

Стратегія подолання антибіотикорезистентності до карбапенемів – актуальна проблема сьогодення

В. В. Ващук¹, Т. П. Кирик¹, М. І. Кушнірчук², Р. П. Байдала², М. Й. Крат², Т. В. Хомченко³

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

²Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті Філії "Центр охорони здоров'я" АТ "Укрзалізниця",

³Центр легеневого здоров'я, м. Львів

Strategy of elimination of antibiotic resistance to carbapenems – actual modern problem

V. V. Vashchuk¹, T. P. Kyryk¹, M. I. Kushnirchuk², R. P. Baidala², M. J. Krat², T. V. Khomchenko³

¹Danylo Galytskyi Lviv National Medical University,

²Lviv Clinical Hospital on the Railway Transport, Branch "The Healthcare Center"; SJC "Ukrzaliznytsya",

³Center of Pulmonary Health, Lviv

Рациональне використання антимікробних препаратів – невід'ємна частина ефективної клінічної практики. Такий підхід впливає на ефективність лікування та мінімізує ризики, пов'язані з резистентними патогенами. Проблема антибіотикорезистентності глобальна. Жодна країна не може захистити себе від імпорту резистентних патогенів через подорожі та широкі контакти. Приблизно 10% госпіталізованих пацієнтів отримують лікарняні інфекції, у 75% із них верифікується резистентна флора до антибіотиків першої лінії, що збільшує показники смертності, захворюваності, а відтак і витрати на лікування [1]. Це спонукає до вивчення світового та вітчизняного досвіду подолання антибіотикорезистентності до карбапенемів у медичних закладах хірургічного профілю шляхом аналізу доступних інформаційних та літературних джерел.

У роботі застосовано інформаційний, бібліографічний та аналітичний методи аналізу та пошуку в міжнародних медичних інформаційних електронних базах даних, що стосуються питань антибіотикорезистентності до карбапенемів у хірургії з окресленням шляхів вирішення зазначеної проблематики.

Уніфікація результатів досліджень та створення практичних рекомендацій в аспекті антибіотикотерапії тяжких ускладнених інфекцій потребують ідентичного трактування визначень. Таким чином, до лікарняної інфекції рекомендують відносити інфекційні ускладнення, які виникли в терміни більше або менше 48 год з моменту госпіталізації у стаціонар за умов попередніх контактів з лікувальними закладами протягом останніх двох тижнів. Адекватна ініціальна антибіотикотерапія (АБТ) визначається як лікувальна програма з призначенням щонайменше одного антибіотика в перші 24 год з доведеною ефективністю препарату *in vitro*. У відповідності до спільних рекомендацій Європейського центру з профілактики та контролю захворюваності (Europer Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) та Центру з контролю і профілактики захворювань (Centres for Disease Control and Prevention – CDC) США патогени ідентифікуються як

MDR (multi drug– resistance – стійкість до багатьох препаратів) у разі набутої несприйнятливості по відношенню до щонайменше одного агента в трьох або більше категоріях антибіотиків; XDR (extensive drug resistance – розширена медикаментозна стійкість) у разі нечутливості до щонайменше одного агента у всіх, окрім двох або менше категорій антибіотиків; PDR (pan drug resistant – полімедикаментозна стійкість) у разі нечутливості до всіх препаратів у всіх групах антибіотиків [2].

