

ЖИТТЯ

ТАКТИКА?

ДІАГНОЗ?

ЛІКУВАННЯ?

ПРОГНОЗ?

ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!



**МЕПЕНАМ (меропенем) – антибіотик класу карбапенемів, призначений для лікування полімікробних інфекцій, в тому числі нозокоміальних, викликаних резистентними бактеріями.**

Легкість проникнення у стінки бактеріальної клітини, високий рівень стабільності до всіх серинових бета-лактамаз та виражена спорідненість з білками, що зв'язують пеніцилін (РВР), пояснюють сильну бактерицидну дію меропенему проти широкого спектру аеробних та анаеробних бактерій.

**МЕПЕНАМ – меропенем від лідера України у виробництві та просуванні антибактеріальних препаратів.**

- збереження високої чутливості більшості збудників тяжких інфекцій<sup>1</sup>;
- переважає іміпенем/циластатин за клінічною та бактеріологічною ефективністю і рідше викликає побічну дію (небажані явища)<sup>2</sup>;
- меропенем – єдиний карбапенем, який можна застосовувати для лікування бактеріального менінгіту<sup>3</sup>.

## МЕПЕНАМ

MEPENAM

**Діюча речовина:** меропенем; 1 флакон містить меропенему тригідрату, у перерахуванні на меропенем, 1,0 г;

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій.

**ПОКАЗАННЯ.**

Мепенем показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- пневмонії, у тому числі негоспітальної та госпітальної пневмонії;
- бронхогенних інфекцій при муковісцидозі;
- ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
- ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
- інфекцій під час пологів і післяпологових інфекцій;
- ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
- гострого бактеріального менінгіту.

Мепенем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і гарячкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.

**ПРОТИПОКАЗАННЯ.**

Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, та/або до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Тяжка підвищена чутливість (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів або цефалоспоринів).

**ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.**

Оральний та вагінальний кандидоз; ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція; діарея, блювання, нудота, біль у животі; висип, свербіж, кропив'янка; запалення, біль, тромбофлебіт; біль у місці ін'єкції та ін.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мепенем, порошок для розчину для ін'єкцій. Міжнародне непатентоване найменування: Меропенем. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 02.10.17 р.

1. Turner P. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005, 51 (4), 281-289.
2. Edwards S., Emmas C., Campbell H. et al. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2005, 21 (5), 785-794.
3. Zhanel, George G., et al. «Imipenem and meropenem: Comparison of in vitro activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects.» *The Canadian Journal of Infectious Diseases* 9.4 (1998): 215.

**В.В. Вашук**, к. мед. н., **В.П. Андрищенко**, д. мед. н., професор, **Т.П. Кирик**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; **Т.В. Хомченко**, Львівська обласна лікарня позалегенового туберкульозу

# Сучасні принципи антибіотикотерапії системних інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій

**Неадекватна антибіотикотерапія призводить до негативних результатів лікування і зростання показників летальності. Контроль лікарняних інфекцій, у тому числі моніторинг резистентності до протимікробних препаратів, розуміння об'єктивної картини поширення мультирезистентних грамнегативних патогенів і формування певної антибактеріальної політики можуть бути корисними для зниження кількості інцидентів у зв'язку із внутрішньолікарняними інфекціями. Згідно із світовими даними препаратами вибору в таких клінічних ситуаціях є комбінація поліміксинів з іншими класами антибіотиків, а вища активність карбапенемів (Мепенаму) і особливості їх фармакокінетики робить цей вибір найкращим. У контрольованих клінічних дослідженнях доведено високу ефективність і профіль безпечності комбінації поліміксини + карбапенем як компонента терапії інфекцій, спричинених мультирезистентними грамнегативними бактеріями (МГНБ).**

У лютому 2017 року Всесвітня організація охорони здоров'я надала список 12 резистентних до антибіотиків «пріоритетних бактерій», які становлять найбільшу загрозу для пацієнтів і вимагають термінового запровадження у практику новітніх препаратів. Перелік збудників має на меті окреслити стратегію науково-дослідних розробок для подолання зазначеної проблеми. До першої категорії (критичного рівня пріоритету) віднесли: *Acinetobacter baumannii*, резистентні до карбапенемів; *Pseudomonas aeruginosa*, стійкі до карбапенемів; *Enterobacter species*, резистентні до карбапенемів, які продукують бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС).

Згідно з інформацією Центру з контролю і профілактики захворювань США грамнегативні бактерії є серйозною проблемою для сучасної охорони здоров'я. Вони часто спричиняють тяжкі післяопераційні інфекції, пневмонії, сепсис, менінгіт. Стає дедалі очевиднішим і небезпечнішим явищем їхня зростаюча резистентність до доступних антибіотиків, які широко застосовуються у повсякденній практиці. Грамнегативні бактерії набувають стійкості до антибіотиків за допомогою кількох механізмів. Вони можуть передавати мутації новим поколінням, тому резистентність швидко закріплюється і з'являється новий штам мультирезистентних бактерій, які не піддаються лікуванню [7, 19, 20, 23].

Існує думка, що внутрішньолікарняні інфекції є причиною значного відсотка смертей госпіталізованих пацієнтів, і цей відсоток кожного року зростає (замість того щоб знижуватися завдяки впровадженню нових антибіотиків і методів асептики й антисептики). Так, щодня в США 1 із 25 стаціонарних пацієнтів у лікарнях отримує внутрішньолікарняну інфекцію, понад 30% цих заражень спричиняються грамнегативними бактеріями. За даними метааналізу G. Ramani і співавт., у 2011 р. в США з 722 тис. пацієнтів 75 тис. осіб померли від внутрішньолікарняних інфекцій [7]. Доведено, що в перші кілька днів перебування в стаціонарі близько 20% інфекцій пов'язані з МГНБ. Цей відсоток стабільно зростає в перші 4-5 днів, а до 10-го дня досягає 35%. Ризик мультирезистентних грамнегативних інфекцій (МГІ) збільшується на 1%

за кожен день перебування в стаціонарі. Професор Джон Боссо (John Bosso) каже: «Наші дані свідчать про небезпеку внутрішньолікарняних стійких інфекцій. Статистика перекоонує, що слід як мінімум уникати непотрібних госпіталізацій і необгрунтовано тривалих госпіталізацій». Відповідно до цих даних окреслено ключові напрями вирішення проблеми антибактеріальної терапії (АБТ) у випадку грамнегативної інфекції:

1. З'ясувати спектр активності антибіотиків щодо грамнегативних бактерій.

