

Обзор рекомендаций Испанского общества по химиотерапии по лечению острых инвазивных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

Дехнич А.В.¹, Белоцерковский Б.З.^{2,3}, Веселов А.В.¹, Кулабухов В.В.⁴

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ АНО «Центральная клиническая больница Святителя Алексия», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич
Эл. почта: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, терапия, рекомендации.

Ввиду исключительной способности *P. aeruginosa* формировать устойчивость практически ко всем доступным антибактериальным препаратам, выбор режима терапии инфекций, вызванных данным микроорганизмом, представляет собой трудную задачу. Поэтому, на наш взгляд, большой интерес представляют опубликованные в 2018 г. в журнале «Revista Española de Quimioterapia» рекомендации Испанского общества по химиотерапии по лечению острых инвазивных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. В данном обзоре изложены основные положения вышеуказанных рекомендаций.

Review of the Guidelines of the Spanish Society of Chemotherapy on antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*

Dekhnich A.V.¹, Belotserkovskiy B.Z.^{2,3}, Veselov A.V.¹, Kulabukhov V.V.⁴

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ St. Alexiy Central Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Contacts:

Andrey V. Dekhnich
E-mail: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, treatment, guideline.

P. aeruginosa is not only intrinsically resistant to many groups of antimicrobials, but is also extremely capable in acquiring resistance to almost all antibacterial agents that are used for the therapy of infections caused by this pathogen, making the choice of treatment regimens very complicated. In this article we review the guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy on antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa* that were recently published in the Revista Española de Quimioterapia journal.

P. aeruginosa входит в тройку ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций в РФ. Ввиду исключительной способности синегнойной палочки формировать устойчивость практически ко всем доступным антибактериальным препаратам, выбор режима терапии инфекций, вызванных данным микроорганизмом, представляет собой трудную задачу. Поэтому, на наш взгляд, определенный интерес представляют опубликованные в 2018 г. в журнале Revista Española de Quimioterapia рекомендации Испанского общества по химиотерапии по лечению острых инвазивных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Конечно же, эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных инфекций в РФ в целом и распространенность антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* в частности существенно отличается от таковой в Испании, однако изложенные в вышеупомянутых рекомендациях общие принципы и подходы к выбору режимов терапии, безусловно, заслуживают внимания. В данном обзоре мы приводим основные положения

рекомендаций Испанского общества по химиотерапии по лечению острых инвазивных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, с комментариями, там, где необходимо, касающимися специфики ситуации в РФ.

Общая информация

P. aeruginosa не является частью нормальной микрофлоры здорового человека. Выраженная и/или длительная колонизация *P. aeruginosa* возникает как результат изменения состава нормальной микрофлоры, что может быть следствием антибактериальной терапии и/или тяжелой соматической патологии. Клинические и экспериментальные данные показывают, что колонизация возникает в течение первых 3-5 суток пребывания в среде с высоким уровнем присутствия микроорганизма, куда могут быть отнесены медицинские учреждения и, прежде всего, отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В России по состоянию на 2015 г. по

данным ресурса «Карта антибиотикорезистентности» (www.map.antibiotic.ru), *P. aeruginosa* была вторым по частоте (18,2%) возбудителем нозокомиальных инфекций после *Klebsiella pneumoniae*, незначительно опережая *Acinetobacter* spp. [2].

Летальность при бактериемии, вызванной *P. aeruginosa*, составляет 20-39% [2-11], при вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) показатели летальности могут быть еще выше, достигая 44% [12, 13].

Прогрессирующий рост антибиотикорезистентности привел к существенному увеличению доли штаммов *P. aeruginosa* с множественной резистентностью (MDR), экстремальной резистентностью (XDR) и панрезистентностью (PDR) [14]. По сути дела, единственной хорошей новостью является недавнее появление двух новых антибиотиков, активных в отношении *P. aeruginosa*: нового цефалоспориона цефтолозана в комбинации с тазобактамом и цефтазидима в комбинации с новым ингибитором бета-лактамаз авибактамом [15-18].

Авторы Испанских рекомендаций [1] предлагают классифицировать инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, на три клинические группы: 1) острые поверхностные неинвазивные инфекции у иммунокомпетентных пациентов, 2) острые инвазивные инфекции у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или иммуносупрессией, 3) хронические инфекции. В первую группу входят: наружный отит, перихондрит, кератит, связанный с использованием контактных линз, фолликулит, паронихия, паллоплантарный гидраденит и межпальцевое интертриго. Во всех этих ситуациях инфекция, которая возникает вслед за воздействием инокулюма *P. aeruginosa* высокой плотности, может быть саморазрешающейся или отвечать на местную терапию или системную терапию цiproфлоксацином, и только в редких случаях может представлять проблему в связи с развитием антибиотикорезистентности. Вторая группа включает, помимо прочего, бактериемию, нозокомиальную пневмонию (включая ВАП), эндокардит у внутривенных наркоманов, инфекции водителей ритма, некротизирующий энтероколит у пациентов с нейтропенией, послеоперационный менингит, инфекцию ликворного шунта, некротизирующий фасциит, гагренозную эктиму, вторичный и третичный перитонит или перитонит, связанный с перитонеальным диализом, злокачественный наружный отит, инфекцию ожоговых ран и катетер-ассоциированные инфекции мочевых путей. В третью группу включены хронические формы инфекций. В рекомендациях Испанского общества по химиотерапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, не обсуждаются вопросы терапии хронических инфекций у пациентов с муковисцидозом или бронхоэктазами, так как это было темой недавно опубликованных консенсусных документов [19, 20].

Механизмы природной резистентности *P. aeruginosa* и формирование резистентности на фоне терапии

P. aeruginosa характеризуется высоким уровнем природной устойчивости к антибиотикам, которая определяется экспрессией индуцибельных хромосомных AmpC бета-лактамаз и активностью природных (MexAB-OprM)

или индуцибельных (MexXY) эффлюксных помп [21]. Экспрессия индуцибельных AmpC является детерминантой природной устойчивости *P. aeruginosa* к большинству пенициллинов и цефалоспоринов [22]. Кроме того, природная экспрессия MexAB-OprM обуславливает сниженную чувствительность *P. aeruginosa* ко всем бета-лактамам (за исключением имипенема) и фторхинолонам [23]. Помимо этого, индуцибельная экспрессия MexXY играет основную роль в низкой исходной активности и адаптивной (индуцированной) резистентности *P. aeruginosa* к аминогликозидам [24]. Индуцибельная экспрессия оперона *arnBCADTEF*, ответственного за присоединение остатка 4-аминоарабинозы к липиду А липополисахарида, является ключевой, определяющей развитие индуцибельной/адаптивной устойчивости к полимиксидам [25].

Помимо значимой природной резистентности *P. aeruginosa* обладает уникальной способностью формировать устойчивость практически ко всем доступным антимикробным препаратам за счет селекции мутаций в комплексной сети генов, участвующих в формировании резистентности и их регуляции [21, 26]. Данный факт отрицательно сказывается на эффективности терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, в основном среди тяжелых пациентов в ОРИТ или имеющих хронические формы инфекций. Проблема еще более усугубляется штаммами с гипермутабельным фенотипом, у которых частота спонтанных мутаций в 1000 раз превышает таковую среди обычных штаммов [27]. Частота спонтанных мутаций, ответственных за развитие резистентности, обычно варьирует от 10^{-6} (1 мутант на миллион бактериальных клеток) до 10^{-8} (1 мутант на 100 миллионов бактериальных клеток) для большинства антибиотиков. Таким образом, в случае инфекций, связанных с высокой микробной нагрузкой (например, при пневмонии), высока вероятность развития устойчивости к классическим соединениям с антисинегнойной активностью, даже среди штаммов с нормальной частотой спонтанных мутаций. На самом деле, для большинства антибиотиков значения концентраций, предотвращающих появление резистентных мутантов [28], в случае синегнойной палочки выше значений, достигаемых при системном применении препаратов, за редкими исключениями (колистин и цефтолозан/тазобактам) [29]. В Таблице 1 суммированы характеристики механизмов формирования резистентности для ключевых антисинегнойных антибиотиков.

