

• ПОСТ • Антибиотиковая ЭРА

Для библиографических ссылок

- Козлов Р.С. Антибиотикосберегающие технологии как один из способов борьбы с резистентностью к антимикробным препаратам. — Текст : электронный // StatusPræsens. Педиатрия. — 2024. — №6 (111). — С. 12–15. — URL: <https://præsens.ru/zurnal/elektronnyy-zhurnal/sp-ped/>.



задействовать внутренние силы

Антибиотикосберегающие технологии как один из способов борьбы с резистентностью к антимикробным препаратам



Автор: Роман Сергеевич Козлов, засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., ректор Смоленского государственного медицинского университета, директор НИИ антимикробной химиотерапии того же университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава РФ, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (Смоленск)

Копирайтинг: Сергей Лёцкий

В России в отдельные годы уровень самолечения антибиотиками (АБ) доходил до **83,6%**, для Европы в последнее время этот показатель составляет 7% (2–20% в зависимости от страны), а, к примеру, в Латинской Америке приближается к 26%¹. В амбулаторных условиях около половины всех АБ используют **без показаний**^{2,3}, и неверно утверждают, что основной вклад в это делают пациенты. Врачи часто назначают антибактериальные препараты из-за неверного диагноза или боязни осложнений, для перестраховки, а порой даже по причине **незнания механизмов работы** этого класса лекарств.

Антибактериальные препараты — одно из наиболее жизненно важных достижений современной медицины. Результат их появления — **снижение летальности** от внебольничной (на 25%) и нозокомиальной пневмонии (на 30%), инфекционного эндокардита (на 75%), инфекций ЦНС (на 60%) и многих других инфекционных болезней^{4,5}. Однако несколько последних десятилетий учёные всё больше говорят о большой **угрозе для человечества**, связанной со снижением эффективности этой группы лекарств. Опросы специалистов демонстрируют, что до 60% участников сталкивались с возбудителями, на которые не действует ни один из одобренных системных АБ⁶, а 30% новорождённых с сепсисом уми-

рают из-за бактерий, устойчивых к нескольким АБ первой линии⁷. Проблема настолько серьёзна, что её обсуждают на уровне ООН⁸, Всемирного банка и национальных правительств, включая российское⁹, а эксперты прогнозируют, что к середине XXI века от лекарственно-устойчивых инфекций в мире ежегодно будет умирать **10 млн человек**¹⁰.

Исчерпанные резервы?

В 2019 году примерно **1,27 млн смертей** во всём мире были напрямую связаны с бактериальной устойчивостью к АБ, при этом ещё около 4,95 млн случаев ассоциированы с ней опосредованно¹¹.

Помимо потерянных человеческих жизней, резистентность возлагает огромные финансовые расходы на здравоохранение¹².

Антимикробные препараты — единственные лекарственные средства, применение которых даже одним человеком **влияет на способность** всех остальных получать пользу от такой терапии. Более того, для резистентности не существует государственных границ, так как она распространяется множеством способов и возникает не только при лечении людей. Из-за массового применения АБ огромное их количество попадает **в окружающую среду** из промышленных, медицинских и бытовых сточных вод, с объектов ветеринарии и сельского хозяйства¹³. Именно по этой причине для борьбы с явлением важны усилия каждой страны, **всех без исключения врачей** и фармацевтов, а также осознанность пациентов.

Возбудитель, на примере которого, вероятно, возникло само понятие «множественная лекарственная устойчивость», — микобактерия туберкулёза. В период с 2008 по 2016 год распространённость этого возбудителя со множественной или экстремальной резистентностью увеличивалась более чем **на 20% ежегодно**¹⁴. Со временем появились штаммы, нечувствительные уже к препаратам второго ряда, и их доля к 2019 году составляла, по разным данным, 4,6–6% с 10-кратным приростом за предшествующие 7 лет^{15,16}. Высокий уровень связан с особенностями терапии — даже при неосложнённом чувствительном туберкулёзе лечение включает приём **четырёх АБ ежедневно** в течение 2 мес с последующим назначением ещё двух на 4 мес.

