

БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ И СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ (СКАТ)

Очаковская И.Н.*, Ни О.Г., Шабанова Н.Е.

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Минздрава России, Краснодар

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.13.20.024

Резюме. Стремительный рост антимикробной устойчивости бактерий, ассоциированный с увеличением летальности пациентов, определил необходимость формирования программ, направленных на рационализацию применения антибиотиков. Однако внедрение в лечебную практику политики ограничения применения антибактериальных препаратов встречает сопротивление со стороны лечащих врачей, полагающих, что данные меры идут вразрез с интересами госпитализированных пациентов. В статье рассматриваются мероприятия СКАИТ не только как инструмент борьбы с ростом антибиотикорезистентности и сохранения антибиотиков для будущих поколений, но, в первую очередь, как программу, обеспечивающую безопасность лечения пациентов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, стратегия контроля антимикробной терапии, безопасность пациентов, антибактериальная терапия, антибиотикопрофилактика.

Актуальность проблемы

Неуклонное появление и распространение резистентных к антибактериальным препаратам (АБП) штаммов бактерий, напрямую влияющих на увеличение летальности и продолжительности госпитализации [7; 11; 14; 17; 27; 33; 34], в настоящий момент является предметом активных обсуждений на различных уровнях, в том числе международных [39]. Комплекс необходимых для лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) мероприятий по рационализации использования антимикробных препаратов, сдерживанию антибиотикорезистентности, контролю нозокомиальных инфекций, за рубежом обозначается как «Antimicrobial Stewardship», а в России как «Стратегия Контроля Антимикробной Терапии» (СКАТ). Большинство специалистов, занимающихся микробной устойчивостью к антибиотикам, считают подобные программы решением проблемы лечения инфекций, вызванных полирезистентными бактериями [10; 12; 16; 18; 19; 21; 22; 29–31].

Однако попытки профессионалов, обеспокоенных стремительным ростом антибиотикорезистентности, привлечь внимание клиницистов к серьезному риску приближения постантибиотической эры, когда не останется ни одного эффективного АБП, зачастую не достигают поставленных целей. Конечно, перспективы столкновения с такой реальностью, в которой медицина может лишиться плодов своих побед [5] и достижений в области трансплантации органов, высокотехнологичной медицинской помощи, родовспоможения, вызывают у практикующих врачей тревожные мысли и представления о необходимости предпринять какие-либо действия,

PATIENT SAFETY AND ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP (AMS)

Ochakovskaya I.N.*, Ni O.G., SHabanova N.E.

The 2nd Regional Clinical Hospital, Krasnodar

Abstract. The development of antimicrobial resistance by bacteria associated with increased mortality has determined it necessary to adopt programs for rationalizing antibiotic use. However, introduction of antibiotic restriction policy to clinical practice meets opposition of doctors, who consider these measures as being contrary to hospitalized patients' interests. In the article actions of Antimicrobial Stewardship are considered not only as a tool to combat the growth of antibiotic resistance and the preservation of antibacterial drugs for future generations, but, first and foremost, as a program that ensures the safety of patient treatment.

Keywords: antibiotic resistance, antimicrobial stewardship, patient safety, antibacterial therapy, antibiotic prophylaxis.

направленные на борьбу с возникшей угрозой. Но все они отходят на второй план в тот момент, когда врач решает конкретную задачу по спасению своего пациента от бактериальной инфекции или же стремится защитить его от возможного инфицирования нозокомиальной флорой, назначая в послеоперационном периоде «продолгованную антибиотикопрофилактику» сроком в 7–10 суток. При этом лечащий врач аргументирует свой подход как обеспечение безопасности больного, защиты от возможных патогенов, а все мероприятия, направленные на ограничение и оптимизацию использования АБП (сокращение сроков проведения антибиотикопрофилактики, проведение антибиотикотерапии только при установленной бактериальной инфекции, своевременное проведение дэскалации и отмены терапии) воспринимает как неоправданный риск для жизни и здоровья пациента.

