

KLINIKINIAI TYRIMAI

***Pseudomonas aeruginosa* padermių, sukėlusių bakteriemiją, sąsajos su infekcijos židiniu ir jų atsparumas antibiotikams**

Asta Dambrauskienė, Dalia Adukauskienė¹, Jolanta Jeroch, Astra Vitkauskienė
Kauno medicinos universiteto Laboratorinės medicinos klinikos Mikrobiologijos laboratorija,
¹Intensyviosios terapijos klinika

Raktažodžiai: *Pseudomonas aeruginosa* bakteriemija, atsparumas antibiotikams.

Santrauka. Tyrimo tikslas. Nustatyti *Pseudomonas aeruginosa* padermių, sukėlusių bakteriemiją, atsparumą antibiotikams ir sąsajas su infekcijos židiniu.

Metodai. Atlikta retrospektyvioji duomenų analizė 50 pacientų, kuriems bakteriemiją sukėlė *Pseudomonas aeruginosa*. Įtarus sepsį, kraujo pasėlis inkubuotas Bactec 9240 automatiname termostate. Išaugusios bakterijos identifikuotos ir jų atsparumas antibiotikams nustatytas diskų difuzijos metodu. Jei *Pseudomonas aeruginosa* padermės buvo atsparios trims ar daugiau priešpseudomoninių antibiotikų grupėms, jos vertintos kaip dauginio atsparumo.

Rezultatai. Pirminis bakteriemijos židinis mikrobiologiniu pasėliu buvo patvirtintas 33 (66 proc.) pacientams. Apatiniai kvėpavimo takai buvo dažniausias *Pseudomonas aeruginosa* bakteriemijos židinis (81,8 proc., $n=27$) palyginus su žaizdos (39,4 proc., $n=13$), šlapimo takų (15,2 proc., $n=5$), dreno ar smegenų skysčio (9,1 proc., $n=3$) infekcija ($p<0,05$). Bakteriemiją sukėlusių 18 proc. ($n=9$) padermių buvo atsparios cefprozidui, 38 proc. ($n=19$) – piperacilinui, 22 proc. ($n=11$) – imipenemui/cilastatinui, 26 proc. ($n=13$) – meropenemui, 24 proc. ($n=12$) ciprofloksacinui, 40 proc. ($n=20$) gentamicinui ir tik 8 proc. ($n=4$) – amikacinui. Dauginio atsparumo *Pseudomonas aeruginosa* padermės dažniau išskirtos, jei infekcijos židinis buvo žaizda, o ne kitos lokalizacijos infekcijos židinis (atitinkamai – 61,5 proc., $n=8$ ir 20,0 proc., $n=4$; $p<0,05$). Imipenemui/cilastatinui atsparios *Pseudomonas aeruginosa* padermės dažniau buvo atsparios tik ciprofloksacinui (atitinkamai – 13,2 proc., $n=5$ ir 50 proc., $n=6$, $p<0,05$), o meropenemui atsparios – ciprofloksacinui ir amikacinui.

Išvados. Dažniausias *Pseudomonas aeruginosa* bakteriemijos židinis – apatinių kvėpavimo takų infekcija, o dauginio atsparumo padermės dažniau sukelia bakteriemiją esant žaizdos infekcijai. Karbapenemams atsparios *Pseudomonas aeruginosa* padermės dažniau atsparios ir ciprofloksacinui, o padermės atsparios meropenemui būna atsparios ir amikacinui. Cefprozidui ir piperacilinui atsparios padermės dažniau atsparios ir gentamicinui.

Įvadas

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) yra vienas dažniausių patogenų, sukeliančių hospitalines infekcijas (HI) imunosupresinės būklės pacientams (1). *P. aeruginosa* bakteriemija dažniausiai atsiranda pacientams, sergantiems sunkiomis gretutinėmis ligomis ir gydomiems intensyviosios terapijos skyriuose (ITS) (2). Nepaisant plataus veikimo antibiotikų ir pasiekimų šiuolaikinės medicinos praktikoje, *P. aeruginosa* bakteriemija susijusi su dideliu mirštamumu, kuris, įvairių autorių duomenimis, svyruoja nuo 18 iki 61 proc. (3, 4). Sergančiųjų mirštamumas priklauso

