

УДК 615.281.035:616-08-039.35

## Формуляр антимикробных средств для отделений реанимации и интенсивной терапии

В.А. Руднов

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Важность внедрения в клиническую практику рационально ограниченного списка антибиотиков связана с необоснованно высокой частотой их назначения в отделениях интенсивной терапии, особенностями экологии в этих подразделениях и высокой затратностью терапии. Основой построения формуляра являются нозологическая структура пациентов отделения, микробный пейзаж возбудителей инфекций, характер и уровень резистентности их к антибиотикам, результаты доказательных исследований по сравнительной оценке эффективности антимикробных препаратов, фармакоэкономический анализ, а также реальные возможности бюджета, фондов *обязательного медицинского страхования* (ОМС) и самих пациентов.

Предложена следующая группировка антимикробных средств для создания формулярного списка: препараты для профилактики инфекционных осложнений со стороны респираторного тракта при искусственной вентиляции легких, антибиотики для терапии внебольничных инфекций, антибиотики для терапии госпитальных инфекций, возникших в профильных отделениях и в период нахождения в отделении интенсивной терапии. С учетом перечисленных факторов формуляр отделений интенсивной терапии должен включать следующие антимикробные препараты: пенициллин, оксациллин, амоксициллин/клавуланат, цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим, имипенем, ципрофлоксацин, гентамицин, амикацин, эритромицин, ванкомицин, амфотерицин.

**Ключевые слова:** антибиотики, реанимация и интенсивная терапия, формуляр.

Контактный адрес:

Руднов Владимир Александрович, профессор,  
д-р мед. наук  
620000, Екатеринбург, ул. 8 Марта, 78,  
БГКБ скорой медицинской помощи  
Факс: (3432) 22-7270

### Введение

Важность подготовки и внедрения в клиническую практику рационального ограниченного списка *антимикробных средств* (АС) для *отделений реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) обусловлена по крайней мере тремя обстоятельствами.

Во-первых, организация ОРИТ в крупных многопрофильных больницах существенным образом изменила (и продолжает менять) экологию *лечебно-профилактических учреждений* (ЛПУ). Улучшение результатов лечения и увеличение продолжительности жизни при ряде критических состояний за счет использования новых, в том числе инвазивных технологий, сопровождались ростом частоты нозокомиальных инфекций и резистентности отдельных патогенов к антибиотикам, появлением новых, клинически значимых возбудителей [15, 22]. В этих условиях стал реальностью перенос микроорганизмов вместе с больным из ОРИТ в профильные отделения.

Во-вторых, она обусловлена необоснованно высокой частотой назначения антибиотиков в период интенсивной терапии: свыше 90% пациентов ОРИТ России и 70% – в странах Западной Европы [4].

В-третьих, высокой стоимостью лечения в ОРИТ, особенно пациентов с сепсисом.

### Особенности организации отделений реанимации и интенсивной терапии в России

Принимая во внимание сложность выбора оптимальных АС для ОРИТ, мы бы хотели изложить общую методику построения лекарственного списка, которая могла бы быть использована в работе формулярных комитетов ЛПУ.

Приступая к разработке формуляра, следует учитывать, что в зависимости от выполняемых задач все ОРИТ в России могут быть подразделены

на *поливалентные* и *специализированные* (кардиологические, токсикологические, инфекционные и др.). Наряду с этим необходимо также представлять, что структура патологии больных поливалентных отделений ОРИТ и особенности организации их работы существенно отличаются от таковых в европейских странах.

Так, при сопоставлении показателей работы ОРИТ в Екатеринбурге в 1998 г. со среднеевропейскими данными, изложенными в докладе президента Европейской ассоциации интенсивной терапии L. Thijs (1996, Глазго), мы обнаружили преобладание в наших отделениях числа больных хирургического профиля (до 70%), меньший удельный вес больных, находящихся на ИВЛ (11% против 15 – 55%) и значительно меньший процент пациентов с тяжелым сепсисом в соответствии с критериями R. Bone (7% против 20 – 35%), более короткий койко-день (3 против 4 – 10). Мы полагаем, что некоторые показатели работы ОРИТ ЛПУ Екатеринбурга могут быть экстраполированы на широкий круг лечебных учреждений России.

