

Особенности антибактериальной терапии больных с интраабдоминальной инфекцией

Н.Н. Хачатрян, Т.А. Фесенко, Н.К. Вабищевич, Л.В. Охинько,
Б.Г. Муслимов, М.О. Чупалов

Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Городская клиническая больница № 50, Москва, Россия

Проблема лечения больных с интраабдоминальной инфекцией в значительной степени обусловлена нарастающей микробной резистентностью. Неадекватная антибактериальная терапия явилась одной из причин распространения β -лактамаз расширенного спектра действия не только в стационарах, но и во внебольничных условиях. В связи с этим в значительной степени утратила свое значение при лечении интраабдоминальной инфекции одна из основных групп антибактериальных препаратов – группа цефалоспоринов. Повышается частота выделения

патогенов, устойчивых к фторхинолонам. Для сохранения эффективности препаратов, характеризующихся активностью против неферментирующих грамотрицательных бактерий, необходима стратификация пациентов с интраабдоминальной инфекцией по риску наличия у них полирезистентной микрофлоры при проведении эмпирической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: интраабдоминальная инфекция, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, стратификация риска.

Current View on Antimicrobial Therapy of Intra-Abdominal Infections

N.N. Khachatryan, T.A. Fesenko, N.K. Vabischevitch, L.V. Ohinko,
B.G. Muslimov, M.O. Tchupalov

Moscow State Medicine and Dentistry University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia
City Clinical Hospital No.50, Moscow, Russia

Currently, treatment of intra-abdominal infections is significantly complicated by increased antimicrobial resistance. Inappropriate antimicrobial therapy is one of the reasons for spread of *extended spectrum beta-lactamases* (ESBL) both in hospital and outpatient settings. It was associated with significant decrease in efficacy of cephalosporins in the treatment of intra-abdominal infections. There is also a trend to increase resistance

of pathogens to fluoroquinolones. In order to keep antimicrobials with activity against non-fermenting Gram-negative bacteria effective, stratification of patients with intra-abdominal infections by the risk of multidrug resistant pathogens should be performed when administering empiric antibacterial therapy.

Key words: intra-abdominal infections, antimicrobial therapy, resistance, risk stratification.

Контактный адрес:
Нана Николаевна Хачатрян
Эл. почта: nanakh@yandex.ru

Лечение больных с интраабдоминальной инфекцией (ИАИ) остается одной из актуальных задач хирургии [1–5]. На протяжении многих лет сохраняются высокие цифры летальности и послеоперационных осложнений даже после адекватно выполненной операции. Особенно высока летальность при распространенных формах инфекции с развитием дисфункции двух и более органов (табл. 1) [4].

Неудовлетворительные результаты лечения связаны в значительной степени с неадекватностью стартовой антибактериальной терапии (АБТ).

дукцией бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и хромосомных бета-лактамаз класса С энтеробактериями, а также с различными факторами устойчивости у неферментирующих грамотрицательных бактерий – *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

С 2002 года проводится исследование SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) по мониторингу антибиотикорезистентности в мире в целом и по отдельным странам и регионам. Согласно данным SMART, на протяже-

Таблица 1. Летальность при распространенных формах гнойной инфекции брюшной полости [4]

Форма ИАИ	APACHE II	Летальность, %
Отсутствие ССВР*	10,6 0,8	4,4
ССВР без органной дисфункции	11,3 0,6	8,0
ССВР и дисфункция одного органа	14,3 1,0	19,6
ССВР и дисфункция двух органов	18,4 1,6	60,0
ССВР и дисфункция трех или более органов	23,4 3,1	75,0
Дисфункция одного органа	16,3 1,6	52,8
Дисфункция двух и более органов	18,1 1,8	64,3

Примечание. * ССВР – синдром системной воспалительной реакции.

Имеются многочисленные исследования о влиянии стартовой АБТ на исход лечения, так как при неадекватной стартовой терапии у больных с ИАИ летальность повышалась с 12 до 23%, а длительность пребывания больного в стационаре увеличивалась на 10 дней (рис. 1) [6, 7].

