

# Инфекции, вызванные мультирезистентными изолятами синегнойной палочки: возможности антибактериальной терапии

**Авторы:**

[Соловей Никита Владимирович](#), [Карпов Игорь Александрович](#)

---

Антибактериальные препараты являются чрезвычайно важными лекарственными средствами для борьбы с бактериальными инфекциями. Интенсивное применение антибиотиков с середины XX века позволило сохранить жизни миллионам пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями. После внедрения антибактериальных препаратов в практическую медицину они стали рассматриваться как лекарства, способные творить чудеса. И действительно, ранее зачастую летальные пневмонии, гнойные менингиты, сепсис и туберкулез успешно лечились с помощью самых первых антибиотиков – бензилпенициллина и стрептомицина. С применением данной группы препаратов обширные хирургические вмешательства стали относительно безопасной процедурой, а онкогематологические пациенты получили возможность переживать периоды агранулоцитоза вследствие химиотерапии.

Однако микроорганизмы также продолжали эволюционировать, быстро вырабатывая новые механизмы устойчивости к постоянно появляющимся в клинической практике антибактериальным средствам. Так, уже через 6 лет после начала применения бензилпенициллина в 1943 году в британских стационарах регистрировалось до 60% пенициллин-резистентных золотистых стафилококков [1]. И если сегодня у нас есть высокоактивные антибиотики для лечения большинства внебольничных бактериальных инфекций, то с нозокомиальными инфекциями дела обстоят гораздо плачевнее. Следует признать, что в борьбе с внутрибольничной полирезистентной микрофлорой мы стремительно проигрываем позиции, приближаясь к порогу «доантибиотической эры» [2, 3].

Американское общество инфекционных болезней определило 6 ключевых проблемных с позиций чрезмерной распространенности в стационарах и множественной устойчивости к антибиотикам нозокомиальных патогена, среди которых *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицин-резистентный *Enterococcus faecium* и продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра энтеробактерии (преимущественно *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.*) [4]. В отношении резистентных грам-положительных микроорганизмов мы имеем определенный спектр антибиотиков, все еще сохраняющих свою высокую активность (ванкомицин, линезолид, даптомицин, тигециклин). Касательно инфекций, вызванных грамотрицательными неферментирующими патогенами, спектр препаратов значительно ограничен [5]. В особенности, это касается синегнойной палочки, изоляты которой могут демонстрировать чувствительность лишь к препарату последней надежды – полимиксину E (колистину).

Синегнойная палочка - грамотрицательная бактерия, крайне неприхотливая к условиям существования. Она обладает множеством факторов патогенности, природно устойчива к целому ряду широко применяемых антибиотиков (например, к природным и полусинтетическим пенициллинам без антисинегнойной активности, макролидам, тетрациклинам, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу и т.д.) и вызывает инфекции

преимущественно у тяжело больных и иммунокомпрометированных пациентов [6]. Данный микроорганизм характеризуется повсеместным распространением в окружающей среде, особенно в местах скопления влаги, выделяясь из почвы, воды и растений [7]. В условиях стационара синегнойная палочка способна колонизировать влажные участки тела пациентов (промежность, подмышечные впадины, ушные раковины, слизистые оболочки полости носа, ротоглотки, желудочно-кишечный тракт) [8]. В среднем, частота колонизации госпитализированных пациентов варьирует от 2,6 до 24,0%, значительно возрастая на фоне проводимой пациентам антибактериальной терапии [9, 10]. Однако наиболее значима колонизация синегнойной палочкой поверхностей объектов окружающей среды стационаров и применяемого лечебно-диагностического оборудования, а также кожи, слизистых и униформы медицинского персонала. Так, согласно данным Agodi et al. экзогенный источник является причиной, по меньшей мере, 59,5% колонизаций и инфекций, вызванных синегнойной палочкой у пациентов отделения ОРИТ [11].

Благодаря своему широкому распространению в окружающей среде стационаров и постоянному воздействию антибиотиков и дезинфектантов («селективный прессинг») сегодня нозокомиальные изоляты синегнойной палочки демонстрируют практически все известные механизмы устойчивости к антиинфекционным препаратам [12]. Это создает значительные трудности при выборе адекватной эмпирической терапии полирезистентной синегнойной инфекции, приводя к росту летальности, увеличению длительности госпитализации, множественным инвазивным лечебно-диагностическим вмешательствам и экономическим потерям [13-16].

Изоляты синегнойной палочки являются мультирезистентными, если они демонстрируют устойчивость по меньшей мере к одному антибактериальному препарату в 3 и более категориях антибиотиков, чрезмерно резистентными, если имеется устойчивость по крайней мере к 1 препарату во всех категориях, за исключением одной-двух, и панрезистентными, если изолят демонстрирует устойчивость ко всем антибиотикам во всех категориях антимикробных препаратов [17]. В данной публикации мы рассмотрим возможности антибактериальной терапии мульти- и чрезмерно-резистентных инфекций, вызванных синегнойной палочкой.

## **1. Выбор антибактериального препарата.**

Выбор антибактериального препарата для эмпирической терапии нозокомиальной синегнойной инфекции должен основываться на учете данных региональной и локальной антибиотикорезистентности возбудителя, а также наличии у пациента факторов риска инфицирования мультирезистентными возбудителями.

Факторы риска инфицирования множественно устойчивыми изолятами синегнойной палочки значительно варьируют в зависимости от изучаемой когорты пациентов и особенностей функционирования системы инфекционного контроля в стационарах. По данным проведенных исследований наиболее часто встречались следующие факторы риска: предшествующее применение у данного пациента антибактериальных препаратов в ближайшие 2 недели – 6 месяцев, наличие колонизации/инфекции синегнойной палочкой в ближайшие 6-12 месяцев, длительность госпитализации, нахождение в ОРИТ, искусственная вентиляция легких, использование мочевых катетеров, высокий балл по шкале АРАСНЕ II, наличие онкогематологических заболеваний, вторичные иммунодефициты любого генеза и т.д. [14, 18-20].

