

Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и эффекты комбинаций антибиотиков *in vitro*

Белорусский государственный медицинский университет

Исследована резистентность 150 клинических штаммов *P. aeruginosa* к антибиотикам и их комбинациям *in vitro*. Штаммы *P. aeruginosa* характеризуются высокой частотой резистентности к антисинегнойным антибиотикам: к цефтазидиму-17,3%, к амикацину и карбенициллину-51,3%, к ципрофлоксацину-78,7%. Антисинегнойные антибиотики в порядке убывания активности: цефтазидим > меропенем > карбенициллин > цефепим > амикацин > ципрофлоксацин > цефотаксим > имипенем > доксициклин > хлорамфеникол. Более активные комбинации антибиотиков в отношении *P. aeruginosa*: цефтазидим+амикацин и цефотаксим+амикацин. Ключевые слова: антибиотикорезистентность, эффекты комбинаций антибиотиков.

Pseudomonas aeruginosa обладает природной чувствительностью к β -лактамам антибиотикам (цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему), аминогликозидам и фторхинолонам, которые обычно являются эффективными при терапии синегнойной инфекции. Кроме того, еще более эффективны для этих целей комбинации β -лактамов антибиотиков и аминогликозидов [4, 5].

Однако в последние десятилетия в связи с широким применением антимикробных препаратов штаммы бактерий обладают приобретенной резистентностью ко многим антибиотикам. Клинические штаммы бактерий, характеризующиеся полирезистентностью к антибиотикам, являются основными возбудителями внутрибольничных инфекций (ВБИ). Синегнойная палочка (*P. aeruginosa*)-один из основных возбудителей ВБИ в хирургических стационарах, отделениях интенсивной терапии, является этиологическим фактором инфекций ран, мочевыделительной и респираторной систем, сепсиса, особенно у иммунокомпромитированных пациентов. Возбудителями этих инфекций нередко являются полирезистентные к антибиотикам штаммы, устойчивые не только к отдельным препаратам, но и к широко применяемым их комбинациям. Выбор антибиотиков для терапии синегнойной инфекции ограничен небольшим кругом доступных и эффективных препаратов [1, 2].

Развитие множественной лекарственной устойчивости клинических штаммов *P. aeruginosa* связано с продукцией β -лактамаз, гиперпродукцией цефалоспоринызы AmpC или неферментных механизмов устойчивости, таких как активное выведение антибиотика (эффлюкс), опосредованное такими системами эффлюкса как MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN и MexXY-OprM, которые обуславливают приобретенную резистентность как

последствие гиперэкспрессии генов эффлюкса, вызванной мутационными процессами [4].

Результаты многолетнего микробиологического мониторинга антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* свидетельствуют о росте частоты и расширении спектра устойчивости, что вероятно будет происходить и в будущем [1]. Очевидно, что с ростом резистентности бактерий к антибиотикам будет снижаться эффективность стандартных режимов их дозирования. Это стимулирует разработку новых схем терапии и новых антимикробных препаратов.

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффекта действия ряда антибиотиков и их комбинаций в отношении клинических штаммов *P. aeruginosa in vitro*.

Материал и методы

Исследовано 150 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из клинического материала (образцы отделяемого ран, мокроты, мочи, крови и др.), взятого у больных, находившихся на стационарном лечении, с клинически и лабораторно подтвержденной синегнойной инфекцией, развившейся в разных стационарах Республики Беларусь.

