. Більш того, сталість до макролідів не завжди досліджується в рутинній лабораторній практиці, оскільки пеніцилін залишається засобом вибору для лікування інфекцій, викликаних стрептококами групи А, а споживання нових макролідів практично нульове. Тому є небагато відомостей про сталість до макролідів. У 1998 р. чутливість до еритроміцину була протестована у 575 штамів *S. pyogenes*, виділених в трьох клінічних лабораторіях з мазків з горла (більшою частиною), а також із гною та крові (Tonis Karki, п.п.). Частота сталості до еритроміцину складала:

| <b>Тарту</b><br>324 ізоляти | <b>Таллін</b><br>130 ізолятів | <b>Раквере</b><br>121 ізолят |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| R = 7.1%                    | R = 4.6%                      | R = 25.6%                    |
| I = 9.3%                    | I = 26.3%                     | I = 5.8%                     |
| S = 83.6%                   | S = 70.1%                     | S = 68.6%                    |

**Примітка:** R - сталі штами, I - штами з межевою чутливістю, S - чутливі.

В цілому, 10.4% (60 штамів) мікробів були резистентними, а 12.4% (71 штама) — займали межеве положення, що в результаті склало 22.8% нечутливих штамів.

### **Фінляндія**

В 1997 р. Група з вивчення сталості до антимікробних засобів в Фінляндії досліджувала 5662 штами стрептококів групи А, з яких 3.1% (175 штамів) були резистентними, а 6.6% (371 штама) займали межеве положення. Таким чином, нечутливі штами склали в цілому 9.6% (Pentti Nuovinen, п.п.).

### **Франція**

Національний нагляд за інвазійними інфекціями, що викликаються *S. pyogenes*, був виконаний у 1995 р. Дані були зібрані у 98 госпіталях, розташованих в 59 регіонах Франції. Сталість до еритроміцину виявлена в 5.2% з 209 тестованих штамів і в 9.8% з 122 культур мікробів, виділених з крові (Anne Bouvet, п.п.; E. Varon і Groupe d'Enquête, 1995 sur les Infections Streptococciques, Adv. Exp. Med. Biol. 418:229-231, 1997). В 1997-1998 рр. у дорослих хворих, що госпіталізувалися в лікарню "Отель Дью" в Парижі, виявлено 7.1% сталих до еритроміцину штамів (Anne Bouvet, п.п.).

### **Греція**

Розповсюдженість резистентності до еритроміцину серед *S. pyogenes* в дитячому госпіталі Пентелі (Афіни) була 5% до 1994 р. і 8% в 1995 р. (Alkiviadis Vatoroulos, п.п.) З 505 штамів *S. pyogenes*, виділених в двох дитячих госпіталях в Афінах (Aghia Sofia і Aglaia Kyriakou) в першому семестрі 1998 р., 97 були сталими, а 35 — займали межеве положення, що в сумі склало 26.1% (Nikolaos-Stefanos J.Legakis п.п.).

### **Угорщина**

Дані про резистентність *S. pyogenes* до макролідів (1997 р.)

були складені в Національному інституті здоров'я і госпіталі Св. Ласло в Будапешті (Marianne Konkoly Thege і Anna Marton, п.п.). 4.2% ізолятів з угорських госпіталів були резистентними, а 5% — займали межеве положення, що в сумі склало 9.2% нечутливих штамів. Ізоляти, виділені в лабораторній мережі охорони здоров'я Угорщини, були резистентними в 1.7% випадків і займали межеве положення в 2.6%. Таким чином, загальне число нечутливих штамів виявилось рівним 4.3%.

### **Ісландія**

Всі *S. pyogenes*, виділені і протестовані в Ісландії, були однаково чутливими до еритроміцину аж до липня 1998 р. Тому мікробіологи в цій країні не проводили рутинного тестування цих мікроорганізмів на чутливість до макролідів (за виключенням інвазійних ізолятів). Перший резистентний до макролідів штама піогенного стрептокока був виділений у робітника-іммігранта (який міг ввезти його з собою). Ідентифікація стала можливою, оскільки це був інвазійний ізолят, висіяний з крові. Розглядається питання про доцільність визначення чутливості всіх ізолятів в Ісландії (включаючи всі ті, що виділяються при дослідженні мазків з горла) (Karl G. Kristinsson, п.п.).

### **Ірландія**

Повну інформацію отримати неможливо, але резистентність до макролідів в Дубліні звичайно вважалася надто обмеженою. В госпіталі Святого Джеймса сталість до еритроміцину складає 3%, (Conor Keene, п.п.). Про схожі показники в госпіталі Ротунда повідомляє Mary Cafferkey (п.п.), в той час як в госпіталі Бомон досі не було виділено жодного резистентного штама (Ed Smyth, цитований Conor Keene, п.п.).

