**Проблемы выбора карбапенемных антибиотиков в конце 90-х гг.**

Л.С.Страчунский, Р.С.Козлов, О.У.Стецюк, О.Л.Розенсон

Первый антибиотик из группы карбапенемов – имипенем – появился в клинической практике в 1980г. К настоящему времени известно более 40 природных и синтетических соединений этой группы, однако для клинического применения используются только несколько препаратов: имипенем, меропенем, биапенем и панипенем (последние два применяются в основном в Японии). Интерес к этим антибиотикам особенно возрос в последнее время после выхода на рынок в странах Европы (включая Россию) и США нового карбапенема – меропенема. Его появление вызвало вопросы о том, какими преимуществами по сравнению с имипенемом он обладает не только invitro, но и, прежде всего, invivo. Это особенно важно в настоящее время, так как все большое количество стационаров переходят на формулярную систему использования препаратов, и вопрос о включении в них карбапенемов представляет существенный интерес.

**Спектр активности**

С микробиологической точки зрения имеются два существенных различия между меропенемом и имипенемом ( табл.1): меропенем более активен в отношении грамотрицательных бактерий, а имипенем – в отношении грамположительных микроорганизмов. Возникает вопрос, каково же клиническое значение этих различий? Иными словами, можно ли применять меропенем у тех больных, у которых имипенем был неэффективен, и наоборот?

ТАбл.1. Активность меропенема и имипенема в отношении различных возбудителей (МПК90,мг/л) [1cдоп.]

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | Микроорганизмы | Меропенем | Имипенем | | Грамположительные аэробы | | | | Staphylococcus aureus | 0,25 | 0,13 | | Staphylococcus pneumoniae чувствительные к пенициллину резистентные к пенициллину | 0,25 1 | 0,06 0,5 | | Streptococcus pyogenes | <0,06 | <0,06 | | Enterococcus faecalis | 8 | 2 | | Грамположительные аэробы | | | | Escherichia coli | <0,06 | 0,5 (0,5) | | Klebsiella pneumoniae | 0,06 | 1 (0,5) | | Enterobacter cloacae | 0,25 | 1 (2) | | Proteus mirabilis | 0,25 | 4 (2) | | Haemophilus influenzae | 0,13 | 4 | | Neisseria meningitidis | 0,03 | 0,13 | | Pseudomonas aeruginosa | 4 | 8 (4) | | Acinetobacter anitratus | 2 | 2 (1) | | Анаэробы | | | | Bacteroides fragilis | 0,5 | 1 | | Clostridium perfringens | <0,06 | 0,25 | | Clostridium difficile | 2 | 8 | | Peptostreptococcus anaerobius | 0,5 | 0,5 | |

\* В скобках результаты исследования штаммов, выделенных у больных отделений интенсивной терапии в 10 центрах России в 1995-96

Строить политику применения карбапенемов на абсолютных значениях их активности invitro или результатах единичных неконтролируемых клинических исследований достаточно опрометчиво, ибо это может привести к серьезным ошибкам. Например, хорошо известно, что имипенем значительно более активен, чем меропенем в отношении всех стафилококков в целом и метициллин-резистентных Staphylococcus aureus (MRSA) в частности [2]. Имеются и клинические наблюдения, опубликованные в одном из самых авторитетных в мире журнале по антимикробной химиотерапии, об успешном лечении 10 из 11 пациентов с инфекциями, вызванными MRSA [3]. Однако, этих данных совершенно недостаточно для изменения сложившихся подходов к терапии инфекций, вызванных MRSA, поэтому в мире продолжают рассматривать MRSA как устойчивые ко всем b-лактамным антибиотикам (включая карбапенемы) и назначают таким больным гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин). В отношении грамположительных микроорганизмов наибольшее клиническое значение может иметь более высокая активность имипенема в отношении пневмококков, включая пенициллин-резистентные штаммы.

При терапии синегнойной инфекции необходимо учитывать, что меропенем активнее имипенема. Кроме того, 43,8% имипенем-резистентных штаммов P.aeruginosa сохраняют чувствительность к меропенему [4], хотя контролируемых клинических исследований по этой проблеме не проводилось. Потенциальное клиническое значение имеет более высокая активность меропенема в отношении Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, так как этот возбудитель часто вызывает инфекции у больных с муковисцидозом [5]. Однако активность invitro не всегда коррелирует с клинической эффективностью у пациентов с муковисцидозом, поэтому следует провести клинические исследования меропенема у этих больных.