Протягом останніх двох десятиліть мікробна резистентність стала глобальною загрозою для системи охорони здоров'я, причинами цього є некоректне застосування антибіотиків та неналежні профілактика і контроль за інфекціями. Бактерії, які продукують карбапенемази, такі як *Klebsiella pneumoniae*, швидко стають основним джерелом багатокомпонентних полірезистентних інфекцій, що породжує потребу у застосуванні ефективних емпіричних антибіотиків резерву для запобігання смертності імуносупресованих пацієнтів. Неферментуючі грамнегативні бактерії (*P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* та *Acinetobacter baumannii*) демонструють тривожні показники високої резистентності до різних класів антибіотиків з тенденцією до стійкості до препаратів резерву [3]. Резистентність до β -лактамів є у грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. У грампозитивних бактерій немає механізмів резистентності, пов'язаних зі зміною властивостей зовнішньої мембрани, або ферментів, здатних руйнувати карбапенеми. Поява резистентності у грампозитивних бактерій пов'язана зі зміною пеніцилінзв'язуючих білків (ПЗБ), наприклад з появою ПЗБ–2a з низькою афінністю до всіх β -лактамів у резистентних до метициліну *S. aureus* (MRSA). У грамнегативних бактерій наявність зовнішньої мембрани і різних β -лактамаз призводить до появи резистентності, пов'язаної з продукцією інактивуючих ферментів (β -лактамаз), порушенням структури ПЗБ, зниженням накопичення препарату в перипластичному просторі та наявністю ефлюкських насосів, які виводять різні антибіотики з мікробної клітини [4].

Формування клінічно значущої антибіотикорезистентності до препаратів β -лактамного ряду та макролідів вперше виявили у пневмококів – основних збудників позалікарняної інфекції дихальних шляхів. На даний час уже стали актуальними проблеми вироблення стратегії АБТ інфекцій шкіри і м'яких тканин, зумовлених метицилін(оксацилін)резистентними стафілококами, а також ускладнених абдомінальних інфекцій, пов'язаних з грамнегативними ентеробактеріями – продуцентами β -лактамаз розширеного спектру. Часто поза увагою дослідників опиняється інший феномен селекції полірезистентних мікроорганізмів, який полягає у появі резистентних штамів і серед тих бактерій, які не мали суттєвого етіологічного значення (умовно патогенна флора) і навіть первинно не входили в спектр активності препарату [5].

Аналізуючи результати багатьох досліджень, можна сформулювати окрему групу антибактеріальних препаратів, використання яких супроводжується підвищеним ризиком селекції полірезистентної флори. Серед антибактеріальних препаратів, що формують згадану "групу ризику", найбільше значення мають цефалоспорины і фторхінолони. Поки що відносно безпечними в цьому сенсі вважають карбапенеми і комбінації β -лактаміз з інгібіторами β -лактамаз. Проте, плануючи стратегії емпіричної АБТ, слід урахувувати можливість етіологічної ролі ентеробактерій і ацінетобактеру, які характеризуються стійкістю до карбапенемів. Непоодинокими є спалахи лікарняних інфекцій, спричинених ентеробактеріями – продуцентами карбапенемаз. Тому слід урахувати, що на даний час представлені карбапенемами не можна вважати абсолютно надійними й адекватними препаратами емпіричної АБТ лікарняної інфекції. Для продуцентів карбапенемаз притаманна висока частота асоційованої стійкості до антибіотиків різних груп, найчастіше вони зберігають чутливість лише до тігекцикліну, поліміксину В і колістину [6].

Особливої уваги заслуговують повідомлення про зростання частоти лікарняної інфекції, спричиненої збудником *Pseudomonas aeruginosa*, який продукує метало- β -лактамазу. Частота виділення зазначеного вище патогена в хірургічних стаціонарах може сягати 20%, причому найвищий ризик персистенції вказаного збудника пов'язують із використанням фторхінолонів. В одному з останніх досліджень з вивчення різних штамів синьогнійної палички було доведено, що попереднє використання ципрофлоксацину призводить до швидкого наростання стійкості збудника як до самого препарату, так і до карбапенемів (іміпенему). Серед грампозитивних збудників, які виділяють у хірургічних стаціонарах, найвищий рівень інцидентності відмічається у *S. aureus* (75–80%), причому більше половини з них характеризуються стійкістю до метициліну (55%). Однак переважна більшість зазначених штамів поки що зберігає чутливість до ванкоміцину, лінезоліду і карбапенемів [7].