[Самый главный способ борьбы с ростом антибиотикорезистентности — назначение антибиотиков только в тех случаях, когда они показаны.]

В 2019 году в мире было зарегистрировано **464 тыс. случаев** туберкулёза, устойчивого к рифампицину, 78% из которых были вызваны штаммами со множественной резистентностью. Причём изначально большинство устойчивых вариантов, вероятно, возникло в результате **неадекватного лечения**, однако в настоящее время большинство случаев связано с передачей штаммов между людьми¹⁷.

Туберкулёз не исключение, и селективное давление АБ неизбежно вызывает устойчивость штаммов к препаратам **у любого микроорганизма**. Долгое время проблему удавалось решить активным синтезом — фармкомпания до конца XX века выводили на рынок новое лекарство этой группы почти ежегодно, но за последние 30 лет одобрение регулируемыми органами инновационных молекул **снизилось на 90%**¹⁸. У этого есть несколько причин, и первая — снижение скорости разработки новых препаратов.

Вторая причина редкого появления новинок в том, что по сравнению с другими классами лекарств АБ **экономически непривлекательны** для инвестиций. Они предназначены для краткосрочной терапии, а финансовая отдача от запуска нового продукта гораздо выше, когда им лечат хронические заболевания. Кроме того, задача медицинского сообщества **снижать исполь-**

зование АБ ещё больше сокращает доходы производителей. Наконец, компании меньше интересуются созданием антибактериальных препаратов из-за постоянного ужесточения правил проведения клинических испытаний и регистрации, что **повышает риск неodobрения**, а значит, потери вложений. Разработку в дальнейшем связывают с возможностями искусственного интеллекта, а также с изменением финансовых моделей с вовлечением государственных структур¹⁹.

Друг иммунитета, враг вирусов

Из всех способов борьбы с ростом антибиотикорезистентности один можно считать главным, а именно назначение препаратов только в тех случаях, **когда они показаны**. Большое поле для улучшений — респираторные вирусные инфекции, особенно у детей. Здесь наблюдают **наибольшее злоупотребление АБ**, тогда как лекарства тут не нужны и потенциально вредны. Одна лишь декларация врачами отказа от выписки АБ в таких случаях уменьшает их использование в амбулаторных условиях **на 20%** без каких-либо затрат¹⁹, а само сокращение не сопровождается увеличением числа госпитализаций²⁰.

То, что вирусы играют ведущую роль в этиологии инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП), продемонстрировано в огромном количестве исследований, причём бактерии становятся причиной ИВДП **только в 5–10% случаев**²¹. У пациентов с этими заболеваниями обнаруживают не только традиционных возбудителей, таких как вирусы гриппа или респираторно-синциальный вирус, но и герпесвирусы (в том числе вирус Эпштейна—Барр и цитомегаловирус)²², всего же вирусов, вызывающих ОРВИ, насчитывают **до 250 видов**. Ежегодно в России регистрируют около 40 млн случаев ИВДП, а ущерб оценивают в 10 млрд рублей (в мире эта цифра равняется \$14,6 млрд)²³.

В последнее время одним из возможных путей сдерживания антибиотикорезистентности некоторые эксперты рассматривают ряд антибиотикосберегающих технологий, к которым относится, например, использование инозина пранобекса.

Возможно, благодаря способности быстро активировать естественные киллеры инозин пранобекс может стать препаратом комплексной терапии для **раннего лечения COVID-19**²⁴. Уже есть наблюдения о снижении летальности у людей с SARS-CoV-2²⁵. По результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, продемонстрировавшего эффективность и безопасность инозина пранобекса при лечении **лёгкой и среднетяжёлой форм COVID-19**, препарат был одобрен для лечения данного заболевания Генеральным контролёром лекарственных средств Индии (Drugs controller general of India, DCGI)^{26,27}.