Растущая устойчивость возбудителей ИАИ к антибактериальным препаратам различных классов является одной из основных причин неадекватности стартовой АБТ. Антибиотикорезистентность возбудителей ИАИ связана, прежде всего, с про-

нии многих лет основными возбудителями ИАИ являются грамотрицательные бактерии, среди них – кишечная палочка и анаэробы рода *Bacteroides*. Грамположительные кокковые микроорганизмы играют меньшую роль в развитии гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости. Из них при ИАИ наиболее часто выделяются энтерококки. В большинстве случаев инфекции органов брюшной полости являются полимикробными.

Анализ объединенных данных за 2007 год, в который были включены 34 635 аэробных изолятов, выделенных в странах Европы, Азии, Африки, Латинской Америки и Северной Америки, показал, что *Escherichia coli* составляла 47,6%, *Klebsiella pneumoniae* – 12,9%, *Pseudomonas aeruginosa* – 9,5% [8].

Наибольшую трудность для лечения представляют ИАИ, вызванные полирезистентными штаммами микроорганизмов. Количество этих штаммов продолжает расти во всем мире. Так, количество штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных у госпитализированных пациентов, которые продуцировали БЛРС, в среднем достигает 17 и 23% соответственно, хотя распределение их по странам различается (рис. 2) [9].

Исследование SMART, охватывающее более 150 клиник в странах всего мира, позволяет оценить общие тенденции изменений в микробиологической структуре возбудителей ИАИ. Кроме

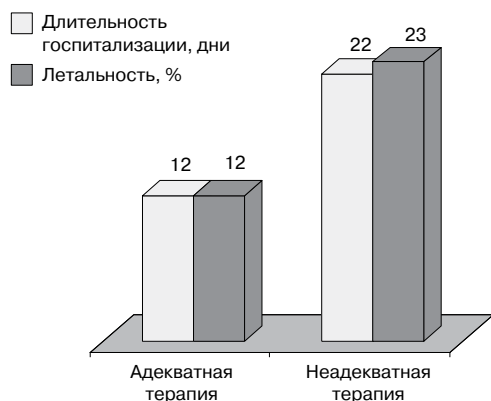


Рис. 1. Влияние адекватности стартовой терапии на летальность и длительность пребывания больных в стационаре при ИАИ [6, 7].

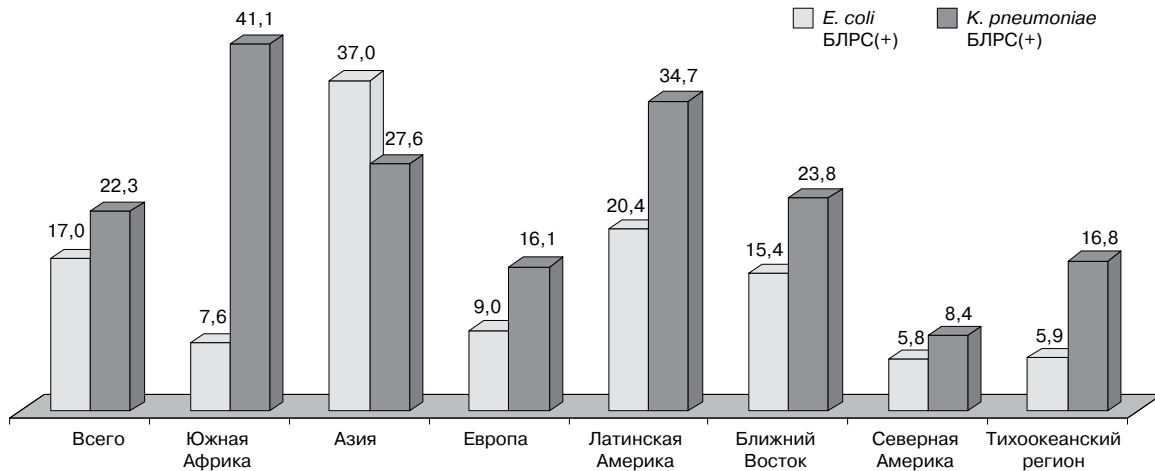


Рис. 2. Частота выделения (в %) штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих БЛРС, в различных регионах, по данным SMART 2002–2009 [9].