Оба препарата имеют самый широкий спектр активности среди всех b-лактамных антибиотиков, поэтому иногда их называют антибиотиками ультраширокого спектра. Но, тем не менее, встречаются микроорганизмы с первичной (природной) и вторичной (приобретенной) резистентностью к этим препаратам. Например, Stenotrophomonas maltophilia, Flavobacterium spp. являются первично устойчивыми к имипенему и меропенему. Вторичная (приобретенная) устойчивость к карбапенемам возникает очень редко. По нашим данным, резистентность госпитальных штаммов к имипенему в отделениях интенсивной терапии в России в 1995-1996 гг. у P.aeruginosa составила около 7%, а устойчивых штаммов E.coli, K.pneumoniae, P.mirabilis, Enterobacter spp. выявлено не было [6]. Устойчивые штаммы часто сохраняют чувствительность к цефалоспоринам III поколения. Так, по нашим данным, 20 (95,2%) из 21 имипенем-резистентных штаммов P.aeruginosa сохраняли чувствительность к цефтазидиму. Устойчивые микроорганизмы (кроме синегнойной палочки) имеют перекрестную резистентность к имипенему и меропенему, т.е. при наличии устойчивости к одному из этих препаратов, применение другого является неэффективным. Во многом это связано с общими механизмами устойчивости к имипенему и меропенему. Отличия между препаратами являются, в основном, количественными и отмечены только invitro. Так, меропенем гидролизуется одной из карбапенемаз в 6 раз медленнее, чем имипенем, но быстрее, чем пенициллиныцефалоспорины [7]. Однако, клиническое значение этих фактов не установлено.

**Фармакокинетика и фармакодинамика**

По фармакокинетическим параметрам ( табл.2) имипенем и меропенем существенно не различаются: период полувыведения обоих препаратов составляет почти 1ч; после введения имипенема в крови создаются несколько более высокие концентрации по сравнению с меропенемом; антибиотики примерно одинаково проникают в спинномозговую жидкость. Принципиальным отличием меропенема является то, что он не разрушается почечной дегидропептидазой I и поэтому не требует добавления ингибитора этого фермента – циластатина, который входит в состав коммерческих препаратов имипенема.

Табл. 2. Фармакокинетика имипенема и меропенема [1]

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | Показатели | Имипенем | Меропенем | | Т1/2, ч | 0,93 | 0,96 | | Сmax, мг/л (доза 500 мг) | 35 | 26 | | AUC, мг х ч/л (доза 500 мг) | 38,8 | 30,1 | | Сmax в ликворе, мг/л невоспаленные мозговые оболочки воспалённые мозговые оболочки | 1,0 0,18 | 2,6 3,28 | |

Фармакодинамика карбапенемов сходна с фармакодинамикой других b-лактамных антибиотиков. Согласно современным представлениям, их бактерицидное действие зависит не от максимальной концентрации (как, например, для аминогликозидов), а от времени поддержания уровня в крови выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для данного возбудителя. Поэтому не следует стремиться к тому, чтобы концентрация превышала МПК в 10–15 раз; достаточно ее поддержания на уровне 2-4-кратных значений ( рис.1). Повышение концентрации b-лактамов выше этого уровня не приводит к увеличению гибели микроорганизмов. В связи с этим более важное значение имеет не величина разовой дозы, а кратность введения карбапенемов.