Идентификацию бактерий проводили с помощью морфологического, культурального и биохимического (API 20NE, bioMerieux, Франция) методов. Определение чувствительности *P. aeruginosa* осуществляли методом двукратных серийных разведений субстанций антибиотиков или препаратов с известной активностью в агаре Мюллера-Хинтон. Определяли значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) карбенициллина (КАР), цефотаксима (ЦТМ), цефтазидима (ЦЗМ), цефепима (ЦПМ), имипенема (ИМП), меропенема (МЕР), амикацина (АКЦ), доксициклина (ДОК), хлорамфеникола (ХЛФ), цiproфлорксацина (ЦИП), а также комбинаций из двух препаратов: карбенициллин/амикацин, карбенициллин/ciproфлорксацин, цефотаксим/амикацин, цефотаксим/ciproфлорксацин, цефтазидим/амикацин, цефтазидим/ciproфлорксацин, ciproфлорксацин/амикацин, ciproфлорксацин/доксициклин и хлорамфеникол/доксициклин в соотношении 1:1. Выбор комбинаций осуществляли в соответствии с правилами рациональной комбинированной антимикробной химиотерапии [2]. Оптимальными сочетаниями антибиотиков являются препараты с разными механизмами, но со сходным типом действия (бактерицидный или бактериостатический).

Определение чувствительности и интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями CLSI, США. Для тестирования использовали бактериальную суспензию, соответствовавшую стандарту мутности 0,5 McFarland. Инкубацию проводили при 35°C в течение 16-20 ч. Внутренний контроль качества проводили параллельным тестированием контрольного штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853.

При исследовании антимикробного действия комбинаций антибиотиков определяли значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК)

активно действующих веществ отдельных препаратов и их смеси 1:1. При сочетанном (комбинированном) применении антибиотиков выделяют несколько типов действия: синергидный, когда действие комбинации превышает эффекты простой суммы эффектов отдельных препаратов, аддитивный (сложение эффектов), индифферентный (нейтральный) и антагонистический, когда эффект комбинации ниже эффектов отдельных препаратов. Тип комбинированного действия двух антибиотиков (при соотношении 1:1, мкг) считали:

синергидным, если: $МИК_k < \min МИК_m$;

аддитивным, если: $МИК_k = \min МИК_m$;

индифферентным, если: $МИК_k = 2 \min МИК_m$;

антагонистическим, если: $МИК_k > 2 \min МИК_m$;

где: $МИК_k$ – МИК комбинации антибиотиков; $\min МИК_m$ – минимальное значение МИК монопрепарата из комбинации.

При характеристике чувствительности к антибиотикам микроорганизмов использовали общепринятые показатели – «чувствительные-S», «умеренно резистентные-I» и «резистентные-R». При характеристике чувствительности бактерий к комбинации антибиотиков использовали критерии препарата из комбинации с более низкими значениями пограничных концентраций.

Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использовали термин «нечувствительные» штаммы, объединяющий умеренно резистентные и резистентные микроорганизмы [3].

Статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel (7.0 для Windows XP) и Statistica 5.5.

Результаты и обсуждение

Результаты определения чувствительности к антибиотикам исследованных штаммов *P. aeruginosa* обобщены в таблице 1.

Таблица 1

Активность антибиотиков и их комбинаций в отношении клинических штаммов *P. aeruginosa* (n=150), выделенных в стационарах Республики Беларусь

| Антибиотики и их комбинации (1:1) | МИК _{min} , мг/л | МИК _{max} , мг/л | МИК ₅₀ , мг/л | МИК ₉₀ , мг/л | Нечувствительные штаммы, % |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Карбенициллин | 1.0 | 512 | 256 | 512 | 60.0 |
| Цефотаксим | 0.25 | 128 | 64 | 128 | 91.4 |
| Цефтазидим | 1 | 128 | 4 | 64 | 28.0 |
| Цефепим | 2.0 | 128 | 16 | 64 | 62.0 |
| Имипенем | 1.0 | 128 | 16 | 32 | 94.0 |
| Меропенем | 0.5 | 32 | 8 | 16 | 57.3 |
| Амикацин | 1.0 | 128 | 64 | 128 | 70.0 |
| Доксициклин | 0.125 | 128 | 32 | 128 | 98.7 |
| Хлорамфеникол | 0.5 | 128 | 128 | 128 | 98.7 |
| Ципрофлоксацин | 0.063 | 128 | 32 | 128 | 78.7 |
| Карбенициллин/Амикацин | 0.5 | 128 | 64 | 128 | 62.0 |
| Карбенициллин/Ципрофлоксацин | 0.063 | 128 | 32 | 128 | 80.7 |
| Цефотаксим/Амикацин | 1.0 | 128 | 32 | 128 | 49.4 |
| Цефотаксим/Ципрофлоксацин | 0.125 | 128 | 64 | 128 | 80.7 |
| Цефтазидим/Амикацин | 0.5 | 128 | 8 | 64 | 22.0 |
| Цефтазидим/Ципрофлоксацин | 0.25 | 128 | 8 | 128 | 53.4 |
| Ципрофлоксацин/Амикацин | 0.125 | 128 | 32 | 128 | 79.3 |
| Ципрофлоксацин/Доксициклин | 0.25 | 128 | 32 | 64 | 70.0 |
| Хлорамфеникол/Доксициклин | 0.5 | 128 | 128 | 128 | 94.7 |

Наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* обладали β -лактамы препараты: цефтазидим, меропенем, карбенициллин, цефепим. Наиболее активными комбинациями антибиотиков явились цефтазидим/амикацин, цефотаксим/амикацин, цефтазидим/ципрофлоксацин и карбенициллин/амикацин.

Из семейства пенициллинов антисинегной активностью обладают карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллин (азлоцилин, мезлоциллин, пиперациллин). Большинство этих препаратов являются высокоактивными против *P. aeruginosa*, но редко используются в Республике Беларусь. Карбенициллин проявил умеренную активность в отношении синегнойной палочки (60% нечувствительных штаммов). Необходимо отметить, что для лечения синегнойной инфекции этот препарат следует использовать в дозах до 40 г/сут [2].

Наименьшая частота резистентности выявлена к цефтазидиму: нечувствительными были 42 штамма (28,0 %) *P. aeruginosa*, в том числе 16 (10,7 %) с промежуточным уровнем устойчивости. Вторым по активности цефалоспорином явился цефепим (IV поколение). Нечувствительными к нему были 96 (62,0 %) штаммов, из которых резистентными являлись 44 (29,3 %), умеренно резистентными-52 (34,7 %). Цефотаксим оказался наименее активным в отношении возбудителя синегнойной палочки, которая, по мнению ряда авторов [3], обладает к этому антибиотику природной устойчивостью. Вместе с тем, имеются исследования *in vitro* и клинические наблюдения эффективного его применения в отношении псевдомонад.

Из группы карбапенемов максимальную активность продемонстрировал меропенем, устойчивыми к которому были 63 штамма (42,0 %), умеренно-устойчивыми – 23 (15,3 %). К имипенему нечувствительными оказались 94 % исследованных штаммов синегнойной палочки, в том числе 22,7% штаммов с промежуточной чувствительностью. Этот антибиотик не должен являться препаратом выбора для эмпирической терапии синегнойной инфекции.

Наиболее активным и широко применяемым при синегнойной инфекции аминогликозидом считается амикацин. Нечувствительными к нему были 105 (70,0 %) штаммов *P. aeruginosa*. Из них 28 (18,7%) обладали промежуточным уровнем резистентности, а 77 (51,3%) были резистентными. Базовый фторхинолон с антисинегнойной активностью – цiproфлоксацин проявил умеренную активность в отношении исследованных штаммов. Резистентными к нему были 118 (78,7%) штаммов *P. aeruginosa*. Хлорамфеникол (левомицетин) и доксициклин не имеют практического значения для терапии синегнойной инфекции. Нечувствительными к этим антибиотикам были 98,7% исследованных штаммов.

Используя комбинированную антибиотикотерапию (сочетания антибиотиков), преследуют либо усиление антимикробного эффекта, либо возможность снижения доз антибиотиков. Из исследованных сочетаний антибиотиков высокую антимикробную активность проявили цефтазидим/амикацин, цефотаксим/амикацин, цефтазидим/ципрофлоксацин и карбенициллин/амикацин, удельный вес нечувствительных штаммов к которым составил 22,0; 49,4; 53,4 и 62,0% соответственно.