nuo daugelio priežasčių bei rizikos veiksnių, taip pat nuo empirinio antibakterinio gydymo. Tyrimais nustatyta, kad ligos baigtį dažniausiai lemia paciento būklė ir gretutinės ligos, bet ne sukėlėjas (5, 6), tačiau daugėja įvairių studijų duomenų, kurie rodo, kad netgi skiriant adekvatų antibakterinį gydymą, *P. aeruginosa* sukeltos infekcijos yra susijusios su didesniu pacientų mirštamumu (7–9). A. P. Zavascki su kolegomis duomenimis, pacientų, sergančių *P. aeruginosa* sukelta hospitaline pneumonija, kuriems buvo taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija (DPV), mirštamumas, vertinant po 30 dienų, siekė 60 proc. Šio ir ankstesnio

tyrimo duomenimis, sergančiųjų mirštamumas buvo didesnis, jei pneumoniją ar kitas HI sukėlė *P. aeruginosa* padermės, gaminančios metalo beta laktamazės (10, 11).

P. aeruginosa sukeltų infekcijų gydymas yra sudėtingas dėl šio mikroorganizmo didelio pirminio (igimto) atsparumo antibiotikams. Įgimtas sukėlėjo atsparumas susijęs su *P. aeruginosa* gebėjimu apsisaugoti nuo antibiotiko skverbimosi per išorinę membraną dėl sumažėjusio išorinės membranos laidumo, beta laktamazių sintezės ir dauginių aktyvaus antibiotikų pašalinimo iš ląstelės mechanizmų (12–14). Dėl prigimtinių *P. aeruginosa* atsparumo antibiotikams savybių kuriami nauji antibiotikai, veikiantys šį sukėlėją, tačiau *P. aeruginosa* gebėjimas įgyti atsparumą prieš jas veikiančius antibiotikus vis dar blogina ligos baigtis daugelyje šalių, taip pat ir Lietuvoje (15, 16). Didėjantis bakterijų atsparumas antibiotikams apskritai susijęs su pernelyg dažnu jų vartojimu, be to, bakterijų gebėjimas keistis paveldimumo veiksniais, lemiančiais atsparumą antibiotikams, sudaro galimybę ne tik didėti atsparumui antibiotikams, bet plisti dauginio atsparumo padermėms (17, 18). Didėjant *P. aeruginosa* padermių atsparumui netgi plataus veikimo karbapenemų grupės antibiotikams, sudėtinga parinkti tinkamą empirinį *P. aeruginosa* sukeltų infekcijų gydymą (18, 19). Šio tyrimo tikslas – nustatyti *P. aeruginosa* padermių, sukėlusių bakteriemiją Kauno medicinos universiteto klinikų (KMUK) ITS 2003–2007 m. gydytiems pacientams, atsparumą antibiotikams ir sąsajas su infekcijos židiniu.

Tyrimo medžiaga ir tyrimo metodai

Atlikta 50 pacientų, 2003–2007 m. gydytų Kauno medicinos universiteto klinikų Neurochirurgijos, Kardiochirurgijos ir centriniame ITS, retrospektyvioji duomenų analizė. Į tyrimą įtraukti 50 pacientų, kuriems *P. aeruginosa* padermės sukėlė bakteriemiją, duomenys.

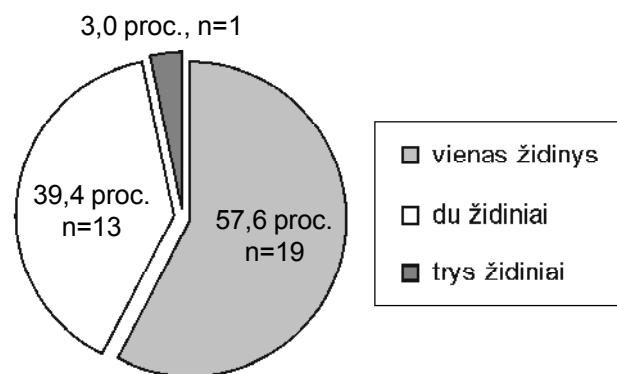
Įtarus sepsį, po 10 ml kraujo inokuliuota į Bactec (BBL, JAV) aerobinę ir anaerobinę terpes, kurios inkubuotos „Bactec 9240“ automatiname termostate iki prasidedant augimui arba penkias paras. Prasidėjus bakterijų augimui, iš Bactec terpės kultūra išsėta ant 5 proc. kraujo (BBL, JAV) ir MacConkey (Oxoid, Anglija) agarų. Išaugusios bakterijos identifikuotos. *P. aeruginosa* padermės atrinktos naudojant *Pseudomonas* agarą su ceftrimidu (Liofilchelm, Italija), kuris slopina kitų bakterijų, taip pat kitų *Pseudomonas* rūšių, išskyrus *P. aeruginosa*, augimą. *P. aeruginosa* dėl gaminamo piocianino ir fluoresceino nudažo šią terpę mėlynai žaliu pigmentu. Atrinktos *P. aeru-*