### **Італія**

На різке збільшення виділення сталих до еритроміцину штамів *S. pyogenes* вказала в 1995 р. Італійська група з нагляду за резистентністю до антимікробних препаратів (ISGAR). Резистентність, пік якої прийшовся на 1994-1995 рр., як вважають, все ще збільшується в багатьох регіонах. Розповсюдженість резистентності як в окремих центрах, так і в цілому по країні (приблизно 40% в 1997 г.), — одна з найвищих в світі. На відзнаку від даних, отриманих в інших країнах, в Італії резистентність не обмежувалася тільки 14- і 15-членними макролідами, але і розповсюджувалася на 16-членні макроліди і лінкосаміди. Розвиток сталості лише в невеликій кількості випадків пов'язаний з активним вилученням (еффлоксом) антибіотиків з бактеріальної клітини (так званий М-фенотип) (G. Cornaglia and ISGAR, Emerg. Inf. Dis. 2: 339-342, 1996; Clin. Inf. Dis., 27 (Suppl. 1), 1998).

### **Латвія**

Національний центр здоров'я навколишнього середовища (Ivonna Selga, п.п.) повідомляє дані про чутливість до антимікробних засобів серед штамів піогенних стрептококів, виділених в Латвійському дитячому госпіталі впродовж 1997 р. Жоден з тестованих штамів не був отриманий шляхом взяття мазка з горла. Всього досліджено 30 штамів, з яких 3 (10%) не були чутливі до еритроміцину.

### Литва

Результати визначення чутливості до еритроміцину в трьох лабораторіях Вільнюса склав Petras Kaltenis (п.п.).

| Дитячий університетський госпіталь Вільнюса<br>78 ізолятів<br>G. Bernatoniene | Вільнюський університетський госпіталь (дорослі)<br>41 ізолят<br>G. Bytautien | Вільнюський центр суспільної охорони здоров'я<br>208 ізолятів<br>K. Rutien |
|---|---|--|
| R=26.9%   | R=17.1%   | R=22.6%  |
| I=47.4%   | I=14.6%   | I=22.1%  |
| S=25.6%   | S=68.3%   | S=55.3%  |

В середньому, із 327 штамів, що досліджувалися, 50.2% були нечутливими до еритроміцину.

### Норвегія

В лабораторії центральної лікарні Акершуса (Martin Steinbakk, п.п.) в 1997 р. на сталість до еритроміцину досліджені 232 клінічних ізоляти *S. pyogenes*. Тільки один з них виявився сталим, чутливість ще чотирьох була знижена (R+I=2,1%). Інші 227 ізоляти були чутливими до еритроміцину, в тому числі всі 7 штамів, виділених з крові. Лише один ізолят виявився сталим до кліндаміцину (а ізолят, сталий до еритроміцину, був чутливий до кліндаміцину). Національний інститут суспільної охорони здоров'я в нинішній час не може надати нові дані про ситуацію з резистентністю до макролідів в Норвегії. Проте, в колекції доктора Ноібу налічується майже 80% всіх системних ізолятів стрептококів групи А, виділених в країні. Він нещодавно розпочав скринінг на сталість до макролідів і підтверджує, що рівень резистентності справді дуже низький.

### Польща

Центральна дослідна лабораторія сироваток і вакцин (Національний центр з вивчення чутливості до антимікробних засобів) повідомляє, що зі 120 штамів *S. pyogenes*, виділених по всій країні у хворих з інфекціями шкіри і м'яких тканин, 5 були сталими до еритроміцину і 1 — займав проміжне положення. Дані про ізоляти при тонзилліті (те ж саме джерело інформації) підтверджують, що розповсюдженість резистентних до еритроміцину штамів в Польщі складає 5% (Waleria Hryniewicz, п.п.).

### Португалія

В 1997-1998 рр. проведено вивчення *S. pyogenes*, виділених у дітей, що відвідували денні стаціонари в Ліссабоні. Отримані результати викликають серйозну тривогу, оскільки 31% ізолятів

був сталим до еритроміцину, 35% — до азитроміцину і 29% — до кларитроміцину. Пеніцилін для перорального прийому не продається на території Португалії, а еритроміцин є препаратом вибору для лікування інфекцій, викликаних піогенними стрептококами (Herminia De Lancastre, п.п.).

### Румунія

В цій країні гемолітичні стрептококи груп А, С, G були тестовані дифузійним засобом на чутливість до наступних антибіотиків: пеніциліну, еритроміцину, хлорамфеніколу, ванкоміцину, офлоксацину, рифампіцину, цефалотину, цефтриаксону. Наскільки відомо, резистентність до еритроміцину серед *S. pyogenes* виявлена не була (M. Pana and M. Ghita, п.п.).

### Росія

В клініках Смоленська в 1994-1996 рр. виділений 101 ізолят *S. pyogenes*. 9.7% з них були резистентними, 2.9% — займали межове положення (в сумі — 12.7% нечутливих штамів). В той же час, тільки у 1.9% тих самих штамів виявлена резистентність до кліндаміцину (L. Stratchounski et al., 37th ICAAC, Toronto, Canada, Abs. C-71).