2. Порівняти спектр активності й частоту побічних ефектів антибіотиків, які застосовують у випадку високорезистентних штамів грамнегативних бактерій (у тому числі продуцентів БЛРС, карбапенемаз, синьогнійної палички).

3. Вибрати оптимально адекватний протибактеріальний засіб стосовно грамнегативних бактерій.

М. Sorbera і співавт. (2014) виділили групу резистентних патогенів ESKAPE з відповідними механізмами резистентності [10].

Бактерії, які відносять до групи ESKAPE:

- *Enterococcus faecium*;
- *Staphylococcus aureus*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Acinetobacter baumannii*;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Enterobacter species*.

Відомі такі механізми їх резистентності: утворення каталітичних ферментів (БЛРС/карбапенемаз), зменшення припливу поринової активності/експресії, збільшення ефлюксних насосів, зміни пеніцилін-зв'язувальних білків.

Більшість представників цієї групи належать до мікрофлори кишечника. МГНБ переважно виявляють у відділеннях неонатології та інтенсивної терапії, а також у відділеннях колоректальної хірургії, урології, опікової травми. Мультирезистентні штамми частіше виявляють у країнах Південної та Східної Європи. У країнах з теплим і вологим кліматом викликає занепокоєння поширеність деяких незвичних грамнегативних бактерій з родів *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Elizabethkingia*, *Ralstonia* тощо. Ідентифікація цих патогенів має важливе значення з огляду на те, що вони характеризуються мультирезистентністю, корелюють

з надмірним і необгрунтованим застосуванням антибіотиків, а отже, їх лікування є складнішим завданням [23]. Інфікування відбувається через контакт із забрудненим середовищем (у тому числі через руки персоналу). Оскільки грамнегативні бактерії належать до групи мікроорганізмів, які зазвичай заселяють організм людини, то основним чинником появи резистентних штамів є нерациональне застосування АБТ. Найбільшу небезпеку для стаціонарів як джерело МГНБ становлять пацієнти з діареєю та хронічною рановою інфекцією [14, 18].

До чинників ризику розвитку резистентних штамів грамнегативних бактерій відносять: тривалі або багаторазові госпіталізації; попереднє застосування антибіотиків; механічну вентиляцію легень; тривалий медичний догляд за місцем проживання; катетеризацію/дренажні трубки тощо. Додатково розрізняють чинники ризику стосовно конкретного збудника. Чинники ризику появи резистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa* — це імунодефіцит, кістозний фіброз, бронхоектазії, тяжка опікова травма; резистентних штамів *Acinetobacter baumannii* — вологий теплий клімат (країни Азії й Африки), військові конфлікти і стихійні лиха; резистентних штамів *Stenotrophomonas maltophilia* — імунодефіцит, кістозний фіброз; резистентних штамів бактерій, які продукують БЛРС, — ургентна абдомінальна хірургія.

За результатами інфекційного контролю і мікробіологічних досліджень гнійних ран у відділеннях хірургічного профілю Є.А. Штанюк і співавт. (2015) встановили, що в хірургічному відділенні, де лікувалися хворі з клінікою шлунково-кишкових кровотеч і гнійними захворюваннями м'яких тканин, спектр збудників був таким: *S. aureus* — 22,2%, *P. aeruginosa* — 15,0%, *P. vulgaris* — 9,8%, *E. coli* — 9,2%; у хірургічному відділенні, де лікувалися хворі із загальнохірургічною патологією: *S. aureus* — 23,4%, *P. aeruginosa* — 8,0%, *E. coli* — 4,7%; у хірургічному проктологічному відділенні: *E. coli* — 30,1%, *S. haemolyticus* — 12,8%, *S. epidermidis* — 4,4% [5].

А.В. Леонтьєва і співавт. (2016) дослідили 79 зразків біологічного матеріалу, отриманих із відділень гнійної, опікової та ендовідеохірургії. Із патологічного матеріалу з хірургічних



В.В. Вашук



В.П. Андрищенко

відділень у 77,2% випадків було виділено мікроорганізми. Ентеробактерії виявлено у 23 зразках (37,7%), а псевдомонади у 22 зразках (36,1%). Установлено, що у відділенні ендовідеохірургії ураження переважно спричиняли представники роду *Enterobacter* (33,3%); у відділенні гнійної хірургії ускладнення найчастіше викликали бактерії роду *Pseudomonas* (51,3%); у відділенні опікової хірургії грамнегативні мікроорганізми не були домінуючими збудниками. Найбільший рівень резистентності серед усіх ізолятів зафіксовано до ампіциліну (не чутливі понад 60% штамів). Найкращим препаратом виявився меропенем — не чутливими до нього виявилися лише 12,5% ізолятів. Достатній рівень активності відзначено у гентаміцину (понад 58% чутливих ізолятів) [2].