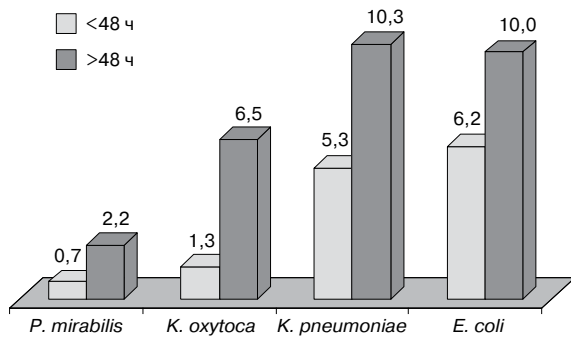


Рис. 3. Уровень БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий (в %) у больных с ИАИ при давности заболевания до и свыше 48 часов, по данным SMART в Испании [10].

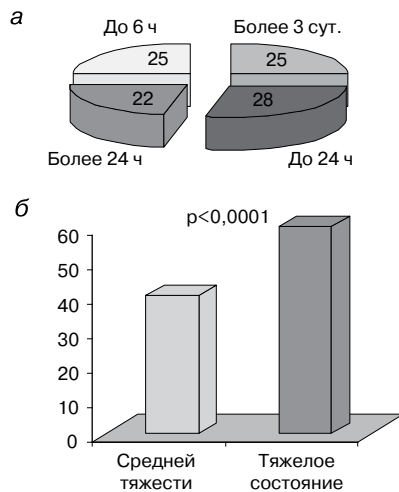


Рис. 4. Распределение больных с ИАИ по срокам поступления от начала заболевания в ГКБ № 50, Москва (а), и по степени тяжести (б), %.

того, исследование позволяет, помимо глобальной резистентности, оценить и локальные тенденции с целью разработки обоснованной лечебной тактики и соответствующих рекомендаций.

Существуют различные клинические факторы риска, позволяющие предположить наличие резистентной микрофлоры у больного с ИАИ. Одним из важных факторов является давность заболевания.

По данным SMART, процент БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий выше у больных с ИАИ, поступающих в стационар с давностью заболевания свыше 24 часов (рис. 3) [10].

По данным нашей клиники, каждый четвертый больной с ИАИ поступает в стационар с давностью заболевания более 3 суток, что обуславливает высокий процент больных с тяжелыми формами инфекции (рис. 4) [2].

Уровень БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий у больных с ИАИ существенно выше у лиц пожилого и старческого возраста (рис. 5) [10].

Особую проблему представляют штаммы *P. aeruginosa*, чувствительность которых к антибиотикам на протяжении последних десятилетий неуклонно снижается во всем мире [11].

Внебольничная и нозокомиальная инфекция

В структуре возбудителей ИАИ доминирующим этиологическим фактором является собственная микробная флора больных с естественным невысоким уровнем антибиотикорезистентности. Однако в последние годы увеличивается количество больных с полирезистентными штаммами среди лиц, поступающих в хирургические отделения, которые

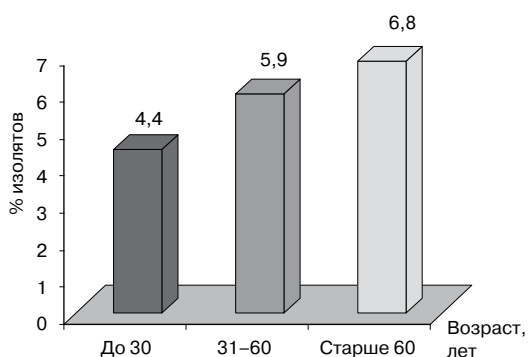


Рис. 5. Зависимость уровня БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий от возраста больных с ИАИ [10].

ранее не применяли антибактериальные препараты (рис. 6).

Наиболее тяжелым течением отличается инфекция у больных с нозокомиальным перитонитом, вызванная госпитальными штаммами, в связи с их множественной антибиотикорезистентностью.

При ретроспективном анализе результатов лечения и сопоставлении эмпирической терапии с результатами микробиологического исследования выявлено, что у 20% больных эмпирическая терапия была неадекватной даже в группе больных, у которых были выделены чувствительные к антибиотикам штаммы микроорганизмов (рис. 7) [12].

Наиболее высокая частота назначения неадекватной антимикробной терапии отмечается при внебольничных ИАИ, вызванных полирезистентными штаммами *E. coli* [12].

Выбор режима антибактериальной терапии

Выбор режима антибактериальной терапии зависит от множества факторов, связанных с предполагаемым возбудителем, фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами

антибактериальных препаратов, характеристиками больного, распространенностью гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости, выраженностью синдрома воспалительной реакции и т.д. Для ориентировочной оценки риска полирезистентной микрофлоры предложена стратификация риска в зависимости от контактов с медицинскими учреждениями, предшествующей антибактериальной терапии и характеристик больного (табл. 2) [13].