Ураховуючи стрімке зростання загального рівня стійкості бактерій до антибіотиків, актуальним постає питання вибору адекватної стратегії емпіричної АБТ. Це стосуєть-

ся не лише тяжких лікарняних інфекційних ускладнень, а й позалікарняної інфекції. Доцільна максимально рання стратифікація хворих за ступенем ризику інфікування резистентними чи полірезистентними патогенами. Основними параметрами стратифікації можуть виступати факти попередньої АБТ, контакту із закладами охорони здоров'я, а також наявності тяжкої супутньої патології. Одним із можливих перспективних напрямків оптимізації АБТ може бути скорочення тривалості призначення препаратів. Саме довготривала АБТ створює сприятливі умови для колонізації екосистем макроорганізму резистентними збудниками, що може призвести до негативного результату лікування [4].

Актуальність проблематики суттєвого зростання стійкості патогенів до антимікробних препаратів особливо відчувається на фоні стагнації розробки і впровадження в практику нових препаратів. Вибираючи стратегії, спрямовані на стримування зростання стійкості збудників до антибіотиків, особливу увагу слід звернути на тактику проспективного аудиту як основи доказової медицини. Подібний підхід передбачає суворе дотримання затверджених протоколів терапії чи профілактики інфекційних ускладнень, широке впровадження принципів деескалаційної терапії, а також існування тісної співпраці між клініцистами та науковими організаціями, діяльність яких скерована на протидію антибіотикорезистентності [7].

Понад два десятиліття карбапенемами вважають препаратами вибору для мультирезистентних інфекцій. Недавнє і швидке поширення резистентності до карбапенемів *Klebsiella pneumoniae* постало як критичне питання у лікарнях у всьому світі. Використання карбапенемів повинно бути обмеженим задля збереження активності цього класу антибіотиків у майбутньому. Карбапенемами проявляють стійкість до переважної більшості β -лактамаз та характеризуються широким спектром активності стосовно грамнегативної флори. Механізм розвитку резистентності до карбапенемів пов'язують з мутацією ПЗБ, здатністю бактерій синтезувати метало- β -лактамази, а також із зниженням проникності клітинної стінки бактерій внаслідок перебудови зовнішньої мембрани. Для *Pseudomonas aeruginosa* притаманний дещо інший механізм резистентності, який полягає в активному виведенні антибіотика з клітини (ефлюкс). Водночас було встановлено, що іміпенем, на відміну від меропенему, не є субстратом для ефлюксу. Наявність у патогенів механізму ефлюксу спричиняє перехресну резистентність і до інших класів антибіотиків – фторхінолонів, цефалоспоринов, макролідів і сульфаніламідів [6]. На даний час доступні дві групи карбапенемів: 1-ша група – ертапенем тощо і 2-га – іміпенем, меропенем, доріпенем і бінапем. Карбапенемами 2-ї групи активні стосовно грампозитивних і грамнегативних бактерій, у тому числі бактерій – продуцентів β -лактамаз розширеного спектру [5].

Комбіноване лікування із застосуванням двох карбапенемів одночасно може бути ефективним стосовно інфекцій, спричинених *Klebsiella pneumoniae*.

Експериментальними даними доведено, що фермент КРЕ може мати більш високу спорідненість до ертапенему, ніж інші карбапенеми. Коли одночасно застосовуються два препарати, *Klebsiella pneumoniae* переважно дезактивує ертапенем і тим самим перешкоджає деградації та покращує активність супутнього карбапенему (меропенему). Отже, комбінацію ертапену з меропенемом/доріпенемом успішно застосовують для лікування інфекції, спричиненої *Klebsiella pneumoniae* (бактеріємія, вентилятор-асоційована пневмонія – ВАП) [8].

