



## Исследования чувствительности к антимикробным препаратам ЭФФЕКТЫ КАРБАПЕНЕМОВ ГРУППЫ 1 В СРАВНЕНИИ С ГРУППОЙ 2 НА ИМИПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫЕ ШТАММЫ PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ<sup>☆</sup>

YEHUDA CARMELI\*, SHIRI KLARFELD LIDJI, ESTHER SHABTAI,  
SHIRI NAVON-VENEZIA, MITCHELL J. SCHWABER

Получено 16 декабря 2010 г.; принято 13 марта 2011 г.

### Резюме

Применение карбапенемов группы 2 – имипенема и меропенема может привести к возникновению резистентности штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Карбапенем группы 1 – эртапенем имеет ограниченную активность в отношении *P. aeruginosa* и не связан с имипенем-резистентными штаммами *P. aeruginosa* (ИМП-Р РА) *in vitro*. Данное ретроспективное, многолетнее групповое исследование включает данные о пациентах, применении антибиотиков и резистентности с 2001 по 2005 гг., используя базу данных больницы, содержащую информацию 9 терапевтических отделений. Для оценки связи между применением карбапенема (установленные суточные дозы, или УСД) и ИМП-Р РА был произведен анализ временных рядов многолетних данных. В целом было включено 139 185 госпитализированных пациентов, с назначением 541 150 УСД антибиотиков: 4637 УСД карбапенемов группы 2 и 2130 УСД эртапенема. В целом было выделено 779 ИМП-Р РА (5,6 случая/1000 госпитализаций). Однофакторный анализ обнаружил более высокую частоту ИМП-Р РА с карбапенемами группы 2 ( $P < 0,001$ ), аминогликозидами ( $P = 0,034$ ), и пенициллинами ( $P = 0,05$ ), но не с эртапенемом. Многофакторный анализ показал ежегодное повышение частоты ИМП-Р РА (3,8%,  $P < 0,001$ ). Применение карбапенемов группы 2 было связано с ИМП-Р РА, с повышением частоты на 20% ( $P = 0,0014$ ) для каждых 100 УСД. Применение карбапенемов группы 2 имело тенденцию к с повышению доли ИМП-Р РА ( $P = 0,0625$ ) в многофакторном анализе. Эртапенем не был связан с ИМП-Р РА. Эти данные поддерживают преимущество назначения эртапенема, нежели карбапенемов группы 2, где это клинически приемлемо.

© 2011 Elsevier Inc. Все права защищены.

**Ключевые слова:** карбапенем, эртапенем, имипенем, *Pseudomonas aeruginosa*, резистентность к антибиотикам.

### 1. Введение

Резистентность к антибиотикам может иметь серьезные клинические последствия и представляет значительную угрозу для здоровья населения. Резистентность связана с серьезными неблагоприятными исходами, включая повышение уровня смертности, заболеваемости и времени пребывания в больнице. Резистентность также связана с увеличением расходов здравоохранения, что также влияет на бюджет больницы, плательщиков третьей стороны, пациента и общества в целом (Cosgrove and Carmeli, 2003). Эти неблагоприятные исходы в основном связаны с тем,

что резистентность часто приводит к замедлению эффективной терапии, и это замедление имеет тяжкие последствия (Schwaber and Carmeli, 2007). Негативные последствия наблюдались по классам антибиотиков при лечении резистентных инфекций (Carmeli et al., 2002; Neuhauser et al., 2003; Paterson et al., 2004).

Профилактическое использование антибиотиков является одним из самых важных факторов риска развития резистентности микроорганизмов к лекарственному средству (Burke and Pestotnik, 1997; Carmeli et al., 2002; Paterson, 2004; Tumbarello et al., 2007). Антибиотики оказывают селекционное давление, которое может стиму-

<sup>☆</sup> Пояснение: Исследование проводилось при поддержке образовательного гранта Merck & Co. Inc.

\* Автор, отвечающий за переписку Tel.: +972-3-692-5791; fax: -972-3-697-4052

Электронный адрес: [yehudas@tasmc.health.gov.il](mailto:yehudas@tasmc.health.gov.il) (Y. Carmeli).

0732-8893/\$ – см. вступление © 2011 Elsevier Inc. Все права защищены.

doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.03.009

лирование развития резистентности; следовательно, применение антибиотиков может привести к резистентности к назначенному препарату, а также к другим средствам (так называемый «сопутствующий ущерб») (Paterson, 2004). Как и чрезмерное использование ограниченного числа антибиотиков, так и однотипное использование повышает эффект селекционного давления (Burke and Pestotnik, 1997).