Следует отметить, что в случае превалирования в отдельно взятом стационаре мультирезистентных форм синегнойной палочки эмпирический выбор антибактериального препарата крайне затруднен, так как данный возбудитель способен демонстрировать самые непредсказуемые фенотипы устойчивости. В этом случае особую значимость приобретает локальный микробиологический мониторинг распространения резистентных изолятов возбудителя. Например, по данным российского многоцентрового исследования РЕВАНШ, проведенного в 2006-2007 г.г., резистентность синегнойной палочки к цефтазидиму составила 63,4%, к ципрофлоксацину 70,0%, к гентамицину 75,9%, к амикацину 54,6%, к имипенему 55,9%, к меропенему – 56,1%. В Республике Беларусь из 116 изолятов синегнойной палочки, выделенных в многопрофильных стационарах г. Минска в 2011-2012 г.г. устойчивость к цефтазидиму демонстрировали 62,9%, к ципрофлоксацину 96,6%, к гентамицину и амикацину – 87,9% и 88,8%, соответственно, к имипенему – 67,2%, к меропенему – 58,6% штаммов. В 36,2% отмечена нечувствительность ко всем 6 тестируемым антибиотикам (чрезмерно резистентные штаммы). Изолятов *P.aeruginosa*, резистентных к полимиксинам, выявлено не было (собственные данные). Таким образом, по данным мониторинга антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* в стационарах России и Беларуси нецелесообразно использовать с целью эмпирической терапии нозокомиальной синегнойной инфекции фторхинолоны и аминогликозиды. Карбапенемы и цефалоспорины III-IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон и цефоперазон/сульбактам, цефепим), учитывая высокий уровень резистентности к ним *in vitro*, могут применяться лишь после микробиологически доказанной чувствительности возбудителя к данным препаратам. Полимиксин E (колистин) является высокоактивным препаратом в отношении синегнойной палочки (хотя и не препаратом первого ряда) и должен использоваться в качестве «терапии спасения» тяжело больных пациентов с чрезмерно устойчивой синегнойной инфекцией.

Для клинического микробиолога и клинициста важно помнить о природной устойчивости *P.aeruginosa* к целому ряду антибиотиков, поэтому имеет смысл определять чувствительность *in vitro* и выбирать антибиотик лишь из препаратов, представленных в таблице 1. Тестирование чувствительности изолятов синегнойной палочки рекомендуется обязательно проводить в отношении каждого из карбапенемов (имипенем, меропенем и дорипенем), а также в отношении каждого из аминогликозидов (гентамицин, тобрамицин, амикацин) одновременно, учитывая разные механизмы резистентности, аффлектирующие устойчивость к этим антибиотикам.

Минимальный перечень антибактериальных препаратов для исследования антибиотикочувствительности *P.aeruginosa in vitro* должен включать цефтазидим, ципрофлоксацин, гентамицин, амикацин, имипенем, меропенем, дорипенем, так как именно он позволяет выявить наиболее часто встречающиеся фенотипы резистентности возбудителя. Например, среди исследованных нами изолятов синегнойной палочки в 18,1% случаев регистрировался фенотип резистентности, при котором микроорганизм сохранял чувствительность к цефтазидиму при резистентности к фторхинолонам, аминогликозидам и карбапенемам. В этом случае перспективным может быть использование препарата цефоперазона/сульбактама, обладающего также антибактериальной активностью в отношении другого грамотрицательного ферментирующего возбудителя – *Acinetobacter baumannii*.

Таблица 1. Препараты, потенциально активные в отношении синегнойной палочки.

<p><b>Полусинтетические пенициллины с антисинегнойной активностью:</b></p> <p>тикарциллин, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам</p>	<p><b>Фторхинолоны:</b></p> <p>ципрофлоксацин, левофлоксацин</p>
<p><b>Цефалоспорины III-IV поколений с антисинегнойной активностью:</b></p> <p>цефтазидим, цефоперазон, цефепим</p>	<p><b>Аминогликозиды:</b></p> <p>гентамицин тобрамицин амикацин</p>
<p><b>Монобактамы:</b> азтреонам</p>	<p><b>Полимиксины:</b></p> <p>полимиксин В полимиксин Е (колистин)</p>
<p><b>Карбапенемы:</b></p> <p>имипенем, меропенем, дорипенем</p>	<p><b>Фосфомицин</b></p>

## 2. Выбор между моно- или комбинированной терапией.

Вторым важным моментом при назначении терапии пациентам с синегнойной инфекцией является решение о целесообразности применения комбинации антибактериальных препаратов. Преимущество комбинированной терапии заключается в возможном синергизме при использовании нескольких антибиотиков с разным механизмом действия, предотвращении развития резистентности в процессе антибиотикотерапии, а также в возрастании вероятности адекватной эмпирической терапии, если неизвестна антибиотикочувствительность патогена. Недостатками комбинированной терапии являются увеличение и суммация рисков нежелательных лекарственных реакций, повышенный риск суперинфекции полирезистентными штаммами микроорганизмов, а также возрастание общей стоимости лечения. Имеющиеся на сегодня научные данные о клинической эффективности использования комбинации антибиотиков при различных внутрибольничных инфекциях остаются противоречивыми, хотя большинство исследователей отмечает необходимость назначения двух и более антибиотиков в следующих ситуациях:

1) эмпирическая антибиотикотерапия синегнойной инфекции в случае значительной распространенности мульти- и чрезмерно резистентной синегнойной палочки в данном регионе;

- 2) синегнойный сепсис и септический шок;
- 3) тяжелая синегнойная инфекция у пациентов с нейтропенией;
- 4) синегнойная вентилятор-ассоциированная пневмония, эндокардит или менингит [21, 22].