Згідно з численними повідомленнями впродовж останнього десятиліття інфекції, зумовлені резистентними до карбапенемів штамми *Klebsiella pneumoniae*, швидко поширюються у всьому світі. Смертність від інфекцій *Klebsiella pneumoniae* коливається від 30 до 44% і зростає до 71,9% у разі бактеріємії. Знання про те, що пацієнт колонізується резистентними штамми *Klebsiella pneumoniae*, може бути корисним при вирішенні питання про початок емпіричного активного лікування, спрямованого на грамнегативну інфекцію [8].

Чинники ризику появи штамів *Klebsiella pneumoniae*, резистентних до карбапенемів: попереднє застосування фторхінолонів і карбапенемів, перебування в палатах інтенсивної терапії і реанімації, застосування щонайменше одного антибіотика перед виділенням штамів *Klebsiella pneumoniae*. До інших чинників належать тяжкі метаболічні дисфункції, нейтропенія, хірургічні інвазивні процедури. Стосовно останньої категорії хірургічні пацієнти з персистуючим перитонітом становлять групу ризику пролонгованого застосування карбапенемів. Карбапенеми часто використовуються як препарати "останньої лінії" або "антибіотики останньої надії" у разі надтяжких форм інфекції або у пацієнтів з підозрою на наявність резистентних штамів бактерій [9].

У табл. 1 наведені практичні рекомендації щодо лікування карбапенем-резистентної інфекції, спричиненої карбапенемаз-продукуючою *Klebsiella pneumoniae*.

Pseudomonas aeruginosa – один з основних мікроорганізмів, відповідальних за ВАП, і також часто характеризується резистентністю до більшості антибіотиків.

Швидкість появи резистентності *Pseudomonas aeruginosa* до карбапенемів зростає, і одним з основних чинників ризику є саме застосування карбапенемів. Хоча слід зазначити, що доріпенем – один з останніх антипсевдомонадних карбапенемів, який демонструє більшу активність *in vitro* стосовно ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*, ніж інші карбапенеми [8].

С. Е. Луц і співавтори [8] зазначили, що серед 169 ізолятів, виділених у перші епізоди ВАП, мінімальна інгібувальна концентрація (МІК) доріпенему була меншою, ніж МІК іміпенему і меропенему. Пацієнти, які отримали іміпенем, меропенем та доріпенем, мали подібні показники рецидивів ВАП та смертності. Резистентність до карбапенемів виникала серед пацієнтів схожим чином незалежно від застосованого препарату. Отриманими результатами доведено, що серед пацієнтів із *Pseudomonas aeruginosa* при ВАП МІК були нижчі для доріпенему, ніж іміпенему або меропенему, 40% штамів мали помірну чутливість або були резистентні до карбапенемів. У пацієнтів, які отримували карбапенеми, не спостерігали відмінностей у результатах незалежно від призначеного препарату. Відповідно у разі рецидиву деякі штами стійкі до іміпенему, залишаються чутливими до меропенему та/або доріпенему.

Внутрішньочеревні інфекції (ВЧІ) часто спричиняють госпіталізацію. Проте відсутня стандартизація емпіричного лікування інфекції, спричиненої анаеробами, ентерококками, грибами і мультирезистентними організмами (МРО). Мультирезистентні ВЧІ є поширеним явищем, тому емпіричне покриття препаратами широкого спектру важливе серед літніх пацієнтів з онкологічними захворюваннями, навіть якщо інфекція, спричинена мультирезистентними штамми, має позалікарняний генез. Результати аналізу показують, що емпіричні схеми лікування повинні містити препарати проти анаеробів (крім біліарної ВЧІ) [10].