Карбапенемы являются самым мощным вариантом лечения против грамотрицательных бактерий; это – высокоактивные средства и устойчивы к гидролизу большинства  $\beta$ -лактамаз (Rodloff et al., 2006). Карбапенемы классифицируются на 2 группы (Shah and Isaacs, 2003). Группа 1 (эртапенем) высокоактивна против кишечных грамотрицательных бацилл, грамположительных микроорганизмов и анаэробов; активность карбапенемов группы 2 (имипенем, меропенем и дорипенем) также включает важные нозокомиальные патогены родов *Pseudomonas* и *Acinetobacter*. *P. Aeruginosa* является ведущим нозокомиальным патогеном (de Oliveira et al., 2006); род *Acinetobacter* является возникающим нозокомиальным патогеном, преимущественно в блоках интенсивной терапии (БИТ). Поэтому карбапенемы группы 2 рекомендуются для тяжелых нозокомиальных инфекций в основном в условиях БИТ (Brink et al., 2004; Niederman, 2005; Paterson, 2000; Paterson et al., 2004; Rodloff et al., 2006; Shah and Isaacs, 2003).

Вероятно, что карбапенемы чаще используются вследствие увеличения возникновения резистентности среди *Enterobacteriaceae*, особенно продуцентов  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) (Brink et al., 2004; Colodner et al., 2007; Hsueh et al., 2006; Livermore et al., 2005; Tumbarello et al., 2007). Однако применение имипенема и меропенема было связано с возникновением карбапенем-резистентных штаммов *Pseudomonas* (Carmeli et al., 1999; Quinn et al., 1986). Вместе с тем, что более частое использование этих средств, вероятно, обеспечит пациентов адекватной терапией, есть опасения, что эта практика может привести к возникновению повышенной резистентности к карбапенемам или даже множественной лекарственной резистентности среди *P. Aeruginosa*.

Эртапенем представляет собой карбапенем группы 1, который соответствующим образом используется при эмпирическом лечении пациентов, когда есть подозрения, что инфекция вызвана резистентными штаммами *Enterobacteriaceae* или *Enterobacteriaceae* с множественной лекарственной резистентностью, и неферментирующие бактерии не являются вероятными патогенами (Brink et al., 2004; Shah and Isaacs, 2003). Он также может использоваться при направленной терапии, когда продуценты БЛРС вызывают инфекцию. Эртапенем обладает минимальной активностью против *P. Aeruginosa* (синегнойная палочка) и, следовательно, фактически может избавить от резистентности *P. Aeruginosa* (Livermore et al., 2005; Paramythiotou et al., 2004; Shah and Isaacs, 2003). Исследования *in vitro*, а также исследования колонизации стула на уровне пациентов показали, что эртапенем не связан с имипенем-резистентными штаммами *Pseudomonas* (DiNubile et al., 2005a, 2005b, 2007; Livermore et al., 2005; Paramythiotou et al., 2004). Несколько единичных анализов и на групповом уровне, до начала и после окончания процесса показали, что введение эртапенема в больничные формуляры не было связано с повышением резистентности *P. Aeruginosa* к карбапенемам и на самом деле может быть связано со снижением резистентности (Crank et al., 2006; Goff and Mangino, 2008; Goldstein et al., 2009). Однако, при отсутствии больших групповых высококачественных эко-

логических исследований, опасения относительно возможной связи эртапенема с карбапенем-резистентными штаммами *P. Aeruginosa* не исключены.

Было проведено несколько экологических исследований в соответствии с адекватной методикой для оценки воздействия антибиотиков на экологию стационара. Официальный отчет ORION предоставил рекомендации по ведению таких исследований (Stone et al., 2007). ORION сконцентрирован на улучшении качества отчетности и статистических методов, применяемых для интервенционных исследований нозокомиальных инфекций. Также подчеркнута важность исследования частоты резистентных микроорганизмов, нежели использования только доли резистентности (Schwaber et al., 2004). Настоящее исследование организовано в соответствии с этими принципами. Мы провели это ретроспективное, многолетнее исследование, чтобы изучить влияние эртапенема на экологию карбапенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa*.