В крупном систематическом обзоре 2023 года авторы делают вывод, что 50-летний опыт применения инозина пранобекса в 70 странах мира (в России — 15 лет) с хорошими результатами **обосновывает его широкое применение** у взрослых и детей, в том числе с коморбидными состояниями и рецидивирующими ИВДП. Подавление препаратом ДНК- и РНК-содержащих вирусов, а также его комплексное корригирующее воздействие на все звенья иммунитета хорошо изучено, механизм детально описан, а отсутствие доступных эффективных альтернатив делает его одним из препаратов **выбора**²⁸.

Спасти человечество

История АБ не заканчивается — старые препараты «дорабатывают» различными химическими модификациями, а **поиск новых** ведут по широкому кругу источников, включая беспозвоночных, водоросли, насекомых, микробиомы и др.²⁹ Активно создают адъюванты — добавки к давно известным молекулам, которые **блокируют защитные механизмы** бактерий, подавляя их патогенность или пролонгируют работу самого лекарства³⁰.

Тем не менее проблема требует напряжённых и экстренных действий, и общество делает много в этом направлении. Многие государства стали **пересматривать политику** инвестиций в разработку этих лекарств. В результате с 2017 года в США и Европе было **одобрено несколько новых АБ** и их комбинаций с уже известными. Идёт работа по созданию ряда препаратов по списку приоритетных патогенов, обозначенных ВОЗ^{31,32}.

В то же время есть пути борьбы с использованием подходов, **отличных от АБ**³³. Не теряет актуальности иммунизация, которую подкрепляет тренд последних лет — моноклональные антитела. Ещё один способ, который наряду с вакцинацией можно считать профилактическим, — модуляция **естественной микробиоты** человека³⁴, которую считают резервуаром генов устойчивости по крайней мере к 50 классам АБ³⁵. Часто рецидив инфекции — это повторная активация собственного условно-патогенного штамма. Однако у этого метода пока мало качественных исследований, кроме того, есть **проблема со стандартизацией** пробиотических препаратов.

Неплохой потенциал у **бактериофагов** — «вирусов-истребителей», заражающих и уничтожающих конкретные микроорганизмы. Более того, они могут разрушать биоплёнки и выступать в синергии с АБ³⁶. Несколько многообещающих подходов, основанных на **нанотехнологиях**, направлены на повышение эффективности «тонкой настройкой» старых АБ путём изменения их химической структуры³⁷. Ещё одно достижение наномедицины — создание носителей, способных доставить АБ **непосредственно к месту назначения**³⁸, включая толщу биоплёнок³⁹.

Многое из перечисленного пока можно отнести к переднему краю иссле-

Броня против снаряда

Микроорганизмы очень быстро «обучаются» справляться с АБ, а инициировать процессы защиты может не только сам препарат, но и продукты взаимодействия возбудителя и АБ⁴⁷. Бактерии имеют два типа устойчивости. **Природная** определяется присущими бактериям естественными структурными и/или функциональными особенностями. **Приобретённая** — результат изменений в геноме, которые возникают из-за мутаций или переноса экзогенной ДНК плазмидами, бактериофагами или другими мобильными элементами⁴⁸.

Особенно опасны для возникновения устойчивости низкие (субингибирующие) концентрации лекарств. Это происходит при **неправильной дозировке** или в случае персистенции АБ в окружающей среде в сильно разбавленном виде: устойчивые штаммы выживают и вытесняют те, которые не имеют нужных факторов резистентности⁴⁹.

Хорошо изучен такой способ защиты, в частности характерный для микобактерии туберкулёза, как сложная гидрофобная клеточная оболочка, **предотвращающая проникновение внутрь** многих препаратов. Микроорганизмы способны избирательно менять проницаемость мембраны, не пропуская через неё АБ⁵⁰. Другим механизмом, благодаря которому возбудитель может противостоять лечению, служит **активный выброс лекарств** из бактериальной клетки через специальные энергозависимые каналы⁵¹.

