

## АМИНОГЛИКОЗИДЫ С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

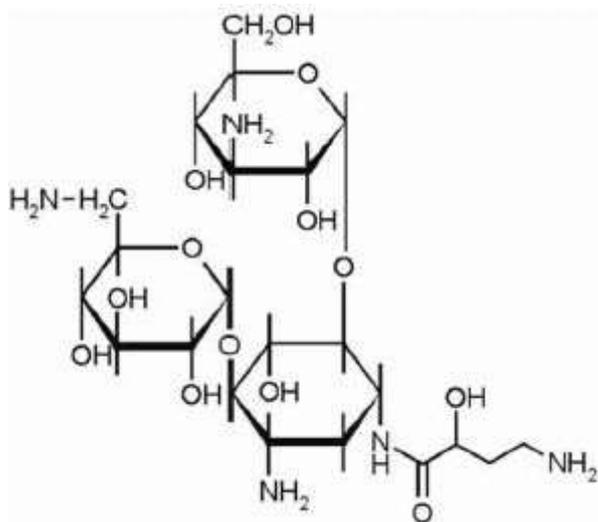
А. А. Зайцев А. И. Синопальников

### Бронхопультмонология

Появление аминогликозидных антибиотиков ведет свое начало с открытия исследовательской группой Зельмана Ваксмана в 1943 году стрептомицина — первого препарата, активного в отношении *Mycobacterium tuberculosis* [1]. За столь выдающееся открытие Ваксман в 1952 году был удостоен Нобелевской премии, при вручении которой было отмечено, что «в отличие от открытия пенициллина профессором Александером Флемингом, которое было в значительной степени обусловлено случаем, получение стрептомицина было результатом длительного, систематического и неутомимого труда большой группы ученых».

Впоследствии на основе природных структур, продуцируемых различными представителями актиномицетов (природные антибиотики), и в ряду их полусинтетических производных была разработана большая группа антибактериальных препаратов, которые составили класс аминогликозидов. В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов (табл. 1). К первому поколению относят стрептомицин, неомицин, канамицин и мономицин, применение которых на современном этапе ограничено вследствие их токсичности. Второе поколение составляют гентамицин, тобрамицин, сизомицин и нетилмицин. Амикацин и исепамицин входят в третье поколение аминогликозидов.

Название данной группы антибиотиков обусловлено молекулярной структурой, в основе которой присутствуют аминсахара, связанные гликозидной связью с агликоновой частью молекулы (рис. 1).



Механизм действия аминогликозидов связан с необратимым угнетением синтеза белка на уровне рибосом у чувствительных к ним микроорганизмов. В отличие от других ингибиторов синтеза белка аминогликозидные антибиотики оказывают не бактериостатическое, а именно бактерицидное действие. Аминогликозиды II и III поколений обладают широким спектром антимикробного действия, в первую очередь, в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia*

spp. и др.), а также неферментирующих грамотрицательных палочек (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) [2, 3, 4]. Аминогликозиды также проявляют свою активность в отношении *Staphylococcus aureus*, кроме метициллинрезистентных штаммов (MR). Отдельные представители класса различаются между собой по активности и спектру действия. В частности, аминогликозиды I поколения (стрептомицин, канамицин) проявляют наибольшую активность в отношении *M. tuberculosis*, мономицин обладает эффективностью против некоторых простейших. Все аминогликозиды II и III поколения активны в отношении *P. aeruginosa*, при этом тобрамицин проявляет наивысшую активность. Сизомицин характеризуется большей активностью, чем гентамицин в отношении *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. (табл. 2).

Одним из наиболее эффективных аминогликозидов является амикацин, что связано с устойчивостью к действию ферментов, инактивирующих другие аминогликозиды, поэтому антибиотик может оставаться активным в отношении штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к тобрамицину, гентамицину и нетилмицину [2, 5, 12]. Другой представитель III поколения — изепамицин дополнительно активен в отношении *Aeromonas* spp., *Citrobacter* spp., *Listeria* spp. и *Nocardia* spp.

Все представители класса аминогликозидов неактивны в отношении *S. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *B. cereus* и анаэробов (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и др.). Более того, следует помнить, что резистентность *S. pneumoniae*, *S. maltophilia* и *B. cereus* к аминогликозидам используется при идентификации этих микроорганизмов. Аминогликозиды *in vitro* активны в отношении шигелл, сальмонелл, легионелл, однако их назначение при данных инфекциях недопустимо, так как они клинически неэффективны в отношении возбудителей, локализованных внутриклеточно [2].