## 2. Материал и методы

Мы провели ретроспективное, многолетнее исследование проспективно собранных данных в Тель-Авивском Медицинском Центре «Сураски». Данные, представляющие 9 терапевтических отделений, включающих 400 койко-мест были получены из баз данных больницы в течение 504 месяцев, с января 2001 по декабрь 2005 гг.

### 2.1. Учреждение

Тель-Авивский Медицинский Центр является городской базовой больницей по оказанию третичной медицинской помощи с 1200 койко-местами. Больница имеет 9 терапевтических отделений приблизительно на 400 койко-мест в среднем. Отделения являются независимыми, с небольшим перемещением между отделениями. Отделения обслуживаются стационарными врачами, и пациенты методом случайного отбора поступают в каждое отделение (например, пациент 1 поступает в отделение А, пациент 2 – в отделение В и т.д.). Отделения совместно используют одинаковые учрежденческие услуги, такие, как, например, лучевые исследования. Практики и руководство инфекционного контроля являются учрежденческими, поэтому одинаковы для всех 9 исследуемых отделений. Контактная изоляция практикуется для всех пациентов с карбапенем-резистентными изолятами при любых грамотрицательных бактериях.

### 2.2. Микробиология

Все больничные образцы обрабатываются микробиологической лабораторией больницы. Лаборатория действует в соответствии с критериями Института клинических и лабораторных стандартов 2007 г.; она сертифицирована ISO и участвует в международных программах обеспечения качества.

Все грамотрицательные бактерии, выделенные из клинических образцов, были идентифицированы до уровня вида, применяя систему Vitek II. Тестирование чувствительности производилось при применении той же самой системы. Резистентность к карбапенему, выявленная системой Vitek II, была подтверждена использованием дисковой диффузии или E-теста во избежание ложноположительных результатов (Carmeli et al., 1998). Все микробиологические результаты хранились в центральной компьютеризированной системе. Данные относительно изоляции *P. Aeruginosa* и результатов чувствительности у пациентов, госпитализированных в этих отделениях, были собраны из базы данных лаборатории клинической микробиологии. Частота резистентности исследовалась в месяц, считая один микроорганизм на одного пациента только один раз в месяц во избежание дублирования. Для представления данных с позиции,

как отдельного пациента, так и общественного здравоохранения, исследовались частота и доля карбапенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa* в месяц (Schwaber et al., 2004).

**2.3. Анализ данных**

Данные по госпитализации пациентов и применению антибиотиков в исследуемых отделениях были собраны из компьютеризированных баз данных больницы (ATD, pharmacy). Применение антибиотиков для каждого отделения измерялось, применяя определение Всемирной организации здравоохранения для каждой установленной суточной дозы (УСД), в месяц для различных классов антибиотиков. Связь между применением различных классов антибиотиков, применяя УСД и коэффициент частоты и долей имипенем-резистентными штаммами *P. Aeruginosa*, анализировалась при применении анализа временных рядов многолетних данных с отделением в месяц в качестве единицы анализа. Антибиотики, за исключением карбапенемов, а также отделение, койко-дни, количество госпитализаций и календарный год также исследовались в модели. Допущение об отсутствии корреляции между наблюдениями, требуемое для регрессии обычным методом наименьших квадратов, следовательно, не действовало, и вместо этого к данным применялась авторегрессионная модель регрессии. Модель состояла из 2 частей: структурной части (аналогичная модель обычного метода наименьших квадратов) и части «тенденция во времени» (состоящей из параметров автокорреляции). Модели были построены в 2 этапа. Первый этап, полная модель, включает следующие параметры: месяц исследования; карбапенем группы 2; эртапенем; хинолоны; аминогликозиды; комбинация бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз; цефалоспорины первого, второго, третьего поколений; цефепим и другие антибиотики. Второй этап, окончательная модель, включает только те параметры, которые в значительной степени связаны с зависимой переменной в полных моделях на уровне  $P = 0,1$ . Эртапенем был включен в окончательные модели. После исследования всех возможных автокорреляций в предыдущей модели, только автокорреляции первого, четвертого и седьмого порядков были кандидатами для вхождения в окончательные модели. Вариант пошагового исключения применялся для исключения несущественных автокорреляций. Для конструирования моделей регрессии применялось PROC AUTOREG института системного статистического анализа для Windows версии 9.1.3. Были исследованы модификация и взаимодействие эффекта. Все статистические анализы производились при применении SAS версии 9.1.3 и STATA версии 9 (Колледж-Стейшн, Техас).