Антибактериальные препараты – от успеха к заблуждениям

В современной практике большинство клиницистов абсолютно убеждено в том, что назначение АБП даже в том случае, когда бактериальной инфекции нет, обеспечивает большую безопасность, чем неназначение его. Конечно, для такой убежденности существовали определенные предпосылки. С момента открытия А. Флемингом пеницилина, на счету которого огромное количество спасенных жизней, врач смог осознать свое превосходство над микробным миром, свою возможность успешно вмешиваться в инфекционный процесс, контролировать и устранять жизнеугрожающие ин-

* e-mail: iochakovskaya@mail.ru

фекции [13]. Назначение АБП в те годы гарантировало успех, поскольку бактерии в большинстве случаев были чувствительны к антибиотикам. Применение противомикробных препаратов значительно снизило летальность от инфекционных болезней, расширило возможности врачей и прочно закрепились в сознании клиницистов как абсолютно необходимая рутинная практика при большинстве как установленных, так и сомнительных, неясных нозологий.

Однако сам Флеминг подчеркивал, что одним из основных принципов назначения АБП является обеспечение безопасности терапии для пациента [8]. Как соотносятся современные представления о применении антибиотиков с этим принципом? По данным ВОЗ, до 75% назначаемых противомикробных препаратов используется с нарушением указаний инструкции по их применению, что способствует повышению частоты нежелательных лекарственных реакций (НЛР), росту бактериальной резистентности, удлинению времени госпитализации, а также становится причиной назначения других лекарственных препаратов для устранения ятрогенных последствий неправильного выбора и применения АБП [9]. Исследования, проведенные в США, показывают, что примерно 3–4% госпитализированных больных страдает от серьезных побочных эффектов лекарственной, в том числе антибактериальной, терапии [15; 37]. Исследования же, проведенные в других развитых странах и использующие менее строгие критерии, показывают более высокий процент (8–16%), «при этом 30–50% негативных побочных эффектов можно было бы избежать, что равноценно спасению жизни десятков тысяч людей в этих странах» [24].

Безопасность пациентов

Безопасность пациентов на современном этапе считается глобальной проблемой [28], основные пути решения которой находятся в плоскости осуществления безопасной медицинской деятельности [6]. По определению Института медицины США безопасность пациентов – это «отсутствие случаев непреднамеренного нанесения вреда в процессе оказания медицинской помощи или вследствие медицинских ошибок» [23]. Национальное агентство по безопасности пациентов Великобритании определяет это понятие как «процесс обеспечения безопасности при оказании медицинской помощи» [32]. Согласно современной концепции, неблагоприятные последствия в процессе лечения обусловлены, прежде всего, структурными, организационными и оперативными недостатками системы здравоохранения [1], поэтому важно снизить риск нанесения вреда пациентам до приемлемого минимума [40]. Большое значение при оказании медицинской помощи имеет выбор современной модели управления доступностью, качеством и безопасностью медицинских услуг. В настоящее время соответствие медицинской помощи стандартам безопасности является одним из ключевых критериев ее качества [3]. Таким об-

разом, проблема защиты пациента от возникающих при лечении осложнений становится исключительно актуальной. В связи с этим в 2004 г. ВОЗ был учрежден всемирный альянс по обеспечению безопасности пациентов.

Безопасность пациентов с точки зрения СКАТ

Программа СКАТ, стратегически направленная на сдерживание роста резистентности, позволяет решать и конкретные тактические задачи по предупреждению инфицирования пациентов полирезистентными штаммами, повышению эффективности стартовой эмпирической антибактериальной терапии, снижению риска развития антибиотик-ассоциированной клостридиальной диареи и других НЛР на противомикробные препараты [10; 26; 35; 38]. Следовательно, внедрение данной системы в рутинную практику ЛПУ способствует соблюдению стандартов безопасности пациентов [4]. Австралийское национальное руководство регламентирует необходимость обязательного применения «Antimicrobial Stewardship», поскольку данная программа «способствует улучшению качества медицинского обслуживания и управления безопасностью пациентов» [20]. А ведущие специалисты Оксфордского университета по сдерживанию антибиотикорезистентности утверждают, что, несмотря на невозможность оценить безопасность в количественном эквиваленте, она является одним из важнейших слагаемых в программе [25]. В 2014 г. Tamma P.D., занимающаяся внедрением политики контроля применения антимикробных средств в одном из лечебных учреждений США, подчеркнула прочную связь «Antimicrobial Stewardship» и безопасности пациентов, и предложила изменить название программы на «антимикробную безопасность», чтобы привлечь больше внимания со стороны администрации к вопросу нерационального применения АБП в ЛПУ [36]. Однако в нашей стране стремление команды СКАТ проводить мероприятия, направленные на сдерживание роста и распространения антибиотикорезистентности, встречает сопротивление не столько со стороны администрации, сколько со стороны лечащих врачей, считающих, что данные нововведения идут вразрез с интересами больного.