В ряде случаев аминогликозиды оказывают постантибиотический эффект, который зависит от штамма микроорганизма и концентрации препарата в очаге инфекции.

Все аминогликозиды характеризуются практически одинаковой фармакокинетикой (табл. 3). Молекулы антибиотиков являются высокополярными соединениями, в связи с чем плохо растворяются в липидах и при приеме внутрь практически не всасываются из желудочно-кишечного тракта (в системный кровоток поступает менее 2%). Вследствие этого основной путь введения аминогликозидов парентеральный (кроме неомицина). Связывание аминогликозидов с белками крови низкое и колеблется для разных антибиотиков от 0 до 30% (например, тобрамицин практически не связывается с белками). Время достижения *С<sub>max</sub>* при в/м введении составляет 1–1,5 ч. Аминогликозиды практически не подвергаются биотрансформации, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче. Скорость экскреции зависит от возраста, функции почек и сопутствующей патологии пациента (например, при лихорадке она увеличивается, с большой скоростью препарат элиминируется у наркоманов, с меньшей — у беременных, при понижении функции почек скорость экскреции значительно замедляется). Период полувыведения всех аминогликозидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2–4 ч, при почечной недостаточности период может возрастать до 70 ч и более. Пиковые концентрации аминогликозидов варьируют у различных пациентов и зависят от массы тела, объема жидкости и жировой ткани, состояния пациента. Например, у пациентов с обширными ожогами, асцитом объем распределения аминогликозидов повышен. Наоборот, при дегидратации или мышечной дистрофии он уменьшается.

Аминогликозиды способны создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках, напротив, низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Аминогликозиды плохо

проходят через гематоэнцефалический барьер, однако при воспалении мозговых оболочек их проницаемость увеличивается.

Учитывая особенности фармакокинетики аминогликозидов, а также потенциальную специфическую токсичность данного класса антибиотиков, необходимо правильно рассчитывать дозу применяемых препаратов. Доза аминогликозидов (не только у детей, но и у взрослых!) должна рассчитываться исходя из массы тела с обязательным учетом индивидуальных особенностей пациента (возраст, функция почек, локализация инфекции).

Факторами, определяющими дозу аминогликозидов, являются [2]:

- Масса тела пациента.  
Дозы у взрослых и детей старше 1 месяца: стрептомицин, канамицин, амикацин по 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения; гентамицин, тобрамицин — 3–5 мг/кг/сутки в 1–2 введения; нетилмицин — 4–6,5 мг/кг/сутки в 1–2 введения.
- Ожирение/истощение. В случае превышения идеальной массы тела на 25% и более дозу, рассчитанную на фактическую массу тела, следует снизить на 25%. У истощенных пациентов дозу, наоборот, следует увеличить на 25%.
- Возраст. Необходимо уменьшать дозу аминогликозидов у пожилых, так как у них отмечается возрастное снижение клубочковой фильтрации.
- Функция почек. При нарушении функции почек необходимо снижать суточную дозу, используя методику расчета клиренса эндогенного креатинина. Расчет клиренса необходимо проводить перед назначением препарата и повторять каждые 2–3 дня. Снижение клиренса креатинина более чем на 25% от исходного уровня свидетельствует о возможном нефротоксическом действии аминогликозидов, уменьшение более чем на 50% является показанием для отмены аминогликозидов. При почечной недостаточности первая разовая доза гентамицина, тобрамицина и нетилмицина составляет 1,5–2 мг/кг, амикацина — 7,5 мг/кг. Последующие разовые дозы определяются по формуле: 1-я доза (мг)  $\cdot$  КК/100, где КК — клиренс креатинина в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
- Тяжесть и локализация инфекции. При менингите, пневмонии, сепсисе назначают максимальные дозы; при пиелонефрите, бактериальном эндокардите — средние дозы. Особенно высокие дозы вводят пациентам с муковисцидозом и при ожогах, так как у них значительно нарушено распределение аминогликозидов, но при этом желательно определять концентрацию аминогликозидов в крови.