**3. Результаты**

Было включено девять терапевтических отделений. Данные были доступны для полного периода исследования для 8 отделений. Для одного отделения, данные за первые 3 года, были неполными, поэтому эти 36 месяцев были исключены из исследования.

В целом, 139 185 госпитализированных пациентов, представляющих 540 255 койко-дней, было включено в это исследование. В течение периода исследования было назначено 541 150 УСД антибиотиков. Это включало 4637 УСД карбапенемов группы 2 – имипенема и меропенема, и 2130 УСД эртапенема. В течение периода исследования было изолировано 779 имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa*. Частота составляла 5,6 случая имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa* на 1000 госпитализаций пациентов. В среднем, 21,6% изолятов *P. Aeruginosa* были резистентными к имипенему. Таблица 1 перечисляет количество антибиотиков, использованное

в исследуемых отделениях в течение периода исследования, выраженное в виде УСД, а также их связь с частотой имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa*.

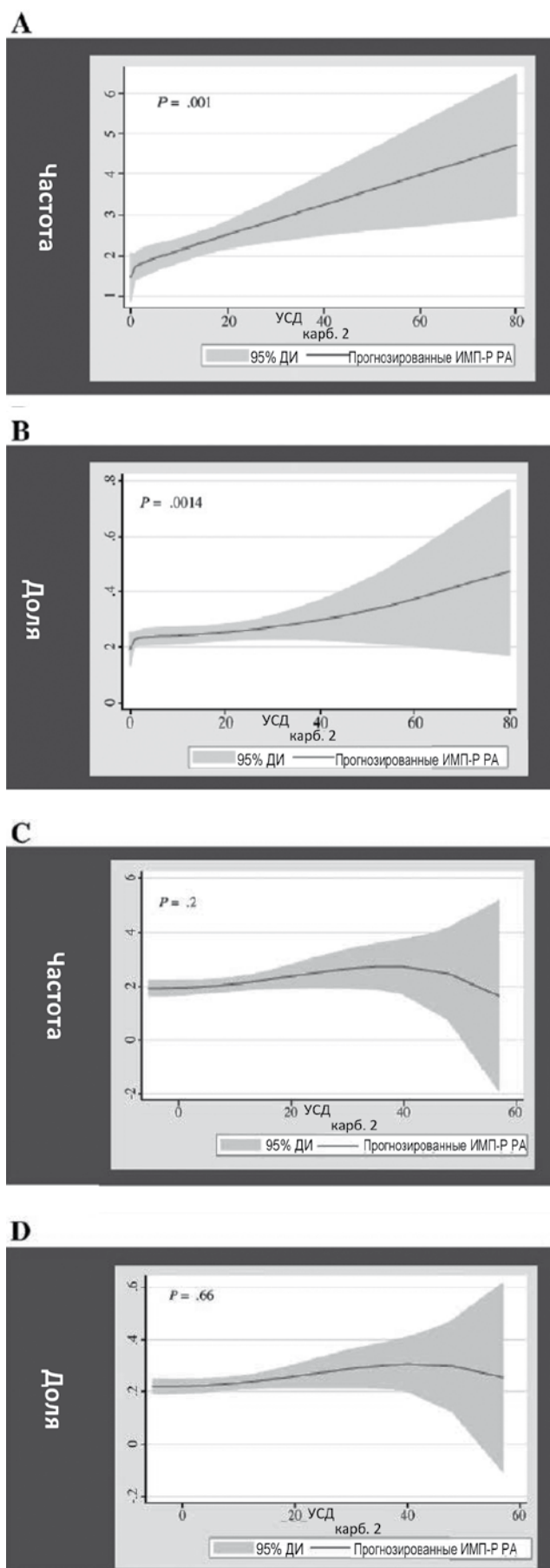
Однофакторный анализ при применении анализа повторных измерений выявил, что применение карбапенемов группы 2 было сильно связано с частотой имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa* ( $P < 0,001$ ). Аминогликозиды ( $P = 0,034$ ) и пенициллины были также связаны с имипенем-резистентными штаммами *P. Aeruginosa*. Применение эртапенема не было связано с имипенем-резистентными штаммами *P. Aeruginosa* ( $P = 0,2$ ).