Основным механизмом развития резистентности к антисинегнойным пенициллинам и цефалоспорином является селекция мутантных штаммов с природной гиперпродукцией (дерепрессией или повторной активацией) индуцибельных хромосомных AmpC цефалоспориноаз [30]. Хотя дерепрессия AmpC также повышает значения МПК цефтолозана/тазобактама, для развития клинической резистентности к данной комбинации требуется присутствие дополнительной структурной модификации AmpC, что объясняет низкую частоту развития устойчивости [31]. Комбинация цефтазидима с авибактамом аналогичным образом позволяет сохранить активность в отношении AmpC-гиперпродуцирующих штаммов [32]. Среди большого числа механизмов развития резистент-

ности, связанных с мутационными изменениями, выделяется инактивация поринового канала *OprD*, которая вместе с индуцибельной экспрессией *AmpC* обуславливает устойчивость к имипенему и снижает чувствительность к меропенему [22]. Часто инактивация *OprD* совместно с активацией продукции *AmpC* бета-лактамаз обеспечивают резистентность ко всем доступным бета-лактамам, кроме цефтолозана/тазобактама [33] и цефтазидима/авибактама [32]. Наконец, на фенотип резистентности влияет гиперэкспрессия любой из множества эффлюксных помп, в основном *MexAB-OprM* и *MexXY-OprM* [23]. *MexAB-OprM* представляет собой эффлюксную помпу с наибольшим субстратным профилем. Ее природная экспрессия играет важную роль в первичной резистентности, а ее гиперэкспрессия за счет хромосомных мутаций снижает чувствительность ко всем классическим бета-лактамам (кроме имипенема) и фторхинолонам. Гиперэкспрессия *MexAB-OprM* вместе с инактивацией *OprD* является одной из наиболее частых причин клинической резистентности к меропенему [34]. Экспрессия индуцибельного *MexXY* играет важную роль в природной резистентности к аминогликозидам, а его связанная с мутациями гиперэкспрессия – в приобретенной резистентности к цефепиму. Гиперэкспрессия *MexEF-OprN* и *MexCD-OprJ* встречается реже и в основном затрагивает фторхинолоны. Тем не менее, мутации (*mexT/mexS*), приводящие к гиперэкспрессии *MexEF-OprN*, также снижают чувствительность к карбапенемам за счет репрессии *oprD*. Устойчивость к фторхинолонам часто обусловлена мутациями в топоизомеразах, включая ДНК-гиразу (*GyrA/GyrB*) и топоизомеразы IV типа (*ParC/ParE*). Наконец, развитие устойчивости к полимиксинам обычно подразумевает модификацию липополисахарида, опосредованную мутациями в двухкомпонентных системах с участием *PmrAB*, *PhoPQ* или *ParRS* [35]. Взаимодействия между всеми этими мутациями представляют собой сложный процесс, однако, следует учитывать, что во многих случаях селекция первой мутации облегчает последующий отбор других, что часто приводит к формированию MDR/XDR фенотипов.

Распространенность и механизмы природной резистентности в Испании

Конечно, между ситуацией по антибиотикорезистентности в РФ и Испании есть существенная разница. В нашей стране цифры по устойчивости ко всем клинически важным антисинегнойным антибиотикам, кроме полимиксинов, значимо выше [36]. Однако считаем необходимым привести испанские данные, поскольку, во-первых, без этого сложно понять принцип формирования рекомендаций по антибиотикотерапии, а во-вторых, несмотря на различия с РФ по уровню антибиотикорезистентности, общие тенденции в целом сходны.

В Испании для большинства антибиотиков с антисинегнойной активностью уровень резистентности составляет более 20%, включая пенициллины (пиперациллин, пиперациллин/тазобактам), цефалоспорины (цефтазидим, цефепим), монобактамы (азтреонам), карбапенемы (имипенем, меропенем), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) и аминогликозиды (гентамицин

и тобрамицин). Среди клинически доступных антисинегнойных антибиотиков только колистин, амикацин и недавно появившаяся комбинация цефтолозана и тазобактама проявляют активность, близкую к 95%. Распространенность MDR штаммов уже превышает 30% по всему миру, включая клиники в Испании; приблизительно половина MDR штаммов обладает XDR фенотипом [9]. Растущая распространенность MDR/XDR фенотипов обусловлена сочетанием экстраординарной способности *P. aeruginosa* развивать устойчивость к почти всем доступным антимикробным препаратам путем селекции хромосомных мутаций вместе с ростом частоты приобретенных детерминант устойчивости, локализованных на мобильных генетических элементах [21]. Среди этих детерминант, в связи с их клинической значимостью, следует выделить гены бета-лактамаз с более высоким гидролитическим профилем – карбапенемазы класса B (металло-бета-лактамазы, МБЛ) и бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), обычно локализованные ассоциированно с детерминантами резистентности к аминогликозидам. Во многом распространенность антибиотикорезистентности связана с распространением эпидемических MDR/XDR клонов, так называемых клонов высокого риска, в основном ST111, ST175 и ST235 [37]. Многоцентровое исследование, проведенное в 2015 г., показало, что наиболее распространенным клоном в Испании является ST175, который был ответственен за 68% выделенных XDR изолятов *P. aeruginosa* [38]. Это исследование также показало, что 20% XDR штаммов были продуцентами карбапенемаз (в основном, МБЛ типа VIM), в то время как оставшиеся 80% устойчивости к бета-лактамам были опосредованы хромосомными мутациями (инактивация *OprD* + гиперпродукция *AmpC*). Следует подчеркнуть, что, хотя все XDR штаммы были устойчивы ко всем классическим антисинегнойным бета-лактамам, только штаммы, продуцирующие МБЛ, имели высокий уровень резистентности (МПК >8 мг/л) к цефтолозану/тазобактаму. Фактически, 68% XDR штаммов были чувствительны к этому комбинированному антибиотику, хотя во многих случаях показатели МПК были близки к пограничным значениям EUCAST и CLSI (4 мг/л) [38].

Принципы терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*

Принципы, определяющие выбор антибиотиков для эмпирической или этиотропной терапии в случае вероятных или подтвержденных инфекций *P. aeruginosa*, в целом такие же, как при любой тяжелой инфекции, но имеют следующие особенности:

1) МПК основных антибиотиков, активных в отношении *P. aeruginosa*. Пограничные значения, используемые для интерпретации *P. aeruginosa* как устойчивой, превышают в 2 раза таковые для пиперациллина/тазобактама, имипенема, тобрамицина и гентамицина, и до 8 раз для цефтазидима и цефепима, применяемые для оценки резистентности энтеробактерий. Для большинства клинических изолятов *P. aeruginosa*, чувствительных к бета-лактамам, МПК антибиотика обычно соответствует или приближается к его пограничному

Таблица 1. Активность и частота развития индивидуальной и перекрестной резистентности для различных антибиотиков, природно активных в отношении *P. aeruginosa*, а также механизмы формирования резистентности

Препарат ¹	Пиперациллин/тазобактам	Цефтазидим	Цефепим	Цефтолозан/тазобактам	Азтреонам	Имипенем	Меропенем	ФХ	АГ	Колистин	Фосфомицин	МПК, мг/л	МРС, мг/л	Основной механизм резистентности	Дополнительный механизм резистентности
Пиперациллин/тазобактам	+++	+++	++	-	++	-	+	-/+	-	-	-	2	>32	↑ AmpC	↑ MexAB
Цефтазидим	+++	+++	++	-/+	++	-	+	-/+	-	-	-	1	>32	↑ AmpC	↑ MexAB
Цефепим	++	++	+++	-/+	+++	-	++	+	+	-	-	1	>32	↑ MexAB/XY	↑ AmpC
Цефтолозан/тазобактам	-/+	+	+	+	-/+	-	-/+	-	-	-	-	0,5	2	↑ AmpC+mut AmpC	PBP3
Азтреонам	++	++	+++	-/+	+++	-	++	+	-	-	-	4	>32	↑ MexAB/XY	↑ AmpC
Имипенем	-/+	-/+	-/+	-	-/+	+++	++	-/+	-	-	-	1	>32	OprD	MexST (↑ MexEF ↓ OprD)
Меропенем	+	+	+	-	+	++	++	+	-	-	-	0,5	8	OprD	↑ MexAB, PBP3
ФХ ²	+	+	++	-	++	-/+	+	+++	+	-	-	0,12	2	QRDR	↑ MexAB/XY/CD/EF
АГ ³	-	-	+	-	-	-	-	+	++	-	-	1	8	↑ MexXY	FusA
Колистин	-	-	-/+	-	-	-/+	-/+	-/+	-	+	-	0,5	2	pmrAB/photPQ	parRS
Фосфомицин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++++	64	>1024	GlpT	

АГ – аминогликозиды; МПК – минимальная подавляющая концентрация; ФХ – фторхинолоны; МРС: mutant prevention concentration (концентрация, предотвращающая селекцию резистентных мутантов).