Данные об ассоциированной резистентности штаммов *P. aeruginosa* представлены в таблице 2.

Таблица 2

Перекрестная резистентность клинических штаммов *P. aeruginosa*

| Антибиотики | Число резистентных штаммов | Удельный вес резистентных штаммов, % | | | | | | | | |
|----------------|----------------------------|--------------------------------------|---------|---------------|-----------|----------|----------|----------------|-------------|---------------|
| | | Цефтазидим | Цефепим | Карбенициллин | Меропенем | Амикацин | Имипенем | Цiproфлоксацин | Доксициклин | Хлорамфеникол |
| Цефтазидим | 26 | | 69,2 | 57,7 | 50,0 | 53,9 | 69,2 | 73,1 | 80,8 | 84,6 |
| Цефепим | 44 | 40,9 | | 50,0 | 43,2 | 61,4 | 70,5 | 79,6 | 84,1 | 97,7 |
| Карбенициллин | 61 | 26,2 | 36,1 | | 65,6 | 68,9 | 86,9 | 93,4 | 96,7 | 95,1 |
| Меропенем | 63 | 22,2 | 30,2 | 63,5 | | 54,0 | 100,0 | 88,9 | 92,1 | 100,0 |
| Амикацин | 77 | 18,2 | 35,1 | 54,6 | 44,2 | | 74,1 | 94,8 | 93,5 | 97,4 |
| Имипенем | 107 | 17,8 | 29,0 | 49,5 | 58,9 | 53,3 | | 85,1 | 90,7 | 98,1 |
| Цiproфлоксацин | 118 | 17,0 | 29,7 | 48,3 | 47,5 | 61,9 | 77,1 | | 94,1 | 97,5 |
| Доксициклин | 133 | 16,5 | 27,8 | 44,4 | 43,6 | 54,1 | 72,9 | 83,5 | | 98,5 |
| Хлорамфеникол | 144 | 16,0 | 29,9 | 40,3 | 43,8 | 52,1 | 72,9 | 79,9 | 91,0 | |

Большинство или все меропенеморезистентные штаммы *P. aeruginosa* были резистентны к имипенему, цiproфлоксацину, доксициклину, хлорамфениколу и карбенициллину. Вместе с тем, только около 44% амикацино-, доксициклино-и хлорамфениколоустойчивых, 47,5% цiproфлоксацино-и 58,9% имипенемостойчивых штаммов были резистентны к меропенему. Резистентные к цефтазидиму *P. aeruginosa* были наиболее чувствительны к меропенему (50 %) и амикацину (53,9%). В отношении цiproфлоксацинорезистентных штаммов наибольшей активностью обладали цефтазидим, к которому были устойчивыми 17,0% изолятов и цефепим (29,7%). Большинство штаммов устойчивых к карбенициллину были чувствительны к цефалоспорином, но резистентны к антибиотикам других групп.

Данные о наиболее частых фенотипах множественной устойчивости нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* представлены в таблице 3.

Таблица 3

Наиболее частые фенотипы множественной устойчивости штаммов *P. aeruginosa* (n=150)

| Антибиотики | Абс. число штаммов, (%) |
|---|-------------------------|
| ХФЛ | 143 (95,3) |
| ХФЛ, ДОК | 130 (86,7) |
| ХФЛ, ДОК, ЦИП | 108 (72,0) |
| ХФЛ, ДОК, ЦИП, ИМП | 83 (55,3) |
| ХФЛ, ДОК, ЦИП, ИМП, АКЦ | 48 (32,0) |
| ХФЛ, ДОК, ЦИП, ИМП, АКЦ, МЕР | 30 (20,0) |
| ХФЛ, ДОК, ЦИП, ИМП, АКЦ, МЕР, КАР | 24 (16,0) |
| ХФЛ, ДОК, ЦИП, ИМП, АКЦ, МЕР, КАР, ЦЛМ | 5 (3,3) |
| ХФЛ, ДОК, ЦИП, ИМП, АКЦ, МЕР, КАР, ЦЛМ, ЦЗМ | 1 (0,7) |