### Словачія

Розповсюдженість резистентності в 1997 р. коливалась від 3.5% до 5.5%. Найбільші показники зареєстровані в Західній Словачії (Vladimir Kremery, п.п.). Національне дослідження з моніторингу резистентності почалося у вересні 1998 р. (Leon Langsadl, п.п.).

### Словенія

Дані про чутливість *S. pyogenes* до макролідів впродовж декількох років збиралися в Інституті мікробіології та імунології на медичному факультеті в Люблянці (Katja Sem, Marija Gubina and Milan Cizman, п.п.).

| Частота сталості до еритроміцину (кількість ізолятів) |           |            |            |            |
|---|-----------|------------|------------|------------|
| 1994  | 1995      | 1996       | 1997       | 1998       |
| 0 (112)   | 3.2% (93) | 2.8% (253) | 4.6% (262) | 4.5% (262) |

### Іспанія

За період з 1984 по 1996 рр. в Гипускоа був вивчений 2561 штаб *S. pyogenes* (Emilio Perez-Trallero et al. Eur. J. Clin. Microbial Inf. Dis. 17: 25-31, 1998). До 1990 р. тільки 1.2% ізолятів були сталі до еритроміцину. Відтоді частота резистентності щорічно зростала аж до 1995 р., коли 34.8% ізолятів були сталі до еритроміцину. В 1996 р. резистентними

виявилися 17.8% штамів *S. pyogenes*, а в 1997 р. — 13.7%. За час проведення досліджень 96.1% ізолятів, сталих до еритроміцину, зберігали чутливість до кліндаміцину. Ця ж група дослідників вивчила 1310 штамів, отриманих в Мадриді за період з січня 1993 р. по грудень 1996 р. (B Orden et al., Ped. Inf. Dis. J. 17, June 1998). Встановлено різке збільшення резистентності з 2.0% в 1993 р. до 22.4% в 1996 р. Тільки у 5 з 126 еритроміцин-резистентних штамів *S. pyogenes*, виділених в 1996 р., виявлений  $MLS_B$ -фенотип сталості. Для оцінки загальної розповсюдженості резистентності до еритроміцину в країні, Іспанська група з нагляду за збудниками респіраторних інфекцій (SSGRP) вивчила 866 штамів піогенних стрептококів, виділених в 14 іспанських госпіталах і зібраних за період з травня 1996 по квітень 1997 рр. Отримані наступні значення (F. Vaquero, п.п.; J. Garcia de Lomas et al., 2 ECC, Hamburg 1998, Abs. T 267)  $MPC_{90}$ , % резистентності і 95%-го довірчого інтервалу (ДІ):

|               | $MPC_{90}$<br>(мкг/мл) | %<br>резистентності | ДІ        |
|---------------|------------------------|---------------------|-----------|
| Еритроміцин   | 4                      | 26.4                | 23.5-29.4 |
| Кларитроміцин | 4                      | 25.9                | 23.1-28.9 |
| Азитроміцин   | 8                      | 26.4                | 23.5-29.4 |

### Швеція

У відповідності з даними Шведського інституту з контролю над інфекційними захворюваннями і Шведської групи з антибіотиків, зібраними в 30 лабораторіях (100 штамів/лабораторія/рік), розповсюдженість резистентності була наступною (Barbro Olsson-Liljequist, п.п.):

|      | Еритроміцин | Кліндаміцин |
|------|-------------|-------------|
| 1994 | 4.5%        | 0.2%        |
| 1995 | 2.5%        | 0.1%        |
| 1996 | 1.9%        | 0.4%        |
| 1997 | 2.4%        | 0.2%        |

### Швейцарія

В університетському госпіталі Лозанни резистентність до макролідів збільшилася з 2% в 1995 р. до 10% в 1997 р. (Jacques Bille, п.п.). Дані з університетських госпіталів Швейцарії і декількох приватних лабораторій (зібрані R. Auckentaler, п.п.) коливаються в межах від 3% до 15% і перевищують 10% в 5 з 8 центрів.

### Нідерланди

В 1997 р. в Нідерландах з 2449 ізолятів піогенних стрептококів, протестованих по величині критерію чутливості (1 мг/л), 1.5% виявилися резистентними до еритроміцину. Ці дані отримані в ході електронного нагляду

за резистентністю, що триває в 9 голандських лабораторіях (Han de Neeling, п.п.) системи суспільної охорони здоров'я. Низькі показники сталості отримані при вивченні 341 ізолята *S. pyogenes* в університетському госпіталі Утрехта за період з 1994 по 1997 рр. (Ellen M. Mascini, Jan Verhoef, п.п.).

| Рік  | S  | I | R | Всього |
|------|----|---|---|--------|
| 1993 | 32 | 1 | 0 | 33     |
| 1994 | 66 | 1 | 0 | 67     |
| 1995 | 88 | 9 | 1 | 98     |
| 1996 | 83 | 3 | 1 | 87     |
| 1997 | 83 | 3 | 0 | 86     |

### Україна

Чутливість до еритроміцину протестована у 378 штамів, виділених в 1998 р. в трьох інститутах і двох медичних центрах Києва. Результати зібрані в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб (А.В.Шапіро, п.п.). Розповсюдженість нечутливих штамів склала в середньому 43.3% і коливалась від 25-30% (Інститут епідеміології і інфекційних хвороб і Головний військовий клінічний госпіталь, де більшість пацієнтів були амбулаторними хворими) до 65-70% (Антисептичний центр та Інститут нейрохірургії).