¹ Частота спонтанного развития клинически значимой резистентности (критерии интерпретации EUCAST) при применении антибиотиков в столбцах к антибиотикам в горизонтальных рядах данных.

(++++) Экстремально высокий риск развития резистентности; (+++) Очень высокий риск развития резистентности; (++) Высокий риск развития резистентности; (+) Умеренный риск развития резистентности; (-/+) Низкий или маловероятный риск развития резистентности; (-) Не ожидается развития резистентности. Представленные в таблице данные имеют отношение к штаммам дикого типа без приобретенных механизмов резистентности.

² Развитие резистентности к ФХ: левофлоксацин > цiproфлоксацин (гиперэкспрессия эффлюксных помп). Данные, представленные в таблице, имеют отношение к цiproфлоксацину.

³ Развитие резистентности к аминогликозидам: гентамицин > амикацин > тобрамицин. Данные, представленные в таблице, имеют отношение к тобрамицину.

значению (2-8 мг/л). По этой причине, даже если штамм был классифицирован как чувствительный при исследовании *in vitro*, рекомендуется применение высоких доз бета-лактамов.

Эффективность бета-лактамов зависит от времени воздействия антибиотика на микроорганизм, точнее процента времени, когда свободная фракция антибиотика превышает МПК (% $fT > \text{МПК}$). При лечении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, в том числе *P. aeruginosa*, цефтазидим и цефепим проявляют бактерицидный эффект (снижение 2-3 \log_{10} КОЕ), когда сывороточная концентрация превышает МПК более чем в течение 60% интервала дозирования [39]. Предиктором клинической эффективности при тяжелых инфекциях являлось поддержание концентрации данного антибиотика, превышающей в 4 раза МПК возбудителя на протяжении 100% интервала дозирования [40, 41]. В *in vitro* модели роста *P. aeruginosa* ФК/ФД индекс, предсказывающий эффективность пиперациллина/тазобактама, представлял собой поддерживаемую концентрацию антибиотика, в 5 раз превышающую МПК [42]. В другом аналогичном исследовании, проведенном с инокулятом *P. aeruginosa* 10^8 КОЕ/мл, поддержание индекса $C_{\text{min}}/\text{МПК} \geq 3,8$ предотвращало появление резистентности [43].

Период полувыведения у большинства бета-лактамов составляет 1-2 ч. После 30-минутного введения стандартных доз с 8-часовыми интервалами сывороточная концентрация снижается ниже 4-8 мг/л через 4-6 ч. от момента введения, особенно у пациентов с сепсисом с повышенными объемом распределения (V_d) препаратов и почечным клиренсом. При лечении тяжелых или сопровождающихся высокой бактериальной нагрузкой инфекций, вызванных микроорганизмами с МПК бета-лактамов ≥ 4 мг/л, только применение повышенных доз в режиме непрерывного или продленного введения позволяет достичь свободных концентраций антибиотиков, превышающих в 4 раза значения МПК [44-46]. Вместе с тем, сывороточная концентрация антибиотика в первые часы (до достижения равновесного состояния) заметно ниже в случае непрерывной инфузии, чем при введении дозы в течение 30 минут. Последствия такой задержки могут быть важны для тяжелых пациентов или пациентов с выраженной иммуносупрессией или жизнеугрожающей инфекцией. В этих условиях начинать антибиотикотерапию необходимо с дополнительной нагрузочной дозы в виде болюсной инфузии, с последующим введением общей суточной дозы в режиме непрерывной инфузии. Начальная доза в виде болюсной инфузии позволяет обеспечить раннее достижение повышенной C_{max} , способствуя диффузии свободной фракции антибиотика к очагам инфекции, с одной стороны, и, с другой – относительно компенсировать повышенные V_d и почечный клиренс.

В нескольких исследованиях, проведенных у пациентов с инфекциями, вызванными *P. aeruginosa*, были проанализированы потенциальные преимущества поддержания концентрации бета-лактамов в сыворотке выше значений МПК в течение максимально возможного времени за счет непрерывной или продленной инфузии препарата. В ретроспективном исследовании, включав-

шем 87 пациентов с бактериемией и/или пневмонией, вызванными *P. aeruginosa*, продленная инфузия цефепима (МПК₅₀ 4 мг/л) приводила к значимому снижению вероятности летального исхода и числу дней нахождения в ОРИТ в сравнении со стандартным болюсным введением [47]. В другом исследовании у 194 пациентов для терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, пиперациллин/тазобактам вводили в виде болюса или 4-часовой продленной инфузии [48]. При продленной инфузии использовали более низкие дозы, чем при дробном введении; однако, как показатели летальности, так и средние сроки пребывания в стационаре были ниже в группе пациентов, получавших продленную инфузию. Разница была существенной только в подгруппе более тяжелых пациентов (оценка по шкале APACHE II ≥ 17) [48]. У больных муковисцидозом с острыми инфекциями нижних дыхательных путей, обусловленными *P. aeruginosa*, продленная или непрерывная инфузия бета-лактамов (как правило, цефтазидима) оказалась предпочтительнее интермиттирующего введения, поскольку сопровождалась улучшением показателей ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких и увеличением периодов времени, свободных от обострений [49]. Потенциально более высокая эффективность непрерывной инфузии была также продемонстрирована при моделировании по методу Монте-Карло у пациентов, получавших меропенем [50] или пиперациллин/тазобактам [51], а в одном случае – при инфекции, вызванной карбапенеморезистентной *P. aeruginosa*, хорошо контролируемой применением продленной инфузии 12 г меропенема [52]. На животных моделях инфекционного эндокардита, вызванного *P. aeruginosa*, поддерживаемые концентрации цефтазидима, в 4-5 раз превышающие МПК, обеспечивали оптимальную клиническую эффективность [53, 54]. *In vitro* модели инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, также указывают на то, что непрерывная инфузия является наиболее эффективным способом применения бета-лактамов [55-57].