Наиболее частыми фенотипами устойчивости были: хлорамфеникол, доксициклин (86,7%), хлорамфеникол, доксициклин, цiproфлоксацин (72,0%), хлорамфеникол, доксициклин, цiproфлоксацин, имипенем (55,3 %). Реже *P. aeruginosa* была одновременно устойчива к хлорамфениколу, доксициклину, цiproфлоксацину, имипенему и амикацину (32,0%). Ассоциированная резистентность к 6 антибиотикам-хлорамфениколу, доксициклину, цiproфлоксацину, имипенему, амикацину и меропенему – была выявлена у 20 % изолятов. Резистентным ко всем исследованным антибиотикам оказался 1 штамм (0,7%), чувствительных ко всем антибиотикам штаммов *P. aeruginosa* не было обнаружено.

Типы действия разных комбинаций антибиотиков в отношении разных штаммов *P. aeruginosa* оказались неодинаковыми (рис.1).

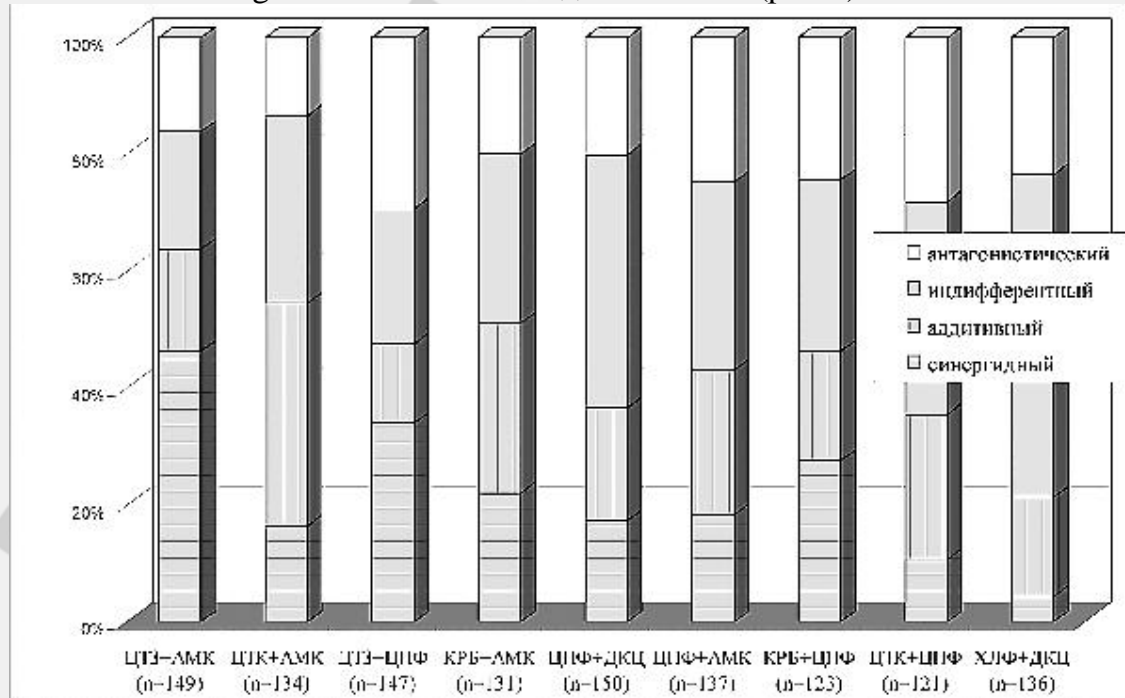


Рис. 1. Тип действия комбинаций антибиотиков на штаммы *P. aeruginosa*.