ginosa padermės galutinai patvirtintos naudojant „Phoenix ID“ sistemą (Becton Dickinson, JAV).

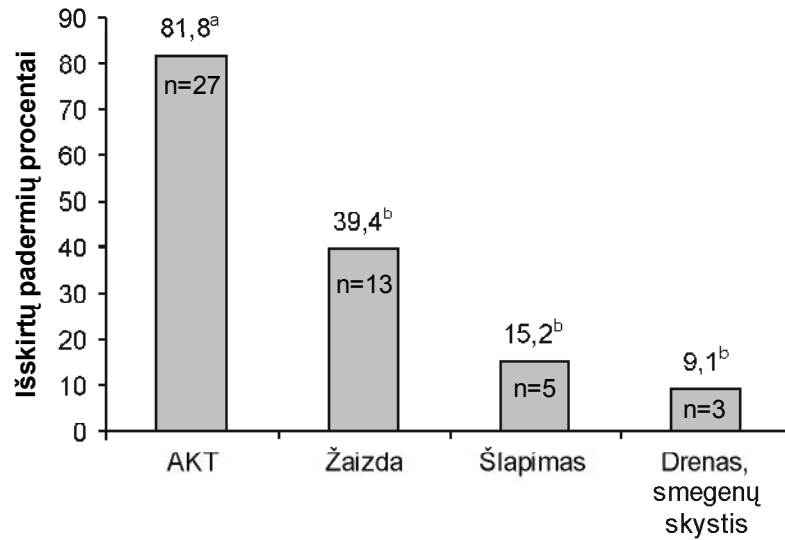
P. aeruginosa padermių atsparumas antibiotikams nustatytas diskų difuzijos metodu pagal standartinę metodiką (20). Nuo kraujo agaro pasirinktos 3–5 gerai izoliuotos tokio paties morfologinio tipo kolonijos. Nustatytas 0,5 MacFarlando drumstumas (atitinkantis $1-2 \times 10^8$ KSV/ml). Steriliu vatos tamponėliu užsėtas Miulerio-Hintono agaro (Oxoid, Anglija) paviršius, antibiotikų diskai uždėti iškart ant visos lėkštelės naudojant skirstytuvą, Petri lėkštelės inkubuotos 35°C temperatūroje. Po 18–24 val. matuotos mikroorganizmų augimą slopinančios zonos. Slopinimo zonų dydžiai interpretuoti pagal Nacionalinio klinikinių laboratorijų standartų komiteto (NCCLS – angl. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*) M₂ – A₆ lenteles (21). Kontrolei naudota standartinė *P. aeruginosa* ATCC 27853 padermė. Jei *P. aeruginosa* padermės buvo atsparios trims ar daugiau priešpseudomoninių antibiotikų grupėms, vertintos kaip dauginio atsparumo padermės (angl. *multidrug resistant*, MDR).