При внедрении СКАТ в стационаре практикующим врачам в первую очередь необходимо объяснять, в чем преимущества этой системы для тех пациентов, которых надо спасать сегодня, а только потом говорить об экологической безопасности и перспективах антибактериальной терапии в будущем. Смещение акцентов в сторону больного, а не общества, решение в каждой клинической ситуации вопросов о необходимости проведения антимикробной терапии и профилактики, деэскалации и своевременной отмены в соответствии с основными постулатами СКАТ с точки зрения безопасности реального пациента вероятнее всего найдет больший отклик у лечащего врача. При таком подходе станет очевидно, что проводимые мероприятия связаны не с попыткой сохранить антибиотики для следующих поколений, при-

Табл. 1. Влияние мероприятий СКАТ на безопасность пациентов

Мероприятия СКАТ	Безопасность пациентов
Осуществление качественной дифференциальной диагностики между бактериальными инфекциями и другими причинами появления синдрома системной воспалительной реакции	→ Снижение количества потребляемых антибиотиков и, соответственно, риска развития НЛР и межлекарственных взаимодействий
Назначение эмпирической антибактериальной терапии с учетом риска наличия устойчивых возбудителей	→ Повышение эффективности стартовой антибиотикотерапии, что приводит к снижению риска неблагоприятных исходов и продолжительности госпитализации
Сокращение продолжительности антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии	→ Снижение риска антибиотик-ассоциированных диарей и псевдомембранозного колита, обусловленного <i>Clostridium difficile</i> , других НЛР
Внедрение протоколов эмпирической антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики	→ Сведение к минимуму вероятности ошибок, обусловленных квалификацией, компетенцией и загруженностью врача, особенно в праздничные и выходные дни

нося при этом в жертву интересы конкретного пациента, а направлены в первую очередь на восстановление здоровья больного и предотвращение возможных осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи (табл. 1).

Решение глобальных проблем антибиотикорезистентности и ограничение ненадлежащего использования антимикробных препаратов в ЛПУ приводит к реальным результатам по улучшению исходов: снижению летальности, снижению риска развития НЛР, повышению эффективности терапии. Например, оптимизация применения АБП в канадской больнице привела к снижению частоты возникновения суперинфекции, вызванной токсинотродами штаммами *Clostridium difficile* [38], а внедрение Протокола СКАТ в одном из хирургических центров Москвы позволило снизить летальность от инфекций в группе реанимационных больных более, чем в полтора раза (с 15% до 8,8%) [2].

Заключение

Безопасность пациентов является неотъемлемым компонентом антимикробного управления. Минимизация врачебных ошибок и непреднамеренного вреда в процессе оказания медицинской помощи – вот ключ к взаимопониманию между лечащими врачами и энтузиастами программы СКАТ. Внедрение основных принципов системы контроля антимикробной терапии в ЛПУ, обучение практикующих специалистов, заинтересованных в эффективном и безопасном лечении своих пациентов, основным алгоритмам принятия решений при назначении или отмене АБП, позволит лечебному учреждению, помимо выполнения ежедневных задач по спасению