У пацієнтів із неускладненими ВЧІ, такими як неускладнений апендицит та холецистит, де остаточним методом ліквідації інфекції є операція, антибіотикотерапія не рекомендується. У пацієнтів з ускладненою ВЧІ після адекватно виконаного хірургічного втручання завжди доцільно

Таблиця 1. Алгоритм лікування карбапенем-резистентної інфекції, спричиненої карбапенемаз-продукуючою *Klebsiella pneumoniae* [2]

Джерело інфекції	Емпірична АБТ	
	основні препарати	додаткові препарати
Позитивна гемокультура	Меропенем або Доріпенем і Поліміксин В	Аміноглікозид Тігекіклін Фосфоміцин Рифампін
Дихальна система	Меропенем або Доріпенем і Поліміксин В	Тігекіклін Аміноглікозид Фосфоміцин Рифампін
Травний канал / жовчовивідні шляхи	Меропенем або Доріпенем і Поліміксин В (висока доза) Тігекіклін	Фосфоміцин Рифампін
Сечова система	Меропенем або Доріпенем і Фосфоміцин або Аміноглікозид	Колістин Аміноглікозид

Таблиця 2. Основні антибактеріальні препарати, що мають активність щодо карбапенем-резистентної Enterobacteriaceae [5, 10, 14, 15]

Антибіотик	Дозування		Токсичність
	звичне	при карбапенем–резистентній інфекції	
Карбапенеми			
меропенем	в/в, 1000 мг кожні 8 год	в/в, 2000 мг кожні 8 год	Локальний флебіт/ тромбофлебіт (1%), реакція гіперчутливості шкірний висип (3%), головний біль (2–8 %), диспептичні розлади (1–8%), гематологічні зміни (менше 6 %), судоми (1%)
доріпенем	в/в, 500 мг кожні 8 год	в/в, 1000–2000 мг кожні 8 год	Головний біль (3–16%), диспептичні розлади (4–12%), локальний флебіт (2–8%), реакція гіперчутливості шкірний висип (2–7%), гематологічні зміни (менше 1%), підвищення рівнів печінкових ферментів (2–7%), судоми (менше 1%)
ертапенем	в/в, 1000 мг кожні 24 год	–	Головний біль (4–7%), диспептичні розлади (2–12%), локальний флебіт (2%), реакція гіперчутливості шкірний висип (1–3%), гематологічні зміни (1–7%), підвищення рівнів печінкових ферментів (7–9%), судоми (менше 1%), гіпертермія (менше 1%)
Поліміксини			
колістин	парентерально, 9 млн. ОД на добу (2–3 прийоми)	в/в, початкова доза 9 млн. ОД, 12 млн. ОД на добу (2–3 прийоми)	Нефротоксичність (50–60%), нейротоксичність
поліміксин В	в/в, 15–25 тис. ОД/кг кожні 12 год	в/в, початкова доза 20–25 тис. ОД/кг, 25–30 тис. ОД/кг кожні 12 год	Нефротоксичність (20–40%), нейротоксичність
Аміноглікозиди			
гентаміцин	в/в, 5 мг/кг на добу	в/в, 7–10 мг/кг на добу	Нефротоксичність, ототоксичність
тобраміцин	в/в, 5 мг/кг на добу	в/в, 7–10 мг/кг на добу	Нефротоксичність, ототоксичність
амікацин	в/в, 10 мг/кг на добу	в/в, 15 мг/кг на добу	Нефротоксичність, ототоксичність
Гліцилцикліни			
тігециклін	в/в, початкова доза 100 мг, 50 мг кожні 12 год	в/в, початкова доза 200 мг, 100 мг кожні 12 год	Нудота (26%), блювання (18%), діарея (12%)
Похідні фосфонові кислоти			
фосфоміцин	орально, 3 г одноразово	орально, 3 г кожні 2–3 доби; в/в, 1–16 г на добу кожні 6–12 год	Диспептичні розлади (1–10%), головний біль (4–10%), вагініт (6–8%), гіпокаліємія (26%), серцеві розлади (3%)

Примітка. В/в – внутрішньовенно.