О.Б. Матвійчук і співавт. (2013) вивчали спектр і чутливість антибіотиків стосовно збудників при перитоніті й виявили, що найчастіше серед грамнегативних збудників траплялася бактерія *E. coli* (60,6%). У 12,1% випадків виявлено асоціації з *Pseudomonas aeruginosa*, у 8,7% — із *Proteus vulgaris*, у 5,6% — із *Klebsiella mobilis* та в 1,9% — із *Citrobacter freundii*. До мікробного спектра також увійшли *Serratia spp.* (6,1%), *Candida spp.* (9,7%). Найефективнішими стосовно виділених збудників були фторхінолони II і IV покоління (ципрофлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин), цефалоспорины IV покоління (цефепім, цефпіром) та карбапенем (іміпенем-циластатин, ертапенем, меропенем). Найменшу протимікробну активність продемонстрували пеніциліни, у тому числі бета-лактамазозахиснені, макроліди та цефалоспорины I і II покоління. Відзначено зниження чутливості збудників до традиційно дієвих щодо них антибіотиків: лінкозамідів (кліндаміцин), цефалоспоринів III покоління (цефотаксим), а в окремих випадках і карбапенемів (меропенем) [4].

Продовження на стор. 26.



## Сучасні принципи антибіотикотерапії системних інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій

Продовження. Початок на стор. 25.

Подібні результати отримано в дослідженні О.Ю. Косілової (2014), в ході якого за результатами ретроспективного аналізу встановлено, що серед збудників інтраабдомінальної інфекції (IAI) переважає грамнегативна мікрофлора – 71,2%, серед якої домінувала *E. coli* (62,6%). Питома вага перитонітів у структурі IAI становила 9,8%, причинами яких також найчастіше була грамнегативна мікрофлора – 78,8%, а частка *E. coli* становила 60,9%. Чутливість *E. coli* до антибіотиків у хворих на перитоніт дітей та дорослих відрізнялася. Так, штамми *E. coli*, які були виділені від дітей, виявилися чутливими до антибіотиків із групи цефалоспоринових III і IV покоління (з них до цефепіму – 89,0±7,4%), фторхінолонів від 78,0±9,8% (пєфлосаксин) до 89,0±7,37% (ципрофлосаксин) відповідно. Штамми *E. coli*, які були виділені від дорослих, навпаки, виявляли виражену стійкість до окремих антибіотиків групи пеніцилінів, цефалоспоринових та фторхінолонів від 71,4±12,1% до 85,7±9,3%. У дорослих полірезистентні штамми *E. coli* траплялися в 2 рази частіше, ніж у дітей ( $p < 0,05$ ). Наведені вище дані вітчизняних дослідників свідчать про наявність світової тенденції зростання кількості штамів МГНБ і актуальності проблеми їх лікування [1].

Тенденція постійного зростання кількості штамів МНГБ і проблема їх лікування стосуються не лише абдомінальної хірургії, а й інших патологій хірургічного профілю: травм, опіків, нейрохірургічних патологій, інфекцій шкіри і м'яких тканин [15, 16, 26, 27]. W.R. Campbell і співавт. (2017) висвітлили проблему МГІ у пацієнтів із травмою. До МГНБ відносили випадки резистентності штамів до  $\geq 3$  класів антибіотиків або штамів, які були продуцентами БЛРС і карбапенемаз. У дослідження залучили 2699 пацієнтів із різними видами травм, у 913 пацієнтів (33,8%) відзначили  $\geq 1$  епізоду інфекції. У 245 пацієнтів (26,8%) верифікували МГІ, у тому числі *E. coli* (48,3%), *Acinetobacter* spp. (38,6%) і *Klebsiella pneumoniae* (8,4%) як найбільш поширені патогени. Автори відзначили, що інцидентність МГІ становила 9,1%, поява інфекції у 75% випадків відбувалася протягом 13 днів після травми і частіше виникала у пацієнтів із травматичними ампутаціями за наявності тяжкої травми порівняно з пацієнтами без інфекції або з інфекцією, спричиненою нерезистентними штамми (57,5 проти 16,3%;  $p < 0,0001$ ). Крім того, пацієнти з МГІ частіше, ніж хворі без неї, перебували у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (90,5 проти 48,5%;  $p < 0,0001$ ) і піддавались механічній вентиляції (78,0 проти 28,8%;  $p < 0,0001$ ). У хворих

із МГІ значно частіше попередньо застосували антибіотики (цефалоспоринові I покоління і тетрацикліни, які використовували частіше) [24]. Що стосується результатів лікування, то в пацієнтів із МГІ тривалість перебування в стаціонарі була більшою, ніж у групі порівняння (53 проти 18 днів;  $p < 0,0001$ ). Z.J. Collier і співавт. (2017) відзначили аналогічну тенденцію стосовно грамнегативної інфекції в опікових хворих (тривалість дослідження – 6 років, залучено 368 пацієнтів) [13]. A. Abdul-Jabbar і співавт. (2013) методом ретроспективного аналізу, який базувався на 7529 оперативних втручаннях на хребті, верифікували післяопераційну грамнегативну ранову інфекцію у 30,5% випадків, переважно пов'язаних із хірургічними процедурами з локалізацією в поперековому і крижовому відділах хребта. Цефазолінрезистентні грамнегативні мікроорганізми становили 61,6% від усіх випадків грамнегативних інфекцій і 18,8% від усіх випадків післяопераційного інфікування ран. Автори вважають, що отримані результати можуть допомогти в оптимальному виборі емпіричної АБТ і стратегії антибіотикопрофілактики у разі певних хірургічних втручань на ділянках хребта [29].

Хронічні рани і трофічні виразки (інцидентність – 1-2% населення) – ще одна з проблем сучасності, пов'язана зі збільшенням захворюваності й поширеності ранової інфекції (сягає 53%). Актуальні її складові – вчасна верифікація інфекції і методи для отримання мікробної культури (неінвазивний vs інвазивний). Рутинні лабораторні дослідження не довели свого значення при прогнозуванні інфекції хронічної рани/виразки. Встановлено, що золотистий стафілокок і синьогнійна паличка є найпоширенішими збудниками, виділеними з хронічних ран/виразок. Поєднання золотистого стафілокока і синьогнійної палички призводить до появи найбільш небезпечних форм інфекції порівняно з моноінфекцією, спричиненою згаданими вище збудниками. Вони характеризуються різними типами резистентності до антибіотиків, що зумовлює виникнення реальної проблеми їх лікування, особливо в пацієнтів із супутніми захворюваннями та імуносупресією. Отже, оптимальна і швидка діагностика інфекції хронічної рани/виразки вимагає детального знання бактеріальної флори шкіри. Це є необхідною умовою для лікування, з урахуванням чутливості до антибактеріальних засобів, як для отримання швидкого клінічного ефекту, так і для зменшення побічних медикаментозних ефектів і феномена резистентності до антибіотиків [12, 16, 18].