Таким образом, эти показатели косвенно свидетельствуют о более высокой тяжести состояния больных в ОРИТ ЛПУ западноевропейских стран. Очевидно, что мы не должны прямо переносить существующие в других странах формуляры АС.

### **Методика построения формуляра антимикробных средств для ОРИТ**

С нашей точки зрения, основой для построения формуляра являются:

- структура пациентов ОРИТ;
- микробный пейзаж возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций;
- уровень резистентности возбудителей к антибиотикам;
- результаты исследований по оценке эффективности антибиотикотерапии (АБТ), выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины (Evidence based medicine);
- фармакоэкономический анализ;
- реальные возможности бюджета, фондов медицинского страхования и пациентов.

Фактический анализ структуры диагнозов пациентов в поливалентных ОРИТ г. Екатеринбурга показал, что около 35 – 40% из них приходится на лиц после плановых обширных травматичных оперативных вмешательств, 10 – 20% – с тяжелой инфекцией различной локализации, 8% – с поли-травмой и изолированной черепно-мозговой травмой, 5 – 7% – с геморрагическим шоком, 3 – 5% – с внебольничной пневмонией, тяжелой бронхи-

альной астмой, острой дыхательной недостаточностью при хронических обструктивных заболеваниях легких. Остальные 20% составляют в основном больные токсикологического и кардиологического профиля.

Анализ состава больных позволяет предварительно оценить число лиц, нуждающихся в АБТ, и обозначить группы потенциально эффективных АС для реально существующей патологии и клинических ситуаций.

Представляется целесообразной следующая группировка АС при их отборе для формулярного списка:

- 1) для профилактики инфекционных осложнений со стороны респираторного тракта у больных, находящихся на ИВЛ;
- 2) для лечения внебольничных инфекций;
- 3) для терапии госпитальных инфекций, развившихся вне ОРИТ;
- 4) для лечения госпитальных инфекций, появившихся в период пребывания в ОРИТ.

### **Препараты для профилактики респираторных инфекций при искусственной вентиляции легких**

Как следует из результатов метаанализа контролируемых рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности различных вариантов антибиотикопрофилактики при критических состояниях, внутривенное назначение цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) в сочетании с селективной деконтаминацией желудочно-кишечного тракта (СДЖКТ) и с помощью неабсорбируемых антибиотиков (полимиксин, гентамицин или тобрамицин и амфотерицин) на 20% снижает летальность и на 65% частоту развития вентиляторно-ассоциированной инфекции респираторного тракта в сравнении с плацебо [16]. В то же время при сопоставлении комбинации СДЖКТ и внутривенного введения антибиотиков с внутривенным назначением тех же препаратов в моноварианте не выявлено достоверного повышения выживаемости, хотя частота пневмоний также снижалась (табл.1).

Таким образом, в 1-ю группу АС, предназначенных для профилактики инфекционных осложнений со стороны легких, должен быть включен цефтриаксон или цефотаксим. Бесспорных аргументов для стандартного применения СДЖКТ у пациентов, находящихся на ИВЛ, сегодня нет. Следовательно, дополнение формулярного списка полимиксином и амфотерицином и аминогликозидами является сомнительным. Более того, появились сообщения о селекции штаммов энтерококка на фоне

Таблица 1. **Метаанализ антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений со стороны респираторного тракта при искусственной вентиляции легких [16]**

Метод профилактики	Инфекционные осложнения: отношение шансов (OR)	Летальность: отношение шансов (OR)
СДЖКТ + внутривенное введение АБП vs плацебо	0,35 (0,29 – 0,41)	0,8 (0,69 – 0,93)
СДЖКТ vs плацебо	0,56 (0,46 – 0,68)	1,01 (0,84 – 1,27)
СДЖКТ + внутривенное введение АБП vs внутривенное введение АБП	0,81 (0,81 – 1,08)	0,98 (0,73 – 1,32)

**Примечание.** СДЖКТ – селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта; АБП – антибиотики, вводимые внутривенно с целью профилактики.