Rezultatai

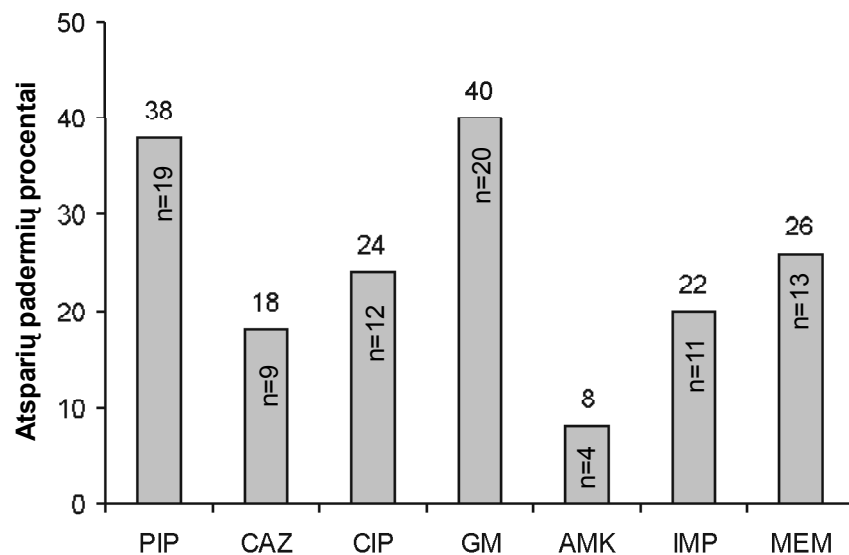
Per 2003–2007 m. ITS pacientams iš kraujo buvo išskirti 1022 patogenai, iš jų – 50, t. y. 4,9 proc. *P. aeruginosa* padermių. Iširti visi 50 *P. aeruginosa* bakteriemijos epizodai. Pirminis bakteriemijos židinis mikrobiologiniu pasėliu patvirtintas 33 (66 proc.) pacientams, iš jų 19 (57,6 proc.) nustatytas tik vienas židinis – apatiniai kvėpavimo takai (AKT), žaizdos infekcija, šlapimo takų infekcija, drenas ar smegenų skystis, 13 pacientų (39,4 proc.) *P. aeruginosa* buvo išskirtos iš kraujo ir dar dviejų židinių, vienam (3 proc.) pacientui – 3 židinių (1 pav.). AKT buvo dažniausias *P. aeruginosa* bakteriemijos židinis (81,8 proc., n=27) palyginti su žaizdos (39,4 proc., n=13), šlapimo takų (15,2 proc., n=5), dreno



1 pav. *Pseudomonas aeruginosa* bakteriemijos židiniai



2 pav. *Pseudomonas aeruginosa* bakteriemijos židinio lokalizacija a palyginti su b, $p < 0,05$. AKT – apatiniai kvėpavimo takai.



3 pav. Bakteriemiją sukėlusių *Pseudomonas aeruginosa* padermių atsparumas antibiotikams

PIP – piperacilinas, CAZ – ceftazidimas, CIP – ciprofloksacinas, GM – gentamicinas, AMK – amikacinas, IMP – imipenemas/cilastatinas, MEM – meropenemas.

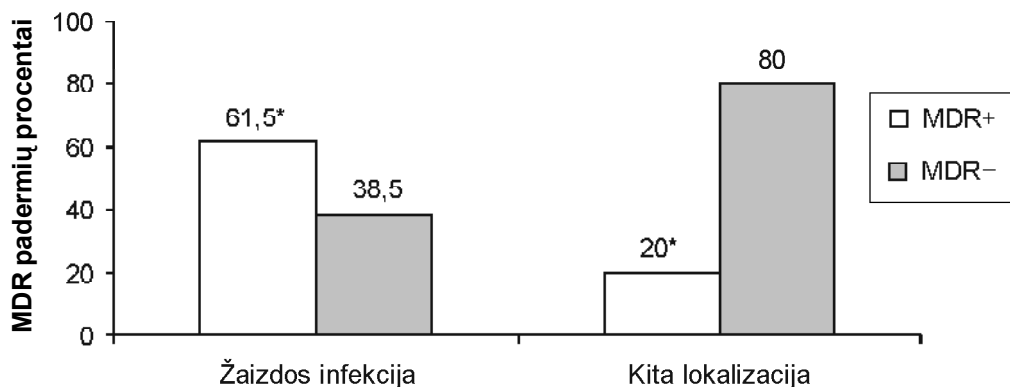
ar likvoro (9,1 proc., $n=3$) infekcija ($p < 0,05$) (2 pav.).