Стратификация риска по Carmeli [13]:

А. Контакты с медицинскими учреждениями:

- ✓ отсутствие контактов;
- ✓ контакты с медицинскими учреждениями (недавняя госпитализация, уход на дому, диализ) без проведения инвазивных процедур;
- ✓ длительная госпитализация и/или проведение инвазивных процедур.

В. Терапия антибиотиками:

- ✓ отсутствие терапии;
- ✓ недавно проводимая терапия.

С. Характеристики больного:

- ✓ молодой возраст;
- ✓ пожилой возраст;
- ✓ заболевания, сопровождающиеся иммуносупрессией.

Лекарственная устойчивость на сегодняшний день продолжает расти во всем мире и наблюдается как в больничной, так и во внебольничной среде [12, 14, 15], поэтому желательно использовать препараты, минимально селективирующие антибиотикорезистентность. Цефалоспорины III поколения и фторхинолоны являются наиболее уязвимыми классами, когда четко прослеживается связь между применением этих препаратов и развитием устойчивости [16, 17]. БЛРС-продуцирующие штаммы *E. coli* все чаще идентифицируются и как возбудители внебольничных инфекций, особенно у пожилых больных, принимавших ранее антибактериальные



Рис. 6. Уровень БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* (в %) при ИАИ в различных странах Европы [12].

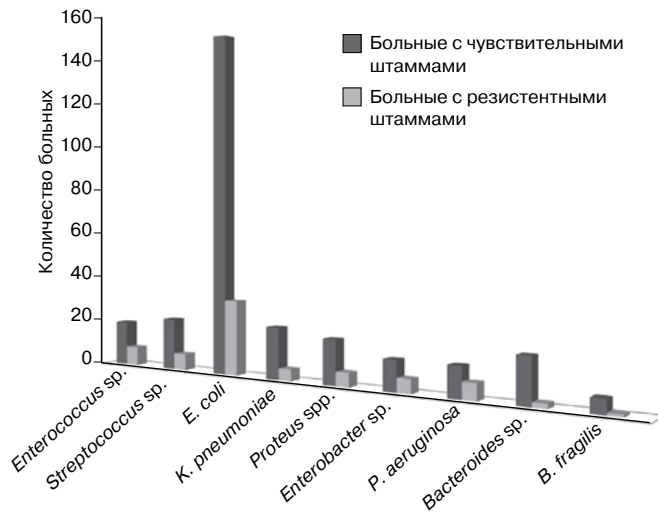


Рис. 7. Количество больных с чувствительными и резистентными штаммами микроорганизмов, получавших неадекватную антибактериальную терапию [12].

Отмечено также увеличение доли штаммов *P. aeruginosa*, чувствительных к пиперациллину/тазобактаму (с 88 до 96%) и тобрамицину (с 88 до 91%).

Возможность использования препаратов, не воздействующих на штаммы энтеробактерий, продуцирующие БЛРС, у больных без факторов риска резистентной микрофлоры позволяет сохранить активность препаратов против БЛРС-штаммов у больных с факторами риска. Таким образом, выбор режима стартовой эмпирической терапии при ИАИ зависит от того, предполагаем ли мы наличие БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий и/или неферментирующих грамотрицательных бактерий – *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

При отсутствии факторов риска резистентной микрофлоры возможно назначение раз-

Таблица 2. Стратификация пациентов по риску выделения полирезистентной микрофлоры [13]

Нет факторов риска резистентной микрофлоры (I тип)	Факторы риска БЛРС ⁺ энтеробактерий (II тип)	Факторы риска неферментирующих грамотрицательных бактерий (III тип)
А. Не было контакта с медицинскими учреждениями	Предшествующая госпитализация более 72 часов без инвазивных процедур	Госпитализация более 72 часов и/или инвазивные процедуры
Б. Не было предшествующей антибактериальной терапии	Недавняя антибактериальная терапия	Недавняя и длительная антибактериальная терапия
С. Больной молодого возраста без соматических заболеваний	Пожилой больной с множеством сопутствующих заболеваний	Больной с выраженным иммунодефицитом (онкология, нейтропения, СПИД и др.)

