

Пути решения антибиотикорезистентности

М.Н. Селюк, Н.Н. Козачок, О.В. Селюк

Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

В обзоре представлены вопросы лечения инфекционных заболеваний. Освещены проблемы антибиотикорезистентности, описаны основные механизмы их формирования. Внимание сфокусировано на путях преодоления антибиотикорезистентности в современных условиях.

Ключевые слова: антибиотики, бета-лактамазы, резистентность, Сульбактамкс.

Одним из наиболее выдающихся событий прошлого столетия является открытие антибиотиков. Благодаря этому открытию удалось вылечить болезни, которые до той поры считались неизлечимыми. Но чрезвычайно увлекшись уникальными свойствами антибиотиков, люди забыли, что микроорганизмы, как любой живой организм, будут бороться за свое существование, а собственно – с антибактериальными средствами. И потеряв бдительность при назначении антимикробных препаратов (АМП), мы сами начинаем формировать антибиотикорезистентность (АР). Из-за своего непочтенного отношения к таким серьезным лекарственным средствам (ЛС) мы теряем возможности на полную мощь использовать АМП. Небрежное отношение к проблеме АР может привести к тому, что открытие антибиотиков будет иметь лишь историческое значение. Именно из-за этого уже в начале XXI века ученые почти всего мира начали бить в набат.

Трехлетняя работа экспертов ВОЗ, которая началась еще на переломе двух веков, завершилась программой по рациональному применению АМП в медицине и минимизации использования антибиотиков в других отраслях, чтобы дать возможность следующим поколениям эффективно использовать эту уникальную группу препаратов [1].

Среди большого разнообразия ЛС врачу необходимо выбрать именно тот препарат, который будет максимально полезным и, вместе с тем, не нанесет вреда пациенту. Для выбора эффективного АМП необходимо учитывать не только спектр его действия, но и антибиотикорезистентность. Следует также помнить, что действие антибактериальных препаратов имеет свои особенности в разных возрастных группах (дети, подростки, люди преклонного возраста, старики), при наличии сопутствующих заболеваний, особенно при печеночно-почечной недостаточности, сахарном диабете. Именно поэтому выбор препарата всегда сложная задача. Антибактериальные препараты будут эффективными, если микроорганизм чувствителен к этому препарату, а при отсутствии чувствительности лишь нарушается микробный

биоценоз, что, собственно, и приводит к формированию резистентности.

Резистентность к АМП имеет большое социально-экономическое значение. Инфекции, которые возникли на фоне резистентных штаммов, имеют длительное, тяжелое течение и ухудшают прогноз заболевания. К сожалению, в течение последних лет значительно снизилась чувствительность ряда микроорганизмов к АМП.

Одним из механизмов формирования АР – это нерациональное применение АМП. Типичная врачебная ошибка – назначение антибиотиков без учета чувствительности, в неадекватных дозах, и что еще более огорчительно, назначение АМП там, где они и вовсе не показаны.

Это касается прежде всего острых респираторных вирусных инфекций, острого неосложненного бронхита, острого ларингита или вообще такого симптома, как кашель, который часто для некоторых врачей является основанием для назначения антибактериальных средств, хотя на сегодня в литературе достаточно широко освещен вопрос дифференциального диагноза кашля. Надо помнить, что этот симптом присущ и заболеваниям пищеварительной системы, и патологии сердечно-сосудистой системы, и может быть проявлением косвенного действия определенных ЛС.

Но даже когда есть все основания для назначения АМП, необходимо очень ответственно относиться к их назначению.

Типичные ошибки в назначениях АМП при инфекциях нижних дыхательных путей приведены в табл. 1 [6].

По срокам начала антибиотикотерапии: позднее начало антибиотикотерапии – назначения АМП позже чем через 4 ч после верификации диагноза внебольничной пневмонии приводят к увеличению смертности.

По длительной терапии – частая замена АМП в процессе лечения.

Показания для замены АМП: клиническая неэффективность (оценивают через 48–72 ч терапии); развитие серьезных нежелательных реакций, требующих отмены АМП; высокая потенциальная токсичность АМП.