Tiriant *P. aeruginosa* padermių atsparumą priešpseudomoniniams beta laktaminiams antibiotikams, nustatyta, kad bakteriemiją sukėlusių 18,0 proc. ($n=9$) padermių buvo atsparios ceftazidimui, 38,0 proc. ($n=19$) – piperacilinui, 22,0 proc. ($n=11$) – imipenemui/cilastatinui, 26,0 proc. ($n=13$) – meropenemui. Vertinant *P. aeruginosa* padermių atsparumą aminoglikozidų grupės antibiotikams, nustatyta, kad 40,0 proc. ($n=20$) padermių buvo atsparios gentamicinui ir tik 8,0 proc. ($n=4$) – amikacinui. 24,0 proc. ($n=12$) padermių buvo atsparios ciprofloksacinui (3 pav.).

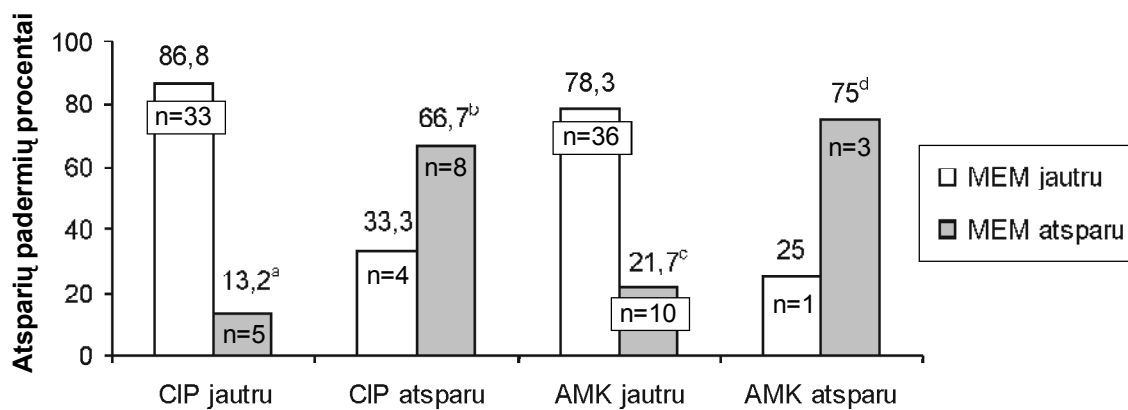
Nustatėme, kad 34,0 proc. *P. aeruginosa* pader-

mių buvo atsparios trimis ar daugiau priešpseudomoninių antibiotikų grupėms (MDR). MDR padermės dažniau išskirtos, jei infekcijos židinis buvo žaizda, o ne kitos lokalizacijos infekcijos židinis (61,5 proc., $n=8$ ir 20,0 proc., $n=4$; $p < 0,05$) (4 pav.).

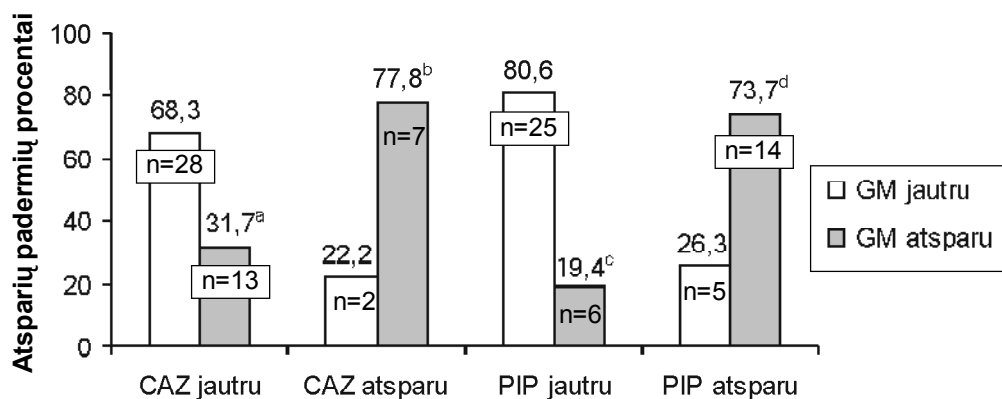
P. aeruginosa meropenemui atsparios padermės dažniau buvo atsparios ir ciprofloksacinui, ir amikacinui ($p < 0,05$) (5 pav.). Imipenemui atsparios *P. aeruginosa* padermės dažniau buvo atsparios tik ciprofloksacinui (atitinkamai – 50,0 proc., $n=6$ ir 13,2 proc., $n=5$, $p < 0,05$). Ceftazidimui bei piperacilinui atsparios *P. aeruginosa* padermės dažniau buvo atsparios gentamicinui (6 pav.).