ний короткий курс (3–5 днів) лікування антибіотиками. Даними досліджень доведено, що у пацієнтів з ускладненою ВЧІ, у яких хірургічним шляхом здійснювався адекватний контроль джерела інфекції, результати лікування після АБТ фіксованої тривалості (4 дні) були подібними до результатів після тривалого курсу АБТ. Тобто короткий курс АБТ (3–5 днів) після адекватного контролю джерела є найкращим варіантом [3, 11, 12].

У пацієнтів з післяопераційним перитонітом існує високий ризик розвитку грамнегативних мультирезистентних патогенних інфекцій, а рекомендована емпірична АБТ передбачає застосування карбапенемів другого покоління (іміпенем, меропенем), спрямованого на грам-позитивну флору (головним чином Enterococcus spp.). При виборі відповідного карбапенему для лікування подібних лікарняних інфекцій важливим аспектом є оцінка ризику персистенції грамнегативної мультирезистентної флори. Чинники ризику інфікування резистентни-

ми Enterobacteriaceae і Pseudomonas включають: недавній контакт із закладами охорони здоров'я, недавню АБТ (14 і більше днів протягом останніх 90 днів), вік 65 років і старше, наявність супутніх захворювань (муковісцидоз, захворювання органів дихання, тяжкий імунний дефіцит, ниркова недостатність) [13]. Найновіші схеми лікування інфекцій, спричинених резистентними формами Enterobacteriaceae, наведені в *табл. 2*.

При лікуванні ВЧІ застосовують схеми, які включають як один антибіотик, так і комбінацію антибіотиків, за таких обставин кращими на сучасному етапі є карбапенеми з огляду на широкий спектр антимікробної активності стосовно грам-позитивних, грамнегативних аеробних та анаеробних патогенів [4, 16].

Висновки

Проблема зростання резистентності до карбапенемів є однією з найактуальніших у сучасній АБТ, для вирішен-

ня якої важливі моніторинг і вчасне виявлення колонізації резистентними штамми, врахування чинників ризику: наявності завантажених метаболічних захворювань, нейтропенії, попередніх хірургічних процедур і застосування карбапенемів.

Бактерії, виділені у пацієнтів у реанімаційних відділеннях, мають більшу стійкість до певних антимікробних препаратів, у тому числі карбапенемів, ніж штами, виділені у відділеннях хірургічного профілю. Тому, якщо це можливо, слід уникати застосування цих препаратів для запобігання розвитку резистентності.

Особливої уваги потребують пацієнти з виявленою колонізацією карбапенем-резистентних штамів і наявними незалежними чинниками ризику. Алгоритм лікування має містити заходи, спрямовані на зменшення ймовірності розвитку резистентних форм інфекції, поява перших ознак і симптомів інфекції передбачає своєчасний початок активного емпіричного лікування.

Перспективи подолання проблеми резистентності збудників до карбапенемів полягають у застосуванні комбінації принципів тривалої (постійної або пролонгованої) інфузії та високих доз препаратів. У разі рецидиву інфекції деякі штами, стійкі до імipenemu, залишаються чутливими до мерopenemu та/або doripenemu.

АБТ, яка базується на профілях резистентності антибіотиків до бактеріальних штамів лікарні, регіону, допоможе уникнути застосування антибіотиків, які втратили свою ефективність.

Фінансування. Використані кошти приватної особи.

Внесок авторів. Ващук В. В. – концепція і дизайн дослідження, написання тексту, редагування; Кирик Т. П. – написання тексту, редагування; Кушнірчук М. І. – опрацювання літератури, написання тексту; Байдала Р. П., Крат М. Й. – допомога у написанні тексту; Хомченко Т. В. – опрацювання літератури, допомога у написанні тексту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Усі автори прочитали і погодили остаточний варіант тексту.