Таблица 2. **Чувствительность к антибиотикам возбудителей внебольничных инфекций в ОРИТ г. Екатеринбург в 1996–1998 гг., %**

Антибиотик	<i>Staphylococcus aureus</i>	CNS*	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Enterobacter</i> spp.
Цефазолин	82	74	78	93	85	0
Цефутоксим	84	75	90	98	100	41
Цефотаксим	–	–	93	98	100	66
Цефтазидим	–	–	93	96	95	72
Цефтриаксон	37	47	91	96	100	76
Ампициллин	–	–	46	18	50	5
Оксациллин	80	68	–	–	–	–
Амоксициллин/клавуланат	80	74	81	90	93	10
Ампициллин/сульбактам	81	82	48	84	75	25
Гентамицин	82	75	93	94	90	89
Амикацин	7	12	97	97	100	90
Ципрофлоксацин	97	93	97	92	95	95
Имипенем	82	75	100	100	95	95

\* Коагулазонегативные стафилококки.

СДЖКТ и развитию инфекционных осложнений, вызванных этим микроорганизмом [18].

### Антимикробные средства для терапии внебольничных инфекций

В 1996 – 1998 гг. в нескольких крупных стационарах г. Екатеринбурга изучались характер возбудителей внебольничных инфекций (С.М. Розанова, Л.И. Ахметова, Центр лабораторной диагностики, Екатеринбург), а также уровень их антибиотикорезистентности при наиболее распространенных гнойно-воспалительных заболеваниях – перитоните, остеомиелите, остром гнойном пиелонефрите, метрэндомиетрите, обширных флегмонах кожи, пневмонии у больных, госпитализированных в ОРИТ.

Как видно из данных табл. 2, ситуация с активностью большинства АС против наиболее распространенных возбудителей внебольничных инфекций выглядит относительно благополучно.

Частота встречаемости метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) не превышала 20%, коагулазонегативных штаммов – 26%.

Наиболее высокая суммарная активность отмечалась у ципрофлоксацина и имипенема. Однако, безусловно, они не могут быть рекомендованы в качестве основных препаратов для лечения пациентов с внебольничными инфекциями.

Активность амоксициллина/клавуланата, ампициллина/сульбактама, цефазолина и цефутоксима против грамположительных и грамотрицательных бактерий оказалась примерно одинаковой и существенно превышала таковую у ампициллина. Из выделенных штаммов высокой устойчивостью к данным препаратам обладал лишь *Enterobacter* sp.

Принимая во внимание антианаэробный эффект амоксициллина/клавуланата и обнаруженную чувствительность к нему штаммов бактерий, предпочтение следует отдать этому препарату для включения во 2 группу формуляра АС наряду с цефо-

таксимом и цефтриаксоном, более активных в отношении грамотрицательных возбудителей и хорошо зарекомендовавших себя в лечении внебольничных инфекций различной локализации, в том числе и пневмоний [8, 9, 16].

В соответствии с критерием стоимость/эффективность обязательно следует включить в формуляр оксациллин для лечения инфекций, вызванных метициллиночувствительным *Staphylococcus aureus* (MSSA), а также ампициллин и пенициллин, предназначенные, в частности, для терапии тяжелых инфекционно-воспалительных процессов пневмококковой и менингококковой этиологии, клостридиальных инфекций.

Микробный пейзаж возбудителей внебольничной пневмонии обязывает дополнить эту группу каким-либо макролидом, лекарственная форма которого была бы пригодна для внутривенного применения (эритромицин, спирамицин, кларитромицин). По клинической эффективности эти АС считаются равноценными.

### **Антимикробные средства терапии госпитальных инфекций, возникших вне ОРИТ**

Необходимость разграничения нозокомиальных инфекций (НКИ) на приобретенные в ОРИТ и возникшие в других отделениях стационара связана не с их различной локализацией, а со спецификой спектра возбудителей и резистентности их антибиотикочувствительности. В отличие от соматических отделений, в том числе профильных хирургических, в ОРИТ значительно выше доля инфекционных осложнений со стороны верхних и нижних дыхательных путей и первичной бактериемии. В качестве патогенов чаще всего встречаются MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, бактерии рода *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida* spp. [1, 2, 3, 5, 7, 27].