Современная практика применения аминогликозидов предусматривает введение препарата 1 раз в сутки, что оправдано как с микробиологической точки зрения (дозозависимый, быстро наступающий бактерицидный эффект; длительный постантибиотический эффект), так и с клинической (меньшая токсичность аминогликозидов при однократном введении при аналогичной эффективности терапии) [2, 3]. В настоящее время однократное в сутки введение аминогликозидов применяется при большинстве показаний (исключение составляют эндокардит и менингит). При однократном введении аминогликозиды лучше всего вводить внутривенно капельно в течение 15–20 мин.

Чрезвычайно важно, что аминогликозиды характеризуются вариабельностью фармакокинетических показателей. При введении одинаковой дозы потенциально токсические уровни в крови (10–14 мкг/мл) для природных аминогликозидов могут быть обнаружены в среднем у 10% больных, концентрации ниже необходимых для адекватной

терапии выявляются у 25% больных и более [3]. В этой связи наиболее предпочтительными являются полусинтетические препараты — амикацин и нетилмицин, обладающие наименьшей вариабельностью показателей. Кроме того, данной группе препаратов свойствен узкий коридор безопасности, т. е. незначительный разрыв между эффективным и токсическим уровнем концентраций в крови. В этой связи единственным средством оптимизации лечения аминогликозидами является постоянный фармакокинетический мониторинг, который позволяет исключать создание токсических или субтерапевтических уровней препарата в крови (табл. 4).

При проведении терапевтического мониторинга определяют: 1) пиковую концентрацию аминогликозидов в сыворотке крови — через 60 мин после внутримышечного введения препарата или через 15 мин после окончания внутривенного введения; 2) остаточную концентрацию — перед введением очередной дозы. Установление пиковой концентрации не ниже порогового значения свидетельствует о достаточности используемой дозы аминогликозида, при этом ее высокие уровни не представляют опасности для пациента. Величина остаточной концентрации, превышающая терапевтический уровень, свидетельствует о кумуляции препарата и об опасности развития токсических эффектов. В этом случае снижают суточную дозу или удлиняют интервал между разовыми дозами. При однократном введении всей суточной дозы достаточно определять только остаточную концентрацию [2].

Аминогликозиды относятся к препаратам с низким уровнем общей токсичности. Однако для них характерны специфические нежелательные реакции, а именно ото- и нефротоксичность. Частота развития этих реакций варьирует в зависимости от препарата. В клинических исследованиях было показано, что частота развития нефротоксических явлений при применении нетилмицина составляет 2,8%, амикацина — 8,5%, гентамицина — 11,1% и тобрамицина — 11,5% [9]. Ототоксические реакции наблюдаются у 2,3% пациентов, получавших нетилмицин, у 7,7%, получавших гентамицин, 9,7% — тобрамицин и 13,8% — амикацин [9]. Ототоксичность проявляется как в виде вестибулярных нарушений (чаще при применении стрептомицина, гентамицина, тобрамицина), так и в виде нарушения слуха (амикацин, нетилмицин). Нарушение слуха и поражение преддверно-улиткового нерва могут оказаться необратимыми, вероятность данных реакций возрастает с повышением дозы препарата, при длительных курсах лечения, у больных пожилого возраста и пациентов с исходными нарушениями функции слухового аппарата. Нарушения функции почек при применении аминогликозидов, напротив, чаще всего обратимы. Высокой нефротоксичностью обладает гентамицин, наиболее безопасными препаратами являются амикацин и нетилмицин. В ряде случаев применение аминогликозидов сопровождается нарушением нервно-мышечной проводимости, развитием парестезий, периферических нейропатий.

С точки зрения профилактики развития побочных реакций наибольшее значение имеет отмеченный ранее контроль основных фармакокинетических параметров, которые должны быть ограничены заданными пределами (табл. 3 и 4). Одновременное применение аминогликозидов с другими лекарственными препаратами, выводящимися из организма путем почечной экскреции, также относится к числу факторов риска, влияющих на частоту или степень проявления нежелательных реакций. Аминогликозиды не рекомендуется применять вместе с амфотерицином В, цисплатином, миорелаксантами и ванкомицином.