References

1. El Chakhtoura NG, Saade E, Iovleva A, Yasmin M, Wilson B, Perez F, et al. Therapies for multidrug resistant and extensively drug-resistant non-fermenting gram-negative bacteria causing nosocomial infections: a perilous journey toward 'molecularly targeted' therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018 Feb;16(2):89–110. doi: 10.1080/14787210.2018.1425139. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29310479; PMCID: PMC6093184.
2. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017 Mar 29;16(1):18. doi: 10.1186/s12941-017-0191-3. PMID: 28356109; PMCID: PMC5371217.
3. Katchanov J, Kreuels B, Maurer FP, Wöstmann K, Jochum J, König C, et al. Risk factors for excessively prolonged meropenem use in the intensive care setting: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 8;17(1):131. doi: 10.1186/s12879-017-2229-8. PMID: 28178922; PMCID: PMC5297215.
4. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, et al. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol*. 2019 Aug 23;431(18):3472–500. doi: 10.1016/j.jmb.2019.04.002. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30959050; PMCID: PMC6723624.
5. Rattanaupawan P, Werarak P, Jitmuang A, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of de-escalation therapy to ertapenem for treatment of infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an open-label randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 1;17(1):183. doi: 10.1186/s12879-017-2284-1. PMID: 28249572; PMCID: PMC5333449.
6. El-Sayed Ahmed MAE, Zhong LL, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian GB. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):868–85. doi: 10.1080/22221751.2020.1754133. PMID: 32284036; PMCID: PMC7241451.
7. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci (Basel)*. 2017 Dec 21;6(1):1. doi: 10.3390/medsci6010001. PMID: 29267233; PMCID: PMC5872158.
8. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):888–906. doi: 10.1007/s00134-020-05980-0. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32157357; PMCID: PMC7095206.
9. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S565–S575. doi: 10.1093/cid/ciz830. PMID: 31724043; PMCID: PMC6853760.
10. Călina D, Docea AO, Rosu L, Zlatian O, Rosu AF, Anghelina F, et al. Antimicrobial resistance development following surgical site infections. *Mol Med Rep*. 2017 Feb;15(2):681–8. doi: 10.3892/mmr.2016.6034. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27959419; PMCID: PMC5364857.
11. Leone S, Damiani G, Pezone I, Kelly ME, Cascella M, Alfieri A, et al. New antimicrobial options for the management of complicated intra-abdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 May;38(5):819–27. doi: 10.1007/s10096-019-03533-y. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30903538.
12. Wu XW, Zheng T, Hong ZW, Ren HJ, Wu L, Wang GF, et al. Current progress of source control in the management of intra-abdominal infections. *Chin J Traumatol*. 2020 Dec;23(6):311–3. doi: 10.1016/j.cjtee.2020.07.003. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32863153; PMCID: PMC7718538.
13. Frattari A, Parruti G, Erasmo R, Guerra L, Polilli E, Zocaro R, et al. Recurring septic shock in a patient with blunt abdominal and pelvic trauma: how mandatory is source control surgery?: a case report. *J Med Case Rep*. 2017 Feb 22;11(1):49. doi: 10.1186/s13256-017-1206-6. PMID: 28222811; PMCID: PMC5320692.
14. Ma J, Li N, Liu Y, Wang C, Liu X, Chen S, et al. Antimicrobial resistance patterns, clinical features, and risk factors for septic shock and death of nosocomial *E coli* bacteremia in adult patients with hematological disease: A monocenter retrospective study in China. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(21):e6959. doi: 10.1097/MD.0000000000006959. PMID: 28538389; PMCID: PMC5457869.
15. Chu C, Lteif L, Young N. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: Obesity: The Drug Dose Debate. *Hawaii J Med Public Health*. 2017 Jun;76(6):162–5. PMID: 28607835; PMCID: PMC5458583.
16. Sakoulas G, Olson J, Yim J, Singh NB, Kumaraswamy M, Quach DT, et al. Cefazolin and Ertapenem, a Synergistic Combination Used To Clear Persistent *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Oct 21;60(11):6609–18. doi: 10.1128/AAC.01192-16. PMID: 27572414; PMCID: PMC5075066.

Надійшла 08.02.2022