В связи с этим при выборе эмпирической АБТ госпитальных инфекций следует учитывать место их возникновения внутри лечебного учреждения. Для терапии инфекций, возникших («приобретенных») вне ОРИТ, возможно использование цефалоспоринов III поколения и уреидопеницилинов. Целесообразно также включить в 3 группу списка и фторхинолоны, исходя из необходимости проведения некоторым пациентам 2 – 3 курсов АБТ.

Анализ данных, касающихся определения чувствительности микробов к современным бета-лактамам антибиотикам, полученных из более чем 200 центров США, позволил поставить на 2 место по суммарной активности пиперациллин/тазобактам [12]. Он хорошо зарекомендовал себя и по ре-

зультатам клинических испытаний, проведенных в нескольких клиниках Москвы [6]. Особенно важно внести пиперациллин/тазобактам в формуляры ОРИТ, так как пациенты с абдоминальной инфекцией занимают существенную долю в структуре больных этого отделения.

### **Антимикробные средства терапии госпитальных инфекций, возникших в ОРИТ**

При выборе препаратов для терапии 4 группы инфекций следует ориентироваться прежде всего на локальные особенности их этиологической структуры, уровень устойчивости возбудителей к антибиотикам. Одновременно необходимо знать тенденции антибиотикорезистентности на континенте, в стране или в регионе, при использовании аналогичных схем терапии. В этом случае важно учесть результаты, полученные в ОРИТ ЛПУ 17 стран Европы (EPIC study) и в российских многоцентровых исследованиях (табл. 3) [3, 27].

Очевидно, что цефалоспорины III генерации не могут служить препаратами выбора для эмпирической терапии НКИ в ОРИТ в силу их недостаточной активности в отношении проблемных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, бактерий родов *Enterobacter* и *Acinetobacter* (за исключением цефтазидима). Подавляющее большинство грамотрицательных бактерий также оказалось высокоустойчивыми к такому широко применяемому в ОРИТ отечественному препарату, как гентамицин.

В связи с тем, что протокол российского многоцентрового исследования не предусматривал оценку активности ряда современных бета-лактамов антибиотиков, которые могли бы быть активными в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе и проблемных, нами проведен собственный анализ (табл. 4).

Таким образом, и в нашем исследовании карбапенемы проявляли наиболее высокий уровень активности среди бета-лактамов антибиотиков против основных бактериальных патогенов в ОРИТ.

Характерно, что представитель цефалоспоринов IV поколения цефепим заметно опережал антисинегнойные пенициллины широкого спектра действия с ингибиторами бета-лактамаз, подойдя вплотную к карбапенемам.

При анализе результатов исследований, соответствующих требованиям доказательной медицины (опубликованы в 1993 – 1998 гг.) и содержащих сравнительную оценку эффективности имипенема и меропенема при тяжелом течении инфекций, не выявлено преимуществ у какого-либо из препаратов [13, 14, 19, 20]. Клиническая эффективность

Таблица 3. Чувствительность (%) к антибиотикам наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ по данным многоцентрового исследования в России (Л.С. Страчунский и соавт., 1997) [3].

Антибиотик	<i>Escherichia coli</i> , %	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , %	<i>Proteus mirabilis</i> , %	<i>Enterobacter</i> spp., %	<i>Acinetobacter</i> spp., %	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , %	Место по активности
Цефотаксим	94	67,9	80,4	40,2	11,7	–	6
Цефтриаксон	95,3	67,3	83,5	42,7	6,5	–	5
Цефтазидим	97,2	73,8	99,0	43,9	22,1	89,3	4
Гентамицин	87,4	42,3	44,3	58,5	9,1	24,9	7
Амикацин	99,5	100	99	96,3	93,5	93,1	2
Ципрофлоксацин	99,1	97,6	97,9	95,1	46,8	84,8	3
Имипенем	100	100	100	100	100	92,7	1

Таблица 4. Чувствительность к бета-лактамам антибиотикам проблемных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии, % (С.М. Розанова, 1998)

Антибиотик	<i>Acinetobacter</i> spp. (n=52)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=54)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=28)	<i>Enterobacter</i> spp. (n=12)
Имипенем	100	90	100	100
Меропенем	95	95	100	100
Цефепим	84	85	71	100
Азтреонам	0	60	81	28
Тикариллин/клавуланат	0	50	12	57
Пиперациллин/тазобактам	12	58	50	38

меропенема составила 91,6% (76 – 100 %), имипенема – 89,6% (74 – 98 %), а частота эрадикации бактерий – 89,0% (77 – 100 %) и 88,6% (71 – 100 %) соответственно.