В литературе опубликованы сообщения о синергизме в отношении синегнойной палочки *in vitro* меропенема с левофлоксацином и колистином [23], колистина с имипенемом и дорипенемом [24, 25], колистина с цефтазидимом и рифампицином [26, 27]. С учетом вышеприведенных данных в случае тяжелой синегнойной инфекции наиболее целесообразна комбинация карбапенемов или цефалоспоринов с антисинегнойной активностью: цефтазидима, цефоперазона, цефоперазона/сульбактама (в последнем случае при обязательно доказанной к ним чувствительности *P. aeruginosa in vitro*) с колистином. Не следует использовать комбинации с фторхинолонами и аминогликозидами, учитывая крайне высокую резистентность синегнойной палочки к данным группам препаратов.

### **3. Своевременность назначения, модификации и окончания антибактериальной терапии.**

В настоящее время целый ряд исследований показывают важность своевременной инициации антибактериальной терапии у пациентов в тяжелом, зачастую критическом, состоянии. Согласно данным уже классической работы Kumar, et al. у пациентов с септическим шоком начало терапии в течение 1-ого часа постановки диагноза значительно повышало выживаемость, а задержка с назначением терапии после 6 часов гипотензии у септических пациентов уменьшало выживаемость в среднем на 7,6% ежечасно [28]. Другая работа того же автора продемонстрировала 5-кратное снижение выживаемости у пациентов с септическим шоком в случае задержки с назначением адекватной антимикробной терапии [29]. Поэтому при назначении пациентам с синегнойной инфекцией антибиотикотерапии рекомендуется придерживаться следующих правил. Если пациент имеет признаки нестабильной гемодинамики, симптомы поражения центральной нервной системы, нейтропению или асплению терапия должна быть иницирована в течение 1-ого часа. В случае тяжелой вентилятор-ассоциированной пневмонии, а также подтвержденной инфекции другой локализации у гемодинамически и клинически стабильного пациента антибактериальное лечение должно быть назначено в ближайшие 8 часов. И лишь при отсутствии убедительных клинических и лабораторно-инструментальных данных в пользу явной инфекции у стабильного пациента клиницист располагает 24 часами, в течении которых проводится дообследование и решается вопрос о целесообразности назначения антибиотикотерапии.

С учетом возрастающего значения мультирезистентности нозокомиальных возбудителей в наших стационарах абсолютно оправдана тактика деэскалационной терапии. Деэскалация представляет собой стратегию антимикробной терапии, при которой вначале назначается препарат (препараты) с максимально широким спектром антибактериальной активности для данной клинической ситуации, а в дальнейшем после получения результатов микробиологического исследования происходит смена терапии на антибиотики более узкого спектра действия [30]. Помимо того, что деэскалационная стратегия антибактериальной терапии является экономически выгодной, она ограничивает селективный прессинг и вероятность суперинфицирования другими мультирезистентными микроорганизмами.

В случае синегнойной инфекции крайне важным моментом является соблюдение длительности антибиотикотерапии, так как неадекватная продолжительность лечения может привести к развитию резистентности *in vivo*, неэффективности или клиническому рецидиву инфекции. Рекомендуемая длительность антибиотикотерапии при различных локализациях синегнойной инфекции приведена в таблице 2.

Таблица 2. Длительность антибактериальной терапии синегнойной инфекции в зависимости от локализации процесса.

Инфекции нижних дыхательных путей – 14-21 день	Инфекционный эндокардит – от 6 недель (в зависимости от тяжести поражения)
Инфекции кожи и мягких тканей – 10-14 дней	Инфекции кровотока – от 7-10 дней в случае катетер-ассоциированной бактериемии и удалении контаминированного источника до 14 дней и более у пациентов с нейтропенией (до устранения агранулоцитоза)
Инфекции костей и суставов – до 6 недель	
Инфекции мочевой системы: цистит – 5 дней, пиелонефрит, уросепсис – 14-21 день, паранефральный абсцесс – 28 дней	Инфекции ЦНС – от 3 недель и более (в зависимости от тяжести поражения и нозологической формы)

#### 4. Учет фармакокинетических и фармакодинамических свойств антибактериальных препаратов.

При антибактериальной терапии полирезистентных нозокомиальных инфекций крайне важно учитывать и целенаправленно использовать данные о фармакокинетике и фармакодинамике антибактериальных препаратов. В случае промежуточной устойчивости микроорганизма к антибиотикам максимальные дозировки препарата либо модификация его режима введения позволяют с большой вероятностью достигнуть эрадикации возбудителя и выздоровления пациента. Особенно это значимо для пациентов в критическом состоянии, у которых в результате целого ряда патофизиологических сдвигов (отеки, гипоальбуминемия, низкий гематокрит, повышенная проницаемость сосудистого русла, нарушения функции печени и почек) и проводимой интенсивной терапии (большие объемы инфузионной терапии, полипрагмазия, искусственная вентиляция легких) фармакокинетика препарата и так может значительно отличаться от описываемой в инструкции к лекарственному средству [31-33]. В этом случае для контроля основных фармакокинетических параметров антибиотиков оптимально проводить терапевтический лекарственный мониторинг, однако на сегодняшний день он доступен только в некоторых высокоспециализированных медицинских центрах.