Продолжение антибиотикотерапии при сохранении отдельных рентгенологических и/или лабораторных изменений приводит к их полному исчезновению. Основным критерием отмены антибиотиков является регресс клинических симптомов и нормализация температуры тела на протяжении 3–5 дней. Наличие отдельных лабораторных и/или

Таблица 1

Комментарии к назначению некоторых АМП

Назначение	Комментарий
Гентамицин при внебольничной пневмонии	Аминогликозиды неактивны в отношении пневмококка и атипичных микроорганизмов
Ампициллин внутрь при внебольничной пневмонии	Низкая биодоступность при приеме внутрь
Ко-тримоксазол при внебольничной пневмонии	Высокая степень резистентности <i>S.pneumoniae</i> и <i>H.influenzae</i> , частые аллергические реакции, наличие более безопасных препаратов
Рутинное назначение нистатина	Отсутствие доказательств клинической эффективности нистатина при кандидозах у пациентов без иммунодефицита
Незащищенный цефтриаксон для стартовой антибактериальной терапии	Очень высокая резистентность флоры к незащищенному цефтриаксону за счет распространенности БЛРС [2]

Характеристика ферментов, продуцирующих бета-лактамазы

Ферменты	Характеристика
Стафилококковые бета-лактамазы, плазмидные, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. Чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий широкого спектра, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам
Плазмидные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий расширенного спектра, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколений. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколений. Чувствительны к ингибиторам

рентгенологических изменений не является абсолютным показанием к продолжению применения АМП.

Следующий шаг в формировании антибиотикорезистентности предпринимают сами пациенты, зачастую по своему усмотрению покупая тот или иной АМП. И продолжают принимать антибиотик до тех пор, пока не появляется необходимость в консультации врача. Необходимо достаточно четко разъяснять всем приверженцам такого назначения, что антибиотикорезистентность не миф, а реальность.

Еще один очень важный аспект, который формирует антибиотикорезистентность, – это широкое и порой неоправданное применение АМП в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности. Таким образом, резистентные микроорганизмы передаются от животных к человеку.

Существуют факторы риска развития антибиотикорезистентности:

- пожилой возраст, особенно пациенты домов престарелых;
- дети, посещающие детские дошкольные учреждения и часто болеющие;
- предшествующее использование системных антибиотиков;
- недавняя госпитализация;
- тяжелые соматические заболевания.

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной.

Природная резистентность характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишеней для действия антибиотика или недоступностью мишеней в результате первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной резистентности антибиотика клинически неэффективны. Данный вид резистентности является постоянным видовым признаком микроорганизмов и его легко спрогнозировать.

Под приобретенной резистентностью понимают свойства отдельных штаммов бактерий хранить жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микроорганизмов.

Формирование резистентности в обоих случаях предопределено генетически. Это или приобретенная новая генетическая информация, или изменение уровня экспрессии собственных генов. Уже определено достаточно большое количество механизмов формирования резистентности к АМП [7].

На сегодня известны 4 основных механизма приобретенной устойчивости микроорганизмов к антибиотикам:

- разрушение или инактивация антибиотика;
- изменение мишени действия антибиотика;
- уменьшение проницаемости клеточной стенки, блокада механизмов транспортировки антибиотика внутрь бактериальной клетки либо активное выведение лекарственных средств из микроорганизмов;
- появление нового метаболического пути взамен того, который подавляется антибиотиком [8].

Одним из наиболее важных механизмов резистентности является способность микроорганизмов синтезировать фер-

менты, разрушающие антибиотики. Бета-лактамазы и есть те ферменты, которые способны разрушать бета-лактаманное кольцо антибиотиков. В настоящее время известно более 300 бета-лактамаз. Различные микроорганизмы способны продуцировать специфические бета-лактамазы [9].

К бета-лактаманым антибиотикам относят ЛС, в структуре которых имеется бета-лактаманное кольцо. Это пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Сходство химической структуры предопределяет одинаковый механизм действия всех бета-лактаманов (нарушение синтеза клеточной стенки бактерий), а также перекрестную аллергию к ним у некоторых пациентов. Мишенью действия бета-лактаманых антибиотиков в микробной клетке являются ферменты транс- и карбоксипептидазы, участвующие в синтезе основного компонента наружной мембраны как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, например пептидогликана. С учетом высокой клинической эффективности и низкой токсичности β -лактаманые антибиотики составляют основу антимикробной химиотерапии на современном этапе, занимая ведущее место при лечении большинства инфекций. При этом пенициллины, цефалоспорины и монобактамы чувствительны к бета-лактамазам, вырабатываемым рядом бактерий. Преодоление устойчивости к бета-лактамазам осуществляется двумя путями: синтезом новых химических структур ЛС и использованием комбинаций АМП с ингибиторами бета-лактамаз.