4 pav. Bakteriemiją sukėlusių dauginio atsparumo (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* padermių sąsajos su infekcijos židiniu
* $p < 0,05$.



5 pav. Bakteriemiją sukėlusių *Pseudomonas aeruginosa* padermių atsparumas antibiotikams
a palyginti su b, c palyginti su d, $p < 0,05$.
CIP – ciprofloksacinas, AMK – amikacinas, MEM – meropenemas.



6 pav. Bakteriemiją sukėlusių *Pseudomonas aeruginosa* padermių atsparumas antibiotikams
a palyginti su b, c palyginti su d, $p < 0,05$.
CAZ – ceftazidimas, PIP – piperacilinas, GM – gentamicinas.

Rezultatų aptarimas

Šio tyrimo duomenimis, beveik trečdaliui pacientų, kuriems *P. aeruginosa* padermės sukėlė bakteriemiją, infekcijos židinis nenustatytas. Šie duomenys neprieštarauja ir kitų tyrėjų ankstesniems radiniams, kurie patvirtina, kad ne mažam skaičiui bakteriemijos atvejų infekcijos patekimo vartai lieka neaiškūs (4). Kaip dažnesnius *P. aeruginosa* bakteriemijos židinius tyrėjai nurodo AKT ir intraveninius kateterius (22, 23). Mūsų duomenimis, kaip dažniausias *P. aeruginosa* bakteriemijos židinis – AKT infekcija, tačiau nenustatėme nė vieno *P. aeruginosa* bakteriemijos atvejo, susijusio su intraveniniu kateteriu. Tai gali būti susiję su dažnu intraveninių kateterių keitimu arba su nepakankamu intraveninių kateterių siuntimu ištirti, vertinant juos kaip galimą bakteriemijos židinį.

Didėjantis *P. aeruginosa* padermių atsparumas antibiotikams trukdo efektyviam jų sukeltų infekcijų gydymui ne tik daugumoje Europos šalių, bet ir pasaulyje (24–29). Ypač aktualus atsparumas karbapenemų grupės antibiotikams. H. Goossens duomenimis, įvertinus 32 šalių 120 centrų duomenis, *P. aeruginosa* atsparumas meropenemui siekia 24,6 proc. (30). Šio tyrimo duomenimis, *P. aeruginosa* padermių atsparumas meropenemui nesiskiria nuo kitų šalių analogiškų duomenų, tačiau imipenemui mažesnis nei skelbia kiti tyrėjai: H. Goossens duomenimis, *P. aeruginosa* padermių atsparumas imipenemui siekia net 30,3 proc.

Mūsų tirtų *P. aeruginosa* padermių atsparumas ceftazidimui mažesnis nei kitų šalių, nes H. Goossens duomenimis, kituose centruose nustatyta 30,3 proc. *P. aeruginosa* padermių atsparių ceftazidimui, o atsparumas kitiems tirtiems antibiotikams panašus kaip ir kitose šalyse (31). Atsparumas antibiotikams gali

priklausyti nuo infekcinio proceso lokalizacijos, taip pat nuo to, iš kokios tiriamosios medžiagos išskirtos sukėlėjų padermės (16).

Tyrimo metu nustatėme, kad 34 proc. *P. aeruginosa* padermių buvo atsparios trims ar daugiau priešpseudomoninių antibiotikų grupėms (MDR). MDR padermės dažniau sukėlė bakteriemiją, jei infekcijos židinis buvo žaizdos infekcija. Šie duomenys ypač svarbūs parenkant tinkamą empirinį gydymą sunkiai sergantiems ITS pacientams, kuriems yra žaizdų ar pragulų infekcija, įtarus sepsį.