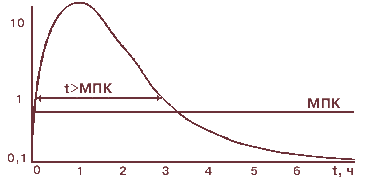


Рис. 1. Фармакодинамические основы дозирования карбапенемов

Важным свойством карбапенемов является наличие постантибиотического эффекта в отношении не только грамположительных, но и грамотрицательных микроорганизмов, однако, нет клинических данных о возможности увеличения интервала дозирования. Именно поэтому и меропенем, и имипенем обычно вводят 3–4 раза в сутки. Не совсем обосновано утверждение, что меропенем можно вводить в максимальной суточной дозе 6г, а имипенем – только 4г. Результаты клинических исследований и большой опыт, накопленный в том числе и в России, показывают, что даже для самых тяжелых пациентов достаточно вводить 2–3г имипенема в сутки. Это, по нашему мнению, справедливо и для меропенема. Исключением являются пациенты с менингитом, которым следует вводить меропенем в более высоких дозах (6г/сут). В целом, по мнению известного специалиста по химиотерапии профессора S.R.Norrby и его соавторов K.Faulkner и P.Newell (последние являются сотрудниками компании "Зенека"), "в клинических испытаниях, когда проводилось прямое сравнение меропенема и имипенема в одинаковых дозах, показана их равная клиническая эффективность. Принимая во внимание эти результаты, а также микробиологические и фармакокинетические данные, можно считать, что один грамм меропенема эквивалентен одному грамму имипенема" [1].

Безопасность

С точки зрения безопасности наибольшее значение придают влиянию карбапенемов на ЦНС. У больных с бактериальным менингитом меропенем имеет несомненные преимущества вследствие отсутствия просудорожной активности, свойственной имипенему. Однако у пациентов без менингита частота судорог практически не отличалась при применении меропенема и имипенема. По обобщенным данным, она составила 0,38% при применении меропенема (n=3911), 0,43% – имипенема/циластатина (n=1154) и 0,37% – цефалоспоринов (n=1891) [8].

Второй проблемой, которая часто обсуждается при сравнении меропенема и имипенема, является частота развития тошноты и рвоты. Она выше при внутривенном струйном введении имипенема; поэтому его рекомендуют вводить путем внутривенной капельной инфузии в течение 30–60 мин. Меропенем реже (0,8%) вызывает тошноту и рвоту, поэтому его можно вводить внутривенно струйно. Однако, если проанализировать широко цитируемые данные, эти различия являются статистически недостоверными (имипенем/циластатин вызывал тошноту/рвоту у 1,4% больных, p=0,203) [8], а способ введения (струйное введение в течение 5 мин или внутривенная капельная инфузия) в условиях интенсивной терапии не имеет принципиального значения. У детей тошнота и рвота развивалась у 0,8% в группе меропенема и 0,2% в группе цефалоспоринов III поколения. Повышение уровня АЛТ отмечено соответственно у 2,7 и 1,3% детей; АСТ – у 2,6 и 1,4%, [9].

Недостаточно убедительным является утверждение о большей нефротоксичности имипенема по сравнению с меропенемом. При этом упускают из внимания факт, что имипенем применяют в комбинации с циластатином, который, с одной стороны, блокирует дегидропептидазу I, а с другой, предотвращает развитие нефрототоксичности, которая встречается при применении b-лактамных антибиотиков. Кроме того, циластатин применяют для снижения нефротоксичности, вызываемой циклоспорином, после трансплантации сердца и костного мозга [ 10, 11]. В сравнительных исследованиях меропенема и имипенема повышение уровня креатинина было отмечено практически с одинаковой частотой (0,3 и 0,4%) [8].

**Показания к применению**

Учитывая уникальный спектр действия карбапенемов, они нашли широкое применение при самых различных инфекциях. Мы выбрали те показания, которые представляют наибольший интерес с точки зрения эффективности монотерапии и безопасности карбапенемов.

Интраабдоминальные инфекции. При назначении терапии больным с интраабдоминальными инфекциями необходимо учитывать их полиэтиологическую структуру: грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, неспорообразующие анаэробы и их ассоциации. Спектр активности карбапенемов перекрывает все эти возбудители, потому их можно рассматривать как препараты второго ряда при интраабдоминальных инфекциях, развившихся во внебольничных условиях, но как препараты выбора при госпитальных инфекциях, у пациентов после абдоминальных операций (перитониты, абсцессы). В контролируемых сравнительных клинических исследованиях меропенема в дозе 500мг или 1г 3 раза в сутки и имипенема в дозе 500мг 4 раза в сутки не выявлено достоверных различий эффективности, которая составила около 95% в каждой группе [12]. В другом контролируемом исследовании у 160 больных с тяжелыми интраабдоминальными инфекциями эффективность терапии меропенемом составила 91%, а комбинации цефотаксим 2г+ метронидазол 500мг 3 раза в сутки – 100% [13].