Лидером среди АМП на сегодня являются антибиотики группы цефалоспоринов. Широкое применение препаратов данного класса объясняется наличием у них многих положительных свойств:

- бактерицидный механизм действия;
- широкий спектр антимикробного действия;
- устойчивость к бета-лактамазам стафилококков у препаратов I и II поколений и грамотрицательных бактерий у препаратов III и IV поколений;
- хорошая переносимость и небольшая частота побочных проявлений.

Классификация цефалоспориновых антибиотиков основана на спектре их активности. К сожалению, уже давно известно, что некоторые более ранние АМП цефалоспоринового ряда разрушаются бета-лактамазами. Для борьбы с микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы, в 80-е годы прошлого столетия в практику были внедрены цефалоспорины III поколения, которые на тот момент были устойчивы к их действию.

Благодаря новым свойствам цефалоспорины III поколения стали широко применять в клинической практике. Для лечения различных как нетяжелых, так и тяжелых инфекций, главным образом госпитальных, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, в том числе полирезистентными (пневмония, пиелонефрит, остеомиелит, инфекция брюшной полости и малого таза, раневая и ожоговая инфекция, сепсис), широко использовали именно цефалоспорины III поколения. Бесспорным лидером долгое время считался

цефтриаксон. Цефалоспорины III поколения имеют более высокую активность *in vitro* в отношении грамотрицательных бактерий (семейство Enterobacteriaceae, H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, N. meningitidis) по сравнению с цефалоспорином II поколения. В отличие от более ранних цефалоспоринов препараты III поколения проникают через гематоэнцефалический барьер и в качестве альтернативных средств могут быть использованы для лечения инфекций центральной нервной системы, вызванных грамотрицательными бактериями. Ряд цефалоспоринов активны в отношении синегнойной палочки; по силе действия на P. aeruginosa они располагаются в следующем порядке: цефтазидим >> цефоперазон > цефтриаксон > цефотаксим > цефтизоксим. Все препараты этой группы имеют сходный период полувыведения (1,2–2 ч), за исключением цефтриаксона (около 8 ч), выводятся преимущественно почками.

Известна эффективность некоторых препаратов этой группы (цефтриаксон) у больных с иммунодефицитом, агранулоцитозом, в том числе при монотерапии. Цефтриаксон долгое время являлся препаратом первого ряда в педиатрической практике при лечении угрожающих жизни инфекций у новорожденных, вызванных Streptococcus spp., S. pneumoniae, H. influenzae, Enterobacteriaceae (пневмония, сепсис, менингит), а также в качестве альтернативного средства при инфекциях у взрослых, вызванных пенициллинрезистентными S. pneumoniae и N. gonorrhoeae.

Хотя цефалоспорины III поколения – это мощные антибактериальные препараты, которые применяют для лечения угрожающих жизни инфекций, в последние годы все чаще сообщается о резистентности к этим препаратам, особенно среди представителей Enterobacteriaceae, что связано с продолжающимся распространением бета-лактамаз широкого спектра. Активное применение цефалоспориновых АМП стало предиктором к формированию новых резистентных штаммов микроорганизмов. Уже вскоре как в ряде европейских стран, так и других стран (Аргентина) были выявлены штаммы Klebsiella pneumoniae, продуцирующие новые ферменты, получившие название бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Наиболее типично наличие БЛРС для E. Coli и Klebsiella spp. Кроме этих бактерий БЛРС могут встречаться у нозокомиальных штаммов Proteus spp., Citrobacter spp., Serratia spp. и многих других энтеробактерий, включая нозокомиальные штаммы сальмонелл. В последние годы БЛРС все чаще регистрируются у неферментирующих бактерий – Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp. и др. Всего более чем у 15 видов грамотрицательных бактерий выявлены БЛРС, а в целом описано более 170 разновидностей этих ферментов [3].

Наибольшее клиническое значение среди БЛРС имеют цефотаксимазы СТХ-М типа (Cefotaximase-Munich) – СТХ-М-3, СТХ-М-5, СТХ-М-9, СТХ-М-15 [5].