Зазначене вище значною мірою стосується і діабетичних виразок стопи, особливо коли вони інфікуються і призводять до серйозних наслідків, наприклад, до ампутації. Оптимальний алгоритм лікування вимагає мультидисциплінарного підходу, в тому числі хірургічної обробки рани, компресійно-розвантажувальних методів, глікемічного контролю, хірургічних втручань та інших допоміжних заходів. АБТ необхідна тільки у випадках клінічно інфікованих ран, але не для всіх [3, 8]. Надмірне застосування антибіотиків має негативні наслідки для пацієнта, системи охорони здоров'я і суспільства в цілому. Непотрібне лікування антибіотиками додатково поглиблює проблему резистентності до них. Думка експерта: підставою для призначення актуальних пероральних або парентеральних антибіотиків у пацієнтів з діабетичною виразкою стопи є лікування клінічно очевидної інфекції [6]. Дослідженнями доведено, що спектри патогенних мікроорганізмів, які спричиняють інфекцію діабетичної стопи, в основному є подібними

в Північній Америці та Європі. Зазвичай це аеробні коки (переважно золотистий стафілокок і рідше – стрептококи), але окремі чинники, такі як постійне вологе середовище і контакт з водою, травми або укушені рани, асоціюються з грамнегативною флорою (наприклад, ентеробактерії, синьогнійна паличка, облігатні анаероби) і характерні для ранової інфекції в країнах Африки й Азії. Кількість призначень антибіотиків за шаблоном – без урахування географічних, регіональних і локальних особливостей – корелює з більшою ймовірністю появи високорезистентних грамнегативних аеробів (наприклад, продуцентів БЛРС або карбапенемаз) [22].

Згідно з даними літератури до переліку основних антибіотиків, рекомендованих для лікування грамнегативних бактерій, належать: цефтазидим, цефепім, піперацилін/тазобактам, карбапенем (тільки меропенем та іміпенем), азтреонам, аміноглікозиди, колістин, поліміксин В.

Чутливість рутинних штамів грамнегативних бактерій до антибіотиків наведено в таблиці 1, препарати зі спектром активності стосовно резистентних штамів грамнегативних мікроорганізмів, включаючи синьогнійну паличку, – в таблиці 2.

Основний механізм дії наведених засобів – пригнічення синтезу клітинної мембрани або її руйнування, а серед них лише аміноглікозиди інгібують 30S субодиницю рибосоми. Активність стосовно грамнегативних бактерій притаманна лише цефалоспоринам III-IV покоління; антипсевдомонадні пеніциліни вимагають

Таблиця 1. Чутливість рутинних грамнегативних бактерій до антибіотиків

| Антибіотики   | <i>E. coli</i> ,<br><i>Klebsiella</i> spp.,<br><i>Proteus</i> spp. | <i>Enterobacter</i> spp.,<br><i>Serratia</i> spp.,<br><i>Citrobacter</i> spp. | <i>H. influenzae</i> | <i>Neisseria</i> spp.* |
|---|--|---|----------------------|------------------------|
| Цефалоспоринові II покоління                            | ++   | -   | ++                   | +/-                    |
| Цефалоспоринові II покоління                            | ++   | +   | ++                   | ++                     |
| Цефалоспоринові II покоління                            | ++   | ++  | ++                   | ++                     |
| Амінопеніциліни + інгібітори бета-лактамаз              | ++   | -   | ++                   | ++                     |
| Антипсевдомонадні пеніциліни + інгібітори бета-лактамаз | ++   | ++  | ++                   | ++                     |
| Карбапенем  | ++   | ++  | ++                   | ++                     |
| Азтреонам   | ++   | +   | ++                   | +                      |
| Фторхінолон   | ++   | ++  | ++                   | +/-                    |
| Аміноглікозиди  | ++   | ++  | ++                   | -                      |

Примітка. \* За останні роки зростає резистентність штамів *E. coli* до фторхінолонів, а резистентність *Neisseria* spp. до них коливається за різними регіонами від 10 до 100%.

Таблиця 2. Антибіотики, активні стосовно резистентних штамів грамнегативних бактерій

| Антибіотики                                      | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | БЛРС | <i>Acinetobacter</i> spp. | <i>Stenotrophomonas</i> spp. |
|--|-------------------------------|------|---------------------------|------------------------------|
| Цефтазидим                                       | ++                            | -    | +                         | +/-                          |
| Цефепім  | ++                            | -    | +                         | -                            |
| Піперацилін/тазобактам                           | ++                            | +/-  | +                         | +                            |
| Карбапенем: меропенем, іміпенем                  | ++                            | ++   | +                         | -                            |
| Азтреонам  | +                             | -    | -                         | -                            |
| Аміноглікозиди: гентаміцин, тобраміцин, амікацин | ++                            | +    | -                         | -                            |
| Колістин (поліміксин Е)                          | ++                            | +    | +                         | +                            |

призначення високих доз препарату (вищих за стандартні рекомендовані); азтреонам не активний щодо грам-позитивних і анаеробних збудників. Аміноглікозиди погано проникають у легені, їх застосування потребує постійного моніторингу концентрації в сироватці і вони мають виражений нефро- і ототоксичний вплив. Відновився інтерес медичної спільноти до старого антибіотика – колістину (синтезований у 1947 р.).