С позиций клинической фармакологии все антибактериальные препараты делятся на 3 группы. К препаратам с время-зависимым эффектом относятся все бета-лактамы, антибиотики и линкозамиды. Прогностически значимый ФК/ФД индекс эффективности терапии данными средствами - время, в течение которого концентрация антибиотика превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для данного возбудителя ( $T > \text{МПК}$ ). К препаратам с концентрационно-зависимым эффектом относятся аминогликозиды. В этом случае предиктором эффективности служит отношение максимальной концентрации антибиотика к минимальной подавляющей концентрации ( $C_{\text{max}}/\text{МПК}$ ). Отдельно выделяют концентрационно-зависимые антибиотики с время-зависимым эффектом – фторхинолоны, гликопептиды, тайгециклин. Предиктором эффективности данной группы препаратов служит отношение площади под фармакокинетической кривой антибиотика к МПК возбудителя ( $\text{ПФК}/\text{МПК}$ ) [33].

Далее мы рассмотрим отдельные группы потенциально активных антипсевдомонадных препаратов с позиций последних исследований особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики.

#### 4.1. Бета-лактамы антибиотики.

Пиперациллин/тазобактам применяется в качестве препарата выбора преимущественно при нозокомиальных инфекциях нижних дыхательных путей, осложненных инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях органов малого таза, кожи и мягких тканей, сепсиса и т.д. Данный препарат обладает антисинегнойной активностью, однако в связи с высокой приобретенной устойчивостью нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* может использоваться лишь после подтверждения к нему чувствительности по данным микробиологического исследования. В исследовании Lodise et al. сравнивались различные режимы введения пиперациллина/тазобактама у пациентов в тяжелом состоянии, при этом среди пациентов с тяжестью состояния по шкале APACHE II > 17 баллов 14-дневная летальность и средняя длительность госпитализации в случае использования пиперациллина/тазобактама по 3,375 г каждые 8 ч в виде продленных инфузий в течение 4 ч была значительно меньше, чем у пациентов, которым назначались интермитирующие введения препарата по 3,375 г каждые 4-6 ч в виде 30-минутных инфузий (12,2% против 31,6%, 21 день против 38 дней, соответственно,  $p < 0,05$ ) [34]. Более высокая эффективность продленных или непрерывных инфузий пиперациллина/тазобактама по сравнению с его прерывистым режимом введения продемонстрированы также в целом ряде других исследований [35-39].

Относительно перспективными препаратами для лечения мультирезистентной

синегнойной инфекции остаются цефалоспорины III поколения с антисинегнойной

активностью – цефтазидим, цефоперазон и цефоперазон/сульбактам, так как часть изолятов *P.aeruginosa*, выделенных в стационарах г. Минска, демонстрировали устойчивость к карбапенемам и были чувствительными только к цефтазидиму и полимиксидам (собственные данные). Это может быть связано с селекцией особого фенотипа резистентности, развивающегося как следствие гиперэкспрессии систем эффлюкса (вероятнее, MexAB-OpM и/или MexXY-OpM) и снижения проницаемости клеточной стенки (потери порина OpD) при нормальном уровне экспрессии хромосомной бета-лактамазы AmpC [40, 41]. Касательно режимов введения данной группы препаратов справедливы те же подходы, что и для других время-зависимых антибиотиков. В частности, в проспективном рандомизированном исследовании Nicolau et al. было показано, что режим дозирования цефтазидима 3 г/сут в виде непрерывной инфузии сопоставим с интермитирующим введением препарата по 2 г каждые 8 ч как по клинической эффективности, так и по микробиологическому ответу [42]. Другое ретроспективное исследование, изучавшее эффективность использования цефтазидима у пациентов с нозокомиальной пневмонией, продемонстрировало большую клиническую эффективность продленных инфузий цефтазидима по сравнению с его традиционными режимами введения [43]. Антипсевдомонадная активность цефоперазона считается сопоставимой с цефтазидимом, хотя данных литературы относительно его клинической эффективности в отношении синегнойных инфекций накоплено меньше. Определенным преимуществом для терапии синегнойной инфекции может обладать цефоперазон/сульбактам, особенно в случае превалирования у циркулирующих изолятов продукции бета-лактамаз, которые ингибируются сульбактамом. Согласно данным исследований *in vitro* цефоперазон/сульбактам в комбинации с другими антибиотиками

демонстрирует синергизм и может быть эффективным даже в отношении резистентных штаммов синегнойной палочки [44, 45].

В свете растущей резистентности синегнойной палочки ко всем антимикробным препаратам важно понимать относительность существующих критериев интерпретации антибиотикочувствительности, о чем ярко демонстрирует пример с цефепимом. Согласно критериям EUCAST и CLSI 2011 года изоляты синегнойной палочки с МПК менее либо равным 8 мг/л являются чувствительными к цефепиму. Причем критерий EUCAST предполагает режим дозирования препарата по 2 г каждые 8 ч, в то время как критерий CLSI более «мягкий» и допускает режимы дозирования цефепима по 1 г каждые 8 ч либо по 2 г каждые 12 ч. Bhat et al. изучали клиническую эффективность терапии цефепимом у пациентов с бактериемиями, вызванными грамотрицательными возбудителями (в том числе и синегнойной палочкой) с разными значениями МПК. 28-дневная летальность в исследовании коррелировала с возрастающим значением МПК и составила 23,3% для микроорганизмов с МПК  $\leq 1$  мг/л, 27,8% с МПК 2 мг/л, 27,3% с МПК 4 мг/л и 56,3% с МПК 8 мг/л несмотря на то, что все значения МПК находились в пределах чувствительного диапазона [46]. В последующем использование фармакокинетического моделирования показало, что только использование режимов дозирования цефепима по 2 г каждые 8 ч в виде продленных 3-х или 4-х часовых инфузий позволяет достигнуть целевого МПК 8 мг/л и тем самым обеспечить эффективность проводимой терапии [47-49].