В большинстве клинических исследований [58-66], но не во всех [67-69], непрерывная или продленная инфузия пиперациллина/тазобактама, цефепима, цефтазидима или меропенема были более эффективными, чем болюсное введение, для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями (включая *P. aeruginosa*), поскольку сопровождалась увеличением частоты клинического излечения и микробиологической эрадикации, снижением числа дней с лихорадкой, продолжительности нахождения в ОРИТ или в стационаре, а также снижением тяжести состояния (по шкале APACHE II) и/или летальности. Отрицательные или неубедительные результаты в некоторых исследованиях могут быть объяснены одним или несколькими из следующих факторов: 1) причинный микроорганизм был высоко чувствителен к применяемому антибиотику (очень низкие значения МПК) и дробное введение антибиотика было достаточным для поддержания сывороточной концентрации выше МПК на протяжении большей части интервала дозирования [67], 2) пациенты не были в критическом состоянии и/или у них не было тяжелого течения инфекции [69], 3) доза, используемая для болюсного введения, часто была выше дозы, используе-

мой для непрерывной инфузии [63, 69], 4) значительное число пациентов получало терапию сопутствующим антибиотиком (аминогликозидом или фторхинолоном) [69]. Другими факторами, которые могли бы ослабить потенциальные преимущества непрерывной инфузии, являются: отсутствие начальной нагрузочной дозы, повышение плазменной концентрации препарата при интермиттирующем введении у пациентов со снижением КК и включение недостаточного числа пациентов для получения значимых различий [70]. Вывод трех метаанализов [71-73], которые включали большинство вышеупомянутых исследований, был в пользу применения продленной или непрерывной инфузии в отношении снижения риска летального исхода. С другой стороны, третий метаанализ [74], который, помимо прочих, включал исследования, проведенные у пациентов с обострением ХОБЛ, не показал различий в исходах в зависимости от способов введения антибиотиков.

Недавнее исследование [75] показало, что среди пациентов с сепсисом, находящихся в отделении неотложной помощи, более чем у 50% пациентов имела место задержка введения первой и второй дозы антибиотика, равная примерно 4 ч. (для 6-часовых интервалов дозирования). Задержка во введении второй дозы была связана со значимым увеличением летальности. Непрерывная инфузия антибактериальных препаратов может исключить риск возможного увеличения интервала дозирования.

Основным определяющим фактором клинического ответа на терапию аминогликозидами является показатель $C_{max}/МПК$ [76]. По причинам, приведенным ниже, наибольшая эффективность терапии достигается при показателе $C_{max}/МПК \geq 10$. При значении МПК тобрамицина и гентамицина в отношении *P. aeruginosa* 2-4 мг/л рекомендуемая C_{max} составляет 30-40 мг/л, а для амикацина с МПК 8 мг/л показатель C_{max} должен составлять от 60 до 80 мг/л [77]. Обычно эти показатели не достигаются при использовании стандартных доз.

2) Значение бактериальной нагрузки в очаге инфекции. В очагах инфекции, обусловленной *P. aeruginosa*, например, при пневмонии, гнойном трахеобронхите у интубированного пациента, вторичном перитоните, нейтропеническом колите и инфекции кожи и мягких тканей (гангренозная эктима, целлюлит при диабетической стопе или раневая инфекция у пациентов с тяжелыми ожогами), на момент начала антибактериальной терапии имеет место высокая бактериальная нагрузка ($\geq 10^7$ - 10^8 КОЕ). Этот бактериальный инокулюм примерно в 100-1000 раз выше стандартных инокулюмов, используемых в тестах определения чувствительности *in vitro*. Природная активность большинства антибиотиков снижается в случае высокой бактериальной нагрузки. У бета-лактамов этот эффект может быть обусловлен сниженной скоростью роста и/или экспрессией различных пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) с более низкой аффинностью к бета-лактамам в стационарной фазе роста или увеличением концентраций бета-лактамаз вследствие бактериального лизиса. По-видимому, больше всего от размера инокулюма зависит активность пиперациллина и пиперациллина/тазобактама, за которыми следует цефтазидим, в то время как для меропенема это

менее актуально [78]. Для бета-лактамов время, когда концентрация препарата превышает МПК, является самым важным фактором в случае низких бактериальных инокулюмов или высокочувствительных микроорганизмов. Однако, если микроорганизм менее чувствителен или имеется большой размер инокулюма, активность бета-лактамов показывает определенную зависимость и от концентрации антибиотика [40].

Способность гранулоцитов к эрадикации микроорганизмов представляет собой феномен с эффектом насыщения [79]. В моделях пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, у крыс, в случае, когда бактериальная нагрузка была близка или превышала $2,5 \times 10^6$ КОЕ/г ткани, имел место бактериальный рост на фоне снижения бактериолитической способности гранулоцитов [80, 81]. Авторы этих исследований предположили, что при инфекциях с высокой бактериальной нагрузкой, например, при ВАП, раннее и быстрое снижение на $\geq 2 \log_{10}$ КОЕ/мл, вызванное применением антибиотиков, может снизить плотность бактерий ниже пограничного уровня насыщения гранулоцитарной активности, что позволит обеспечить их оптимальное участие в эрадикации микроорганизмов.

Другим важным следствием высокой бактериальной нагрузки является повышенный риск селекции резистентных мутантных штаммов.

3) Мутабельность и развитие резистентности у *P. aeruginosa*. Частота появления резистентных мутантов в популяциях *P. aeruginosa* колеблется от 10^{-6} до 10^{-8} в зависимости от применяемого антибиотика [82]. В присутствии препаратов, повреждающих ДНК (фторхинолоны), и при росте бактерий в составе биопленок базальная скорость появления резистентных мутантов может быть выше примерно в 100 раз. Это штаммы с мутациями в генах, участвующих в процессах репарации ошибок репликации ДНК. Такие гипермутантные штаммы обычно наблюдаются при муковисцидозе, который имеет место у пациентов с муковисцидозом и при других хронических инфекциях бронхиального дерева [83-87].

Бактериальная плотность на уровне $\geq 10^7$ - 10^8 КОЕ на момент начала лечения обуславливает высокий риск селекции и роста резистентной субпопуляции под воздействием антибиотика. Меры по снижению селективного давления включают: а) уменьшение бактериальной нагрузки путем контроля очагов инфекции (дренирование, хирургическая санация, ликвидация обструкции, удаление катетера или инфицированного инородного тела); б) начало терапии комбинацией антибиотиков, не обладающих одинаковыми механизмами формирования резистентности [88]; в) использование доз и/или путей введения, способных обеспечить концентрацию антибиотика выше МПК для потенциально резистентных мутантов в очагах инфекции.

Если причинный изолят *P. aeruginosa* чувствителен к используемому антибиотикам, а дозы и схема введения препарата являются подходящими, то после 48-72 ч. терапии остаточная бактериальная нагрузка в очагах инфекции, по-видимому, будет ниже, чем та, которая необходима для появления значимого числа устойчивых мутантов, т.е. ниже нижнего предела частоты

спонтанных мутаций (10^{-6}). С этого момента риск развития резистентности в очагах инфекции можно считать пренебрежимо малым, и в отсутствие других причин, оправдывающих комбинированную терапию (см. ниже), лечение можно продолжить в виде монотерапии бета-лактамом, выбранным на основе результатов определения чувствительности.

Аминогликозиды и антисинегнойные фторхинолоны применяют в течение первых 48-72 ч. в дозах, приводящих к созданию концентраций, превышающих соответствующие МРС, в комбинации с бета-лактамами в том числе и для того, чтобы избежать селекции устойчивых мутантов. Хотя показатели МРС неизвестны и не могут быть предугаданы на основании значений МПК, как правило, для этих антибиотиков они в 8-12 раз превышают МПК. В любом случае, активность этих антибиотиков зависит от концентрации. Более высокая концентрация в очагах инфекции усиливает бактерицидный эффект и снижает количество резистентных мутантов, выживших после воздействия антибиотика. Исследования *in vitro*, проведенные со штаммами *P. aeruginosa*, показали, что воздействие высоких концентраций тобрамицина в течение 1-4 ч. [89] и высоких концентраций цiproфлоксацина в течение 1 и 10 ч. [90] значительно снижает популяцию бактерий без селекции/увеличения числа резистентных мутантов. Однако в обоих экспериментах добавление второго антибиотика было необходимо для предотвращения повторного роста остаточной бактериальной популяции.