жизни и здоровья госпитализированных больных, реализовывать стратегию снижения роста резистентности проблемных микроорганизмов и сохранения антибактериальных ресурсов для будущих поколений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Всемирный альянс за безопасность пациентов. Программа перспективного развития. ВОЗ; 2005. [World Alliance for Patient Safety: forward programme. WHO; 2005. (In Russ).] [доступ от 21.09.2019]. Доступ по ссылке <https://www.who.int/publications/list/9244592444/ru/>.
2. Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Теплых Б.А., и др. Антибиотикорезистентность: пути решения проблемы в многопрофильном стационаре // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т.9. – №3. – С. 97–101. [Gusarov VG, Zamyatin MN, Teplykh BA, et al. Antibiotikorezistentnost': puti resheniya problemy v mnogoprofil'nom stacionare. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2014;9(3):97–101. (In Russ).]
3. Дьяченко С.В., Слободенюк Е.В., Дьяченко В.Г. Организация антибактериальной терапии распространенных заболеваний. Учебное пособие. – Хабаровск: Изд. центр ДВГМУ; 2010. – 475 с. [D'yachenko SV, Slobodenyuk EV, D'yachenko VG. Organizatsiya antibakterial'noi terapii rasprostranennykh zaboolevaniy. Uchebnoe posobie. Khabarovsk: Izd. centr DVGMU; 2010. 475 p. (In Russ).]
4. Елисеева Е.В., Гайнуллина Ю.И., Гельцер Б.И. Управление качеством в сфере применения антибактериальных препаратов. – Владивосток: Дальнаука; 2010. – 180 с. [Eliseeva EV, Gainullina Yul, Gel'tser BI. Upravlenie kachestvom v sfere primeneniya antibakterial'nykh preparatov. Vladivostok: Dal'nauka; 2010. 180 p. (In Russ).]
5. Жукова Э.В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности и эпидемиологический надзор за устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам // Поликлиника. – 2015. – №2-2. – С. 44–47. [Zhukova EV. Sovremennoe sostoyanie problemy antibiotikorezistentnosti i epidemiologicheskii nadzor za ustoychivost'yu mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam. Poliklinika. 2015;(2-2):44–47. (In Russ).]
6. Литовкина М.И. Безопасность пациентов в международных правовых документах. В кн.: Вопросы современной юриспруденции: сборник по материалам XX международной научно-практической конференции. – Новосибирск: СибАК; 2013. – С. 113–122. [Litovkina MI. Bezopasnost' patsientov v mezhdunarodnykh pravovykh dokumentakh. In: Voprosy sovremennoy yurisprudentsii: sbornik po materialam XX mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoi konferentsii. Novosibirsk: SibAK; 2013. pp. 113–122. (In Russ).]
7. Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). – Смоленск; 2009. [Nauchno-issledovatel'skii institut antimikrobnoy khimioterapii. Nauchnyi otchet o rezul'tatakh issledovaniya antibiotikorezistentnosti bakterial'nykh vzbuditeley nozokomial'nykh infektsiy v otdeleniyakh s intensivnym ispol'zovaniem antibiotikov v stacionarakh Rossii (ReVANSN). Smolensk, 2009. (In Russ).]
8. Поляк М.С. Основы антибиотикотерапии. – СПб.: НИЦФ; 2003. – 32 с. [Polyak MS. Osnovy antibiotikoterapii. St. Petersburg: NICEF; 2003. 32 p. (In Russ).]
9. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: методические рекомендации. / Под ред. С.В. Яковлева, М.В. Журавлевой, Д.Н. Проценко, В.Б. Белобородова. – М.: Перо; 2016. – 100 с. [Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoy meditsinskoy pomoshchi: metodicheskie rekomendatsii. Ed by S.V. Yakovlev, M.V. Zhuravleva, D.N. Protsenko, V.B. Beloborodov. Moscow: Pero; 2016. 100 p.]
10. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. – М.; 2012. – 96 с. [Strategiya i taktika primeneniya antimikrobynykh sredstv v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. Moscow; 2012. 96 p. (In Russ).]
11. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т.61. – №5–6. – С. 32–42. [Yakovlev SV, Suvorova MP, Beloborodov VB, et al. Safety: achieving a new standard for care multicentre study of the prevalence and