На сегодня нет сомнений и в целесообразности использования продленных инфузий карбапенемов – подкласса бета-лактамов, сохраняющих наибольшую активность в отношении мультирезистентных изолятов синегнойной палочки. В связи с разными механизмами формирования устойчивости к имипенему и меропенему, а также более высокой антисинегнойной активностью дорипенема по сравнению с меропенемом оптимально тестировать выделенный штамм *P.aeruginosa* к каждому из этих препаратов (единственный механизм резистентности, обеспечивающий высокий уровень нечувствительности абсолютно ко всем карбапенемным антибиотикам – продукция металло-бета-лактамаз).

Данные фармакокинетического моделирования демонстрируют оптимальные достижения целевых концентраций имипенема в случае режима дозирования 1 г каждые 6 часов в виде 2-х часовых инфузий либо при использовании непрерывного введения препарата, особенно для возбудителей с высокими значениями МПК [50-53]. Оптимальная клиническая эффективность при синегнойной инфекции меропенема достигается в случае режимов дозирования по 1-2 г каждые 8 ч в виде 3-х или 8-ми часовых продленных инфузий [53-56]. Tassone et al. для успешного лечения пациента с синегнойным сепсисом, вызванного чрезвычайно резистентным изолятом *P.aeruginosa*, использовали даже более высокие разовые дозы меропенема по 3 г каждые 6 часов в виде продленных 3-х часовых инфузий для достижения  $T > \text{МПК}$  выше 40% между интервалами дозирования [57]. Дорипенем является более стабильным препаратом по сравнению с меропенемом и может использоваться как в режиме продленных инфузий (по 0,5-1,0 г каждые 8 ч, 4-х часовая инфузия), так и в режиме непрерывного введения [53, 56, 58].

Таким образом, существующие сегодня подходы для лечения мультирезистентной синегнойной инфекции предлагают использовать максимальные терапевтические дозы бета-лактамов в режиме продленной или непрерывной инфузии.



#### 4.2. Фторхинолоны.

В настоящее время в стационарах СНГ наблюдается крайне высокий уровень устойчивости синегнойной палочки к фторхинолонам, поэтому в монотерапии данная группа препаратов может использоваться только после подтверждения чувствительности к ним изолятов *P.aeruginosa* *in vitro*. Возможно, это отчасти связано с чрезмерным использованием левофлоксацина, что является фактором риска выделения резистентных к фторхинолонам изолятов синегнойной палочки (при этом данный эффект не наблюдается в отношении ципрофлоксацина) [59, 60]. Ципрофлоксацин обладает более высокой антипсевдомонадной активностью по сравнению с левофлоксацином и другими фторхинолонами, имея наименьшую минимальную подавляющую концентрацию в отношении *P.aeruginosa*, однако использование более «агрессивных» режимов дозирования левофлоксацина позволяет добиться практически равной клинической эффективности при применении двух данных препаратов. С учетом ограниченных данных о клинической эффективности других фторхинолонов, помимо ципрофлоксацина и левофлоксацина, их применение для терапии синегнойной инфекции не показано. Рекомендуемые режимы дозирования с целью терапии синегнойной инфекции для ципрофлоксацина – 400 мг каждые 8 ч, для левофлоксацина – 750 мг каждые 24 ч [61]. Предиктором клинической и микробиологической эффективности терапии фторхинолонами грамотрицательных инфекций служит отношение ПФК/МПК более 87,5 [62, 63].

#### 4.3. Аминогликозиды.

Применение аминогликозидов в виде монотерапии возможно лишь для лечения неосложненной синегнойной инфекции мочевыводящих путей при подтвержденной чувствительности к данной группе препаратов *in vitro* (в связи с высокой частотой приобретенной устойчивости). Учитывая разный субстратный профиль аминогликозид-модифицирующих ферментов, продуцируемых возбудителем, рекомендуется определять чувствительность *P.aeruginosa* к каждому из аминогликозидов одновременно.

Аминогликозиды являются типичным представителем концентрационно-зависимых антибиотиков с длительным постантибиотическим эффектом, поэтому целесообразнее всего проводить расчет их суточной дозы и вводить ее в одно введение, что не только оптимизирует эффективность терапии, но и снижает риск нефротоксичности [64]. Целевые ФК/ФД параметры, позволяющий прогнозировать клиническую и микробиологическую эффективность данной группы препаратов, - отношение Стах/МПК, равное 8-10, или отношение ПФК/МПК, равное 80-100 [65]. Рекомендуемые режимы дозирования аминогликозидов с целью лечения синегнойной инфекции составляют для гентамицина 7 мг/кг каждые 24 ч, тобрамицина 7 мг/кг каждые 24 ч, амикацина 20 мг/кг каждые 24. Следует помнить, что длительность применения аминогликозидов должна быть ограничена 5-6 днями во избежание развития токсических эффектов.