Максимальный удельный вес штаммов с синергидным действием на них комбинации антибиотиков выявлен при сочетании цефтазидима/амикацина, несколько меньший при сочетании цефтазидима/ципрофлоксацина и карбенициллина/ципрофлоксацина. Если синергидный и аддитивный типы взаимодействия антибиотиков в комбинации назвать «положительным эффектом», то он в большей степени характерен для цефтазидима/амикацина, цефотаксима/амикацина, карбенициллина/амикацина, цефтазидима/ципрофлоксацина и карбенициллина/ципрофлоксацина. Незначительным положительным эффектом характеризовались комбинации хлорамфеникол/доксциклин и цiproфлоксацин/доксциклин.

При комбинировании антибиотиков *in vitro* (табл.4) достоверно увеличился удельный вес чувствительных штаммов к цефтазидиму/амикацину и цефотаксиму/амикацину по сравнению с отдельными препаратами, входящими в эти комбинации. При других сочетаниях антибиотиков удельный вес чувствительных к комбинации штаммов, как правило, ниже соответствующего показателя одного (более активного) и выше второго препарата из комбинации. Вместе с тем, следует отметить, что в комбинациях антибиотики находились в соотношении 1:1, т.е. в ряде случаев возможно увеличение дозы хотя бы одного из членов комбинации в пределах допустимой токсичности.

Таблица 4

Удельный вес штаммов *P. aeruginosa* чувствительных и резистентных к антибиотикам и их комбинациям. Удельный вес штаммов с разным типом действия на них комбинаций антибиотиков

| Антибиотики | Отдельные антибиотики | | Комбинация из 2 антибиотиков (1:1) | | | |
|----------------|-----------------------|------|------------------------------------|-------|-----------------------------|----------------------|
| | S, % | R, % | S, % | R, % | Синергидный + аддитивный, % | Антагонистический, % |
| Цефтазидим | 72,0 | 17,3 | 88,0* | 10,7 | 63,8 | 16,1 |
| Амикацин | 30,0 | 51,3 | | | | |
| Цефотаксим | 8,6 | 80,7 | 50,6* | 16,7* | 54,5 | 13,4 |
| Амикацин | 30,0 | 51,3 | | | | |
| Цефтазидим | 72,0 | 17,3 | 46,6 | 52,7 | 47,6 | 29,3 |
| Цiproфлоксацин | 21,3 | 78,7 | | | | |
| Карбенициллин | 40,0 | 40,7 | 38,0 | 24,7 | 51,1 | 19,9 |
| Амикацин | 30,0 | 51,3 | | | | |
| Цiproфлоксацин | 21,3 | 78,7 | 30,0 | 68,7 | 36,6 | 20,0 |
| Доксциклин | 1,3 | 88,7 | | | | |
| Цiproфлоксацин | 21,3 | 78,7 | 20,7 | 79,3 | 43,1 | 24,8 |
| Амикацин | 30,0 | 51,3 | | | | |
| Карбенициллин | 40,0 | 40,7 | 19,3 | 80,7 | 46,3 | 24,4 |
| Цiproфлоксацин | 21,3 | 78,7 | | | | |
| Цефотаксим | 8,6 | 80,7 | 19,3 | 80,7 | 35,5 | 28,1 |
| Цiproфлоксацин | 21,3 | 78,7 | | | | |
| Хлорамфеникол | 1,3 | 96,0 | 5,3 | 90,0 | 21,3 | 23,5 |
| Доксциклин | 1,3 | 88,7 | | | | |

Примечание. *-различия соответствующих показателей отдельных АБП и их комбинаций достоверны ($p < 0,01$).

Для практического использования полученные результаты сочетанного действия антибиотиков представлены в табл. 5.