Как же поступать в подобной ситуации? Включать оба препарата? Но тогда будет нарушаться один из главных постулатов формуляра, предполагающий создание ограниченного списка лекарств и исключаящий препараты со сходными свойствами.

С нашей точки зрения, наиболее объективным основанием для выбора могли бы быть результаты локальных исследований по определению значений минимальных ингибирующих концентраций препаратов в отношении основных патогенов. Кроме того, подобная информация позволяет корректно подбирать суточные и курсовые дозы, и следовательно, использовать для принятия решения фармакоэкономические критерии.

Однако следует признать отсутствие реальной возможности по проведению таких исследований в широкой сети ЛПУ. В этих условиях, принимая во внимание крайне редкое возникновение приобретенной резистентности к имипенему, подтвержденной результатами длительного мониторинга [5, 11], а также меньшую стоимость его курсовой дозы в сравнении с меропенемом при использова-

нии одинаковых режимов суточного дозирования [5], включение имипенема в формулярный список представляется более обоснованным.

Дальнейший реальный путь снижения стоимости лечения – применение имипенема в режиме ступенчатой терапии: 3 – 4 дня внутривенно с последующим переходом на внутримышечное введение. Более того, благодаря возможности внутримышечного введения имипенема обеспечивается эффективность полных курсов лечения при среднетяжелом течении инфекций. Между тем при высокой распространенности в конкретном ОРИТ *Pseudomonas aeruginosa* предпочтение может быть отдано меропенему из-за его более высокой активности в отношении этого возбудителя, на что указывают практически все исследователи [25].

Наряду с включением в 4-ю группу списка одного из карбапенемов и амикацина в нее должен войти и цефепим.

Присутствие цефепима является обоснованным с нескольких точек зрения: приемлемый спектр и уровень антимикробной активности, хорошие данные терапии вентиляторно-ассоциированных пневмоний, тяжелого сепсиса, а также необходимость проведения нескольких курсов антибиотикотерапии у значительного числа пациентов ОРИТ.

Признание необходимости ротации схемы эмпи-

рической АБТ нозокомиальных инфекций в ОРИТ требует наличия по крайней мере трех препаратов различных групп. Цефепим вполне вписывается в круг предъявляемых в этой связи требований.

В последнее время появились публикации, в которых указано, что введение цефепима в протокол эмпирической АБТ 30-коечного ОРИТ уже через год приводит к снижению на 89% частоты возникновения инфекций, вызванных *Enterobacter aerogenes*, а также к достоверному уменьшению резистентности энтеробактерий к азтреонаму, цефтазидиму и ципрофлоксацину [26].

Отсутствие убедительных клинических данных о преимуществах комбинированной терапии с включением гентамицина в лечении инфекций с тяжелым клиническим течением и высокая резистентность к нему госпитальных штаммов бактерий предопределяют обоснованность резкого ограничения его применения в отделениях интенсивной терапии. В этом отношении имеется положительный опыт [21], когда отказ от применения гентамицина с переходом на амикацин дал возможность снизить частоту бактериемий и связанную с ней летальность. Устойчивость же к амикацину спустя 30 мес работы по данному протоколу снизилась в 1,9 раза – с 6,3 до 3,3%.

Кроме неферментирующих бактерий следует учитывать возможность этиологической роли в возникновении нозокомиальных инфекций в ОРИТ MRSA и энтерококков, а также грибов. Значение этих микроорганизмов возрастает у пациентов с тяжелыми дефектами иммунитета, транзиторной или продолжительной нейтропенией.

В связи с этим помимо указанных препаратов в формуляр обязательно должны быть включены гликопептиды (ванкомицин) и противогрибковые препараты.

При анализе наиболее крупных контролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность флюконазола и амфотерицина В в лечении кандидемии, мы не обнаружили преимуществ

клинической эффективности того или иного препарата [10, 17, 23, 24]. Между тем из-за существенной разницы в токсичности препаратов и более широкого спектра действия амфотерицина В оба они должны вноситься реестр антимикробных средств ОРИТ.