препараты [12, 14, 18]. В то же время, синегнойная палочка внебольничные инфекции вызывает крайне редко. В связи с этим возникла концепция использования препаратов без антисинегнойной активности в качестве препаратов стартовой эмпирической терапии, когда *P. aeruginosa* не является потенциальным возбудителем инфекции [3,17–19]. Эта тактика позволяет сохранить активность препаратов с антисинегнойным спектром для лечения тяжелых нозокомиальных инфекций. Кроме того, эта тактика позволяет улучшить экологию в стационаре.

Влияние эртапенема на микробную экологию стационара. Имеются многочисленные исследования о влиянии эртапенема при введении его в больничной формуляр на чувствительность к карбапенемам II группы и даже к другим классам антибактериальных препаратов [13, 18–20].

По данным E.J. Goldshtein et al. [20], после включения эртапенема в больничной формуляр повысилась чувствительность *P. aeruginosa* к имипенему, цефепиму и левофлоксацину (рис. 8).

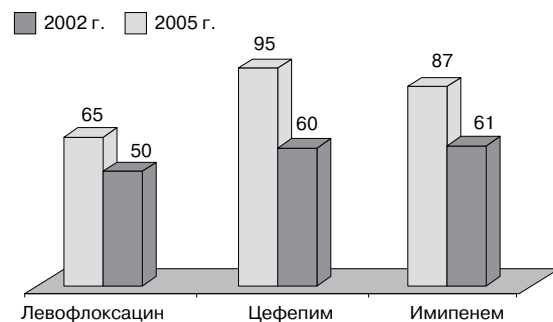


Рис. 8. Влияние на частоту выделения чувствительных штаммов *P. aeruginosa* включения эртапенема в больничной формуляр, %.

личных комбинаций антибактериальных препаратов широкого спектра действия, охватывающих грамотрицательные бактерии и анаэробы (цефалоспорины III–IV поколения + метронидазол, фторхинолоны II–III поколения + метронидазол и др.).

Таблица 3. Микробный спектр и чувствительность выделенной микрофлоры к антибиотикам у больных с интраабдоминальной инфекцией при I типе по стратификации риска

Возбудитель	Частота выделения, % (n=34)	Чувствительность к антибиотикам в порядке убывания
<i>E. coli</i>	47,1	Имипенем (100%), меропенем (100%), цефепим (100%), цефоперазон/сульбактам (100%), гентамицин (95,5%), цефтриаксон (86,4%), ципрофлоксацин (86%), цефтазидим (83%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	17,6	Ванкомицин (100%), гентамицин (75%), ампициллин (50%), ципрофлоксацин (33%)
<i>Serratia adorifera</i>	5,9	Нет данных
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,9	Нет данных
<i>Streptococcus parauberis</i>	5,9	Нет данных

Таблица 4. Микробный спектр и чувствительность выделенной микрофлоры к антибиотикам у больных с интраабдоминальной инфекцией при II типе по стратификации риска

Возбудитель	Частота выделения, % (n=154)	Чувствительность к антибиотикам в порядке убывания
<i>E. coli</i>	24,7	Имипенем (100%), меропенем (100%), эртапенем (100%), цефоперазон/сульбактам (100%), гентамицин (91,7%), цефепим (82%), ципрофлоксацин (55%), цефтриаксон (53%), цефтазидим (40%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	14,3	Ампициллин (100%), ванкомицин (100%), гентамицин (84,6%), ципрофлоксацин (11,9%)
<i>P. aeruginosa</i>	7,8	Имипенем (100%), меропенем (100%), амикацин (100%), цефепим (100%), полимиксин (100%), цефоперазон/сульбактам (100%), цефтазидим (42%), ципрофлоксацин (40%)
<i>Citrobacter koseri</i>	7,1	Меропенем (100%), гентамицин (100%), эртапенем (100%), цефепим (100%), цефоперазон/сульбактам (100%), цефтазидим (93%), цефтриаксон (90%), ципрофлоксацин (92%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	7,1	Имипенем (100%), меропенем (100%), гентамицин (90,9%), ципрофлоксацин (81,8%), цефепим (18,2%)

Таблица 5. Микробный спектр и чувствительность выделенной микрофлоры к антибиотикам у больных с интраабдоминальной инфекцией при III типе по стратификации риска