#### 4.4. Полимиксины.

В связи с повсеместным распространением в стационарах различных стран чрезвычайно устойчивых изолятов грамотрицательных бактерий, демонстрирующих нечувствительность ко всем бета-лактамам, фторхинолонам и аминогликозидам, чрезвычайный интерес для клиницистов вновь представляет колистиметат натрия (колистин). В настоящее время к данному антибиотику сохраняется практически 100% чувствительность у целого ряда проблемных патогенов, включая чрезвычайно

устойчивые изоляты синегнойной палочки [66, 67]. Несмотря на длительную историю применения полимиксинов в клинической практике, результаты сравнительно недавно проведенных клинических и экспериментальных исследований требуют учета ряда особенностей и внедрения новых подходов для рационального использования препарата. В частности, на основании исследований фармакокинетики и фармакодинамики колистина изменены рекомендации по режимам его дозирования, в том числе у лиц на заместительной почечной терапии [68-70]. Клиническая эффективность и безопасность колистина при множественно устойчивых грамотрицательных инфекциях у пациентов в критическом состоянии продемонстрирована в целом ряде работ, а проведенное Dalfino et al. исследование показало клиническую эффективность нового режима дозирования колистина у пациентов с мультирезистентными грамотрицательными инфекциями (инфекциями кровотока, вентилятор-ассоциированной пневмонией) в 82,1% случаев, что значительно превышает эффективность препарата при использовании старых режимов дозирования [71-74].

Для колистина, дозируемого в млн МЕ, рекомендуется следующий алгоритм расчета загрузочной и поддерживающей дозы препарата:

**А. Расчет загрузочной дозы (одинакова для всех категорий пациентов, независимо от наличия почечной недостаточности).**

Загрузочная доза (млн МЕ) = масса тела (кг) / 7,5 (максимально 10 млн МЕ).

Загрузочная доза должна вводиться в виде внутривенной инфузии в течение 30-120 мин.

После введения загрузочной дозы препарата последующее введение первой поддерживающей дозы осуществляется через 24 ч. Масса тела - это минимальное значение веса, выбираемое при сравнении реальной или идеальной (в случае наличия ожирения) массы тела пациента.

**В. Расчет суточной поддерживающей дозы.**

а) у пациентов, не находящихся на гемодиализе, поддерживающая доза (млн МЕ) = (КК (мл/мин)/10)+2 в 2-3 введения ежедневно.

Клиренс креатинина (КК) определяется с помощью пробы Реберга (предпочтительный метод у пациентов в критическом состоянии) или рассчитывается по формуле Кокрофта-Голта.

Рекомендуемые интервалы введения разовых доз, на которые делится суточная поддерживающая доза, зависят от клиренса креатинина и составляют при КК < 10 мл/мин – каждые 12 ч, КК = 10 мл/мин и более – каждые 12 или каждые 8 ч.

б) у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, поддерживающая доза (млн МЕ) = 2 млн МЕ в 2 введения ежедневно + 30% поддерживающей дозы в день после проведения очередной сессии гемодиализа

в) у пациентов, находящихся на постоянной заместительной почечной терапии: 12 млн МЕ в 2-3 введения ежедневно

г) при нарушениях функции печени изменения режима дозирования не требуется

Таким образом, в ряде случаев колистин остается единственным активным средством в отношении чрезвычайно устойчивых изолятов синегнойной палочки и должен использоваться в качестве «препарата спасения» в адекватном режиме дозирования, чтобы не только увеличить вероятность клинического эффекта и микробиологической эрадикации патогена, но и снизить риск развития устойчивости микроорганизмов во время проводимой терапии.

Сегодня терапия мультирезистентной синегнойной инфекции представляет огромную проблему уже не только для врачей отделений реанимации и интенсивной терапии, но и для врачей хирургических, урологических, травматологических и даже терапевтических отделений. Только использование всего комплекса подходов к рациональной антибактериальной терапии позволяет помочь нашим тяжело больным пациентам с множественно устойчивыми инфекциями, вызванными *P.aeruginosa*, не допустить дальнейшего роста антибиотикоустойчивости патогена и сохранить активными оставшиеся антипсевдомонадные препараты.

### Список литературы.

1. Barber, M. & Whitehead, J.E.M. Bacteriophage types in penicillin-resistant staphylococcal infection / M. Barber, J.E.M. Whitehead // *British medical journal*. – 1949. – Vol. 2, № 4627. – P. 565–569.
2. Carlet, J. et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics / J. Carlet et al. // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378, № 9788. – P. 369–371.
3. Calfee, D.P. Crisis in hospital-acquired, healthcare-associated infections / D.P. Calfee // *Annual review of medicine*. – 2012. – Vol. 63, – P. 359–371.
4. Talbot, G.H. et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America / G.H. Talbot et al. // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2006. – Vol. 42, № 5. – P. 657–668.
5. Fraimow, H.S. & Tsigrelis, C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens / H.S. Fraimow, C. Tsigrelis // *Critical care clinics*. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 163–205.
6. Deplano, A. et al. Emergence and dissemination of multidrug resistant clones of *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-2 metallo-beta-lactamase in Belgium / A. Deplano et al. // *Euro Surveillace: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. E070118.2.
7. Mena, K.D. & Gerba, C.P. Risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in water / K.D. Mena, C.P. Gerba // *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. – 2009. – Vol. 201, – P. 71–115.
8. Rossolini, G.M. & Mantengoli, E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* / G.M. Rossolini, E. Mantengoli // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 11 suppl 4, – P. 17–32.