Многофакторный анализ показал, что частота имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa* повышалась на 3,8% ежегодно, со значимым авторегрессионным эффектом ( $P < 0,001$ ). После внесения поправок на эффекты времени применение карбапенемов группы 2 было существенно связано с имипенем-резистентными штаммами *P. Aeruginosa*. На каждые 100 УСД было повышение

**Таблица 1  
Применение антибиотиков, выраженное в виде УСД на 1000 госпитализаций пациентов, и связь в анализе одномерного временного ряда с частотой имипенем-резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa***

Антибиотик/класс	УСД/1000 госпитализаций	P – значение для связи с частотой имипенем-резистентных штаммов <i>Pseudomonas</i> <sup>a</sup>
Карбапенемы	48,6	
Карбапенемы группы 2 (имипенем и меропенем)	33,3	0,034
Карбапенем группы 1 (эртапенем)	15,3	0,67
Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин)	375,3	0,58
Аминогликозиды (гентамицин и амикацин)	169,7	0,11
Все пенициллины	1,357,9	
Амоксициллин / клавуланат	282	0,17
Пиперациллин / тазобактам	25,8	0,48
Другие пенициллины	1,040	0,11
Цефалоспорины	978,8	
Цефалоспорины первого поколения	19,3	
Цефалоспорины второго поколения	595,7	0,93
Цефалоспорины третьего поколения	271,9	0,9
Цефтриаксон	253	
Цефтазидим	18,9	
Цефепим	91,9	0,99
Другие препараты	988,6	0,43
Все антибактериальные препараты	3,888	

<sup>a</sup> Включено в модель ARIMA (авторегрессионное интегрированное скользящее среднее)



частоты имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa* на 20% ( $P = 0,0014$ ) (рис. 1А). Применение карбапенемов группы 2 также имело тенденцию к связи с повышением доли имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa* (рис. 1В) ( $P = 0,0625$ ). В противоположность этому, эртапенем не был связан с высокой частотой ( $P = 0,88$ ) или повышением доли имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa* ( $P = 0,65$ ) (рис. 1С и D). Был обнаружен слабый эффект группы пенициллинов (т.е., все  $\beta$ -лактамы или  $\beta$ -лактамы/ингибиторы  $\beta$ -лактамаз, принадлежащие к классу пенициллинов): на каждые 100 предоставленных УСД, было повышение частоты имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa* на 1% ( $P = 0,049$ ).

**4. Обсуждение**

Главным результатом этого экологического группового исследования является то, что карбапенемы группы 1 и 2 производят различные эффекты на частоту и долю имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa*. Частота имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa* была значимо связана с применением карбапенемов группы 2 (имипенем и меропинем), то есть, на каждые 100 УСД принятых карбапенемов группы 2 было повышение частоты имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa* на 20% ( $P = 0,0014$ ). Карбапенем группы 1 – эртапенем не был связан с повышением ни частоты, ни доли имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa*.

Наши результаты этого экологического исследования относительно инфекции совместимы с аналогичными результатами исследований отдельных пациентов относительно колонизации. В исследованиях колонизации кишечника из рандомизированных, слепых клинических исследований, в которых пациенты принимали эртапенем в сравнении с пиперациллином-тазобактамом или цефтриаксоном / метронидазолом для лечения осложненной инфекции брюшной полости (DiNubile et al., 2005a, 2005b), имипенем-резистентные штаммы *P. Aeruginosa* были выделены из ректальных тампонов 2 пациентов, принимавших эртапенем, 2 пациентов, принимавших пиперациллин-тазобактам, и ни у одного пациента, принимавшего цефтриаксон / метронидазол в одном испытании; и между группами не было обнаружено значимой разницы (DiNubile et al., 2005b). Аналогично, имипенем-резистентные штаммы *P. Aeruginosa* были выделены у 2 пациентов, принимавших эртапенем, и ни у одного пациента, принимавшего пиперациллин-тазобактам в другом исследовании ( $P = 0,5$ ) (DiNubile et al., 2005a).

Дифференциальные эффекты различных антибиотиков одного и того же класса на резистентность представляют большой интерес для медицинского сообщества. Такая дифференциация препаратов или групп может предоставить возможность для улучшения интервенций в формуляры, чтобы ограничить возникновение или распространение резистентности.