Это сравнительно новая, но стремительно распространяющаяся группа бета-лактамаз, которая сейчас имеет ключевое значение в придании резистентности бактериям семейства Enterobacteriaceae. СТХ-М-β-лактамазы эффективно гидролизуют многие бета-лактамы – цефотаксим, цефтриаксон, азтреонам, менее активны в отношении цефтазидима.

Процесс эскалации резистентности к бета-лактамам опасен еще и тем, что близкий по строению класс карбапенемов косвенно также может находиться под угрозой.

Учитывая хорошую переносимость бета-лактаманых антибиотиков и достаточно широкий спектр действия, для усиления их эффективности начали использовать комбинацию данной группы ЛС с ингибиторами бета-лактамаз. Но главное свойство – это необратимая связь с бета-лактамазами и подавление их активности. Такие комбинации ЛС называются ингибитор-защищенные антибиотики. Среди различных ингибиторов бета-лактамаз интерес вызывает вещество бета-лактаманной природы – сульбактам.

Добавление ингибитора бета-лактамаз к цефтриаксону позволяет преодолевать устойчивость, вызванную бета-лактамазами расширенного спектра действия группы 2be, цефалоспориноами группы 2e и даже ранее упоминавшимся карбапенемами, не содержащими ионы цинка в активном центре (группа 2f) [4].

Сульбактам является необратимым ингибитором бета-лактамаз. Он обладает собственной антимикробной активностью в отношении некоторых анаэробов и аэробов, предотвращает инактивацию цефтриаксона ферментами бактерий, продуцирующих лактамазы. Как цефтриаксон, так и сульбактам хорошо распределяются по тканям и жидкостям организма. Учитывая то, что сульбактам был относительно недавно одобрен к клиническому применению, он уже широко применяется во многих странах мира, так как сразу же зарекомендовал себя как мощный высокоспецифичный ингибитор БЛРС, которые продуцируют часто встречающиеся грамотрицательные аэробы и анаэробы. Формируя протейновый комплекс с бета-лактамазами, сульбактам необратимо блокирует их, предотвращая возможность реализовывать деструктивную гидролитическую активность.

Сульбактомакс – это оригинальный комбинированный препарат, который представлен компанией «МиЛи Хелскере Лтд». В составе препарата Сульбактомакс содержится комбинация цефтриаксона с сульбактамом в соотношении 2:1.

Цефтриаксон защищен и может оказывать присущее ему бактерицидное действие за счет способности подавлять синтез бактериальной клеточной стенки. Сульбактам в составе Сульбактомакса защищает цефтриаксон и позволяет реализовать весь терапевтический потенциал комбинированного препарата в максимально возможном, полном объеме. Таким образом, Сульбактомакс обладает широким спектром терапевтического действия, включая эффективность в отношении анаэробных и аэробных грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Благодаря сочетанию двух активных веществ Сульбактомакс оказался более эффективным в отношении именно тех штаммов микроорганизмов, которые слабо чувствительны либо резистентны к незащищенному цефтриаксону. Период полувыведения Сульбактомакса составляет около 8 часов. По данным зарубежного исследования фармакокинетики [10], терапевтическая концентрация Сульбактомакса сохраняется на протяжении всех 24 ч. У взрослого человека около 60% препарата выводится с мочой в неизменном виде, а 40% – с желчью. В кишечнике препарат превращается под влиянием микрофлоры в неактивный метаболит. Фармакокинетика Сульбактомакса при патологии печени или почечной недостаточности существенно не меняется, соответственно нет необходимости к изменению терапевтической схемы у таких пациентов. Максимальная концентрация сульбактама в крови отмечается через полчаса после в/м введения, а период полувыведения составляет 1 ч. Большая часть (85%) сульбактама выводится почками. Это свойство Сульбактомакса является обоснованием такого преимущества, как удобная кратность применения 1 раз в сутки, что влечет за собой выгоду высокого комплаенса. А также очень удобным является возможность внутримышечного и внутривенного пути введения Сульбактомакса.

Таким образом, добавление к цефтриаксону сульбактама увеличивает микробиологическую активность комбинации за счет связывания сульбактама с бета-лактамазами у тех микроорганизмов, на которых не действует незащищенный цефтриаксон, и расширяет спектр антибактериальной активности за счет микроорганизмов, вырабатывающих цефалоспориноазы. В первую очередь это актуально для опасных штаммов, которые являются продуцентами БЛРС.

В НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» была произведена сравнительная оценка *in vitro* активности комбинации цефтриаксона/сульбактама с монопрепаратом цефтриаксона в терапии нозокомиальных инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, а также определен потенциальный спектр активности данной комбинации антибактериальных препаратов. Было исследовано 528 штаммов – представителей семейства Enterobacteriaceae, продуцирующих различные виды БЛРС.

В результате проведенного исследования протестированные микроорганизмы оказались чувствительными к цефтриаксону всего лишь в 16,3% случаев, при этом чувствительность к комбинации цефтриаксона и сульбактама составила 82,9%. Получив такие результаты, исследователи сделали вполне закономерный вывод, что **использование незащищенного цефтриаксона, как и других цефалоспоринов, в эмпирической терапии инфекций, вызываемых БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, недопустимо ввиду высокого уровня резистентности к данному препарату [2].**

Комбинация цефтриаксона с сульбактамом (2 : 1) потенциально может иметь клинический эффект, если предполагаемым или доказанным возбудителем нозокомиальной инфекции являются *Proteus spp.*, *Morganella morganii* или *Providencia spp.* Также возможно ожидать положительных результатов при терапии цефтриаксоном/сульбактамом инфекций, вызванных *Pantoea spp.* и *Klebsiella oxytoca* [2].

Благодаря своей высокой антибактериальной активности препарат Сульбактомакс имеет широкие показания. Сульбактомакс показан при лечении:

- инфекций дыхательных путей: острых и хронических бронхитов, кистозного фиброза, пневмоний, абсцесса легких, острых и хронических отитов, синуситов;
- инфекций кожных покровов;
- инфекций мочевыводящих путей (в том числе осложненных): пиелонефритов острых и хронических, простатитов, циститов, уретритов, эндоцервицитов, других заболеваний мочевыделительных путей;
- урогенитальных инфекций: эндометритов, параметритов, сальпингоофорита;
- бактериальной септицемии;
- инфекций суставов и костей: артритов, остеомиелитов;
- инфекций органов брюшной полости: холециститов, перитонитов;
- бактериальных менингитов;
- вторичных инфекций у онкологических больных и у пациентов со сниженным иммунитетом.

Сульбактомакс как оригинальная комбинация может применяться для повышения эффективности стартовой антибактериальной терапии, что позволяет получить, по сути, инновационный, качественно новый уровень терапевтического действия в сравнении с терапевтическим эффектом от применения незащищенного цефтриаксона. Инновационная защита цефтриаксона, кратность введения 1 раз в сутки и два пути введения внутривенно и внутримышечно – все это есть обоснованием выбора в пользу именно препарата Сульбактомакс для стартовой антибактериальной терапии. Тем самым Сульбактомакс позволяет врачу получить быстрый и

надежный контроль над инфекционным процессом, повысить эффективность антибактериальной терапии и улучшить качество оказания медицинской помощи, что в свою очередь позволяет повысить уровень качества жизни пациентов. Сульбактомакс также может быть использован для профилактики инфекционных осложнений в предоперационном и постоперационном периодах (Инструкция к применению препарата). Назначив Сульбактомакс (с учетом показаний) как в амбулаторной практике, так и в стационаре, врач получает гарантированный успех проводимого лечения.

Таким образом, вопрос антибиотикорезистентности очень сложен и чрезвычайно важен. Необходимо иметь полную информацию о наличии резистентности всех классов АМП к основным возбудителям. Мониторинг резистентности должен стать рутинным во всех медицинских заведениях. Необходимо четко контролировать целесообразность назначения АМП, дозирование и длительность проведения антибиотикотерапии. Исходя из принципов рациональной антибактериальной терапии, предотвращения эскалации резистентности, необоснованным является назначение незащищенных цефтриаксонов ввиду зарегистрированного высокого уровня резистентности.

Для этого следует ввести образовательные программы на всех уровнях, чтобы врачи и фармацевты работали согласованно и четко. Проинформированные пациенты не будут требовать у врача ежедневного назначения антибиотиков как универсального лечения всех болезней. Опытные врачи не станут назначать АМП всем пациентам, а лишь тем больным, которым эти препараты крайне необходимы, и обязательно будут назначать препараты, которые доказали свою высокую эффективность и безопасность. А удобный для больного режим дозирования АМП (путь введения препарата, кратность и длительность приема) наряду с хорошей переносимостью препарата является одним из факторов, обеспечивающих комплаенс пациента в отношении выполнения врачебных назначений, а следовательно, и повышающих эффективность лечения.