Ещё один важный элемент защиты — модификация места действия антибактериального вещества, например фермента или рецептора: в этом случае АБ теряет способность **взаимодействовать с мишенью**, становясь бесполезным⁵². Не менее эффективен процесс ферментативной инактивации: микроорганизм начинает активно разлагать АБ путём гидролиза, переноса радикалов (например, метильных групп) или окислительно-восстановительных реакций⁵³. В частности, хорошо известных врачам β-лактамаз, «враждебных» нескольким классам АБ бактериальных ферментов, сегодня насчитывают **более 2 тыс.**

Наконец, стоит упомянуть о явлении, работающем не на уровне единичной клетки или штамма, а включающем механизмы симбиоза микроорганизмов. Этот способ борьбы за выживание — **образование биоплёнок**. Под ними понимают сложную структуру, включающую разные виды бактерий, которые окружают себя гликопептидным матриксом. Этот барьер затрудняет внешние воздействия на микробное сообщество, но не мешает ему расти, развиваться и **обмениваться генами устойчивости**. По этой причине для лечения инфекций, вызванных подобными возбудителями, необходимы препараты, разрушающие биоплёнку или помогающие АБ проникать внутрь.

дований. В то же время у практического врача уже **достаточно инструментов** для предотвращения роста резистентности бактерий, в числе которых следующие:

- письменные инструкции для пациентов (родителей) по **избеганию АБ** при острых ИВДП⁴⁰;
- стратегии по снижению использования АБ: **отсроченное назначение**⁴¹, короткие курсы⁴², быстрое прекращение ненадлежащего лечения⁴³;
- образовательные инициативы для медиков и пациентов, **строгий рецептурный отпуск**⁴⁴;
- **улучшение обнаружения** патогенов с помощью молекулярных тестов;

- использование **биомаркёров** (прокальцитонин, С-реактивный белок) для начала и окончания курса АБ^{45,46}.



Есть много путей, способных **снизить нагрузку** противомикробных препаратов и рост резистентности бактерий к ним. Два важных метода — усиление потенциала собственного иммунитета и уменьшение назначения АБ при вирусных инфекциях. **SP**