Рисунок 1. Корреляция между применением карбапенемов и частотой и долей имипенем-резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (сплошная линия, точечная оценка; «серая зона», 95% доверительный интервал). Карбапенемы группы 2 – имипенем и меропинем были связаны с относительно высокой частотой имипенем-резистентных штаммов *P. aeruginosa* (А) и высокой долей резистентных изолятов (В). Карбапенем группы 2 – эртапенем не был связан с повышением частоты имипенем-резистентных штаммов *P. aeruginosa* (С) или с повышением доли изолятов (D).



Например, были выявлены различия между различными хинолонами в их склонности приводить к хинолон-резистентным штаммам *P. Aeruginosa* и к инфекциям с МРЗС (метициллин-резистентным золотистым стафилококком), и они объясняются дифференцированной способностью уничтожать микроорганизмы в сравнении со склонностью препаратов содействовать резистентности (Kaye et al., 2006; Weber et al., 2003). Экологические исследования проиллюстрировали, что эртапенем может оказывать положительное действие на больничную экологию. Спустя три года после того, как эртапенем был добавлен в больничный формуляр, никаких изменений в чувствительности *E. coli*, *Enterobacter*, *P. mirabilis* или *Klebsiella* к другим препаратам, включая имипенем в одном исследовании, не было отмечено (Goldstein et al., 2009). Были отмечены некоторые улучшения чувствительности *P. Aeruginosa*. В другом исследовании не были отмечены изменения в чувствительности *K. pneumonia*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, и *P. Aeruginosa* при сравнении периодов времени до и 19 месяцев спустя после введения эртапенема в академический медицинский центр (Goff and Mangino, 2008). Наконец, применение карбапенемов и уровни чувствительности *P. Aeruginosa* определялись до и после введения эртапенема в Медицинском Центре Университета Раш (Crank et al., 2006). Существенное повышение применения эртапенема соответствовало существенному повышению процента имипенем-чувствительных изолятов *P. Aeruginosa*.

Методология, применяемая в настоящем ретроспективном исследовании, придает результатам устойчивость. Официальный отчет ORION предоставляет специальные рекомендации для проведения исследований по больничной эпидемиологии, которые являются типично квази-экспериментальными исследованиями временного ряда, которые могут не иметь контрольной группы (Stone et al., 2007). В дизайне этого исследования мы применяли рекомендации ORION. Тогда как оно не имеет одинаковой валидности в качестве рандомизированного исследования на групповом уровне, маловероятно, что последнее будет производиться вследствие затрат и логистических трудностей. Мы исследовали частоту имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa* в качестве первичного результата для отражения абсолютного изменения резистентности, и долю резистентных штаммов *P. Aeruginosa* в качестве вторичного результата для отражения условной вероятности данной резистентности инфекции *P. Aeruginosa*, как предполагалось в другом месте (Schwaber et al., 2004).

Эпидемиология *P. Aeruginosa* – это больница, где производилось данное исследование, была аналогична таковой во многих других больницах, в частности, в Европе и Соединенных Штатах. Имипенем-резистентные штаммы *P. Aeruginosa* в основном поликлональные (Aloush et al., 2006), и резистентность в основном связана с потерей OprD, тогда как карбапенемазапродуцирующие штаммы *P. Aeruginosa* были обнаружены только один раз (неопубликованные данные). Следовательно, мы считаем, что, хотя это является одноцентровым исследованием, результаты этого исследования могут быть типичными для центров, где карбапенемазапродуцирующие штаммы *Pseudomonas* не часто встречаются.

В случаях, где карбапенемазы встречаются часто, мы считаем, что контроль инфекции может быть гораздо более важным фактором, чем применение антибиотиков.

Экологические эффекты антибиотиков, изучаемых здесь, а также других препаратов на карбапенем-резистентные виды *Acinetobacter* и *Enterobacteriaceae* заслуживают дальнейшей оценки. Результаты таких ис-

следований представляют важность для составления вмешательств в формуляр, для борьбы с устойчивостью к антибиотикам.

Карбапенемы группы 2 являются высокоэффективными, с преимущественным использованием при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, полимикробными инфекциями и резистентными микроорганизмами. Резистентность была редкой после более 20 лет применения (Rodloff et al., 2006). С распространенностью множественной лекарственной резистентности важна стратегия использования антибиотиков. Это означает, что необходимо использовать адекватную терапию для улучшения результатов пациента, снизить общее применение антибиотиков и, в случае карбапенемов, снизить селективное давление от *P. Aeruginosa*. Результаты этого исследования указывают, что на уровне терапевтических отделений больницы, применение карбапенемов группы 2, а не применение эртапенема, связано с имипенем-резистентными штаммами *P. Aeruginosa*. Так как эртапенем высокоэффективен против *Enterobacteriaceae*, с множественной лекарственной резистентностью для многих пациентов, особенно тех, у которых низкий риск для инфекций *P. Aeruginosa*, эртапенем может заменять карбапенемы группы 2 либо в качестве эмпирической, либо в качестве радикальной терапии. Эта стратегия может снизить риск имипенем-резистентных штаммов *P. Aeruginosa*. В эпоху повышенного применения карбапенемов и резистентности эти данные поддерживают применение эртапенема, где это клинически приемлемо.