9. Blanc, D.S. Francioli, P. & Zanetti, G. Molecular Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in the Intensive Care Units - A Review / D.S. Blanc, P. Francioli, G. Zanetti // *The Open Microbiology Journal*. – 2007. – Vol. 1, – P. 8–11.
10. Boyer, A. et al. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: relationship between antibiotic selective pressure and patients' environment / A. Boyer et al. // *Critical Care* (London, England). – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. R55.
11. Agodi, A. et al. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients / A. Agodi et al. // *Intensive Care Medicine*. – 2007. – Vol. 33, № 7. – P. 1155–1161.
12. Poole, K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max / K. Poole // *Frontiers in Microbiology*. – 2011. – Vol. 2, – P. 65.
13. Hirsch, E.B. & Tam, V.H. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes / E.B. Hirsch, V.H. Tam // *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. – 2010. – Vol. 10, № 4. – P. 441–451.
14. Aloush, V. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact / V. Aloush et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50, № 1. – P. 43–48.
15. Giske, C.G. et al. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli / C.G. Giske et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 813–821.
16. Paterson, D.L. Impact of antibiotic resistance in gram-negative bacilli on empirical and definitive antibiotic therapy / D.L. Paterson // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2008. – Vol. 47 suppl 1, – P. S14–20.
17. Magiorakos, A.-P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A.-P. Magiorakos et al. // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 268–281.
18. Peña, C. et al. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: factors influencing multidrug-resistant acquisition in non-critically ill patients / C. Peña et al. // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*. – 2009. – Vol. 28, № 5. – P. 519–522.
19. Park, Y.S. et al. Acquisition of extensive drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms to carbapenems / Y.S. Park et al. // *The Journal of hospital infection*. – 2011. – Vol. 79, № 1. – P. 54–58.
20. Ohmagari, N. et al. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer / N. Ohmagari et al. // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104, № 1. – P. 205–212.
21. Kumar, A. et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-

- analytic/meta-regression study / A. Kumar et al. // *Critical care medicine*. – 2010. – Vol. 38, № 8. – P. 1651–1664.
22. Traugott, K.A. et al. Monotherapy or combination therapy? The *Pseudomonas aeruginosa* conundrum / K.A. Traugott et al. // *Pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 598–608.
23. Pankuch, G.A. et al. Activity of meropenem with and without ciprofloxacin and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* / G.A. Pankuch et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 333–336.
24. Bergen, P.J. et al. Clinically relevant plasma concentrations of colistin in combination with imipenem enhance pharmacodynamic activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at multiple inocula / P.J. Bergen et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2011. – Vol. 55, № 11. – P. 5134–5142.
25. Bergen, P.J. et al. Synergistic killing of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at multiple inocula by colistin combined with doripenem in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model / P.J. Bergen et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2011. – Vol. 55, № 12. – P. 5685–5695.
26. Giamarellos-Bourboulis, E.J. et al. In vitro interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* / E.J. Giamarellos-Bourboulis et al. // *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. – 2003. – Vol. 15, № 3. – P. 235–238.
27. Gunderson, B.W. et al. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model / B.W. Gunderson et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2003. – Vol. 47, № 3. – P. 905–909.
28. Kumar, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Kumar et al. // *Critical care medicine*. – 2006. – Vol. 34, № 6. – P. 1589–1596.
29. Kumar, A. et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock / A. Kumar et al. // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, № 5. – P. 1237–1248.
30. Masterton, R.G. Antibiotic de-escalation / R.G. Masterton // *Critical care clinics*. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 149–162.
31. Mehrotra, R. De Gaudio, R. & Palazzo, M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness / R. Mehrotra, R. De Gaudio, M. Palazzo // *Intensive care medicine*. – 2004. – Vol. 30, № 12. – P. 2145–2156.
32. Pea, F. & Viale, P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? / F. Pea, P. Viale // *Critical care (London, England)*. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 214.
33. Varghese, J.M. Roberts, J.A. & Lipman, J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock / J.M. Varghese, J.A. Roberts, J. Lipman // *Critical care clinics*. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 19–34.

34. Lodise, T.P., Jr Lomaestro, B. & Drusano, G.L. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy / T.P. Lodise Jr, B. Lomaestro, G.L. Drusano // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2007. – Vol. 44, № 3. – P. 357–363.
35. Kim, A. et al. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion? / A. Kim et al. // *Pharmacotherapy*. – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 1490–1497.
36. Yost, R.J. & Cappelletty, D.M. The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study / R.J. Yost, D.M. Cappelletty // *Pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 31, № 8. – P. 767–775.
37. Shea, K.M. et al. Comparative pharmacodynamics of intermittent and prolonged infusions of piperacillin/tazobactam using Monte Carlo simulations and steady-state pharmacokinetic data from hospitalized patients / K.M. Shea et al. // *The Annals of pharmacotherapy*. – 2009. – Vol. 43, № 11. – P. 1747–1754.
38. Kaufman, S.E. Donnell, R.W. & Hickey, W.S. Rationale and evidence for extended infusion of piperacillin-tazobactam / S.E. Kaufman, R.W. Donnell, W.S. Hickey // *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. – 2011. – Vol. 68, № 16. – P. 1521–1526.
39. Mah, G.T. et al. Evaluating outcomes associated with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a qualitative systematic review / G.T. Mah et al. // *The Annals of pharmacotherapy*. – 2012. – Vol. 46, № 2. – P. 265–275.
40. Masuda, N. et al. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* / N. Masuda et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2000. – Vol. 44, № 12. – P. 3322–3327.
41. Llanes, C. et al. Clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* overproducing MexAB-OprM and MexXY efflux pumps simultaneously / C. Llanes et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2004. – Vol. 48, № 5. – P. 1797–1802.
42. Nicolau, D.P. et al. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia / D.P. Nicolau et al. // *International journal of antimicrobial agents*. – 2001. – Vol. 17, № 6. – P. 497–504.
43. Lorente, L. et al. Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, open-label, historical chart review / L. Lorente et al. // *Clinical therapeutics*. – 2007. – Vol. 29, № 11. – P. 2433–2439.
44. Chandrasekar, P.H. & Sluchak, J.A. In-vitro susceptibility of cefoperazone-susceptible and -resistant gram-negative rods to cefoperazone plus sulbactam, other beta-lactams, aminoglycosides and quinolone / P.H. Chandrasekar, J.A. Sluchak // *Infection*. – 1991. – Vol. 19, № 1. – P. 49–53.
45. Sivagurunathan, N. et al. Synergy of gatifloxacin with cefoperazone and cefoperazone-sulbactam against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* / N. Sivagurunathan et al. // *Journal of medical microbiology*. – 2008. – Vol. 57, № Pt 12. – P. 1514–1517.