### Великобританія

Остання за часом публікації (1996 р.) розповсюдженість резистентності серед штамів *S. pyogenes*, отриманих інвазійним шляхом, дорівнювала 17%. Ці дані базуються на тестах, виконаних Rob George (цитований David Livermore, п.п.) у відділенні стрептококів Центральної лабораторії суспільної охорони здоров'я. Торішні відомості про сталість серед ізолятів, виділених з крові (дослідження виконувалися в іншому місці) декілька інші: 7.3%. Дані про ізоляти піогенних стрептококів, виділених з різноманітних джерел в Західному Мідленді (Відділення звітів медичних управлінь, Кільський університет, при посередництві Роба Уоррена) вказують на частоту близько 10% в минулому році. В міському госпіталі Бірмінгема на підставі вивчення 198 різноманітних ізолятів, що не дублювалися, резистентність до еритроміцину виявилася рівною 11.6% (Richard Wise, п.п.).

## СТАЛІСТЬ ДО АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ МОЖЕ ВИНΙΚАТИ В ДОМАШНІХ УМОВАХ

Триклозан, похідне дифеніл-ефіру, має широкий спектр антиінфекційної активності і використовується в багатьох товарах домашнього вжитку (наприклад, в зубній пасті, милі, косметиці, виробих з пластмаси). Досі вважали, що механізм інгібіруючої активності триклозана є неспецифічним. Дослідники медичної школи Тафтського університету нещодавно виявили, що триклозан інгібує *E. coli*, впливаючи на специфічний ген, *fabI*, що бере участь в синтезі ліпідів (1). Крім того, вони показали, що мутації цього гена роблять бактерії сталими до чинності триклозана (1) і що клітинні насоси, які активно вилучають з мікроорганізмів різноманітні ліки і забезпечують сталість останніх до антибіотиків, грають певну роль у розвитку резистентності до триклозана (2). Результати цих досліджень породжують неспокій, що широке використання триклозана може сприяти появі сталих штамів бактерій. В нинішній час триває дослідження з метою встановлення, чи впливає сталість до антиінфекційних засобів, таких як триклозан, на чутливість бактерій до інших антибактеріальних препаратів.

### Література:

1. McMurry LM, Oethinger M., Levy SB. *Nature* 1998; 394: 531-2.
2. McMurry LM, Oethinger M., Levy SB. *FEMS Microbiology Letters* 1998; 166: 305-9.

## ЕФЕКТ ТА ЕКОНОМІЧНИЙ ВПЛИВ ПРОГРАМИ “СТАНДАРТИЗОВАНИХ РОЗПОРЯДЖЕНЬ З АНТИМІКРОБНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ” (CRAPI)

*Лучано Фрігетто, Карло А. Марра, Х. Грант Стівер, Елізабет А. Брайс,  
Пітер Дж. Джевессон, Університет Братанської Колумбії, Ванкувер, Канада*

Періопераційна антибактеріальна терапія зменшує частоту раневих інфекцій в хірургії (1). В той же час, неадекватне застосування антибіотиків може сприяти появі сталих до них збудників хвороб з наступним погіршенням клінічних наслідків захворювань (2,3). Хоча антибактеріальна профілактика широко використовується в хірургії, наявні дані вказують на необхідність оптимізації профілактичного вживання антибіотиків (деталізації правил та їхнього виконання) і контролю над інфекціями (тобто технічних прийомів хірургічних втручань і засобів по контролю над інфекціями, що розповсюджені в лікарні) (3-5). Подібні поліпшення можуть сприяти зменшенню інфекційних ускладнень при операціях, а також зниженню зростання і розповсюдження сталих до антибіотиків збудників.

Рекомендації по виборі антибіотиків для профілактичного вживання базуються на відомостях про найбільш поширених збудників раневих інфекцій, що розвиваються після хірургічних втручань (1,6). При чистих ранах, особливо після імплантації протезів (наприклад, серцевих, судинних, ортопедичних), інфекції найчастіше викликаються мікроорганізмами, що живуть на поверхні шкіри (в тому числі *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*). При подібних втручаннях часто рекомендуються цефалоспори́ни 1-го покоління. При операціях на органах черевної порожнини і тазу виправдане застосування засобів, активних у відношенні коліформних бактерій і анаеробів. Для таких цілей часто застосовують цефалоспори́ни 2-го або 3-го покоління. Природно, вибір антибіотиків при різноманітних хірургічних втручаннях може змінюватися, оскільки розповсюдженість сталих штамів мікроорганізмів до антибіотиків, що найчастіше використовуються, збільшується.