Таблица 5

Рациональные сочетания антибиотиков (1:1) in vitro против *P. aeruginosa* (% чувствительных/ умеренно устойчивых штаммов)

| Антибиотик | Пенициллины (Карбенициллин) | Цефалоспорины (Цефотаксим) | Цефалоспорины (Цефтазидим) | Тетрациклины (Доксициклин) | Хлорамфеникол | Аминогликозиды (Амикацин) | Фторхинолоны (Ципрофлоксацин) |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|------------------------------|----------------------------------|
| Пенициллины (Карбенициллин) | | * | * | ** | ** | 38,0/ 37,3 | 19,3/ 0 |
| Цефалоспорины (Цефотаксим) | + | | * | ** | ** | 50,7/ 32,7 | 19,3/ 0 |
| Цефалоспорины (Цефтазидим) | + | * | | ** | ** | 88,0/ 1,3 | 46,7/ 0,7 |
| Тетрациклины (Доксициклин) | ** | ** | ** | | 5,3/ 4,7 | ** | 30,0/ 1,3 |
| Хлорамфеникол | ** | ** | ** | 5,3/ 4,7 | | ** | ** |
| Аминогликозиды (Амикацин) | 38,0/ 37,3 | 50,7/ 32,7 | 88,0/ 1,3 | ** | ** | | 20,7/ 0 |
| Фторхинолоны (Ципрофлоксацин) | 19,3/ 0 | 19,3/ 0 | 46,7/ 0,7 | 30,0/ 1,3 | ** | 20,7/ 0 | |

Примечания. *-антибиотики с одинаковым механизмом действия комбинировать нецелесообразно; **-комбинирование антибиотиков с бактерицидным и бактериостатическим действием нерационально;- достоверное ($p < 0,01$). увеличение чувствительности штаммов при сочетании антибиотиков (с синергидным и аддитивным взаимодействием) по сравнению с отдельными препаратами;-умеренное (недостоверное) увеличение чувствительности штаммов при сочетании антибиотиков по сравнению с отдельными препаратами;-отсутствие преимуществ сочетания перед отдельными антибиотиками.

Т.о. существующая в настоящее время высокая частота и уровни резистентности к антибиотикам клинических штаммов *P. aeruginosa* в Беларуси является серьезной эпидемиологической и терапевтической проблемой, которая требует разработки новых схем терапии и новых антимикробных препаратов.

Для выбора эффективных схем комбинированной антибиотикотерапии инфекций, вызванных множественно-устойчивыми штаммами бактерий целесообразно определение чувствительности, как к отдельным препаратам, так и к их комбинациям.

Выводы

1. Клинические штаммы *P. aeruginosa* характеризуются значительной частотой резистентности к антисинегнойным антибиотикам: к цефтазидиму – 17,3%, к амикацину и карбенициллину-51,3%, к ципрофлоксацину – 78,7%.

2. Наиболее частыми фенотипами множественной устойчивости *P. aeruginosa* являются: хлорамфеникол, доксициклин (86,7%), хлорамфеникол,

доксциклин, ципрофлоксацин (72,0%), хлорамфеникол, доксициклин, ципрофлоксацин, имипенем (55,3 %).

3. Активные в отношении синегнойной палочки препараты в порядке убывания активности распределяются следующим образом: цефтазидим > меропенем > карбенициллин > цефепим > амикацин > ципрофлоксацин > цефотаксим > имипенем > доксициклин > хлорамфеникол.

4. Комбинациями антибиотиков, в которых чаще проявляются синергидный и аддитивный эффекты в отношении *P. aeruginosa*, явились цефтазидим+амикацин и цефотаксим+амикацин.

Литература

1. Горбунов, В.А. Многоцентровое исследование антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в Республике Беларусь / В.А. Горбунов, Л.П. Титов, Т.С. Ермакова // Здоровоохранение. – 2007. – №1. – С. 28-31.

2. Ребенок, Ж.А. Рациональная антибиотикотерапия: Инструкция по применению / Ж.А. Ребенок; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. университет 24.03.2003 г. Рег. № 79 – 0602. – Минск, 2003. – 24 с.

3. Страчунский, Л.С. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России / Л.С. Страчунский [и др.] // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2003. – Т.5, № 1. – С. 35-46.

4. Шагинян, И. А. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности / И.А. Шагинян, М.Ю. Чернуха // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2005. – Т.7, № 3. – С. 271 – 285.

5. Oie, S. In vitro effects of combinations of antipseudomonal agents against seven strains of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* / S. Oie [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2003. – V. 52, № 6. – P. 911-914.