Менингит и абсцесс мозга. При лечении инфекций ЦНС основной задачей является не выбор того или иного карбапенема, а решение вопроса: нужно ли вообще применять препараты этой группы? Основными возбудителями первичного бактериального менингита являются S.pneumoniae, N.meningitidis и H.influenzae, на долю которых приходится более 80% всех случаев менингита у детей старше 3 мес и взрослых, причем соотношение различных возбудителей меняется в зависимости от возраста. У детей в возрасте 1–3 мес преобладающим возбудителем является H.influenzae. Учитывая этиологическую структуру первичных бактериальных менингитов, трудно найти место для карбапенемов при лечении первичного менингита; исключение составляют инфекции, вызванные пневмококками со сниженной чувствительностью к цефалоспоринам III поколения (препаратом выбора в этих случаях является ванкомицин).

В многоцентровом исследовании у детей с бактериальным менингитом без неврологических нарушений эффективность меропенема в дозе 40мг/кг 3 раза в сутки составила 79%, а цефотаксима в дозе 75–100мг/кг 3 раза в сутки – 83% [14]. Частота нарушений слуха и неврологических осложнений была сравнимой в двух группах. У взрослых больных менингитом, вызванным преимущественно H.influenzae, S.pneumoniae и N.meningitidis, при лечении меропенемом выздоровели все 23 больных, а при при лечении цефотаксимом или цефтриаксоном – 17 (77%) из 22 [15]. Малый размер групп не позволяет считать эти результаты достоверными. Сравнительная эффективность меропенема и цефалоспоринов при менингитах, вызванных пенициллин-резистентными пневмококками, остается неясной. В двух недавно законченных исследованиях у детей с менингитами, проведенных в регионах с высоким уровнем резистентности пневмококков к антибиотикам (Испания, Южная Африка и др.), не выявлено каких-либо преимуществ меропенема перед цефотаксимом или цефтриаксоном: клиническая эффективность составила 92% в обеих группах, а частота эрадикации возбудителей – 99% [9].

При вторичном посттравматическом менингите или менингите после нейрохирургических вмешательств основными возбудителями являются синегнойная палочка и энтеробактерии, стафилококки (в зависимости от эпидемиологической ситуации в стационаре). В этих случаях, а также при вторичных менингитах, вызванных множественно-резистентными грамотрицательными микроорганизмами, карбапенемы можно рассматривать в качестве препаратов резерва. Была показана эффективность меропенема у небольшой группы больных менингитом, вызванным P.aeruginosa. [ 16, 17]

В 1996 году опубликовано ретроспективное исследование из Испании, в котором отмечена высокая эффективность имипенема у взрослых и детей с множественными абсцессами мозга, причем имипенем применяли в дозе 3–4г/сут в течение в среднем 34 дней. Судороги, не связанные с терапией имипенемом, отмечались только у 1 пациента с абсцессом лобной доли [18]. При остром менингите у детей наблюдался гораздо более высокий процент развития судорог: у 7 (33%) из 21, причем, у 6 из них менингит был вызван H.influenzae типа б [19]. В 1993 году в проспективном исследовании при применении имипенема в суточной дозе 2–4г судороги зарегистрированы у 4 (0,2%) из 1951 пациента, причем у 7% из них имелись сопутствующие заболевания ЦНС и 70% – почечная недостаточность [20]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что эпилептогенная активность имипенема с клинической точки зрения является недостаточно изученной, но с появлением меропенема отпала необходимость в проведении таких исследований. Вследствие этого при назначении имипенема необходимо соблюдать определенные меры предосторожности (снижать дозу при почечной недостаточности, не вводить в дозе более 4г/сут, не вводить внутривенно струйно, тщательно наблюдать больных с поражением ЦНС). Меропенем является сравнительно новым препаратом, а опыт его использования у больных с инфекциями ЦНС небольшой, поэтому при его применении необходимо обращать внимание на нежелательные явления со стороны ЦНС.