На 2-3-й день терапии, когда следует рассмотреть возможность деэскалации до монотерапии, у большинства пациентов сохраняется колонизация *P. aeruginosa* слизистых и бронхиального секрета (в случае пневмонии, интубации трахеи или предшествующих заболеваний бронхиального дерева), особенно если не использовалась ингаляционная терапия тобрамицином, колистином или азтреонамом. Персистенция бронхиальной колонизации сама по себе не оправдывает продление внутривенного введения аминогликозидов более 3-5 дней. Несмотря на достижение C_{max} в сыворотке, в ≥ 10 раз превышающей МПК, существует низкая вероятность того, что концентрация аминогликозида в бронхиальном секрете превысит МРС, таким образом, не исключается развитие резистентности при более высоком риске нефротоксичности в случае увеличения сроков терапии. Та же концепция может быть применена к колистину, вводимому системно, но не к цiproфлоксацину и левофлоксацину, значительно лучше проникающим в бронхиальный секрет.

4) Значение адекватной эмпирической терапии. Исследования, проведенные у пациентов с ВАП [13, 91] или бактериемией [2-4, 8, 11, 92-94], вызванными *P. aeruginosa*, показали высокую летальность в случае неадекватной начальной эмпирической антибиотикотерапии. Раннее применение адекватной антибиотикотерапии имеет особое значение, если инфекция отвечает клиническим или биологическим критериям тяжести, если у пациента имеет место выраженная иммуносупрессия или сопутствующие заболевания, или же это пожилой пациент. Эти клинические ситуации наиболее часто встречаются у пациентов с инфекциями, вызван-

ными *P. aeruginosa* [3, 95-97]. Учитывая высокую распространенность штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к бета-лактамам, начальная терапия с использованием бета-лактама в комбинации с амикацином, цiproфлоксацином или колистином (выбранным на основе локальных показателей резистентности) увеличивает вероятность правильного выбора схемы эмпирической терапии, т.е. когда штамм *P. aeruginosa* чувствителен как минимум к одному из двух применяемых антибиотиков [91, 93, 94, 98, 99].

5) Роль комбинированной антибиотикотерапии. Как правило, комбинация бета-лактама и аминогликозида проявляет синергическую активность *in vitro*. Однако в клинической практике потенциальный синергизм данной комбинации, по всей видимости, не приводит к ощутимому улучшению результатов лечения. Большинство исследований, проведенных у пациентов с бактериемией [5, 92, 94, 100-104] или ВАП [91, 105, 106], обусловленных *P. aeruginosa*, а также несколько метаанализов [98, 99, 107], не обнаружили значимых различий в показателях летальности между пациентами, получающими монотерапию бета-лактамом, и пациентами, получающими комбинацию бета-лактама и аминогликозида. Тем не менее, есть несколько аспектов, вызывающих сомнения в отношении значимости данных результатов. Большинство исследований представляли собой ретроспективные анализы, терапия не была рандомизированной, у наиболее тяжелых пациентов имела место тенденция к терапии комбинациями антибиотиков [107], и проводимые анализы не корректировались на основании возможных факторов, приводящих к искажению результатов. У значительного числа пациентов источником бактериемии была инфекция мочевых путей или, в последствии удаленный, венозный катетер, таким образом, это были нетяжелые инфекции с низкой бактериальной нагрузкой. Кроме того, в группе терапии аминогликозидами нефротоксичность, возможно, скрывала преимущества комбинированной терапии, так как почечная недостаточность является важным неблагоприятным прогностическим фактором у тяжелых пациентов. Тем не менее, в некоторых исследованиях был отмечен благоприятный эффект комбинированной терапии в сравнении с монотерапией при лечении бактериемии, вызванной *P. aeruginosa* [2, 108], особенно у пациентов с нейтропенией [109-111], инфекциях у пациентов с мукковисцидозом [112] и в метаанализе исследований бактериемии, вызванной грамотрицательными бактериями [113]. Однако эти результаты не являются убедительными, поскольку в группы монотерапии часто включались пациенты, получавшие аминогликозиды [110, 113]. Эффективность аминогликозидов ниже таковой бета-лактамов [92, 111], за исключением, возможно, инфекций мочевых путей [114].

Результаты всех опубликованных к настоящему времени исследований, сравнивающих монотерапию бета-лактамами с комбинациями бета-лактамов и аминогликозидов при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, сомнительны, поскольку концентрация аминогликозида в сыворотке никогда не находилась на оптимальном уровне в первые 24-48 ч. Это может быть ключевой проблемой, объясняющей явное отсутствие синергизма

in vivo и других возможных благоприятных эффектов комбинации. При низких или промежуточных концентрациях тобрамицина (<4 мг/л) основным механизмом, обеспечивающим лизис бактерий, является блокирование синтеза белка на рибосомах, тогда как при более высоких концентрациях (≥ 8 мг/л) основным механизмом лизиса является взаимодействие аминогликозида с двухвалентными катионами, стабилизирующими молекулы липополисахаридов наружной мембраны. Поскольку молекулы аминогликозидов превышают по размеру ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} , их замещение аминогликозидом вызывает нарушение функции внешней мембраны с последующим увеличением проницаемости [115]. У грамотрицательных бактерий, особенно у *P. aeruginosa*, наружная мембрана является основным барьером для проникновения многих антибиотиков. Создание высокой концентрации аминогликозида в очагах инфекции, вероятно, является важной целью для достижения синергизма.

Результатом воздействия аминогликозидов на *P. aeruginosa* является ранний и быстрый концентрационно-зависимый лизис бактерий, за которым следует рефрактерная фаза, характеризующаяся низкой и не зависящей от концентрации препарата деструкцией клеток бактерий, известной как адаптивная резистентность [24]. Этот фенотип частичной и временной резистентности обусловлен тем, что аминогликозид, даже в субингибирующих концентрациях, индуцирует экспрессию генов, кодирующих эффлюксные помпы (MexXY) [116]. Подобное явление наблюдается в анаэробных или гиперосмолярных средах, при кислом pH и в присутствии повышенных концентраций двухвалентных ионов (Ca^{2+} или Mg^{2+}) [117]. Этот эффект более выражен у *P. aeruginosa*. Адаптивная резистентность оправдывает, среди прочего, введение аминогликозидов в виде однократных ежедневных доз. Если после первой дозы аминогликозида не достигается C_{\max} , примерно в 10 раз превышающая МПК, то бактерицидная активность будет ниже оптимальной, не достигается МРС и снижается вероятность и/или степень синергизма с бета-лактамами. Это снижение эффективности однозначно происходит в течение первых 24-48 ч. терапии, когда требуется быстрое устранение высокой бактериальной нагрузки и противодействие селекции устойчивых мутантов, что оправдывает комбинацию бета-лактама и аминогликозида. Клинический опыт подтверждает важность оптимизации параметров ФК/ФД аминогликозида с самого начала. В опубликованном исследовании [118] был проанализирован исход у 78 пациентов с пневмонией, получавших схемы антибиотикотерапии, включая аминогликозиды, с целью определения того, приводит ли оптимизация параметров ФК/ФД к более быстрому терапевтическому ответу (определяемый как число дней до исчезновения лихорадки и лейкоцитоза). Логистический регрессионный анализ предсказал 90% вероятность разрешения лихорадки и лейкоцитоза через 7 дней, если в течение первых 48 ч. терапии аминогликозидом будет достигнуто соотношение $C_{\max}/\text{МПК} > 10$ [118]. В другом исследовании, включавшем 38 пациентов с бактериемией *P. aeruginosa*, вероятность клинического излечения была $\geq 90\%$, когда отношение $C_{\max}/\text{МПК}$ составляло по меньшей мере 8 [119].