Поряд з вибором антибіотиків, існує ще декілька аспектів їхнього застосування для профілактики раневої інфекції в хірургії, що потребують оптимізації з метою максимального зниження частоти після-

операційних інфекцій. В клінічних дослідженнях було продемонстровано, що своєчасне профілактичне застосування антимікробних засобів зменшує післяопераційну захворюваність, скорочує терміни госпіталізації і знижує загальні витрати на надання медичної допомоги (4,7-9). Більшість авторів рекомендує внутрішньовенне введення антимікробного препарату безпосередньо перед розсіченням шкіряних покривів (10-13). В дослідженні Classen et al (4), що стало важливою віхою в хірургії, показано, що терміни передопераційного введення антимікробного засобу не завжди відповідають діючим рекомендаціям. І, що більш важливо, ці дослідники підтвердили прямий зв'язок між часом введення антимікробного медикамента і ризиком розвитку хірургічної раневої інфекції (ХРІ). Схожі висновки зроблені й іншими авторами (5,14-16).

Наскільки нам відомо, в літературі відсутні публікації щодо міждисциплінарного підходу до оптимізації термінів передопераційного введення антимікробних засобів, в яких би оцінювався як вплив на практичну діяльність, так і економічне значення цих заходів. Тому ми провели дослідження для оцінки ефекту і економічного впливу міждисциплінарного підходу до стандартизації термінів передопераційної антимікробної профілактики. Проблема розглядалася через призму великого базового університетського госпіталю.

Головний госпіталь Ванкувера являє собою високоспеціалізовану медичну установу на 1100 ліжок, що є базовою клінікою університета. Тут виконується приблизно 12500 хірургічних втручань на рік. Перед початком даного дослід-

ження в госпіталі були відсутні єдині для всієї лікувальної установи правила, здатні гарантувати оптимальні терміни передопераційного введення антимікробних засобів. Попереднє вивчення виявило суперечливість і непостійність в реальній практичній діяльності, схожі з описаними Classen et al (4). Нами вжито двохетапне міждисциплінарне втручання. Було встановлено правило, у відповідності з яким передопераційна парентеральна антимікробна профілактика проводилася медичними сестрами або анестезіологами тільки в передопераційному приміщенні або операційному залі (ОЗ). У внутрішньому інформаційному бюлетені була опублікована стаття, що містить інформацію про загальні принципи антимікробної профілактики в хірургії, обґрунтування нашої ініціативи та її схвалення керівництвом. Там же містився опис правил, які стосувалися передопераційного введення антимікробних препаратів, що передували “Стандартизованим розпорядженням з антимікробної профілактики” (СРАП). На другій стадії втручання фармацевти були уповноважені, в разі необхідності, змінювати рецептурні прописи, які суперечили СРАП, на нижчеподані: “Застосовувати в передопераційному приміщенні/ОЗ безпосередньо перед розсіченням шкіри”.

Заходи, що передували дослідженню, і наступні за ним, були сплановані таким чином, щоб оцінити вплив втручання. В кожному випадку профілактичного призначення антибіотиків час введення препарату оцінювався по відношенню до часу розрізу шкіри. Виділяли дострокове введення (більш ніж за 2 години до розрізу шкіри), своєчасне (за 0-2 години до), запізніле (0-3 години після) і пізне (коли після розрізу шкіри минуло більше 3-х годин). Крім того, в кожному випадку визначали приміщення, де проводилося профілактичне введення антимікробного препарату, і штатного робітника, що виконував ін'єкцію. Для оцінки вартості і наслідків, пов'язаних з кожною із двох конкуруючих стратегій профілактики — зі СРАП і без СРАП — використовувалася модель аналізу рішень. Аналіз проводився, виходячи із перспектив для лікувальної установи. В моделі були використані розрахунки імовірності розвитку ХРІ, що були опубліковані в літературі (1). Граничні величини вартості лікування ХРІ отримані при ретроспективному аналізі історій хвороби пацієнтів з цими ускладненнями.

Демографічна характеристика хворих, антимікробні препарати, що призначалися з профілактичною метою, і хірургічна допомога, що включала застосування антимікробних засобів, були схожими в обох фазах дослідження. У фазі, що передувала втручанням (без СРАП), у 68% випадків профілактика проведена своєчасно, в 22% випадків — достроково, в той час як частота випадків запізненої та пізньої профілактики була однаковою. У фазі “після втручання” частота своєчасної профілактики зросла до 97% ( $p=0,001$ ). Залучення штатних робітників операційного залу в проведення антимікробної профілактики збільшилося з 57% (без СРАП) до 92% (СРАП) ( $p=0,001$ ); в результаті застосування антимікробних засобів в ОЗ підвищилося з 58% до 98% ( $p=0,001$ ).