Возбудитель	Частота выделения, % (n=112)	Чувствительность к антибиотикам в порядке убывания
<i>E. coli</i>	39,1	Амикацин (100%), меропенем (97%) имипенем (95%), эртапенем (95%), гентамицин (78%), цефоперазон (45%), ципрофлоксацин (45%), цефепим (40%), цефотаксим (33%)
<i>Streptococcus</i> spp. (вкл. <i>Enterococcus</i> spp.)	13,3 (8)	Ванкомицин (100%), амоксициллин (87%), бензилпенициллин (85%), гентамицин (77%), ципрофлоксацин (40%), клиндамицин (20%)
Неферментирующие микроорганизмы (в т.ч. <i>P. aeruginosa</i> – 56,5%)	10,5	Имипенем (82%), меропенем (80%), ципрофлоксацин (78%), амикацин (75%), цефепим (73%), цефтазидим (73%)
<i>K. pneumoniae</i>	8,6	Амикацин (100%), меропенем (97%) имипенем (95%), эртапенем (92%), цефепим (77%), цефотаксим (73%), гентамицин (68%), ципрофлоксацин (67%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6 (27)	Ванкомицин (98%), цефокситин (73%), ципрофлоксацин (67%)

При высоком риске БЛРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора эмпирической терапии являются антибиотики, обладающие активностью против БЛРС-продуцирующих бактерий, но не активные в отношении *P. aeruginosa*, каковыми являются карбапенемы I группы без антисинегнойной активности, в частности эртапенем в режиме монотерапии.

При наличии факторов риска неферментирующих грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии являются карбапенемы II группы (имипенем, меропенем, дорипенем), защищенные уреидо/карбоксипенициллины и цефалоспорины (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат и цефоперазон/сульбактам).

Микробный спектр и чувствительность микрофлоры к антибиотикам при интраабдоминальной инфекции в ГКБ № 50 (по результатам мониторинга за 2010–2011 гг.)

По данным нашей клиники, за последние 2 года (2010–2011 гг.) при анализе идентифицированной микробной флоры, выделенной из очагов инфекции в брюшной полости, также отмечен рост резистентных штаммов. Если в группе больных I типа, стратифицированных по Carmelli, сохраняется высокая активность ципрофлоксацина в отноше-

нии грамотрицательной флоры, то уже в группе больных II типа с высоким риском БЛРС-штаммов и особенно в группе III типа чувствительность к фторхинолонам и цефалоспорином существенно снижается (табл. 3–5).

Сохраняется высокая активность карбапенемов II группы в отношении грамотрицательной микрофлоры во всех трех группах больных. В третьей группе чувствительность несколько снижается, однако остается на достаточно высоком уровне. Высокая активность сохраняется у защищенных бета-лактамов, однако чувствительность к ним в третьей группе больных также снижена.

В целом, по результатам мониторинга, в стационаре имеется относительно невысокий уровень микробной резистентности. Однако в 2011 году отмечено появление панрезистентных штаммов *P. aeruginosa* (5,7%) в посевах из брюшной полости и забрюшинного пространства у больных с панкреатогенным перитонитом и забрюшинной флегмоной, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии более 10 суток.

Заключение

Лечение больных с ИАИ связано с проблемой нарастающей резистентности к антибактериальным препаратам во всем мире. Выбор режима стартовой эмпирической терапии при интраабдоминальной инфекции зависит от того, предполагаем ли мы наличие БЛРС-продуцирующих штаммов энтеро-

Таблица 6. Рекомендуемые схемы АБТ интраабдоминальных инфекций с учетом риска резистентной флоры

I ТИП	II ТИП	III ТИП
1) Не было обращений за медицинской помощью в течение последнего года	1) Обращение за медицинской помощью (в том числе предыдущие госпитализации в течение года, стационар на дому и дневной стационар, диализ), без инвазивных процедур	1) Длительная госпитализация и/или инфекция, последующая за инвазивными процедурами
2) Не было предшествующей АБТ в течение последних 90 дней	2) Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)	2) Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)
3) Молодые пациенты без сопутствующей патологии	3) Пациент старше 65 лет, множественная сопутствующая патология, в том числе почечная недостаточность	3) Пациент с сопутствующей патологией, такой как ХОБЛ, СПИД, нейтропения или другие иммунодефициты
Отправить материал для микробиологического исследования	Отправить материал для микробиологического исследования	Отправить материал для микробиологического исследования
Антибиотик(и) для эмпирической терапии: цефтриаксон + метронидазол цефотаксим + метронидазол ципрофлоксацин+ метронидазол	Антибиотик(и) для эмпирической терапии: эртапенем моксифлоксацин пиперациллин/тазобактам цефепим + метронидазол	Антибиотик(и) для эмпирической терапии: имипенем меропенем дорипенем цефоперазон/сульбактам