Литература и источники

1. Lescure D., Paget J., Schellevis F., Van Dijk L. Determinants of self-Medication with antibiotics in European and Anglo-Saxon countries: A systematic review of the literature // *Front. Public Health*. 2018. Vol. 6. P. 370. [PMID: 30619809]
2. Holmes A.H., Moore L.S.P., Sundsfjord A. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance // *Lancet*. 2016. Vol. 387. P. 176–187. [PMID: 26603922]
3. Schroeck J.L., Ruh C.A., Sellick J.A. Jr. et al. Factors associated with antibiotic misuse in outpatient treatment for upper respiratory tract infections // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2015. Vol. 59. P. 3848–3852. [PMID: 25870064]
4. Spellberg B., Talbot G.H., Brass E.P. et al. Position paper: recommended design features of future clinical trials of antibacterial agents for community-acquired pneumonia // *Clin. Infect. Dis*. 2008. Vol. 47. №3. P. 249–265. [PMID: 19018610]
5. Blaser M., Guidos R.J., Boucher H.W. et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives // *Clin. Infect. Dis*. 2011. Vol. 52. №5. P. 397–428. [PMID: 21474585]
6. Hersh A.L., Newland J.G., Beekmann S.E. et al. Unmet medical need in infectious diseases // *Clin. Infect. Dis*. 2012. Vol. 54. №11. P. 1677–1678. [PMID: 22474176]
7. Folgore L., Ellis S.J., Bielicki J.A. et al. Tackling antimicrobial resistance in neonatal sepsis // *Lancet Glob. Health*. 2017. Vol. 5. №11. P. 1066–1068. [PMID: 29025624]
8. Как остановить распространение устойчивых к антибиотикам инфекций? / ООН. — URL: <https://news.un.org/ru/audio/2016/09/1035881>.
9. Об утверждении плана мероприятий на 2019–2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.: Распоряжение Правительства РФ №604-р от 30 марта 2019 г.
10. De Kraker M.E., Stewardson A.J., Harbarth S. Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? // *PLoS Med*. 2016. Vol. 13. №11. P. e1002184. [PMID: 27898664]
11. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis // *Antimicrobial resistance collaborators* // *Lancet*. 2022. Vol. 399. №10325. P. 629–655. [PMID: 35065702]
12. Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D. 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. Vol. 19. №1. P. 56–66. [PMID: 30409683]
13. Palacios O.A., Adame-Gallegos J.R., Rivera-Chavira B.E., Nevarez-Moorillon G.V. Antibiotics, multidrug-resistant bacteria, and antibiotic resistance genes: indicators of contamination in mangroves? // *Antibiotics (Base)*. 2021. Vol. 10. №9. P. 1103. [PMID: 34572685]
14. Lange C., Chesov D., Heyckendorf J. et al. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment // *Respirology*. 2018. Vol. 23. №7. P. 656–673. [PMID: 29641838]
15. Singh A., Zhao X., Drlica K. Fluoroquinolone heteroresistance, antimicrobial tolerance, and lethality enhancement // *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2022. Vol. 12. P. 938032. [PMID: 36250047]
16. WHO global tuberculosis report 2020 / WHO. — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
17. Li M., Lu L., Guo M. et al. Discrepancy in the transmissibility of multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis in urban and rural areas in China // *Emerg. Microbes Infect*. 2023. Vol. 12. №1. P. 2192301. [PMID: 36924242]
18. Shlaes D.M., Sahn D., Opiela C., Spellberg B. The FDA reboot of antibiotic development // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2013. Vol. 57. №10. P. 4605–4607. [PMID: 23896479]
19. Spellberg B., Bartlett J., Wunderink R., Gilbert D.N. Novel approaches are needed to develop tomorrow's antibacterial therapies // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015. Vol. 191. №2. P. 135–140. [PMID: 25590154]
20. Blair P.S., Young G., Clement C. et al. Multi-faceted intervention to improve management of antibiotics for children presenting to primary care with acute cough and respiratory tract infection (CHICO): efficient cluster randomised controlled trial // *BMJ*. 2023. Vol. 381. P. e072488. [PMID: 37100446]
21. Шамшева О.В., Бойцов В.П. Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа детей // *Лечащий врач*. 2013. №8. С. 92.
22. Руженцова Т.А., Попова Р.В., Гарбузов А.А. и др. Герпесвирусные инфекции в формировании эпизодов ОРВИ у детей // *PMЖ. Мать и дитя*. 2023. №6 (4). С. 399–404.
23. Ерофеева С.Б. Изопринозин: решение проблемы полипрагмазии в лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // *Фарматека*. 2015. №20 (313). С. 87–90.
24. Beran J., Špajdel M., Sliva J. Inosine pranobex deserves attention as a potential immunomodulator to achieve early alteration of the COVID-19 disease course // *Viruses*. 2021. Vol. 13. №11. P. 2246. [PMID: 34835052]
25. Beran J., Špajdel M., Katzerová V. et al. Inosine pranobex significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic // *Pathogens*. 2020. Vol. 9. №12. P. 1055. [PMID: 33339426]
26. Jayanthi C.R., Swain A.K., Ganga R.T. et al. Efficacy and safety of inosine pranobex in COVID-19 patients: A multicenter phase 3 randomized double-blind, placebo-controlled trial // *Adv. Ther. (Weinh.)*. 2022. [Online ahead of print] [PMID: 36246300]
27. DCGI одобрил препарат VIRALEX компании Themis Medicare, эффективный против COVID. — URL: <https://health.economictimes.indiatimes.com/news/pharma/dcgi-approved-themis-medicare-viralex-effective-against-covid-19-viral-respiratory-infections/92727299>.