P. aeruginosa sukeltų infekcijų gydymas antibiotikais yra sudėtingas dėl šio mikroorganizmo didelio pirminio atsparumo antibiotikams, taip pat gebėjimo įgijus atsparumą vienam antibiotikui, perduoti atsparumo genus ir kitoms antibiotikų klasėms. C. Lagatolla duomenimis, visos bla_{VIM} geną turinčios *P. aeruginosa* padermės buvo atsparios ne tik karbapenemų grupės antibiotikams, daugumai beta laktaminių antibiotikų, bet fluorochinolonams ir kai kuriems aminoglikozidų grupės antibiotikams (32, 33). Mes taip pat nustatėme, kad bakteriemiją sukėlusios karbapenemams atsparios *P. aeruginosa* padermės dažniau buvo atsparios ir ciprofloksacinui, o meropenemui atsparios padermės kartu dažniau buvo atsparios ir amikacinui.

Išvados

1. Dažniausias *Pseudomonas aeruginosa* bakteriemijos židinis – apatinių kvėpavimo takų infekcija, o dauginio atsparumo padermės dažniau sukelia bakteriemiją esant žaizdos infekcijai.

2. Karbapenemams atsparios *Pseudomonas aeruginosa* padermės dažniau atsparios ir ciprofloksacinui, o atsparios meropenemui – atsparios ir amikacinui. Ceftazidimui ir piperacilinui atsparios padermės dažniau atsparios ir gentamicinui.

***Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: associations with a source of infection and antibiotic resistance**

Asta Dambrauskienė, Dalia Adukauskienė¹, Jolanta Jeroch, Astra Vitkauskienė

Laboratory of Microbiology, Clinic of Laboratory Medicine,

¹Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; bacteremia; source; antibiotic resistance.

Summary. *Aim of the study.* To determine the associations between the source of infection and antibiotic resistance in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia.

Material and methods. A retrospective analysis of 50 patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia was carried out. If sepsis was suspected, blood culture was incubated in an automatic system BACTEC 9240. Then bacteria were identified, and their antibiotic resistance was estimated by disc diffusion method. If *Pseudomonas aeruginosa* strains were resistant to three or more antibiotics, they were considered as multidrug-resistant.

Results. The origin of bacteremia was confirmed in 33 (66%) patients. Lower respiratory tract was the predominant source of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia (81.8%, n=27) as compared with infection of wound (39.4%, n=13), urinary tract (15.2%, n=5), and drain or cerebrospinal fluid (9.1%, n=3) ($P<0.05$). Eighteen percent (n=9) of strains, which caused bacteremia, were resistant to ceftazidime; 38% (n=19), to piperacillin; 22% (n=11), to imipenem; 26% (n=13), to meropenem; 24% (n=12), to ciprofloxacin; 40% (n=20), to gentamicin; and only 8% (n=4), to amikacin. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains were more frequently isolated if a source of infection was wound comparing to a source of other localization (61.5%, n=8 and 20.0%, n=4, respectively; $P<0.05$). Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains to imipenem was associated with resistance to ciprofloxacin (13.2%, n=5 and 50.0%, n=6, retrospectively; $P<0.05$), but resistance to meropenem – both to ciprofloxacin and amikacin.

Conclusions. The predominant source of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia was lower respiratory tract, and multidrug-resistant strains caused bacteremia more frequently if a source infection was wound. *Pseudomonas aeruginosa* resistance to carbapenems was associated with resistance to ciprofloxacin and resistance to meropenem – also to amikacin. Resistance of strains to ceftazidime and piperacillin was associated with resistance to gentamicin.

Correspondence to A. Vitkauskienė, Laboratory of Microbiology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: astravitka@hotmail.com