- clinical value of hospital-acquired infections in emergency hospitals of Russia: ERGINI Study. *Antibiotics and chemotherapy*. 2016;61(5-6):32-42. (In Russ.)]
12. Allerberger F, Gareis R, Jindrák V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(10):1175-1183. doi: 10.1586/eri.09.96.
 13. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA*. 1999;281(1):61-66. doi: 10.1001/jama.281.1.61.
 14. Asensio A, Oliver A, González-Diego P, et al. Outbreak of a multiresistant *K. pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):55-60. doi: 10.1086/313590.
 15. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*. 1991;324(6):370-376. doi: 10.1056/NEJM199102073240604.
 16. Charani E, Cooke J, Holmes A. Antibiotic stewardship programmes – what's missing? *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(11):2275-2277. doi: 10.1093/jac/dkq3-57.
 17. Cosgrove S. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes, mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 Suppl 2:S82-89. doi: 10.1086/499406.
 18. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(2):159-177. doi: 10.1086/510393.
 19. Drew RH. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(2 Suppl):S18-23. doi: 10.18553/jmcp.2009.15.s2.18.
 20. Duguid M, Cruickshank M, editors. *Antimicrobial stewardship in Australian hospitals* [Internet]. Canberra: Biotext; 2011. 208 p. [cited 2019 Sep 12]. Available from: <https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/Antimicrobial-stewardship-in-Australian-Hospitals-2011.pdf>.
 21. Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43(4):459-465. doi: 10.1093/jac/43.4.459.
 22. Gould IM. Stewardship of antibiotic use and resistance surveillance: the international scene. *J Hosp Infect*. 1999;43 Suppl:S253-260. doi: 10.1016/s0195-6701(99)90095-6.
 23. Institute of Medicine (US) Committee on Data Standards for Patient Safety; Aspden P, Corrigan JM, Wolcott J, Erickson SM, editors. *Patient safety: achieving a new standard for care*. Washington, DC: National Academies Press (US); 2004. 528 p.
 24. Jha AK, Prasopa-Plaizier N, Larizgoitia I, et al. Patient safety research: an overview of the global evidence. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(1):42-47. doi: 10.1136/qshc.2008.029165.
 25. Laundry M, Gilchrist M, Whitney L, editors. *Antimicrobial stewardship*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016. pp. 168-230. doi: 10.1093/med/9780198758792.001.0001.
 26. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):638-656. doi: 10.1128/cmr.18.4.638-656.2005.
 27. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(5):751-763. doi: 10.1586/14787210.6.5.751.
 28. Di Bartolomeo M. The Luxembourg Declaration on Patient Safety: a political comment. *Ital J Public Health*. 2005;2(3-4):9-10. doi: 10.2427/5956
 29. Owens RC Jr, Rice L. Hospital-based strategies for combating resistance. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 4:S173-181. doi: 10.1086/500664.
 30. Patel D, Macdougall C. How to make antimicrobial stewardship work: practical considerations for hospitals of all sizes. *Hosp Pharm*. 2010;45(11 Suppl):10-21. doi: 10.1310/hpj4511-s10.
 31. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 2:S90-95. doi: 10.1086/499407.
 32. Lamanna A, Moro G, Riss M, Vannini I, editors. *Patient's Rights in Europe: Civic information on the Implementation of the European Charter of Patient's Rights* [Internet]. Final Report, 2007 [cited 2019 Sep 12]. Available from: http://www.active-citizenship.net/images/patientsrights/patients_rights_report_final-eng.pdf.
 33. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med*. 2002; 136(11):834-844. doi: 10.7326/0003-4819-136-11-200206040-00013.
 34. Saurina G, Quale JM, Manikal VM, et al. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45(6):895-898. doi: 10.1093/jac/45.6.895.
 35. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008;47(6):735-743. doi: 10.1086/591126.
 36. Tamma PD, Holmes A, Ashley ED. Antimicrobial stewardship: another focus for patient safety? *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(4):348-355. doi: 10.1097/QCO.0000000000000077.
 37. Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR, et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care*. 2000;38(3):261-271. doi: 10.1097/00005650-200003000-00003.
 38. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, et al. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile* associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis*. 2007;45 Suppl 2:S112-121. doi: 10.1086/519258.
 39. World Health Organization. *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance* [Internet]. Switzerland: WHO; 2001 [cited 2019 Sep 12]. Available from: https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf.
 40. World Health Organization. *World Alliance for Patient Safety: forward programme 2008-2009* [Internet]. 1st ed. France: WHO; 2008 [cited 2019 Sep 12]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70460/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.