Суммируя результаты проведенного анализа, формулярный список АС для поливалентного ОРИТ может быть определен следующим образом (табл. 5).

Подводя предварительный итог создания формуляра, необходимо отметить, что предлагаемое подразделение АС имеет целью определить оптимальные для конкретной клинической ситуации препараты. Поэтому некоторые из них, например, цефотаксим и цефтриаксон, оказались в нескольких группах. Однако это обстоятельство только подчеркивает их ценность и потенциальную востребованность в лечении широкого круга инфекций.

Данный вариант списка составляет тот базис, который может и должен уточняться по некоторым позициям, исходя из особенностей ОРИТ. В частности, это касается препаратов из ряда цефалоспоринов III поколения, макролидов или фторхинолонов.

Так, например, возможна смена цефтриаксона на цефтазидим или цефотаксим, ципрофлоксацина – на пefлоксацин. Но для этого нужны соответствующие клинико-лабораторные обоснования. Сокращение списка за счет элиминации из него пенициллина или оксациллина вряд ли целесообразно с позиций фармакоэкономики.

При высокой частоте встречаемости в ОРИТ MRSA целесообразно дополнение формуляра рифампицином или фузидиевой кислотой. Безусловно, свои поправки будут диктовать и возможности бюджета, территориальных фондов обязательного медицинского страхования и самих пациентов. Однако, принимая решение, следует учитывать высокую цену ошибки в выборе препарата для лечения

Таблица 5. **Формуляр антибиотикотерапии в поливалентном ОРИТ**

Показания	%	Препараты
1-я группа – профилактика вентиляторно-ассоциированной пневмонии	17	Цефотаксим, ципрофлоксацин
2-я группа – АБТ внебольничной инфекции	50	Пенициллин, цефазолин, оксациллин, гентамицин, ко-амоксиклав, цефтриаксон, ципрофлоксацин, эритромицин
3-я группа – АБТ госпитальных инфекций, возникших («приобретенных») вне ОРИТ	13	Цефтазидим, цефепим, пиперациллин/тазобактам, метронидазол, амикацин, имипенем
4-я группа – АБТ госпитальных инфекций, возникших в ОРИТ	20	АБТ 3-й группы + ванкомицин и амфотерицин В

пациентов в ОРИТ. И проблема не только в неблагоприятном исходе болезни, но и в увеличении общих затрат на лечение в условиях неадекватной АБТ.

Создание формуляров – не разовая акция и не дань моде, а стратегия развития современного здравоохранения, концепция рационального управления лечебным процессом и лекарственным обеспечением на различных уровнях.

Формуляр АС для ОРИТ является одной из составляющих общебольничного формуляра. Оптимальной представляется следующая этапность его внедрения:

– 1-й этап – организационно-административный, включающий разработку и обоснование кон-

цепции, создание формулярного комитета, определение его политики и принципов регулирования;

– 2-й этап – создание формулярного списка и обучение персонала;

– 3-й этап – аудит, проводимый формулярным комитетом, с последующим определением и внесением необходимых поправок и дополнений.

Организации формулярных комитетов в крупных ЛПУ из лиц с соответствующим уровнем подготовки – приоритетная задача настоящего времени, без решения которой любые созданные формуляры не войдут в повседневную практику, оставшись достоянием лишь отдельных специалистов.