Literatūra

1. Tsakris A, Apournaras S, Woodford N, Palepou MF, Babini GS, Douboyas J, et al. Outbreak of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1 carbapenemase in Greece. *J Clin Microbiol* 2000;38(3):1290-2.
2. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone Inc; 1995. p. 1980-2003.
3. Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, Giladi M. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. *Int J Infect Dis* 1998;2:211-5.
4. Aliaga L, Mediavilla JD, Cobo F. A clinical index predicting mortality with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Med Microbiol* 2002;51:615-9.
5. Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Keller N, Berger H, Passwell JH, Barzilai A. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognosis factors. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(10):959-63.
6. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:116-23.
7. Osmon S, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004;125:607-16.
8. Vahaboglu H, Coskuncan F, Tansel O, Ozturk R, Sahin N, Koksali I, et al. Clinical importance of extended-spectrum β -lactamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. *J Med Microbiol* 2001;50:642-5.
9. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl 4):17-32.
10. Zavascki AP, Barth AL, Fernandes JF, Didonet Moro AL, Saraiva Gonçalves AL, Goldani LZ. Reappraisal of *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia mortality in the era of metallo- β -lactamase-mediated multidrug resistance: a prospective observational study. *Critical Care* 2006;10:R114.
11. Zavascki AP, Barth AL, Gonçalves ALS, Moro ALD, Fernandes JF, Martins AF, et al. The influence of metallo- β -lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Antimicrob Chemother* 2006;10:239-45.
12. Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, Amicosante G, Rossolini GM, Toniolo A. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase. *BMC Infect Dis* 2006;6(1):52-60.
13. Hancock RE. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 1998;Suppl 1:S93-9.
14. Hancock REW, Woodruff WA. Roles of porin and betalactamase in beta lactam resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis* 1988;10:770-5.
15. Karevieniė V. Dažniausių pūlinės infekcijos sukėlėjų, nustatytų Kauno miesto gydymo įstaigose, atsparumo antibiotikams analizė. (The analysis of causative agents of purulent infections and their resistance to antibiotics diagnosed in Kaunas medical institutions.) [dissertation]. Kaunas: KMU; 2003.
16. Gailienė G. *Pseudomonas aeruginosa* atsparumo antibiotikams ir serogrupinės priklausomybės ypatumų sąsajos. (The peculiarities of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to antibiotics and prevalence of serogroups.) [dissertation]. Kaunas: KMU; 2004.
17. Leclercq R. Safeguarding future antimicrobial options: strategies to minimize resistance. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:18-23.
18. Leroy O, Girardie P, Yazdanpanah Y, Georges H, Alfandari S, Sanders V, et al. Hospital-acquired pneumonia: microbiological data and potential adequacy of antibiotic regimes. *Eur Respir J* 2002;20:432-9.
19. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125:1791-99.
20. Klinikinių mikrobiologinių tyrimų metodinės rekomendacijos. Kauno medicinos universitetas Klinikinės mikrobiologijos.

- logijos centras, Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija, Higienos institutas. (Methodical recommendations of clinical microbiology procedures.) Vilnius: BĮ „Baltijos kopija“; 1999.
21. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2-A9. National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2006. Available from: URL: www.clsi.org
 22. Chadzinikolau I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer. Retrospective analysis of 245 episodes. Arch Inter Med 2000;160:501-9.
 23. Kuikka A, Valtonen VV. Factors associated with improved outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a Finnish university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17: 701-8.
 24. Frank U, Kleissle EM, Daschner FD, Leibovici L, Paul M, Andreassen S, et al. Multicentre study of antimicrobial resistance and antibiotic consumption among 6,780 patients with bloodstream infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25(12):815-7.
 25. Hauser AR, Sriram P. Severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. Tackling the conundrum of drug resistance. Postgrad Med 2005;117:41-8.
 26. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. Lancet 2003;361:2068-77.
 27. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005;41: 848-54.
 28. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. Antimicrob Agents Chemother 2003;1681-88.
 29. Savas L, Duran N, Savas N, Ölnér Y, Ocak S. The prevalence and resistance patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in Intensive care units in a University hospital. Turk J Med Sci 2005;35:317-22.
 30. Goossens H. MYSTIC program: summary of European data from 1997 to 2000. Diagn Microbiol Infect Dis 2001;41(4): 183-9.
 31. Goossens H. MYSTIC (Meropenem yearly susceptibility test information collection) results from Europe: comparison of antibiotic susceptibilities between countries and centre types. J Antimicrob Chemother 2000;46:39-52.
 32. Lagatolla C, Tonin EA, Monti-Bragadin C, Dolzani L, Gombac F, Bearzi C, et al. Endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with acquired metallo-beta-lactamase determinants in European hospital. Emerg Infect Dis 2004; 10(3):535-8.
 33. Lagatolla C, Edalucci E, Dolzani L, Riccio ML, De Luca F, Medessi E, et al. Molecular evolution of metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a nosocomial setting of high-level endemicity. J Clin Microbiol 2006;44:2348-53.

Straipsnis gautas 2008 06 30, priimtas 2008 10 21
Received 30 June 2008, accepted 21 October 2008