Нейтропеническая лихорадка. Особого внимания заслуживает возможность применения карбапенемов при нейтропенической лихорадке. Высокая заболеваемость и смертность у этой группы больных, особенно с тяжелой или длительной нейтропенией, требует эмпирического назначения антибиотиков широкого спектра. Классические схемы лечения включают в себя назначение комбинации двух или трех противомикробных препаратов, в то время как карбапенемы можно назначать в виде монотерапии. В ряде клинических исследованиях была показана равная или более высокая эффективность имипенема в суточной дозе 2–4г по сравнению с таковой классических схем лечения [ 21, 22]. В настоящее время имипенем разрешен к применению у взрослых больных с нейтропенической лихорадкой. При нейтропенической лихорадке у 958 больных со злокачественными новообразованиями применение меропенема в дозе по 1г 3 раза в сутки было сравнимо по эффективности с использованием комбинации цефтазидима в дозе 2г 3 раза в сутки и амикацина в дозе 20мг/кг/сутки однократно [23]. В сравнительном исследовании меропенема (n=483) и комбинации цефтазидима с амикацином (n=475) эффективность составила 56% и 52% соответственно [24]. Пока меропенем не рекомендован к применению у таких больных, но в будущем, вероятно, нейтропеническая лихорадка станет одним из показаний к его назначению.

**Анализ стоимости**

При анализе стоимости оценивали два показателя: стоимость препарата и стоимость его введения на курс лечения. Этот метод позволяет оценить часть затрат на проведение терапии без учета ее клинической эффективности. Если клиническая эффективность двух схем терапии одинакова, что является очевидным по результатам многочисленных контролируемых клинических исследований имипенема и меропенема, то анализ стоимости может иметь определяющее значение для выбора лекарственного препарата. Ниже приведен анализ стоимости имипенема и меропенема при лечении перитонита у взрослого пациента (табл. 3, 4).

Табл. 3. Стоимость имипинема (Тиенам) и меропенема (Меронем \*) и стоимость введения антибиотиков

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | Форма | Стоимость флакона, $ | Способ введения | Стоимость | | | руб \* | $ \* | | Тиенам, 0,5 г | 18,7 | Внутривенная инфузия | 14730 | 2,52 | | Меронем, 0,5 г | 26,4 | Внутривенная инъекция | 2161 | 0,37 | |

\*закупочная стоимость у производителей с учетом 10% пошлины, \*\*прейскурант цен на медицинские услуги Смоленской областной клинической больницы, 1997г. \*\*\*1 доллар США = 5850 рублей.

Табл. 4. Стоимость применения имипинема (Тиенам) и меропенема (Меронем) при перитоните у взрослого

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |  | Стоимость препарата, $ | | Стоимость введения | | Итого | | | Доза | Курс | Доза | Курс | $ | руб | | Имипенем (Тиенам) | 18,70 | 748,00 | 2,52 | 100,72 | 848,72 | 4965000 | | Меропенем (Меронем) | 26,40 | 1056,00 | 0,37 | 14,78 | 1070,78 | 6264040 | | Разница стоимости лечения | | | | | 222,06 | 1299040 | |

Дозы обоих антибиотиков взяты из расчета по 0,5г 4 раза в сутки при курсе лечения 10 дней. Различался только способ введения препаратов: имипенем в виде внутривенных инфузий, а меропенем в виде внутривенных инъекций. Стоимость меропенема и его внутривенного струйного введения на курс лечения перитонита у взрослого пациента на 1,3 миллиона рублей (222 доллара США) превышает стоимость имипенема при внутривенном инфузионном введении. Эта разница, несмотря на достаточное различие в стоимости введения антибиотиков – внутривенная инфузия имипенема за 10 дней терапии на 85,94 доллара США дороже внутривенной инъекции меропенема – связана с более высокой стоимостью нового карбапенема. Подобный анализ стоимости имипенема и меропенема при лечении 7-летнего ребенка с массой тела 25кг показал, что стоимость меропенем>а и его внутривенного струйного введения на курс лечения на 400000 рублей (68 долларов США) превышает стоимость имипенема и его внутривенного инфузионного введения.