На протяжении длительного времени аминогликозиды относятся к широко применяемым антибактериальным препаратам и входят в стандарты лечения инфекций различной локализации (табл. 5). На современном этапе практическое значение данной группы антибиотиков, в первую очередь, связано с лечением нозокомиальных инфекций,

вызываемых преимущественно грамотрицательными микроорганизмами. Основными показаниями к применению аминогликозидов II и III поколения являются тяжелые инфекции: сепсис, септический эндокардит, остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей, нозокомиальная пневмония, генерализованные формы раневой и ожоговой инфекции, перитонит, послеоперационные гнойные осложнения, инфекции почек и мочеполовых путей и др. В большинстве случаев аминогликозиды назначаются в комбинации с бета-лактамами и антианаэробными антибиотиками. Следует отметить, что в качестве средства эмпирической терапии может служить только амикацин, поскольку к нему сохраняют высокую чувствительность более 70% штаммов грамотрицательных бактерий. Назначение других аминогликозидов рекомендовано после подтверждения чувствительности к гентамицину или конкретному антибиотику выделяемых возбудителей.

### **Резистентность микроорганизмов к аминогликозидам**

К сожалению, более чем полувековое использование аминогликозидов, в том числе по необоснованным показаниям (внебольничные инфекции дыхательных путей и пр.), привело к возникновению и распространению устойчивых к ним штаммов микроорганизмов [10]. В частности, в России уровень резистентности к аминогликозидам, прежде всего к гентамицину, превышает таковой в большинстве других стран [11].

Формирование устойчивости к аминогликозидам обусловлено в первую очередь ферментативной инактивацией антибиотиков путем модификации [11, 12]. Модифицированные молекулы теряют способность связываться с рибосомами и подавлять синтез белка микроорганизмов. Известны три группы аминогликозидмодифицирующих ферментов (АМФ): ацетилтрансферазы (ААС), присоединяющие молекулу уксусной кислоты, фосфортрансферазы (АРН), присоединяющие молекулу фосфорной кислоты, нуклеотидил- или аденилилтрансферазы (АНТ), присоединяющие молекулу нуклеотида аденина (табл. 6). В целом именно гентамицин является субстратом для значительно большего количества АМФ, чем другие аминогликозиды II и III поколения, что определяет высокий уровень резистентности к данному антибиотику. Напротив, возможность модифицирования амикацина обуславливает наименьшее среди аминогликозидов количество АМФ, поэтому к нему сохраняют чувствительность ряд бактерий, резистентных к гентамицину, нетилмицину и другим препаратам этой группы.

Согласно данным по антибиотикорезистентности в России за период 2002–2004 гг., чрезвычайно высокая резистентность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* наблюдалась к гентамицину, составляя 74,9% и 76,5% соответственно — рис. 2, рис. 3 [13]. Наиболее активен в отношении данных возбудителей амикацин, к которому нечувствительны до 35,8% штаммов *K. pneumoniae* и 42,9% *P. aeruginosa*.

В другом же исследовании (Micromax), проведенном в стационарах Москвы, Смоленска и Екатеринбурга частота выделения нечувствительных к амикацину штаммов *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* составила 11% и 10,8% соответственно [14]. В этой связи чрезвычайно важно руководствоваться именно локальными данными по антибиотикорезистентности возбудителей.

### **Применение аминогликозидов в лечении инфекций дыхательных путей**

В связи с тем, что аминогликозиды не обладают активностью в отношении основного возбудителя внебольничных инфекций дыхательных путей — *S. pneumoniae*, их нельзя

использовать для лечения внебольничной пневмонии (как в амбулаторной, так и стационарной практике) и других внебольничных инфекций верхних и нижних отделов респираторного тракта. Пожалуй, единственной клинической ситуацией, оправдывающей назначение аминогликозидов, является тяжелая внебольничная пневмония, вызванная *P. aeruginosa*. В данном случае применяются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем) или цiproфлоксацин либо в режиме монотерапии или комбинации с аминогликозидами II–III поколения (предпочтительным является применение амикацина) [15].

### **Абсцесс легкого и эмпиема плевры**

Потенциальными возбудителями абсцесса легкого являются анаэробные микроорганизмы — *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. либо ассоциации анаэробных и аэробных бактерий (в первую очередь, представители семейства *Enterobacteriaceae* — *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*) [16]. Российские эксперты в качестве препаратов выбора рекомендуют применение ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) либо цефоперазон/сульбактама. При отсутствии этих антибиотиков либо их неэффективности могут использоваться карбапенемы, ингибиторозащищенные пенициллины (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) либо комбинации клиндамицина с аминогликозидами II и III поколения [17].