До середины 1990-х гг. аминогликозиды (гентамицин, нетилмицин и тобрамицин) применялись в дозах 3-5 мг/кг/сут с введением препарата 2 или 3 раза в сутки. Эти схемы приводили к достижению показателей C_{\max} на уровне приблизительно 5 мг/л со 2-3 дня терапии [106, 120, 121]. С 1990-х гг. схемы введения постепенно изменялись на однократные ежедневные дозы 5-7 мг/кг/сут (гентамицин и тобрамицин) и 15-20 мг/кг/сут для амикацина [122]. Тем не менее, даже при использовании этих доз C_{\max} часто продолжает быть субоптимальной (особенно при лечении инфекций, вызванных *P. aeruginosa*) из-за повышенного V_d и/или увеличения почечного клиренса, обычно имеющего место у пациентов с сепсисом или септическим шоком, нейтропенией, политравмой, обширными ожогами, муковисцидозом или патологическим ожирением (если дозы рассчитаны на безжировую массу тела) [123-126]. В одном из исследований пациенты в ОРИТ с сепсисом получали среднюю дозу гентамицина $6,6 \pm 2,3$ мг/кг, при этом только у 1 из 24 пациентов (4%) достигли желаемого уровня $C_{\max} \geq 30$ мг/л [127]. В другом исследовании, проведенном у пациентов с сепсисом или септическим шоком, получавших начальную дозу амикацина 25 мг/кг, желаемый уровень C_{\max} , равный минимуму 60 мг/л, не был достигнут в примерно в 30% случаев [128]. Аналогичные результаты были сообщены и другими авторами [129-133]. В исследовании, проведенном в 2013-2014 гг. во Франции, через два года после введения рекомендаций по применению аминогликозидов [77], 37% назначений не соответствовали этим рекомендациям [134]. При использовании аминогликозидов один раз в сутки риск нефротоксичности снижается за счет сокращения времени, в течение которого проксимальные канальцы почек подвергаются воздействию антибиотика. Продолжительность терапии аминогликозидами в случае комбинации с бета-лактамами должна быть ограничена первыми 3-5 днями [135].

У пациентов с ВАП низкий уровень C_{\max} аминогликозидов неблагоприятен, в первую очередь, из-за их ограниченной диффузии в просвет альвеол и, особенно, в секрет бронхов [136-141], а также потенциального снижения активности в этих локусах. Снижение активности тобрамицина наблюдалось в присутствии легочного сурфактанта, особенно на фоне низких концентраций (0,25-1 x МПК) [142], вероятно, из-за его связи с фосфолипидными белками сурфактанта. В секрете бронхов происходит частичная инактивация аминогликозидов, в основном в присутствии гнойной мокроты, вследствие электростатического связывания с полисахаридами муцина и ДНК, а также с присутствием двухвалентных катионов и $\text{pH} \leq 7$ [143]. Для достижения бактерицидной активности в мокроте необходимы концентрации в 25 раз выше МПК тобрамицина [144, 145].

Несмотря на то, что описан положительный клинический опыт применения комбинации бета-лактама и аминогликозида, если такая польза и существует, то она не гарантирует высокую вероятность повышения эффективности и не оправдывает риск нефротоксичности аминогликозидов. В большинстве клинических случаев терапией выбора в случае чувствительной к бета-лактамам инфекции *P. aeruginosa* является монотерапия

бета-лактамами, за исключением следующих ситуаций: 1) в течение первых 72 ч. при сепсисе/септическом шоке, 2) у пациентов с нейтропенией, и 3) в случае инфекции центральной нервной системы (менингит, абсцесс) или эндокардита.

Использование комбинаций, включающих бета-лактамы, следует рассматривать даже для терапии инфекций, вызванных устойчивыми к бета-лактамам изолятами, особенно если имеет место умеренное повышение МПК (МПК в 2-4 раза выше пограничного значения). В данной ситуации потенциальный синергизм со вторым антибиотиком может в некоторой степени восстановить чувствительность к бета-лактаму, если удастся снизить значения МПК ниже уровня резистентности.

6) Клиническая эффективность разных антибиотиков при монотерапии. Клинический опыт свидетельствует о том, что монотерапия бета-лактамами сопровождается более высокой эффективностью и/или более низкой токсичностью, чем монотерапия аминогликозидами [92, 111, 114] или колистином [146-148], и аналогична по показателям эффективности монотерапии фторхинолоном (ципрофлоксацином) [149-151] при лечении грамотрицательных инфекций, в том числе вызванных *P. aeruginosa*. Однако в случае локализации инфекции в определенных локусах, например, при наружном злокачественном отите, простатите или инфекции дыхательных путей на фоне муковисцидоза, применение ципрофлоксацина может иметь преимущества перед бета-лактамами, исходя из возможности перорального приема, лучшего проникновения в очаг инфекции и, вероятно, более высокой активности в биопленках. Однако, несомненно, всё вышесказанное актуально только для чувствительных к фторхинолонам штаммов.

7) Способы увеличения концентрации антибиотика в очаге инфекции. Как указано в пунктах 1 и 2, для оптимизации индекса ФК/ФД и предупреждения селекции/увеличения резистентных субпопуляций в очагах инфекции требуются либо высокие (аминогликозиды, фторхинолоны), либо длительно поддерживаемые (бета-лактамы) концентрации антибиотиков. Тем не менее, при локализации инфекции в отдельных локусах (например, при пневмонии у интубированных пациентов, вентикулите, менингите), даже при использовании максимальной переносимой дозы, нет возможности превысить МРС или же ассоциированная токсичность недопустимо высока. В этих случаях следует рассмотреть возможность непосредственного введения антибиотика в очаг инфекции с использованием ингаляционного, интратрахеального или других (в зависимости от локализации) путей введения. Ингаляционный путь введения позволяет создать концентрации антибиотика в слизистой бронхов и жидкости выстилающей альвеолы примерно в 100 раз выше, чем при внутривенном введении той же дозы. Это приводит к более высокой вероятности эрадикации бактерий, включая те, которые расценивались как резистентные при определении чувствительности *in vitro* параллельно со снижением риска селекции и увеличения устойчивой популяции.

При хронических респираторных инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, у пациентов с муковисцидозом ингаляционное введение тобрамицина, колистина или азтре-

онама рассматривается как терапия выбора, начиная с первого обострения, обусловленного *P. aeruginosa*, даже в случае присутствия штаммов, чувствительных к бета-лактамам [19, 152]. Исследования, проведенные у пациентов с ВАП [153-164], а также несколько метаанализов применительно к ВАП [165-167] или инфекциям на фоне бронхоэктазов [168], показывают, что добавление ингаляционных антибиотиков повышает клиническую эффективность и бактериологическую эрадикацию, особенно когда этиологически значимые микроорганизмы обладают механизмами резистентности. В исследовании у пациентов с ВАП, вызванной *P. aeruginosa*, применение ингаляционных антибиотиков сравнивали с внутривенным введением тех же препаратов, с рандомизацией пациентов на группы терапии цефтазидимом и амикацином [169]. В группе ингаляционной терапии у нескольких пациентов имела место инфекция штаммами, обладающими умеренно повышенными значениями МПК применяемых антибиотиков, в то время как в группе внутривенной терапии, в случае умеренной резистентности к амикацину, данный препарат заменялся ципрофлоксацином. Никаких статистически значимых различий в клинических результатах отмечено не было. Случаи микробиологической неэффективности были отмечены только в группе внутривенной терапии [169]. При тяжелых респираторных инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, в случае, если рентгенологическая картина указывает на обширный процесс или образование полостей, или же выделенный штамм имеет множественную лекарственную устойчивость, следует рассмотреть ингаляционную терапию тобрамицином, колистином или азтреонамом. Наличие тяжелой гипоксии ($PaO_2/FiO_2 < 200$) может быть противопоказанием для ингаляционного введения препарата.

Общие рекомендации по антибактериальной терапии острых инвазивных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*:

- Обеспечьте контроль над очагами инфекции (дренаж, санация) и удалите инфицированные инородные материалы (катетер и пр.).
- Используйте бета-лактамы с активностью в отношении *P. aeruginosa*.
- Выберите бета-лактамы, который имеет: а) наибольшую вероятность достижения оптимальных показателей ФК/ФД; и б) наименьший риск селекции резистентных штаммов.
- При планировании эмпирической терапии рассмотрите необходимость возможных комбинаций антибиотиков в течение первых 48-72 ч. с целью: быстрого снижения микробной популяции, предупреждения селекции резистентных мутантов (или резистентной субпопуляции среди гетерорезистентных изолятов) и увеличения вероятности того, что штамм будет чувствителен как минимум к одному из двух применяемых антибиотиков.
- При планировании этиотропной терапии рассмотрите необходимость возможных комбинаций у пациентов с сепсисом/септическим шоком, а также в случае инфекции центральной нервной системы, эндокардита, нейтропении (< 500 клеток/ mm^3) или при резистентности *P. aeruginosa* к бета-лактамам.