**Заключение**

Появление меропенема значительно повысило интерес к карбапенемам, но врачи не должны считать, что получили принципиально новый антибиотик. Как видно из табл.5, имипенем и меропенем являются весьма близкими препаратами. Эксперты независимого журнала "The Medical Letter" считают, что "меропенем является достаточно дорогим новым парентеральным антибиотиком, сходным с имипенемом, с возможно более низким просудорожным потенциалом. Меропенем, как и имипенем, может использоваться для лечения госпитальных инфекций, вызываемых возбудителями, устойчивыми к другим антибиотикам. При лечении интраабдоминальных инфекций или бактериального менингита меропенем не имеет принципиальных преимуществ перед более известными и менее дорогими препаратами" [23]. При решении вопроса о выборе карбапенемного антибиотика основными аргументами должны быть, по нашему мнению, локализация инфекции (при инфекциях ЦНС следует отдавать предпочтение меропенему) и стоимость препарата. Что касается микробиологических и фармакокинетических отличий, то до получения результатов контролируемых клинических испытаний, они не могут являться определяющими. Мы не должны путать понятия "монотерапия карбапенемами" и "монополия" на их применение, которое неизбежно приведет к появлению и распространению устойчивости среди микроорганизмов. Однако не следует также рассматривать карбапенемы как препараты "глубокого резерва", назначая их только больным в критическом состоянии, когда отсутствует эффект от антибактериальной терапии. В будущем реальными преимуществами будут обладать новые карбапенемы с активностью в отношении MRSA и энтерококков; более длительным периодом полувыведения, позволяющим применять антибиотик 1 раз в сутки; возможностью перорального приема. Однако, и при оценке возможностей их применения решающими аргументами должны стать результаты контролируемых клинических исследований.

Табл. 5. Сравнение имипенема и меропенема

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Имипенем | Меропенем | Клиническое значение | | Грамм(+) бактерии | Более активен | Менее активен | Не доказано | | Грамм(-) бактерии | Менее активен | Более активен | Не доказано | | Вторичная устойчивость | Редко, чаще перекрестная | Редко, чаще перекрестная | Не определено | | Фармакокинетика | Сходая | Сходая | Нет | | Безопасность | Просудорожная активность | Нет просудорожной активности | Применение меропенема при инфекциях ЦНС | | Особенности введения | Внутривенно капельно | Внутривенно струйно | Более экономично струйное введение | | Стоимость | Менее высокая | Более высокая | Экономия средств при применении имипенема | |

**Список литературы**

Norrby S., Faulkner K., Newell P. Infect. Dis. Clin. Practice, 1997, 6, 291–303.

Knapp C., Ludwig M. et al. Diagn. Microb. Infect. Dis., 1997, 28, 81–86.

Fann W. et al. Antimicrob. Agents Chemother., 1986, 29, 26–29.

Iaconis J.P., Pitkin D.H. et al. Clin. Infect. Dis., 1997, 24 (Suppl. 2), S191–S196.

Simpson I., Hunter R., Gowan J. J. Antimicrob. Chemother., 1995, 35, 707–713.

Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Межведомств. научный совет по внутрибол. инф. при РАМН и Минздраве РФ, Межрегион. ассоциация по клин. микроб. и антимикроб. химиотер., 1997.

Baxter I.A., Lambert P.A. FEMS Microb. Letters, 1994, 122, 251.

Norrby S.R. et al. J. Antimicrob. Chemother., 1995, 36 (Suppl.A), 207–223.

Bradley J.S. Data on file, Zeneca, 1997.

Markewitz et al. Transplant., 1994, 57, 865–870.

Gruss E. et al. Bone Marrow Transplant., 1996, 18, 761–765.

Geroulanos S.J. et al. J. Antimicrob. Chemother., 1995, 36 (Suppl.A), 191.

Huizinga W.K.J. et al. J. Antimicrob. Chemother., 1995, 36 (Suppl.A), 179. < a>Klugman K.P. et al. Antimicrob. Agents Chemother., 1995, 39, 1140.

Schmutzhard E. et al. J. Antimicrob. Chemother., 1995, 36 (Suppl. A), 85.

Chmelik V., Gutvirth J. J. Antimicrob. Chemother., 1993, 32, 922.

Donnelly J.P. et al. Lancet, 1992, 339, 1117.

Asensi V. Carton J. et al. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1996, 15, 653–657.

Wong V.K., Wright H.T., Ross L.A. Pediatr. Infect. Dis. J., 1991, 10, 122–125.

Prestonik S., Classen D. et al. Annals Pharmacother., 1993, 27, 497–501.

Winston D., Winston G. et al. Ann. Intern. Med., 1991, 115, 849–859.

Rolston K.V., Berkey P., Bodey G. et al. Arch. Intern. Med., 1992, 152, 283–291.

The Medical Letter, 1996, 38 (984), 88–90.

Cometta A. et al. Antimicrob. Agents Chemother., 1996, 40, 1108–1115.