Впровадження стратегії СРАП дозволило скоротити щорічне число випадків ХРІ (як показують орієнтовні розрахунки, з 91 випадку до 40). Таким чином, вдалося запобігти 153 дні стаціо-

нарного лікування і заощадити 99807 канадських доларів. Оскільки 9100 канадських доларів було витрачено на виконання і підтримку СРАП, дійсна економія склала 90707 канадських доларів, або 1779 канадських доларів на кожний випадок інфекції у стаціонарних хворих, що не розвинувся.

Вивчення практики використання антибіотиків для профілактики інфекцій в хірургії виводить на перший план необхідність розробки і виконання рекомендацій по оптимальному застосуванню антибіотиків у тісному зв'язку з мірамаи по контролю над інфекціями в лікарні. Тривають дослідження, що порівнюють різноманітні режими введення антибіотиків (наприклад, скорочення термінів лікування; 17); вивчаються також декілька підходів по перетворенню в життя діючих рекомендацій (наприклад, застосування комп'ютерних програм для полегшення прийняття рішень; 16). Як уявляється, стратегія СРАП забезпечує ефективний і недорогий міждисциплінарний підхід до оптимізації термінів передопераційного введення антимікробних засобів, в якому прийняті міри отримали оцінку як з точки зору впливу на практичну діяльність, так і економічного значення. Хоча у фокусі СРАП знаходились терміни початка введення антибіотиків, успіх програми і ентузіазм, з яким зустрів її лікарняний персонал (включаючи лікарів-хірургів і інфекціоністів), дадуть можливість розповсюдити цю модель і на інші аспекти антибіотико-профілактики. Так, вивчення видів антибіотиків, їхніх дозировок, шляхів введення, сталості терапії буде сприяти більш ефективній профілактиці раневої інфекції і, шляхом більш раціонального застосування медикаментів, призведе до зниження розповсюженості сталих до антибіотиків збудників інфекції.

### Література:

1. Nichols RL. *Med Clinics of North America* 1995; 79 (3): 509-522.
2. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo JJ. *Clinical Infectious Diseases* 1995; 21: 1417-23.
3. Nichols RL, *Am J Medicine* 1998; 04 (5A): 11S-16S.
4. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. *N Engl J Med* 1992; 326: 281-6.
5. Finckelstein R, Rinhertz G, Embom A. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 1093-97.
6. Dickenson GM, Bisno AL. *Inf Dis Clinics of North America* 1995; 9 (3): 783-804.
7. Haley R, Schaberg D, Crossley K, et al. *Am J Med* 1981; 70: 51.
8. Vegas AA, Jodra VM, Garcia ML. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 504-10.
9. DiPiro JT, Martindale RG, Bakst A, Vacani PF, Watson P, Miller MT. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 777-81.
10. Page C, Bohnen JMA, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittman DH. *Arch Surg* 1993; 128: 79-88.
11. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, Sweet RL, Wenzel RP. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 422-7.
12. Abramowicz M. *Medical letter* 1997; 39: 97-102.
13. Waddell TK, Rothstein OD. *Can Med Assoc J* 1994; 151: 925-31.
14. Gysens IC, Geerlings IEJ, Nannini-Bergman MG, Knappe JTA, Heckster YA, van der Meer JWM. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 301-8.
15. Matuschka JR. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1846-1849.
16. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. *Ann Intern Med* 1996; 124: 884-890.
17. Wittmann DH, Schein M. *Am J Surgery* 1996; 172 (suppl. 6A): 26S-32S.

## Зразковий перелік необхідних ліків, що рекомендується Всесвітньою організацією охорони здоров'я

Зразковий перелік необхідних ліків, запропонований Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), оновлюється кожні 2 роки. В преамбулі до переліку викладаються принципи формування національних регіональних програм по затвердженню необхідних ліків, критерії відбору останніх та інші супутні відомості. Докладна передмова до переліку переслідує мету упередити критичні зауваження з приводу того, чому одні ліки включені, а інші, навпроти, виключені з переліку.

Слід чітко уявити, що "Зразковий перелік..." — не більш, ніж зразок. В різних країнах і навіть регіонах однієї країни необхідні ліки можуть значно різнитися. Тому затверджений ВООЗ "Зразковий перелік..." повинен використовуватися для укладання переліків необхідних ліків, що відповідають потребам кожної окремої країни.

Нижче наводиться список антибактеріальних засобів, які увійшли в останній по часу "Зразковий перелік...". А яким, на ваш погляд, він повинен бути в Україні?