Інші засоби, які застосовуються у визначених випадках для лікування грамнегативної інфекції – ципрофлоксацин і левофлоксацин, – мають достатній рівень активності стосовно *Pseudomonas aeruginosa*; ампісульбін/сульбактам – стосовно *Acinetobacter* за умови визначення чутливості до верифікованого штаму; триметоприм/сульфаметоксазол характеризується достатнім рівнем активності стосовно *Stenotrophomonas spp.* і може бути рекомендований як препарат вибору при верифікації зазначеного збудника. Введені в клінічну практику два нових бета-лактама – цефтолозан/тазобактам і цефтазидим/авібактам – цефалоспорини, захищені інгібіторами бета-лактамаз.

Дослідженнями доведено, що клінічні показники ефективності лікування зазначеними вище засобами плюс метронідазол не поступаються меропенему в лікуванні дорослих з ускладненими ІАІ, а також імipенему/циластатину в лікуванні дорослих з ускладненими інфекціями сечових шляхів. Профіль побічних ефектів – подібний до ефекту цефалоспоринів і карбапенемів [9-11].

Одним із напрямів сучасної АБТ є комбінація препаратів різних класів. На сьогодні запропоновано низку схем комбінованої АБТ за наявності тяжких форм інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*, зокрема: антипсевдомонадні бета-лактами (піперацилін/тазобактам, цефепім, цефтазидим, карбапенемі) + фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин) або аміноглікозиди (тобрамацин, гентаміцин, амікацин). Обґрунтування комбінованої терапії базується на вірогідності, що хоча б один препарат зі схеми буде активним до наявного штаму збудника інфекції, при цьому зменшується ймовірність зростання резистентності бактерій, а ефект синергічної дії збільшить ефективність застосованого лікування

[17, 21, 28]. За наявності чинників ризику появи резистентних штамів стафілокока до наведеної вище схеми рекомендують додати ванкоміцин або лінезолідин [12]. Перспективним напрямом комбінованої терапії є застосування як нових препаратів, так і комбінації антибіотиків + бактеріофаги [1, 30].

Після десятиліть застосування антибіотиків сьогодні виходять на перший план патогенні мікроорганізми зі стійкістю до трьох або більше класів антибіотиків, які отримали назву «полірезистентні до антибіотиків бактерії» [1, 2]. Ще більше тривожним є поширення полірезистентних грамнегативних патогенів (ПГП), які є нечутливими до більшості класів антибіотиків, крім одного/двох. З огляду на зазначене більшість клініцистів змушені були повернутися до застосування колістину і поліміксину В як препаратів останньої лінії проти ПГП, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.* і *Acinetobacter spp.*, які резистентні до карбапенемів і більшості інших антибіотиків. Поява гетерорезистентності до поліміксину і поліміксинрезистентних штамів ставить монотерапію зазначеним класом препаратів під сумнів. З огляду на глобальний спад чутливості до поліміксину виникає спокуса збільшення дози останнього задля досягнення максимального ефекту лікування. На жаль, поліміксини мають виражений нефротоксичний вплив на організм людини і ймовірність ниркової недостатності корелює зі щоденною дозою препарату. З огляду на вузькість терапевтичного спрямування поліміксинів стратегія для подолання резистентності до них без збільшення дози полягає у комбінованій терапії з іншими класами антибіотиків (табл. 3) [21].

Поліміксини мають унікальний механізм дії, який включає порушення цілісності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. Зазначена властивість може посилювати активність інших класів антибіотиків, зокрема карбапенемів. Незважаючи на багатообіцяючі результати *in vitro*, корисність синергетичних комбінацій поліміксинів у клінічних умовах залишається спірною. Результати низки клінічних досліджень свідчать про позитивний ефект застосування комбінованої терапії поліміксинами

з іншими класами антибіотиків стосовно мультирезистентних грамнегативних патогенів. Так, у ході ретроспективного дослідження, де оцінювали 14-денне виживання 661 пацієнта з інфекцією *Klebsiella pneumoniae* (яка продукує карбапенемази), виявили, що комбінована терапія була пов'язана зі сприятливими показниками виживання порівняно з монотерапією (співвідношення ризиків, СР 0,64; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,45-0,90;  $p=0,01$ ; монотерапія колістином = 39%). Крім того, у невеликому ретроспективному дослідженні оцінювали 34 пацієнти з бактеріємією, спричиненою *Klebsiella pneumoniae* (яка продукує карбапенемази), встановили, що рівень 28-денної смертності був нижчим у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію (47% комбінацій включали колістин або поліміксин В), порівняно із хворими, які отримували монотерапію (13,3 проти 57,8%;  $p=0,01$ ). У ході іншого ретроспективного дослідження (205 пацієнтів) за подібним сценарієм виявили, що рівень 28-денної смертності був вищим у пацієнтів, які отримували монотерапію, ніж у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію (44,4 проти 27,2%;  $p=0,018$ ) [7, 18, 21].

Існують нові дані на користь комбінованої терапії поліміксинами для лікування мультирезистентних штамів *A. baumannii*. За результатами аналізу ретроспективного дослідження лікування 101 пацієнта з інфекцією, спричиненою *A. baumannii* і *P. aeruginosa*, встановлено, що рівень 30-денної смертності був нижчим у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію із застосуванням поліміксинів, порівняно з хворими, що отримували монотерапію поліміксинам В (42,4 проти 67,7%;  $p=0,03$ ) [25].

Згідно з результатами іншого ретроспективного дослідження із залученням 291 пацієнта, які отримували колістин для лікування МГІ (у 78% випадків верифіковано *A. baumannii*, у 21% – *P. aeruginosa* і у 5% – *K. pneumoniae*), застосування колістину як монотерапії частіше призводить до пов'язаної з інфекцією смерті порівняно з комбінованою терапією (монотерапія: СР 8,49; 95% ДІ 1,56-46,05; комбінована терапія: СР 5,75; 95% ДІ 1,25-25,73). І нарешті, у ході дослідження із залученням

55 пацієнтів, які перебували на лікуванні з приводу мультирезистентної інфекції *A. baumannii*, виявили, що застосування поєднання колістин + тайгециклін корелює зі зростанням смертності на противагу комбінації колістин + карбапенемі. Тому слід бути обережним при визначенні схем комбінованої терапії поліміксинам у поєднанні з антибіотиками різних класів [17].