- Какой бы ни был выбран антибиотик, необходимо оптимизировать дозу, путь и способ введения. Рассмотрите возможность использования ингаляционного введения в случае тяжелой инфекции дыхательных путей или инфекции, вызванной штаммом с множественной лекарственной устойчивостью.

Антибиотики, природно активные в отношении *P. aeruginosa*

Бета-лактамы. В настоящее время в большинстве клиник Испании показатели резистентности *P. aeruginosa* к пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму, азтреонаму, имипенему или меропенему превышают 20%. Цефтолозан/тазобактам активен в отношении почти 95% изолятов, а комбинация цефтазидима с авибактамом восстанавливает чувствительность к цефтазидиму почти у 80% резистентных штаммов. Все бета-лактамы, за исключением имипенема, недостаточно стабильного в растворе при комнатной температуре, следует применять в режиме продленной или непрерывной инфузии (естественно, в высоких дозах) и после введения начальной нагрузочной дозы. Эта рекомендация основана на их зависящей от времени бактерицидной активности, возможном эффекте высокой бактериальной нагрузки (имеет место в начале терапии), необходимости оптимизации параметров ФК/ФД в отношении штаммов *P. aeruginosa* с высокими значениями МПК, учитывает увеличение V_d и/или почечного клиренса [170], а также необходимость превышения значений МРС. В Таблице 1 приведены значения МРС для разных бета-лактамов в отношении штаммов *P. aeruginosa*, не обладающих дополнительными детерминантами резистентности. Результаты нескольких исследований указывают на значения для цефтазидима и меропенема, аналогичные указанным в Таблице 1 [171-173]. При значениях МРС >32 мг/л для цефтазидима, цефепима, азтреонама, пиперациллина/тазобактама и имипенема вероятность того, что концентрации этих антибиотиков в сыворотке находятся в пределах окна селекции резистентных мутантов, очень высока, даже при их применении в максимальных дозах в виде продленных/непрерывных инфузий. Риск особенно высок, если инфекция сопровождается высокой бактериальной нагрузкой. Этот риск является умеренным для меропенема (МРС 8 мг/л), применяемого в суточной дозе 6 г в виде продленной инфузии, и очень низким для цефтолозана/тазобактама (МРС 2 мг/л) в дозе 1,5-3 г каждые 8 ч. в виде инфузий продолжительностью 3-4 ч. В исследовании *in vitro* с использованием одного штамма дикого типа и одного гипермутабельного изолята *P. aeruginosa*, которые были подвергнуты воздействию цефтазидима, меропенема и цефтолозана/тазобактама, у обоих было отмечено быстрое появление высокого уровня резистентности вначале к цефтазидиму и затем к меропенему [31]. Ни у одного из селективных мутантов не было обнаружено перекрестной резистентности к цефтолозану/тазобактаму. Развитие устойчивости к цефтолозану/тазобактаму происходило

медленнее с высоким уровнем резистентности только у гипермутабельного штамма [31]. Другие исследования подтвердили более выраженную способность цефтазидима в сравнении с меропенемом к селекции устойчивых мутантных штаммов *P. aeruginosa* как из штаммов дикого типа, так и гипермутабельных изолятов [174].

В клинической практике большинство изолятов *P. aeruginosa* имеют один или более механизмов резистентности, и значения МРС превышают таковые полностью чувствительных штаммов. В этих ситуациях неэффективность и/или развитие резистентности может иметь место при применении монотерапии меропенемом и, в конечном итоге, цефтолозаном/тазобактамом, даже при использовании высоких доз.

Основным нежелательным явлением при использовании высокой дозы бета-лактамов является нейротоксичность за счет ингибирования связывания ГАМК-ГАМК_A рецепторов, характеризующаяся медленным и прогрессирующим появлением сонливости, спутанности сознания, дезориентации, возбуждения, миоклонуса, тремора, судорог, несудорожного эпилептического статуса и комы. Электроэнцефалограмма показывает диффузную медленноволновую активность с трехфазными волнами, что указывает на токсическую энцефалопатию. Нейротоксичность чаще встречается на фоне применения цефепима, за которым следуют цефтазидим, цефазолин и другие бета-лактамы. Пациенты с заболеваниями центральной нервной системы, с почечной недостаточностью и пожилого возраста являются особенно уязвимыми [175, 176]. Некоторые авторы считают, что при использовании пиперациллина, азтреонама или цефтазидима во избежание нейротоксичности равновесные концентрации не должны превышать 100 мг/л [177, 178].

Лечение пиперациллином/тазобактамом было признано фактором, ответственным за задержку восстановления функции почек у пациента в критическом состоянии [179].

Обзор механизмов резистентности к различным бета-лактамам, приведенный в Таблице 1, показывает, что для цефтазидима и пиперациллина есть единый механизм природной резистентности, что также было отмечено для цефепима и азтреонама, а также для меропенема и имипенема. Устойчивость к любому из этих антибиотиков делает вероятной (но не обязательной) резистентность к соответствующей его паре [180].

Опубликовано большое количество исследований *in vitro* комбинаций двух бета-лактамов или какого-либо бета-лактама с другими антибиотиками, прежде всего аминогликозидами и фторхинолонами. Хромосомные цефалоспорины (AmpC) представителей родов *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* и *Pseudomonas* гидролизуют азтреонам, однако полупериод этой реакции достаточно велик, чтобы поддерживать фермент в активированном состоянии в течение нескольких поколений бактериального роста. Таким образом, азтреонам может оказывать протективное действие для цефтазидима и, особенно, цефепима в отношении гидролиза AmpC бета-лактамазами у штаммов *P. aeruginosa* со сниженной продукцией данного фермента [181-185]. Благоприятный эффект в большей степени характерен для цефепима из-за его

способности к более быстрому преодолению внешней мембраны бактериальной клетки. Тем не менее, клинический опыт ограничивается исследованием, включающим 13 пациентов с инфекциями, вызванными устойчивыми ко всем бета-лактамам штаммами *P. aeruginosa*, которые получали комбинацию цефепима и азтреонама. Благоприятный исход имел место в 69% случаев. Тем не менее, 11 из 13 пациентов дополнительно получали аминогликозиды, а 5 – ингаляционный колистин. Азтреонам устойчив к гидролизу МБЛ. Он может комбинироваться с цефтазидимом/авибактамом для терапии инфекций, вызванных штаммами *P. aeruginosa*, продуцирующими МБЛ и с дерепрессией бета-лактамаз AmpC. В инфекционной модели *P. aeruginosa* у личинок *Galleria mellonella* несколько комбинаций бета-лактамов (кроме азтреонама) показали синергизм *in vivo*, что, однако плохо коррелировало с показателями взаимодействий *in vitro* [186]. Другим возможным механизмом синергизма комбинаций бета-лактамов является соответствие профилей ингибирования ПСБ. В недавно опубликованном исследовании [187] комбинация цефепима, пиперациллина или меропенема с зидебактамом, не-бета-лактамым специфическим ингибитором ПСБ2, была синергичной в отношении полирезистентных МБЛ-продуцирующих штаммов *P. aeruginosa*. Тем не менее, нет клинического опыта, даже при использовании на животных инфекционных моделях, который бы показывал потенциальное преимущество комбинации мощного ингибитора ПСБ2 (карбапенем) с сильным ингибитором ПСБ3 (цефтазидим, цефепим или азтреонам).

Аминогликозиды. Тобрамицин представляет собой аминогликозид, обладающий самой высокой среди представителей этого класса антибиотиков природной активностью против *P. aeruginosa*, при этом он в два раза более активен, чем гентамицин, и в 3-4 раза активнее, чем амикацин. Тем не менее, амикацин подвергается инактивации меньшим числом ферментов, таким образом, он проявляет активность в отношении большего процента изолятов *P. aeruginosa* (90-95%) в сравнении с тобрамицином (80%).