46. Bhat, S.V. et al. Failure of current cefepime breakpoints to predict clinical outcomes of bacteremia caused by gram-negative organisms / S.V. Bhat et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 51, № 12. – P. 4390–4395.
47. Nicasio, A.M. et al. Population pharmacokinetics of high-dose, prolonged-infusion cefepime in adult critically ill patients with ventilator-associated pneumonia / A.M. Nicasio et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 53, № 4. – P. 1476–1481.
48. Cheatham, S.C. et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by prolonged infusion in hospitalised patients / S.C. Cheatham et al. // *International journal of antimicrobial agents*. – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 46–50.
49. Crandon, J.L. et al. Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa* / J.L. Crandon et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2010. – Vol. 54, № 3. – P. 1111–1116.
50. Jaruratanasirikul, S. & Sudsai, T. Comparison of the pharmacodynamics of imipenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 2 or 0.5 h infusion / S. Jaruratanasirikul, T. Sudsai // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 63, № 3. – P. 560–563.
51. Sakka, S.G. et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial / S.G. Sakka et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2007. – Vol. 51, № 9. – P. 3304–3310.
52. Lee, L.S. et al. Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and for meropenem evaluated by Monte Carlo simulation / L.S. Lee et al. // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2010. – Vol. 68, № 3. – P. 251–258.
53. Eagye, K.J. Banevicius, M.A. & Nicolau, D.P. *Pseudomonas aeruginosa* is not just in the intensive care unit any more: implications for empirical therapy / K.J. Eagye, M.A. Banevicius, D.P. Nicolau // *Critical care medicine*. – 2012. – Vol. 40, № 4. – P. 1329–1332.
54. Mattoes, H.M. et al. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem / H.M. Mattoes et al. // *Clinical therapeutics*. – 2004. – Vol. 26, № 8. – P. 1187–1198.
55. Roberts, J.A. et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution / J.A. Roberts et al. // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 142–150.
56. Keel, R.A. et al. Pharmacodynamic evaluation of i.v. antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* samples collected from U.S. hospitals / R.A. Keel et al. // *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. – 2011. – Vol. 68, № 17. – P. 1619–1625.
57. Taccone, F.S. et al. Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septic shock / F.S. Taccone et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2012. – Vol. 56, № 4. – P. 2129–2131.

58. Samtani, M.N. et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic-Model-Guided Doripenem Dosing in Critically Ill Patients / M.N. Samtani et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2010. – Vol. 54, № 6. – P. 2360–2364.
59. Kaye, K.S. et al. Differential effects of levofloxacin and ciprofloxacin on the risk for isolation of quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* / K.S. Kaye et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50, № 6. – P. 2192–2196.
60. Lee, Y.-J. et al. Fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing nosocomial infection is correlated with levofloxacin but not ciprofloxacin use / Y.-J. Lee et al. // *International journal of antimicrobial agents*. – 2010. – Vol. 35, № 3. – P. 261–264.
61. Rotschafer, J.C. Ullman, M.A. & Sullivan, C.J. Optimal use of fluoroquinolones in the intensive care unit setting / J.C. Rotschafer, M.A. Ullman, C.J. Sullivan // *Critical care clinics*. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 95–106.
62. Yang, J.C. Tsuji, B.T. & Forrest, A. Optimizing use of quinolones in the critically ill / J.C. Yang, B.T. Tsuji, A. Forrest // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 586–595.
63. Khachman, D. et al. Optimizing ciprofloxacin dosing in intensive care unit patients through the use of population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis and Monte Carlo simulations / D. Khachman et al. // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2011. – Vol. 66, № 8. – P. 1798–1809.
64. Mueller, E.W. & Boucher, B.A. The use of extended-interval aminoglycoside dosing strategies for the treatment of moderate-to-severe infections encountered in critically ill surgical patients / E.W. Mueller, B.A. Boucher // *Surgical infections*. – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 563–570.
65. Pagkalis, S. et al. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides / S. Pagkalis et al. // *Drugs*. – 2011. – Vol. 71, № 17. – P. 2277–2294.
66. Falagas, M.E. & Kasiakou, S.K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections / M.E. Falagas, S.K. Kasiakou // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2005. – Vol. 40, № 9. – P. 1333–1341.
67. Yahav, D. et al. Colistin: new lessons on an old antibiotic / D. Yahav et al. // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 18–29.
68. Plachouras, D. et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria / D. Plachouras et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2009. – Vol. 53, № 8. – P. 3430–3436.
69. Garonzik, S.M. et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients / S.M. Garonzik et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2011. – Vol. 55, № 7. – P. 3284–3294.



70. Couet, W. et al. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting / W. Couet et al. // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 30–39.
71. Cheng, C.-Y. et al. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections / C.-Y. Cheng et al. // *International journal of antimicrobial agents*. – 2010. – Vol. 35, № 3. – P. 297–300.
72. Durakovic, N. et al. Efficacy and safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with hematologic malignancy: a matched pair analysis / N. Durakovic et al. // *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. – 2011. – Vol. 50, № 9. – P. 1009–1013.
73. Michalopoulos, A.S. & Falagas, M.E. Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients / A.S. Michalopoulos, M.E. Falagas // *Annals of intensive care*. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 30.
74. Dalfino, L. et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study / L. Dalfino et al. // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2012. – Vol. 54, № 12. – P. 1720–1726.

16 July 2014