На відміну від обнадійливих результатів, розглянутих вище, є дані клінічних досліджень, які не демонструють переваги комбінованої терапії поліміксинами над монотерапією. Йдеться, зокрема, про проспективне дослідження, проведене Durante-Mangoni і співавт. (2013), у яке залучили 210 пацієнтів із тяжкими формами інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми *A. baumannii*. У схемі АБТ у зазначених хворих застосували колістин або колістин + рифампіцин і виявили, що ризик смерті протягом 30 днів не був достовірно нижчим у разі використання комбінованої терапії (СР 0,88; 95% ДІ 0,46-1,69;  $p=0,71$ ). Водночас у пацієнтів, які отримували колістин + рифампіцин, спостерігався значно кращий мікробіологічний ефект ( $p=0,034$ ).

Згідно з даними іншого метааналізу щодо оцінки показників смертності від усіх причин у пацієнтів, які отримували лише колістин або колістин у комбінації з карбапенемами, не встановлено вираженого позитивного результату стосовно дії на резистентні грамнегативні бактерії порівняно з комбінаціями колістину і рифампіцину ( $p=0,81$ ), тайгецикліну ( $p=0,77$ ), сульбактаму ( $p=0,81$ ) або аміноглікозидами ( $p=0,07$ ). Незважаючи на велику кількість даних клінічних досліджень, дотичних до застосування монотерапії поліміксинами або в поєднанні з іншими класами антибіотиків, нечисленність когорт пацієнтів, залучених у дослідження, ускладнює інтерпретацію результатів і пояснює очевидний дисонанс у результатах дослідження. Застосування комбінованої терапії надалі є предметом дискусій, і наявні дані не є підставою для рекомендації широкого використання вказаних комбінацій [21].

Для усунення неоднозначного трактування висновків, пов'язаних із використанням комбінованої терапії, нині в Європі і США здійснюють два великих проспективних рандомізованих клінічних дослідження, у ході яких порівнюють колістин в якості монотерапії і в поєднанні з меропенемом. Результати цих досліджень, імовірно, дадуть цінну інформацію про потенційні переваги застосування комбінації колістин + карбапенемі для лікування інфекцій, спричинених мультирезистентними грамнегативними бактеріями.

Швидке глобальне поширення мультирезистентних бактерій та значне зниження ефективності антибіотиків збільшують ризик неадекватної стартової антибіотикотерапії (НАТ) і становлять серйозну загрозу для безпеки пацієнтів. G. Ramon і співавт. (2015) провели систематичний огляд і метааналіз опублікованих досліджень задля порівняння ефекту

Таблиця 3. Принципи АБТ системних інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій\* (модифіковано за D.N. Gilbert et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy, 2016, 46-th edition)

| Збудники   | Резистентні до  | Первинна ланка лікування  | Альтернативи   |
|--|---|---|--|
| <i>Acinetobacter baumannii</i>   | Усі пеніциліни; усі цефалоспорини; аміноглікозиди; фторхінолони; азтреонам; карбапенемі | Комбінована терапія: поліміксин Е (колістин) + (меропенем або імipенем)   | Міноциклін (in vitro синергізм з імipенемом)   |
| Грамнегативні бактерії, що продукують бета-лактамази розширеного спектра: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , інші <i>Enterobacteriaceae</i> | Усі цефалоспорини; триметоприм/сульфаметоксазол; аміноглікозиди; фторхінолони           | Імipенем 500 мг що 6 год, меропенем 1 г що 8 год, доріпенем 500 мг що 8 год (не погоджений з Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США, FDA, стосовно пневмонії) | Ймовірно, високі дози цефепіму 2 г що 12 год; поліміксин Е (колістин) + (меропенем або імipенем) |
| Грамнегативні бактерії, що продукують карбапенемази або <i>P. aeruginosa</i>   | Усі пеніциліни; цефалоспорини; аміноглікозиди; фторхінолони; азтреонам; карбапенемі     | Комбінована терапія: поліміксин Е (колістин) + (меропенем або імipенем); цефтазидим/авібактам (неактивний стосовно продуцентів метало-бета-лактамаз)  | Пневмонія: інгаляції колістину 50-75 мг + колістин+ (імipенем/меропенем)                         |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  | Усі бета-лактами; аміноглікозиди; фторхінолони  | Триметоприм/сульфаметоксазол 15 мг/кг на добу, що 6/8/12 год відповідні дози препарату  | Фторхінолони, якщо чутливі in vitro  |

Примітка. \*Запропоновані принципи ґрунтуються на даних in vitro, моделях на тваринах і/або на результатах незначних за кількістю залучених до дослідження пацієнтів.

Продовження на стор. 28.



В.В. Вашук, к. мед. н., В.П. Андрущенко, д. мед. н., професор, Т.П. Кирик, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; Т.В. Хомченко, Львівська обласна лікарня позалегового туберкульозу

## Сучасні принципи антибіотикотерапії системних інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій

Продовження. Початок на стор. 25.

адекватної антибіотикотерапії (ААТ) і НАТ стосовно грамнегативних бактеріальних інфекцій в умовах стаціонара. Автори проаналізували 57 досліджень і дійшли висновку, що ААТ асоціюється з нижчим ризиком смертності (СР 0,38; 95% ДІ 0,30-0,47; 39 досліджень, 5809 хворих) і неефективності лікування (СР 0,22; 95% ДІ 0,14-0,35; 3 дослідження, 283 хворі). І навпаки, НАТ призводить до підвищення ризику смертності (СР 2,66; 95% ДІ 2,12-3,35; 39 досліджень, 5809 хворих), зростання вартості лікування і тривалішого перебування в стаціонарі, що зрештою створює значне фінансове навантаження на системи охорони здоров'я у зв'язку зі збільшенням витрат, пов'язаних із ресурсами, необхідними для подолання інфекції, особливо у випадках тривалої госпіталізації [7, 20].