### Признательность

Авторы хотели бы выразить признательность Wendy Horn, д. ф. н., за ее вклад в составлении рукописи, которая финансировалась Merck & Co. Inc.

### ССЫЛКИ

- Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y (2006) *Pseudomonas aeruginosa* с множественной лекарственной резистентностью: факторы риска и клиническое воздействие. *Antimicrob Agents Chemother* 50:43–48.
- Brink AJ, Feldman C, Grolman DC, Muckart D, Pretorius J, Richards GA, Senekal M, Sieling W (2004) Надлежащее использование карбапенемов. *S Afr Med J* 94:857–861.
- Burke J, Pestotnik SL (1997) Качество применения антибиотиков и качество его измерения. *Curr Opin Infect Dis* 10:289–291.
- Carmeli Y, Eichelberger K, Soja D, Dakos J, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M (1998) Несоблюдение мер контроля качества для предотвращения сообщений о ложной резистентности к имипенему, приводящее к псевдо-возникновению имипенем-резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 36:595–597.
- Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH (2002) Предшествующее лечение различными антибиотиками как фактор риска для ванкомицин-резистентного *Enterococcus Emerg Infect Dis* 8:802–807.
- Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH (1999) Возникновение штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, резистентных к антибиотикам: сравнение рисков, связанных с различными антисинегнойными препаратами. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1379–1382.
- Colodner R, Samra Z, Keller N, Sprecher H, Block C, Peled N, Lazarovitch T, Bardenstein R, Schwartz-Harari O, Carmeli Y (2007) Первое национальное наблюдение за бета-лактамаза продуцирующей широкого спектра *Escherichia coli* и видов *Klebsiella* к антимикробным средствам в Израиле. *Diagn Microbiol Infect Dis* 57:201–205.

Cosgrove S, Carmeli Y (2003) Влияние антимикробной резистентности на здоровье и экономические результаты. *Clin Infect Dis* 36:1433–1437.

Crank C, Hota B, Sebreti J (2006) Эффект применения эртапенема на чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к имипенему. 44th Infectious Diseases Society of America, Toronto, Canada, October 12–15, 2006.

Poster 285.

de Oliveira A, Ciosak SI, Ferraz EM, Grinbaum RS (2006) Инфицирование послеоперационной раны у пациентов, подлежащих хирургии органов пищеварения: прогнозирование риска и индекс риска NNIS. *Am J Infect Control* 34:210–217.

DiNubile MF, Friedland IR, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, McCarroll HK, Shivaprakash M, Quinn J, Weinstein R, Chow J (2007) Колонизация кишечника ванкомицин-резистентными энтерококками после антимикробной терапии интраабдоминальных инфекций: наблюдения 2 рандомизированных сравнительных испытаний терапии эртапенемом. *Diagn Microbiol Infect Dis* 58:491–494.

DiNubile M, Chow JW, Vilas S, Polis A, Motyl MR, Abramson MA, Terpler H (2005a) Приобретение резистентности кишечной флоры во время двойного-слепого рандомизированного клинического испытания эртапенема в сравнении с терапией пиперациллином-тазобактам для интраабдоминальных инфекций. *Antimicrob Agents Chemother* 49:3127–3221.

DiNubile M, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, Weinstein RA, Quinn JP (2005b) Колонизация кишечника резистентными грамотрицательными бактериями после антимикробной терапии интраабдоминальных инфекций: наблюдения двух рандомизированных сравнительных клинических испытаний терапии эртапенемом. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24:443–449.

Goff DA, Mangino JE (2008) Эртапенем: никакого эффекта на аэробную грамотрицательную чувствительность к имипенему. *J Infection* 57:123–127.

Goldstein E, Citron DM, Peraino V, Elgourt V, Meibohm AR, Lu S (2009) Введение эртапенема в больничный формуляр: эффект на применение антимикробных препаратов и улучшение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 53:5122–5126.