Примечание. Возможна коррекция терапии после получения данных микробиологического исследования

бактерий и/или неферментирующих грамотрицательных бактерий – *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Возможность использования препаратов, не воздействующих на БЛРС штаммы энтеробактерий, у больных без факторов риска резистентной флоры позволяет сохранить эффективность препаратов с активностью против БЛРС-штаммов у больных с факторами риска.

При высоком риске БЛРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора эмпирической

терапии являются антибиотики с активностью против БЛРС-продуцирующих бактерий, но не активные в отношении *P. aeruginosa*.

Выбор режима эмпирической антибактериальной терапии (табл. 6) по стратификационным типам риска резистентной микрофлоры позволяет улучшить не только результаты лечения больных с ИАИ, но и экологию стационара в связи со снижением селекционного давления на госпитальные штаммы.

Литература

1. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.Н. Перитонит. Практическое руководство. Москва, Литтера. 2006 г.
2. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Карсотьян Г.С., Михайлин А.А., Фесенко Т.А. Антибактериальная терапия у больных с тяжелыми формами распространенного перитонита. *Consilium Medicum. Хирургия*. 2008; (1):23-5.
3. Голуб А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13(2):1-5.
4. Костюченко К.В. Прогнозирование исходов хирургического лечения распространенного перитонита. Автореф. дисс. канд. наук, 2009.
5. Umgelter A., Reindl W., Miedaner M., Schmid R.M., Huber W. Failure of current antibiotic first-line regimes and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection* 2009; 37(1):2-8.
6. Bare M. Presented at the 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milan, Italy, 2002.
7. Davey P. Presented at the International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research Sixth Annual International Meeting, Virginia, USA, 2001.
8. Hawser S.P., Bouchillon S.K., Lascols C., et al. Susceptibility of European *Escherichia coli* clinical isolates from intraabdominal infections, extended-spectrum β -lactamase occurrence, resistance distribution, and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates (SMART 2008-2009). *Clin Microbiol Infect* 2011; 18:253-9.
9. Brink A.J., Botha R.F., Poswa X., et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (SMART Study 2004-2009). *Surgical Infections* 2012; 13:43-9.
10. Canton R., Loza E., Aznar J., et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010). *Rev Esp Quimioter* 2011; 24(4):223-32.
11. Paterson D., Rossi F., Baquero F., et al. *In vitro* susceptibility of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intraabdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:965-72.
12. Krobot K., Yin D., Zhang Q., et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:682-7.
13. Carmeli Y. The role of carbapenems. The predictive factors for multi-drug resistant gram-negatives. 2006.
14. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 2. МАКМАХ, 2010. 415 с.
15. Rodrigues-Bano J., Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum β -lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6(5):671-83.
16. Chi-Chang H., Yao-Shen C., Han-Siong T., et al. Impact of revised CLSI breakpoints for susceptibility to third-generation cephalosporins and carbapenems among *Enterobacteriaceae* isolates in the Asia-Pacific region: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2002-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40(Suppl.):S4-10.
17. Cornaglia G., Hryniewich W., Jarlier V., et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:349-83.
18. Joo E.J., Kang C.I., Ha Y.E., et al. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on outcome in *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a stratified analysis according to sites of infection. *Infection* 2011; 39(4):309-18.
19. Goff Debra., Mangino J. Ertapenem: Effect on Gram-negative pathogens 19 months after formulary addition. Proceedings of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2005 Dec 16-19; Washington D.C., USA.
20. Goldstein E.J., Citron D.M., Peraino V. Effect on antimicrobial usage and the *in vitro* susceptibility on aerobic gram-negative rods after the introduction of ertapenem onto a hospital formulary. Abstracts of the Forth-fifth Infectious Disease Society of America Toronto, Canada. Abstract 280, 2006. p. 98.