Так, інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями, є одним з основних чинників значного фінансового навантаження на системи охорони здоров'я. У 2009 р. Європейський центр з контролю і профілактики захворювань і Європейське агентство з лікарських засобів визнали, що загальна сума витрат систем охорони здоров'я в Європі внаслідок резистентної інфекції становить щороку принаймні 1,5 млрд євро і основна частка зазначених коштів (867 млн євро) спрямовується на боротьбу з резистентними штамми грамнегативних патогенних мікроорганізмів. Ці витрати включають додаткові кошти на тривале перебування в стаціонарі й амбулаторну допомогу, соціальні виплати внаслідок втрати працездатності і смертельних наслідків. У США витрати на зазначені цілі є ще вищими і становлять 20 млрд доларів прямих коштів на охорону здоров'я для лікування резистентних форм інфекції, а з додатковими витратами ця цифра сягає 35 млрд доларів на рік. Світові дані свідчать про стале зростання кількості резистентних штамів грамнегативних бактерій, які призводять до появи тяжких нозокоміальних інфекцій, у тому числі спричинених синьогнійною паличкою, ентеробактеріями, які продукують БЛРС.

Доведено, що ААТ покращує результати лікування пацієнтів і потенційно може привести до економії коштів. Ці результати свідчать про необхідність прискорення технічного прогресу, спрямованого на швидку діагностику, а також застосування стратегії «вчасно розпочати адекватне лікування пацієнта визначеними антибактеріальними препаратами з відповідною тривалістю застосування». Цей підхід є обґрунтованим для лікування тяжких внутрішньолікарняних інфекцій, зокрема у випадку високої клінічної підозри на резистентну інфекцію. Глобальні багатопрофільні

зусилля у боротьбі з резистентною інфекцією, у тому числі ААТ, контроль за інфекцією і профілактика, а також подальше розроблення нових протимікробних препаратів з активністю проти полірезистентних грамнегативних патогенів, мають вирішальне значення для подолання загрози, яку становить резистентність бактерій, а також для підвищення ефективності наявних антибіотиків [20].

Отже, грамнегативні мікроорганізми вирізняються високою і полівалентною резистентністю до антибіотиків, що вкрай ускладнює лікування хворих. Ефективні проти цих збудників лише карбапенеми, деякі цефалоспори й аміноглікозиди (нетилміцин, амікацин). Додатковим чинником НАТ є псевдонегативні результати мікробіологічних досліджень. Причинами псевдонегативних і хибно позитивних результатів мікробіологічних досліджень є помилки при заборі матеріалу й транспортування його в лабораторію; бактерицидна дія антисептиків, місцевих анестетиків і препаратів, що впливають на діяльність центральної нервової системи, використовуваних при анестезії та хірургічних маніпуляціях; недостатня точність оцінки антибіотикочутливості *in vitro*. Однак мікробіологічні дослідження є основою доказових клінічних випробувань та оцінки ефективності антимікробних препаратів. Іншою складовою є врахування ризиків і прогнозування інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді, особливо при колоректальних операціях, рівень інфікування у зв'язку з якими сягає 21,5% [27].

Отже, проблема інфекцій, спричинених МГНБ, поглиблюється в медичних закладах у всьому світі. Якщо раніше основна увага була спрямована на лікування грампозитивних патогенних мікроорганізмів, таких як метицилінрезистентний золотистий стафілокок і ванкоміцинрезистентні ентерококи, то останнім часом визнано небезпеку грамнегативних внутрішньолікарняних інфекцій. Останні дані свідчать про поширення Північною Америкою випадків пневмонії, спричинених *Klebsiella spp.*, що продукують карбапенемази, і про наявність штамів *Pseudomonas* і *Acinetobacter* в Азії, які є нечутливими до більшості відомих антибіотиків (С.В. Но, 2010). Глобальна епідеміологія полірезистентних грамнегативних патогенів відрізняється залежно від континенту. Ця тенденція є стимулом для пошуку нових підходів, включаючи комбіновану терапію і підвищену увагу до інфекційного контролю, а також для посилення профілактики грамнегативної інфекції. Клініцисти мають бути інформованими про зростаючу проблему резистентності нозокоміальних і позалікарняних грамнегативних

патогенів. Необхідні нові препарати й новаторські стратегії для боротьби з цими інфекціями.

### Висновки

Після десятиліть застосування антибіотиків сьогодні виходять на перший план патогенні мікроорганізми зі стійкістю до  $\geq 3$  класів антибіотиків, які отримали назву мультирезистентних до антибіотиків бактерій.

МГНБ є серйозною проблемою сучасної сфери охорони здоров'я. Стає дедалі очевиднішим і небезпечнішим явищем їхня зростаюча резистентність до доступних антибіотиків, які широко застосовуються у повсякденній практиці.

Існує незначна кількість препаратів, які можуть бути використані для подолання зазначених патогенів, що значно обмежує можливості антибіотикотерапії. Результати низки клінічних досліджень свідчать про позитивний ефект застосування комбінованої терапії поліміксинами з іншими класами антибіотиків, зокрема з карбапенемами.