Hsueh P, Snyder TA, Dinubile MJ, Satischandran V, McCarroll K, Chow JW (2006) Чувствительность in vitro аэробных и факультативных грамотрицательных бактерий, выделенных у пациентов с интраабдоминальными инфекциями в Азиатско-Тихоокеанском регионе: результаты 2004 года от SMART (Исследование для мониторинга тенденций к резистентности к антимикробным препаратам). *Int J Antimicrob Agents* 28:238–243.

Kaye KS, Kanafani ZA, Dodds AE, Engemann JJ, Weber SG, Carmeli Y (2006) Дифференциальные эффекты левофлоксацина и цiproфлоксацина на риск выделения хинолон-резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 50:2192–2196.

Livermore D, Mushtaq S, Warner M (2005) Селективность эртапенема для мутантов *Pseudomonas aeruginosa*, перекрестно-резистентных к другим карбапенемам. *J Antimicrob Chemother* 55:306–311.

Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danzier LH, Karam G, Quinn JP (2003) Резистентность к антибиотикам среди грамотрицательных бактерий в блоках интенсивной

терапии США. Последствия применения фторхинолонов. *JAMA* 289:885–888.

Niederman M (2005). Повторное исследование применения хинолонов в блоке интенсивной терапии: меняйте их правильно или проигрывайте борьбу против резистентных бактерий. *Crit Care Med* 33:443–444.

Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet

CJL, Belloc S, Kassis N, Karabinis A, Andremont A (2004) Приобретение *Pseudomonas aeruginosa* с множественной лекарственной резистентностью у пациентов в блоках интенсивной терапии: роль антибиотиков с антисинегнойной активностью. *Clin Infect Dis* 38:670–677.

Paterson D (2000) Рекомендации по лечению тяжелых инфекций, вызванных Enterobacteriaceae, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). *Clin Infect Dis* 6:460–463.

Paterson D (2004) Сопутствующий ущерб от антибиотикотерапии цефалоспорином или хинолоном. *Clin Infect Dis* 38(Suppl 4):341–345.

Paterson D, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL (2004) Антибиотиковая терапия для бактериемии *Klebsiella pneumoniae*: последствия продуцирования бета-лактамазы расширенного спектра. *Clin Infect Dis* 39:31–37.

Quinn J, Dudek EJ, DiVincenzo CA, Lucks DA, Lerner SA (1986) Возникновение резистентности к имипенему во время терапии инфекций *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 154:289–294.

Rodloff A, Goldstein EJC, Torres A (2006) Два десятилетия терапии имипенемом. *J Antimicrob Chemother* 58:916–929.

Schwaber MJ, Carmeli Y (2007) Смертность и замедление эффективности терапии, связанной с продуцированием бета-лактамазы расширенного спектра при бактериемии Enterobacteriaceae: систематический обзор и мета-анализ. *J Antimicrob Chemother* 60:913–920.

Schwaber MJ, De-Medina T, Carmeli Y (2004) Эпидемиологическая интерпретация исследований резистентности к антибиотикам – что нам не хватает? *Nat Rev Microbiol* 2:979–983.

Shah PM, Isaacs RD (2003) Эртапенем, первый из новой группы карбапенемов. *J Antimicrob Chemother* 52:538–542.

Stone S, Cooper BS, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley G, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S, Brown E (2007) Официальный отчет ORION: руководства по прозрачной отчетности относительно сообщений о вспышках интервенционных исследований нозокомиальной инфекции. *Lancet Infect Dis* 7:282–288.

Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro V, Fiori B, Citton R, D'Inzeo T, Fadda G, Cauda R, Spanu T (2007) Предсказатели смертности у пациентов с инфекциями кровотока, вызванными штаммами Enterobacteriaceae, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра: значение неадекватного инициального антимикробного лечения. *Antimicrob Agents Chemother* 51:1987–1994.

Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y (2003) Фторхинолоны и риск метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* у госпитализированных пациентов. *Emerg Infect Dis* 9:1415–1422

Переиздано из Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 70, Yehuda Carmeli, Shiri Klarfeld Lidji, Esther Shabtai, Shiri Navon-Venezia, Mitchell J. Schwaber "Antimicrobial Susceptibility Studies. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study", 367-372 (2011), с разрешения от Издательства Э Elsevier.