## Литература

1. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б. Антибактериальная терапия абдоминального сепсиса // Вестн. интенсивной тер. – 1998. – Прил. «Антибактериальная терапия». – С. 32 – 38.
2. Сидоренко С.В. Некоторые проблемы диагностики и этиотропного лечения бактериальных инфекций в интенсивной терапии // Вестн. интенсивной тер. – 1998. – Прил. «Антибактериальная терапия». – №1. – С. 12.
3. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Межведомственный науч. совет по внутрибольничной инфекции при РАМН и МЗ РФ, Межрегиональная ассоциация по клин. микроб. и антимик. химиотер. – 1997.
4. Страчунский Л.С. Политика применения антибиотиков в отделениях интенсивной терапии // Материалы Международной конф. «Нозокомиальные инфекции в отделениях интенсивной терапии». – М., 1998. – С. 19 – 20.
5. Страчунский Л.С. Проблемы выбора карбапенемных антибиотиков в конце 90-х гг. // Клин. фармакол. и тер. – 1997. – Т. 6. – С. 59 – 62.
6. Яковлев С.В. Комбинированная лекарственная форма пиперациллина с тазобактамом – тазоцин // Антибиотики и химиотер. – 1997. – Т. 2. – С. 5 – 15.
7. Яковлев С.В., Суворова М.П. Антибактериальное лечение тяжелой госпитальной пневмонии: возможности монотерапии // Вестн. интенсивной тер. – 1998. – Прил. «Антибактериальная терапия». – С. 21 – 31.
8. Abele-Horn M., Dauber A., Baurfeind A. et al. Decrease in nosocomial pneumonia in ventilated patients by selective oropharyngeal decontamination // Intensive Care Med. – 1997. – Vol. 23. – P. 187 – 195.
9. Aerdts S., van Dalen R., Clasener H. Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients // Chest. – 1991. – Vol. 100. – P. 783 – 791.
10. Anaissie E., Vartivarian S.E., Abi-Said D. et al. Fluconazole vs. Amphotericin B in treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study // Amer. J. Med. – 1996. – Vol. 101. – P. 170 – 176.
11. Balfour J.A., Bryson H.M., Brogden R.N. Imipenem/cilastatin. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in treatment of serious infection // Drugs. – 1996. – Vol. 51. – P. 99 – 136.
12. Baron E.J., Jones R. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 21. – P. 141 – 151.
13. Basoli A., Meli E.Z., Mazzocchi P. et al. Imipenem/cilastatin (1,5g daily) versus meropenem (3,0g daily) in patients with intra-abdominal infection: results of a prospective, randomized, multicentre trial // Scand. J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 29. – P. 503 – 508.
14. Brismar M., Malmberg A.S., Tunevall G. et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infection // J. Antimicrobiol. Chemother. – 1995. – Vol. 35. – P. 138 – 148.
15. Craven D.E., Kunches L.M., Lichtenberg D.A. et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients // Arch. Intern. Med. – 1989. – Vol. 149. – P. 1161 – 1168.
16. D'Amico R., Pifferi S., Leonetti et al. Effectiveness prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomized controlled trials // BMJ. – 1998. – Vol. 316. – P. 1275 – 1285.
17. Driessen M., Ellis J.B., Cooper P.A. et al. Fluconazole vs. Amphotericin B for treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial // Pediatr. Inf. Dis. J. – 1996. – Vol. 15. – P. 1107 – 1112.
18. First European consensus in Intensive Care Medicine. Selective digestive decontamination in ICU patients // Intensive Care Med. – 1992. – Vol. 18. – P. 182 – 188.
19. Geroulanos L., and Meropenem study group. Meropenem versus imipenem/cilastatin in intra-abdominal infections requiring surgery // J. antimicrob. Chemother. – 1995. – Vol. 6, suppl. A. – P. 191 – 205.
20. Hartenauer U., Kljucar S., Bender H.-J. et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin for the treatment of serious bacterial infections in ICU // Antiinfect. Drugs. Chemother. – 1997. – Vol. 15. – P. 65 – 70.
21. King J.W., White M.C., Todd J.R. et al. Alteration in the microbial flora and incidence of bacteremia in a university hospital after adaptation of amikacin as the sole formulary

- aminoglycoside // Clin. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 14. – P. 908 – 915.
22. Neu H.C. Infection problems for the 1990's – do we have an answer? // Scand. J. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 91. – P. 7 – 13.
23. Phillips P., Shafran S., Garber G. et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian candidemia study group // Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis. – 1997. – Vol. 16. – P. 337 – 345.
24. Rex J.H., Bennett J.E., Suger A.U. et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 1325 – 1330.
25. Sanders C.C. Meropenem: activity against gram-negative bacteria and interaction with B-lactamases // J. antimicrob. Chemother. – 1989. – Vol. 24. – P. 187 – 196.
26. Strulens M.J., Byl B., Govaerts D. et al. Modification of antibiotic policy associated with decrease in antibiotic-resistant gram-negative bacilli in ICU // 38-th ICAAC, San-Diego, 1998. – Abstract 502.
27. Vincent J.L., Bihari P.M., Suter P.M. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P.639 – 644.