Амоксицилін  
Ампіцилін  
Бензатін-бензилпеніцилін  
Клоксацилін  
Феноксиметілпеніцилін  
Бензилпеніциліна  
прокаїнова сіль  
Амоксицилін+  
клавуланова кислота

Цефтазідим  
 Цефтріаксон  
 Іміпенем+циластатін  
 Хлорамфенікол  
 Ципрофлоксацин (таблетки)  
 Доксациклін  
 Еритроміцин  
 Гентаміцин  
 Метронідазол  
 Налідіксова кислота  
 Нітрофурантоїн  
 Спектіноміцин  
 Сульфадіазин  
 Сульфаметоксазол+  
 триметопрім  
 Триметопрім  
 Клиндамицин  
 Ванкомицин  
 Клофазимін  
 Дапсон  
 Ріфампіцин  
 Етамбутол  
 Ізоніазід  
 Ізоніазід+етамбутол  
 Піразінамід  
 Ріфампіцин+ізоніазід  
 Ріфампіцин+ізоніазід+  
 піразінамід  
 Стрептоміцин  
 Тіоацетазон+ізоніазід

## Чи можна використовувати амоксицилін для лікування інфекцій, що викликані нечутливими ізолятами?

*Дональд Е. Лоу, відділення мікробіології, госпіталь “Сінайська Гора”, Торонто, Онтаріо, Канада*

Амоксицилін широко застосовується в педіатрії і у дорослих хворих для лікування інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів. З появою і збільшенням розповсюдженості *Streptococcus pneumoniae* зі зниженою чутливістю до пеніциліну все частіше піднімається питання: чи можна продовжувати використання амоксициліна для лікування інфекцій, що викликані нечутливими ізолятами і якщо “так”, то чи слід корегувати дозування і в яких випадках?

Сталість пневмококів до пеніциліну виникає при зміні пеніцилін-пов’язуючих білків, внаслідок чого знижується порідненість до них антибіотиків пеніцилінової групи, а мінімальна пригнічуюча концентрація (МПК) антибіотиків збільшується. Як тільки в процесі зміни пеніцилін-пов’язуючих білків МПК підвищується до 0.6 мг/л, досягнення адекватних концентрацій пеніцилінів в спинномозковій рідині при лікуванні менінгіта стає неможливим,

а особливо, коли МПК досягає 1.0 мг/л. Це знайшло відбивання в діючих критеріях Національного комітету з клінічних лабораторних стандартів (NCCLS) у відношенні пеніциліну: при МПК 0.6 мг/л *S. pneumoniae* визначаються як нечутливі до пеніциліну, а при МПК 1.0 мг/л — як пеніцилін-резистентні. Аналогічні критерії резистентності приводяться і у відношенні амоксициліну.

Терапевтична ефективність бета-лактамних антибіотиків краще всього корелює з тривалістю періоду часу, впродовж якого концентрації антибіотиків перевищують МПК для інфекційного агента. Що стосується пеніцилінів, то максимальна бактеріологічна ефективність спостерігається в тих випадках, коли концентрації антибіотиків перевищують МПК впродовж 40% проміжку часу між введеннями чергових доз препаратів. В нинішній час в Північній, Центральній і Південній Америці, незважаючи на зростаючу розповсюдженість сталості пневмококів до пеніциліну, виділити штами з МПК 8 мг/л вдається рідко. Отже, при інфекціях, відмінних від менінгіта, все ще можливо досягнення ефективних концентрацій антибіотиків для лікування захворювань, викликаних в тому числі резистентними штамми. Сказане справедливо передусім у відношенні інфекцій крові, легень і синусів, тобто таких локалізацій, куди добре проникають медикаменти. Однак, є і виняток, а саме — середнє вухо. Добитися адекватних концентрацій бета-лактамних антибіотиків в рідині середнього вуха значно важче, ніж в інших частинах тіла. Зростаюча розповсюдженість резистентності та збільшення числа випадків гострого середнього отиту, викликаних нечутливими пневмококами, спонукали Центри з контролю над захворюваннями до скликання Терапевтичної робочої групи з вивчення сталих до антибіотиків *S. pneumoniae*. В рекомендаціях цієї групи говориться, що амоксицилін залишається засобом вибору серед препаратів першої лінії для лікування середнього отиту, але в новому дозуванні — 60-90 мг/кг/сут. При пневмококових інфекціях інших дільниць респіраторного тракта необхідність в зміні дози відсутня, оскільки адекватні концентрації антибіотика досягаються при МПК < 16 мг/л. Так як амоксицилін не використовується в лікуванні менінгіта, NCCLS в найближчий час змінить критерії чутливості до препарату на наступні: < 4 мг/л — чутливі, 4 мг/л — проміжні, > 4 мг/л — резистентні. Такі зміни будуть мати значний вплив на число повідомлень про сталість пеніцилін-резистентних пневмококів до амоксициліну.

## НОВИНИ АРУА (Міжнародного Союзу за доцільне використання антибіотиків)

### *Зростаюча протидія використанню антибіотиків в годуванні тварин*

У всьому світі росте занепокоєність з приводу того, що застосування антибіотиків в тваринництві сприяє розвитку сталості бактерій, які можуть потрапляти в продукти живлення і разом з ними — до людей. Деякі бактерії є резервуарами резистентних генів, здатних викликати захворювання, що передаються з їжею. Наявність зв'язку між застосуванням антибіотиків і появою резистентних бактерій в сільськогосподарських продуктах призвела до нещодавньої заборони Європейським Союзом на використання чотирьох препаратів (у тому числі, віргініаміцина та цинк-бацитрацина) в якості стимуляторів зростання.