28. Бабаченко И.В. Эффективность инозина пранобекса в лечении и профилактике инфекционных заболеваний: Систематический обзор // *Журнал инфектологии*. 2023. Т. 15. №4. С. 42–53.
29. Baran A., Kwiatkowska A., Potocki L. Antibiotics and bacterial resistance: A short story of an endless arms race // *Int. J. Mol. Sci*. 2023. Vol. 24. №6. P. 5777. [PMID: 36982857]
30. Annunziato G. Strategies to overcome antimicrobial resistance (AMR) making use of non-essential target inhibitors: A review // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Vol. 20. №23. P. 5844. [PMID: 31766441]
31. Terreni M., Taccani M., Pregnotato M. New antibiotics for multidrug-resistant bacterial strains: Latest research developments and future perspectives // *Molecules*. 2021. Vol. 26. №9. P. 2671. [PMID: 34063264]
32. Yusuf E., Bax H.I., Verkaik N.J., Van Westreenen M. An update on eight «new» antibiotics against multidrug-resistant gram-negative bacteria // *J. Clin. Med*. 2021. Vol. 10. №5. P. 1068. [PMID: 33806604]
33. Ruiz J., Castro I., Calabuig E., Salavert M. Non-antibiotic treatment for infectious diseases // *Rev. Esp. Quimioter*. 2017. Vol. 30. №1. P. 66–71. [PMID: 28882020]
34. Panwar R.B., Sequeira R.P., Clarke T.B. Microbiota-mediated protection against antibiotic-resistant pathogens // *Genes. Immun*. 2021. Vol. 22. №5–6. P. 255–267. [PMID: 33947987]
35. Forslund K., Sunagawa S., Kultima J.R. et al. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome // *Genome Res*. 2013. Vol. 23. №7. P. 1163–1169. [PMID: 23568836]
36. Ryan E.M., Alkawareek M.Y., Donnelly R.F., Gilmore B.F. Synergistic phage-antibiotic combinations for the control of *Escherichia coli* biofilms in vitro // *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2012. Vol. 65. №2. P. 395–398. [PMID: 22524448]
37. Wu J.Y., Srinivas P., Pogue J.M. Cefiderocol: A novel agent for the management of multidrug-resistant gram-negative organisms // *Infect. Dis. Ther*. 2020. Vol. 9. №1. P. 17–40. [PMID: 32072491]
38. Chakraborty N., Jha D., Roy I. et al. Nanobiotics against antimicrobial resistance: harnessing the power of nanoscale materials and technologies // *J. Nanobiotechnol. 2022*. Vol. 20. №1. P. 375. [PMID: 35953826]
39. Wang D.Y., Van der Mei H.C., Ren Y. et al. Lipid-based antimicrobial delivery-systems for the treatment of bacterial infections // *Front. Chem*. 2020. Vol. 7. P. 872. [PMID: 31998680]
40. O'Sullivan J.W., Harvey R.T., Glasziou P.P., McCullough A. Written information for patients (or parents of child patients) to reduce the use of antibiotics for acute upper respiratory tract infections in primary care // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016. Vol. 11. Art. №CD011360. [PMID: 27886368]
41. Borek A.J., Campbell A., Dent E. et al. Implementing interventions to reduce antibiotic use: A qualitative study in high-prescribing practices // *BMC Fam. Pract*. 2021. Vol. 22. №1. P. 25. [PMID: 33485324]
42. Davey P., Marwick C.A., Scott C.L. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017. Vol. 2. Art. №CD003543. [PMID: 28178770]
43. Llor C., Cordoba G., De Oliveira S.M. et al. Antibiotic deprescribing: Spanish general practitioners' views on a new strategy to reduce inappropriate use of antibiotics in primary care // *Eur. J. Gen. Pract*. 2022. Vol. 28. №1. P. 217–223. [PMID: 36314609]
44. Kern W.V. Organization of antibiotic stewardship in Europe: the way to go // *Wien Med. Wochenschr*. 2021. Vol. 171. №1. P. 4–8. [PMID: 33560499]
45. Kip M.M., Kusters R., Ijzerman M.J., Steuten L.M. A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis // *J. Med. Econ*. 2015. Vol. 18. №11. P. 944–953. [PMID: 26105574]
46. Prins H.J., Van der Werf T.S., Boersma W.G. Is CRP-guided antibiotic treatment a safe way to reduce antibiotic use in severe hospitalised patients with exacerbations of COPD? // *Eur. Respir. J*. 2019. Vol. 54. №4. P. 1901597. [PMID: 31624131]
47. Baquero F., Martínez J.L., Lanza V.F. et al. Evolutionary pathways and trajectories in antibiotic resistance // *Clin. Microbiol. Rev*. 2021. Vol. 34. №4. P. e0005019. [PMID: 34190572]
48. Gómez-Gómez C., Blanco-Picazo P., Brown-Jaque M. et al. Infectious phage particles packaging antibiotic resistance genes found in meat products and chicken feces // *Sci. Rep*. 2019. Vol. 9. №1. P. 13281. [PMID: 31527758]
49. Anciaux Y., Chevin L.M., Ronce O., Martin G. Evolutionary rescue over a fitness landscape // *Genetics*. 2018. Vol. 209. №1. P. 265–279. [PMID: 29535150]
50. Khalid A., Lubián A.F., Ma L. et al. Characterizing the role of porin mutations in susceptibility of beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* isolates to ceftaroline and ceftaroline-avibactam // *Int. J. Infect. Dis*. 2020. Vol. 93. P. 252–257. [PMID: 32061861]
51. Remm S., Earp J.C., Dick T. et al. Critical discussion on drug efflux in *Mycobacterium tuberculosis* // *FEMS Microbiol. Rev*. 2022. Vol. 46. №1. P. fuab050. [PMID: 34637511]
52. Becker K., Van Alen S., Idelevich E.A. et al. Plasmid-encoded transferable mecB-mediated methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* // *Emerg. Infect. Dis*. 2018. Vol. 24. №2. P. 242–248. [PMID: 29350135]
53. Peterson E., Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens // *Front. Microbiol*. 2018. Vol. 9. P. 2928. [PMID: 30555448]