### Література

1. Косілова О.Ю. Експериментальне обґрунтування застосування хіміотерапевтичних та імунобіологічних препаратів при перитоніті, спричиненому *Escherichia coli* / О.Ю.Косілова // Дис. канд. мед. наук., Харків, 2014. – 184 с.
2. Леонтьєва А.В. Чутливість до антибіотиків грамнегативних бактерій – збудників ускладнень ранових поверхонь / А.В. Леонтьєва, О.С. Воронкова, А.І. Вінніков // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 1, Том 2 (127). – С. 162-167.
3. Подходи к выбору стартовой антибактериальной терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы, находящихся на лечении в Белгородской областной клинической больнице Святителя Иосафа / Т.Н. Малородова, Т.Г. Покровская, А.А. Смирнов и др. // Жур. науч. стат. Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 5 (19). – С. 106-112.
4. Спектр та антибіотикочутливість збудників вторинного перитоніту за умов поліорганної недостатності / О.Б. Матвійчук, Я.А. Король, Р.М. Погорелький і співавт. // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 1 (58). – С. 39-41.
5. Сучасні проблеми та перспективи профілактики і лікування інфекційних ранових ускладнень (огляд літератури) / С.А. Штанюк, В.В. Мінухін, О.П. Безугла і співавт. // Експериментальна і клінічна медицина. 2015. – № 1. – С. 68-73.
6. Abbas M. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds / M. Abbas, I. Uckay, B.A. Lipsky // Expert Opin. Pharmacother. 2015; 16 (6): 821-32.
7. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis / G. Raman, E. Avendano, S. Berger et al. // BMC Infectious Diseases. 2015; 15 (395): 1-11.
8. Association of bacteria in diabetic and nondiabetic foot infection – An investigation in patients from Bangladesh / M. Karmaker1, S.K. Sanyal1, M. Sultana et al. // J Infect. Pub. Health. 2016; 9: 267-277.
9. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program / F.M. Wagenlehner, J.D. Sobel, P. Newell et al. // CID. 2016; 63: 754-762.

10. Ceftolozane/Tazobactam: A New Option in the Treatment of Complicated Gram-Negative Infections / M. Sorbera, E. Chung, C.W. Ho et al. // P&T. 2014; 12 (39): 825-832.
11. Chahine E.B. Ceftazidime/Avibactam: A New Antibiotic for Gram-Negative Infections / E.B. Chahine, M. Sourial, R. Ortiz // Consult. Pharm. 2015; 30 (12): 695-705.
12. Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* / R. Serra, R. Grande, L. Butrico et al. // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. 2015; 13 (5): 605-13.
13. Collier Z.J. Stochasticity among Antibiotic-Resistance Profiles of Common Burn-Related Pathogens over a Six-Year Period / Z.J. Collier, L.J. Gottlieb, J.C. Alverdy // Surgical Infections. 2017; ahead of print.
14. Contamination of burn wounds by achromobacter xylosoxidans followed by severe infection: 10-year analysis of a burn unit population contamination / A. Schulz, W. Perbix, P.C. Fuchs et al. // Annals of Burns and Fire Disasters. 2016; 29 (3): 215-222.
15. Culture-Negative Infection After Operative Fixation of Fractures / I.L. Gitajn, M. Heng, M.J. Weaver et al. // J Orthop. Trauma. 2016; 30 (10): 538-44.
16. Does this patient have an infection of a chronic wound? / M. Reddy, S.S. Gill, W. Wu et al. // JAMA. 2012; 307 (6): 605-11.
17. Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Observational Study / A. Cheng, Y.C. Chuang, H.Y. Sun et al. // Crit Care Med. 2015 Jun; 43 (6): 1194-204.
18. Gram Negative Wound Infection in Hospitalised Adult Burn Patients-Systematic Review and Meta-analysis / E.A. Azzopardi, E. Azzopardi, L. Camilleri et al. // PLOS ONE. 2014; 9 (4): www.plosone.org e95042.
19. Ho J. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective / J. Ho, P.A. Tambyah, D.L. Paterson // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2010; 23 (6): 546-53.
20. Initial Inappropriate Antibiotic Therapy in Hospitalized Patients with Gram-Negative Infections: Systematic Review And Meta-Analysis / G. Raman, E. Avendano, S. erger et al. // Value in health. – 2014; 17: A 667.
21. Lenhard J.R. Synergistic combinations of polymyxins / J.R. Lenhard, R.L. Nation, B.T. Tsujia // Int J Antimicrob Agents. 2016; 48 (6): 607-613.
22. Lipsky B.A. A Proposed New Classification of Skin and Soft Tissue Infections Modeled on the Subset of Diabetic Foot Infection / B.A. Lipsky, M.H. Silverman, W.S. Joseph // Open Forum Infect. Dis. 2017; 4 (1): 255.
23. Jain S. Unusual Gram-negative infections: An emerging threat / S. Jain, S. Rai // 16th ICID Abstracts / Internat. J Infect. Dis. 2014; 336: 21.
24. Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Infections in Deployment-Related Trauma Patients / W.R. Campbell, P. Li, T.J. Whitman et al. // Open Forum Infect. Dis. 2016; 3 (1): 375.
25. Optimum treatment strategies for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia / J. Garnacho-Montero, R. Amaya-Villar, C. Ferrandez-Millen et al. // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2015 Jun; 13 (6): 769-77.
26. Papasoulis E. Antibiotics in the Treatment of Low-velocity Gunshot-induced Fractures A Systematic Literature Review / E. Papasoulis, M.J. Patzakis, C.G. Zalavras // Clin. Orthop. Relat. Res. 2013; 471: 3937-3944.
27. Paulson E.C. Surgical Site Infection and Colorectal Surgical Procedures: A Prospective Analysis of Risk Factors / E.C. Paulson, E. Thompson, N. Mahmood // Surgical Infections. 2017; ahead of print.
28. Spellberg B. Regulatory Pathways for New Antimicrobial Agents: Trade-offs to Keep the Perfect From Being the Enemy of the Good / B. Spellberg, K.A. Marr, E.P. Brass // Clin. Pharmacol. Ther. 2016; 100 (6): 597-599.
29. Surgical site infections in spine surgery: identification of microbiologic and surgical characteristics in 239 cases. A. Abdul-Jabbar, S.H. Berven, S.S. Hu et al. // Spine (Phila Pa 1976). 2013; 38 (22): 1425-31.
30. Zhanel G.G. Fidaxomicin: A novel agent for the treatment of *Clostridium difficile* infection / G.G. Zhanel, A.J. Walkty, J.A. Karlowsky // Can. J Infect. Dis. Med. Microbiol. 2015; 6 (26): 305-312.