“Можливість передачі резистентності до антибіотиків від тварин до людей більш не є об'єктом обговорення, рівно як і феномени резистентності і перехресної резистентності до цих препаратів внаслідок додаткового використання”, — повідомляє Європейська Комісія. “Негайною необхідністю є охорона ефективності медикаментів, що застосовуються для лікування людей, тим більше, що препарати, які належать до нових класів антибіотиків, не готові для впровадження в клінічну практику у найближчому майбутньому.”

В нинішній час FDA (Організація по контролю над якістю продуктів живлення і лікарських засобів, США) розробляє правила оцінки впливу на здоров'я людей нових ліків, призначених для використання в тваринництві.

Нижче викладається позиція АРУА з питання застосування антибіотиків в якості стимуляторів зростання.

“... Для збереження антимікробних засобів для використання у людей антибіотики, що використовуються в медицині, не повинні застосовуватися з нетерапевтичною метою в

тваринництві. Добре відомо, що саме антимікробні засоби використовуються в медицині. Однак важко передбачити, які нові антимікробні препарати або їхні похідні можуть будь-коли знайти застосування для лікування людей. Фармацевтичні компанії продовжують пошук ефективних сполучень, в процесі якого виявляється, що деякі активні аналоги ліків, що використовуються в тваринництві, можуть застосовуватися в медицині. Наприклад, віргініаміцин і авопарцин першочергово класифікувалися як засоби для застосування в тваринництві. В нинішній час похідні цих ліків розглядаються як важливі класи терапевтичних засобів для лікування людей. Внаслідок багаторічного хронічного використання в якості стимуляторів зростання, в навколишньому середовищі вже встигли розповсюдитися резистентні бактерії. Останні знижують ефективність нових антибіотиків і передають сталість іншим бактеріям, в деяких випадках ще до того, як нові засоби для лікування людей впроваджуються в клінічну практику.

Хронічне застосування антибіотиків в субтерапевтичних дозах, як це має місце при стимулюванні зросту тварин, створює серйозну екологічну проблему, що впливає на охорону здоров'я. АРУА схвалює рекомендації ВООЗ, прийняті в 1997 р., з неухильного усунення антибіотиків з числа засобів для стимулювання зростання.

Для захисту охорони здоров'я шляхом збереження довгострокової ефективності антимікробних засобів для лікування захворювань у людей, АРУА підтримує зусилля FDA по розробці жорстких правил для оцінки і ухвалення нових антимікробних засобів, призначених для використання в тваринництві.”

**Alliance for the Prudent Use of Antibiotics**  
**PO Box 1372**  
**Boston, MA 02117-1372 USA**

NONPROFIT ORG.  
U.S. POSTAGE  
**PAID**  
BOSTON, MA  
PERMIT NO. 57466

**To receive the newsletter and support APUA's educational goals and activities, join APUA**

Name: \_\_\_\_\_

Address: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telephone: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

Email: \_\_\_\_\_

Organization & Title: \_\_\_\_\_

Areas of Interest: \_\_\_\_\_

#### Individual Memberships

- Student (20\$)
- 1-Year Individual (\$45)
- 2-Year Individual (\$45)
- Institution/Library (\$100)

#### Supporting Memberships

(supports a member in a developing country)

- 1-Year Supporting (\$55)
- 2-Year Supporting (\$95)
- Friend (\$250)
- Affiliate (\$1000)
- Associate (\$2500)
- Partner (\$5000)

#### Payment method in US dollars (please check one):

Check drawn from a US affiliate or international money order made payable to APUA.

Mastercard       VISA

Card Number

Expiration Date

Signature

### Діяльність APUA присвячена збереженню ефективності антибіотиків у всьому світі

Міжнародний Союз за доцільне застосування антибіотиків (APUA) є некомерційною організацією, діяльність якої присвячена винятково боротьбі зі сталістю мікробів до антибіотиків і поліпшенню використання антибіотиків у всьому світі. Покликанням APUA, створеного в 1981 р. як всесвітня масова організація, є поліпшення суспільної охорони здоров'я шляхом навчання і досліджень відносно застосування антибіотиків і розвитку резистентності до них бактерій. Члени APUA живуть більш ніж в 90 країнах, а в багатьох з них створені філії організації. APUA забезпечує унікальну мережу для підтримки діяльності своїх членів в країнах проживання і передбачає міжнародний обмін інформацією і планування досліджень.

Ресурси APUA включають міжнародну наукову консультативну раду, у склад якої входять члени Національних академій наук і медичних наук, а також професійний спеціально підготовлений персонал та всесвітню мережу філій.



- ★ Штаб-квартира APUA
- Філії APUA

Більш докладну інформацію можна одержати за адресою: [www.APUA.org](http://www.APUA.org)