В этиологии эмпиемы плевры ведущую роль занимают грамотрицательные бактерии (15–32%) и анаэробы (5–19%). На долю *S. aureus* приходится от 7 до 15% случаев, *S. pneumoniae* выделяется у 5–7% больных, еще реже встречается *H. influenzae*. В 20–25% случаев обнаруживают микробные ассоциации, прежде всего, анаэробов и аэробов, представленных грамотрицательными бактериями [18]. Антибактериальная терапия должна, по возможности, проводиться целенаправленно, т. е. с учетом данных микробиологического исследования содержимого плевральной полости. При острой постпневмонической эмпиеме плевры, вызванной *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, в качестве препаратов выбора используются цефалоспорины II–IV поколений в режиме монотерапии. Альтернативой им являются линкосамиды или ванкомицин. При стафилококковой острой постпневмонической эмпиеме применяют оксациллин либо цефазолин, в качестве альтернативы рассматриваются линкосамиды, фузидиевая кислота, ванкомицин и линезолид. В случае острой постпневмонической эмпиемы плевры, вызванной *Haemophilus influenzae*, препаратами выбора являются цефалоспорины III или IV поколения. Альтернативой им являются «защищенные» аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) или фторхинолоны.

В этиологии подострой и хронической эмпиемы плевры ведущую роль занимают анаэробные стрептококки, бактероиды, часто в ассоциации с микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*. Препаратами первой линии в данном случае являются «защищенные» аминопенициллины — амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам. В качестве препаратов альтернативы рекомендуются линкосамид в сочетании с аминогликозидом II или III поколения, либо цефалоспорины II–IV генерации, либо карбапенемы (имипенем, меропенем), либо тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам [17]. При эмпиеме плевры, как правило, без хирургического вмешательства невозможно добиться излечения пациента, и в большинстве случаев требуется торакотомическое дренирование, реже применяется торакоскопия и декорткация.

## Нозокомиальная пневмония

Нозокомиальная пневмония (НП) занимает второе место среди всех нозокомиальных инфекций (13–18%) и является самой частой инфекцией ( $\geq 45\%$ ) в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [19, 23]. НП развивается в среднем у 0,5–1% всех госпитализированных больных и у 10–20% госпитализированных в ОРИТ. Особая категория НП у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (вентиляторассоциированная пневмония — ВАП), развивается у 9–27% от общего числа интубированных. По показателю смертности НП лидирует среди нозокомиальных инфекций, вызывая летальные исходы в среднем от 30 до 70% пациентов [20, 21].

НП наиболее часто вызывается аэробными грамотрицательными микроорганизмами — *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.* (рис. 4). В последнее время отмечается увеличение частоты обнаружения *S. aureus*, в том числе MR (MRSA) [21]. Большинство случаев НП имеет полимикробную этиологию [22]. Частота встречаемости полирезистентных возбудителей зависит от популяции пациентов (чаще всего у больных с тяжелыми хроническими заболеваниями, факторами риска развития пневмонии и поздним развитием пневмонии > 5 дней), стационара и типа отделения, что свидетельствует о крайней необходимости получения локальных данных.

При выборе антибиотиков для эмпирической антибактериальной терапии НП необходимо ориентироваться в первую очередь на локальные данные по антибиотикорезистентности возбудителей. Необходимо помнить, что эти данные нуждаются в периодическом обновлении, так как устойчивость бактерий может изменяться с течением времени в зависимости от структуры и частоты использования антибиотиков.

В настоящее время рекомендован подход к антибиотикотерапии НП в зависимости от сроков развития заболевания. При ранней НП ( $\leq 5$  дней), развившейся у пациентов без факторов риска, применяют цефалоспорины III и IV поколения, амоксициллин/клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин и эртапенем в режиме монотерапии.

Напротив, у пациентов с поздней (> 5 дней) НП или при наличии факторов риска полирезистентных возбудителей рекомендована комбинированная терапия — антисинегнойный цефалоспорин или карбапенем или цефоперазон/сульбактам в сочетании с амикацином или фторхинолоном с синегнойной активностью.