ГРОПРИНОСИН®

ИНОЗИН ПРАНОБЕКС, ТАБЛЕТКИ 500 МГ №20, №30.
СИРОП ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР 50 МГ/МЛ, 50 МЛ



**ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ПРЕПАРАТ
С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ***

**БОРЕТСЯ С ВИРУСАМИ
В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ ГОДА!**

- Противовирусный препарат широкого спектра действия (включая грипп, ОРВИ и герпес)*
- Повышает противовирусный иммунитет*
- Поставляется с удобным мерным шприцем для более точного дозирования

- Для детей от 3 лет*

✓ БЕЗ
РЕЦЕПТА

БЕЗ
АРОМАТИЗАТОРОВ,
КРАСИТЕЛЕЙ И СПИРТА



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия



БОЛЬШЕ
ИНФОРМАЦИИ
НА САЙТЕ
**GROPINOSIN-
RICHTER.RU**



QR КОД СО ССЫЛКОЙ
НА ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ
СИРОПА
ГРОПРИНОСИН®-
РИХТЕР



QR КОД СО ССЫЛКОЙ
НА ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ
ПРЕПАРАТА
ГРОПРИНОСИН®

ТАБЛЕТКИ РУ ЛП-№(000277)-(PF-RU) ОТ 14.03.2023, СИРОП РУ ЛП-№(002147)-(PF-RU) ОТ 11.04.2023, * ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ГРОПРИНОСИН® И ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР: ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОБРАТИТЕСЬ К ЛИСТКУ-ВКЛАДЫШУ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ. ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» ОГРН 1187746907226, ИНН 7706460475. ЮРИДИЧЕСКИЙ АДРЕС: 119049, Г. МОСКВА, 4-Й ДОБРЫНИНСКИЙ ПЕР., Д. 8. ТЕЛ: +7 (495) 987-18-80, E-MAIL: GRFARM@G-RICHTER.RU. ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ОАО «ГЕДЕОН РИХТЕР» (ВЕНГРИЯ), 119049, Г. МОСКВА, 4-Й ДОБРЫНИНСКИЙ ПЕР., Д. 8. ТЕЛ: +7 (495) 987-15-55, E-MAIL: CENTR@G-RICHTER.RU. WWW.GEDEONRICHTER.COM/RU/RU. РЕКЛАМА.