Всем этим требованиям наиболее оптимально на сегодня отвечает оригинальный комбинированный препарат Сульбактомакс, позволяющий практическому врачу поднимать качественно, на существенно более высокий уровень эффективность стартовой антибактериальной терапии.

Шляхи вирішення антибіотикорезистентності М.М. Селюк, М.М. Козачок, О.В. Селюк

В огляді представлено питання лікування інфекційних захворювань. Висвітлено проблеми антибіотикорезистентності, описані основні механізми їхнього формування. Увагу сфокусовано на шляхах подолання антибіотикорезистентності в сучасних умовах
Ключові слова: антибіотики, бета-лактамази, резистентність, Сульбактомакс.

Ways antibiotic resistance solutions M.N. Selyuk, N.N. Kozachock, O.V. Selyuk

This review presents the issues of treatment of infectious diseases. The problems antibiotic resistance, the basic mechanisms of the mechanisms of their formation. Attention is focused on how to overcome antibiotic resistance under current conditions.

Key words: antibiotics, beta-lactamase resistance, Sulbaktomaks.

Сведения об авторах

Селюк Марьяна Николаевна – Украинская военно-медицинская академия, 03049, г. Киев, ул. Курская, 13А. E-mail: mkurgan59@yandex.ru

Козачок Николай Николаевич – Украинская военно-медицинская академия, 03049, г. Киев, ул. Курская, 13А. E-mail: mkurgan59@yandex.ru

Селюк Ольга Викторовна – Украинская военно-медицинская академия, 03049, г. Киев, ул. Курская, 13А. E-mail: alipulya@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Декларация по борьбе с антимикробной резистентностью принята на Всемирном Дне Резистентности (16 сентября 2000 года, Торонто, Онтарио, Канада) // Антибиотики и антимикробная терапия. Antibiotic.ru
2. Козлов Р.С., Мартинович А.А., Дехнич А.В. Сравнение in vitro эффективности цефтриаксона и цефтриаксона/сульбактама в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов семейства Enterobacteriaceae // Журнал «Внутренняя медицина», 5-6 (11-12) 2008. www.mif-ua.com
3. Страчунский Л.С. β -лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005, Том 7, № 1. – С. 92–96.
4. Эйдельштейн М.В. β -лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2001. – № 3 (3). – С. 223–42.
5. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2005. – 7 (4). – С. 323–336.
6. Юдіна Л.В., Сундучкові С.А. Снежко В.І., Гончар Є.Є. Антибактеріальна терапія позалікарняної пневмонії на догоспітальному етапі: помилки та їх наслідки // Здоров'я України. – № 1–2 (134–135). – 2006. – С. 34–35.
7. Richard B. Roberts, M.D., Barry J. Hartman, M D Антимикробная терапия (Рекомендации, 2008 г.) // Клиническая иммунология. Аллергология. Ифектология.
8. Towner K.J. Mechanisms of acquired resistance // Greenwood D., editor. Antimicrobial chemotherapy. 4th ed. – Oxford, New York: Oxford University Press; 2001. – P. 145-155.
9. Traub WH, Leonhard B. Comparative susceptibility of clinical group A, B, C, F, and G beta-hemolytic streptococcal isolates to 24 antimicrobial drugs. Chemotherapy 1997;43:10–20.
10. Payasi A., Chaudhary M., Gupta A., Dwivedi V.K., Bhatnagar A. Pharmacokinetic study of sulbactam // J. Toxicol. Sci. – 2010 Aug. – 35 (4). – 459–64.
11. Милославский И. Новизна с последствиями. <http://www.izvestia.ru/news/349367>
12. Оригинальные, инновационные, дженериковые препараты – в чем различия? /Василенко И.А., Грамматикова Н.Э., Сладкова Т.В., Долгова Г.В. //Фармацевтическая промышленность. – 2011. – № 2. – С. 83–85.
13. C. Kopp. What is a truly innovative drug? Canadian Family Physician v.48:2002.

Статья поступила в редакцию 17.04.2013