Аминогликозиды также применяются в комбинации с карбапенемом при НП установленной этиологии, в частности, вызванной *E. coli*, *K. pneumoniae*, другими грамотрицательными микроорганизмами (*Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Serratia spp.*), *P. aeruginosa* или *Acinetobacter spp.* (табл. 7).

Традиционная длительность терапии НП составляет 14–21 день, однако современная тактика ведения пациентов с НП предусматривает сокращение длительности антибиотикотерапии до 7 дней в случае эффективной начальной эмпирической терапии [21]. При использовании аминогликозидов для комбинированной эмпирической терапии, их применение может быть прекращено через 5–7 дней у пациентов с клинической эффективностью лечения.

В заключение необходимо еще раз отметить, что применение аминогликозидов для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей недопустимо, при внутрибольничных инфекциях аминогликозиды (нетилмицин, амикацин) должны использоваться только лишь в определенных клинических ситуациях и только в комбинации с другими антибактериальными препаратами.

## Литература

1. Нобелевские лауреаты. Доступно на: [http://thenobel.info/?PREMIYa\\_PO\\_MEDICINE:Zelmsman\\_Vaksman](http://thenobel.info/?PREMIYa_PO_MEDICINE:Zelmsman_Vaksman).
2. Решедько Г. К., Хайкина Е. В. Группа аминогликозидов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. И. Козлова. М., 2007; с. 88–94.
3. Фомина И. П. Современные аминогликозиды. Значение в инфекционной патологии и особенности действия // Русский медицинский журнал. 1997; 5 (21): 1382–1391.
4. Siegenthaler W. E., Bonetti A., Luthy R. Aminoglycoside antibiotics in infectious diseases // *Am J Med*. 1986; 80: 2–14.
5. Ушкалова Е. А. Нетилмицин в современной медицинской практике // Фарматека. 2006; № 5 (120). Доступно на: <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=1262&mid=1085056570&magid=101&full=1>.
6. Simon C., Stille W. Antibiotika — Therapie in Klinik und Praxis. Schattner, Stuttgart, New-York, 1989; 153–168.
7. Яковлев С. В., Яковлев В. П. Современная антимикробная терапия в таблицах // *Consilium medicum*. 2007; № 1.
8. Brahams D. *Lancet*. 1995; 1: 1395–1396.
9. Cone L. A. A survey of prospective, controlled clinical trials of gentamicin, tobramycin, amikacin, and netilmicin // *Clin Ther*. 1982; 5 (2): 155–162.
10. Рачина С. А., Фокин А. А., Ишмухаметов А. А., Денисова М. Н. Анализ амбулаторного потребления антимикробных препаратов для системного применения в различных регионах РФ // *КМАХ*. 2008; № 1 (том 10): 59–69.
11. Решедько Г. К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования // *КМАХ*. 2001; 3 (2): 111–132.
12. Сидоренко С. В., Эйдельштейн М. В. Механизмы резистентности микроорганизмов. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии // Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. И. Козлова. М., 2007; с. 23.
13. Решедько Г. К., Рябкова Е. Л., Козлов Р. С. Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии // *КМАХ*. 2008; 10 (2): 143–153.
14. Сидоренко С. В., Страчунский Л. С., Ахмедова Л. И. и соавт. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа Micromax) // *Антибиот Химиотер*. 1999; 44 (11): 7–16.
15. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2006. 76 с.
16. Hammond J. M., Potgieter P. D., Hamslo D. et al. The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community-acquired lung abscess // *Chest*. 1995; 108: 937–941.
17. Страчунский Л. С., Козлов С. И. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес; 2002.
18. Bartlett J. G., Thadepalli H., Gorbach S. L., Finegold S. M. Bacteriology of empyema // *Lancet*. 1999; 2: 338–340.
19. Richards M., Thursky K. M., Buising K. Epidemiology, Prevalence and Sites of Infections in Intensive Care Units // *Semin Respir Crit Care Med*. 2003; 24: 3–22.
20. Stevens R. M., Teres D., Skillman J. J., Feingold D. S. Pneumonia in an intensive care unit. A 30-month experience // *Arch Intern Med*. 1974; 134: 106–111.

21. Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 388–416.
22. Lynch J. P. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment // *Chest*. 2001; 119 (2): 373–384.
23. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С. и соавт. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // *КМАХ*. 2005; 7 (1): 4–31.