Концентрационно-зависимая бактерицидная активность аминогликозидов достигает своей оптимальной эффективности при лечении инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, когда соотношение $C_{\max}/\text{МПК} \geq 10$ достигается в первые 24-48 ч. после начала терапии [118, 119]. Аминогликозиды, благодаря своей гидрофильности, распределяются в интерстициальном пространстве и выводятся через почки. Увеличение V_d и почечного клиренса, наблюдаемое у тяжелых пациентов с выраженным системным воспалительным ответом, значительно снижает концентрацию аминогликозидов в сыворотке после введения первой дозы. Рекомендованная доза в первые 48-72 ч. лечения у пациентов с нормальной функцией почек и тяжелой инфекцией *P. aeruginosa* составляет до 8 мг/кг для гентамицина или тобрамицина и 20-30 мг/кг для амикацина [77].

Комбинация аминогликозидов и бета-лактамов может быть синергичной *in vitro* в отношении грамотрицательных бактерий за счет увеличения проницаемости наружной мембраны, как уже отмечалось ранее. Другим механизмом, который мог бы способствовать,

по крайней мере частично, синергизму, наблюдается у AmpC-продуцирующих штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к цефепиму – добавление тобрамицина в дозах 7 мг/кг/сут подавляет синтез белка и, тем самым, экспрессию бета-лактамаз, способствуя активности цефалоспорины [188].

Фторхинолоны. Текущий уровень резистентности к цiproфлоксацину и левофлоксацину у *P. aeruginosa* в большинстве клиник Испании превышает 30% (Таблица 2). Цiproфлоксацин имеет более высокую природную активность, чем левофлоксацин (МПК на 2-4 двукратных разведения ниже).

Концентрационно-зависимая бактерицидная активность фторхинолонов достигает оптимального уровня при соотношении $C_{\max}/\text{МПК} > 8$. Тем не менее, бактерицидное действие фторхинолонов более медленное, чем у аминогликозидов, и лизис резистентных мутантов требует более длительного воздействия препарата. Эрадикация бактерий без развития резистентности была связана с соотношением $\text{ПФК}_{24\text{ч}}/\text{МПК} > 100$ [189, 190]. Комбинация обоих показателей сводит к минимуму возникновение устойчивости [90]. Для фторхинолончувствительных штаммов МРС цiproфлоксацина и левофлоксацина составляет в среднем 2 и 8 мг/л соответственно [191]. Диффузия фторхинолонов (особенно левофлоксацина) в спинномозговую жидкость, паренхиму легких, секрет бронхов и предстательную железу превосходит диффузию бета-лактамов, аминогликозидов и колистина.

В *in vitro* исследованиях комбинация левофлоксацина и имипенема препятствовала возникновению резистентности *P. aeruginosa* даже в том случае, когда использовали штаммы, демонстрирующие умеренную резистентность к одному или обоим антибиотикам из-за потери OprD или избыточной экспрессии эффлюксных помп [192, 193]. В нескольких исследованиях комбинация левофлоксацина и меропенема сопровождалась более быстрым бактерицидным эффектом и приводила к подавлению резистентности [194] или снижению МРС меропенема [195], даже если штамм был устойчив к левофлоксацину [196]. Левофлоксацин и меропенем выводятся за счет MexAB, и избыточная экспрессия этой помпы оказывает влияние на оба препарата. Авторы предполагают, что доступ бета-лактамов к помпе через периплазматическое пространство может предельно насытить ее способность к выведению левофлоксацина из цитоплазмы [194]. Комбинация цефтазидима или цефепима с фторхинолонами (цiproфлоксацином, левофлоксацином или моксифлоксацином) при концентрациях 0,5 x МПК сопровождалась синергизмом для более чем 50% штаммов *P. aeruginosa* [197]. Однако в другом исследовании комбинация цефтазидима с цiproфлоксацином привела к возникновению резистентности вследствие гиперэкспрессии MexAB [198].

Клинический опыт показывает, что цiproфлоксацин сопоставим по эффективности с имипенемом при лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии [149,151]. Однако этим работам уже более 20 лет и нужно понимать, что безоговорочно переносить их результаты на сегодняшнюю клиническую практику нельзя ввиду значительно изменившейся ситуации с антибиотикоре-

зистентностью [2, 36]. Ципрофлоксацин в комбинации с метронидазолом был аналогичен имипенему при интраабдоминальных инфекциях [199] и эквивалентен комбинации цефтазидима и амикацина при фебрильных эпизодах у пациентов с нейтропенией [150]. В исследовании, включавшем 740 пациентов с ВАП, монотерапию меропенемом (1 г каждые 8 ч.) сравнивали с комбинированным лечением меропенемом и ципрофлоксацином (400 мг/12 ч.). Распределение по группам терапии было рандомизированным. Никаких различий в показателях летальности, количестве дней нахождения в ОРИТ или стационаре, частоте клинического или микробиологического ответов, а также возникновения резистентности отмечено не было. Тем не менее, при анализе подгруппы из 56 пациентов, у которых инфекция была вызвана *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и полирезистентными энтеробактериями, комбинированная начальная терапия расценивалась как адекватная у 84% пациентов (против 18,8%, $p < 0,001$). Эффективность была выше в группе комбинированной терапии (64% против 29,4%, $p = 0,05$). Также было отмечено преимущество комбинаций антибиотиков, но без значимых различий, в отношении частоты клинического излечения через 28 дней, числа дней нахождения в ОРИТ и числа дней на искусственной вентиляции лёгких [200]. При анализе серии из 235 эпизодов бактериемии, вызванной *P. aeruginosa*, этиотропная терапия комбинациями, включающими ципрофлоксацин, показала значимо более низкие показатели 30-дневной летальности, если штамм был чувствительным к фторхинолонам. Напротив, комбинация с тобрамицином не оказывала влияния на результат лечения [2]. Аналогичный результат был отмечен в другом исследовании у пациентов с бактериемией, вызванной грамотрицательными бактериями, с баллом по шкале Питтсбург < 4 [201].

Применение высоких доз фторхинолонов может приводить к спутанности сознания, орофациальной дискинезии, миоклонусу, психозу и несудорожному эпилептическому статусу [175] за счет ингибирования ГАМК_A или активации NMDA-рецепторов.

Колистин. Около 98% штаммов *P. aeruginosa* в Испании являются чувствительными к колистину с показателями МПК 0,5-1 мг/л (Таблица 2). Уровни C_{max} колистина после введения стандартных доз не превышают 2-3 мг/л. Кроме того, его бактерицидная активность зависит от концентрации, терапевтическое окно очень узкое, а увеличение сывороточной концентрации невозможно из-за риска развития нефротоксичности. Активность снижается при увеличении плотности бактериального инокулюма [202, 203]. В животных моделях пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, у крыс показатель $f\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК}$, равный 40, предсказывал снижение бактериальной нагрузки на $\geq 2 \log_{10}$ [204]. Некоторые штаммы *P. aeruginosa*, сообщаемые лабораториями как чувствительные к колистину, являются гетерорезистентными [205] с показателями МПК резистентной субпопуляции, намного превышающими достижимую максимальную концентрацию в сыворотке. Колистин не следует применять в виде монотерапии, особенно если МПК > 1 мг/л, имеет место высокая бактериальная нагрузка или же при локализации инфекции в труднодоступных очагах (легкие, ЦНС). Комбинация с

бета-лактамами (цефазидимом или меропенемом), фторхинолонами (ципрофлоксацином или левофлоксацином) или рифампицином может оказывать синергическое действие [206-211]. Рекомендовано начинать терапию с внутривенного введения нагрузочной дозы 6-9 МЕ, чтобы избежать задержки в 48-72 ч., необходимой для достижения равновесного состояния [212, 213], с последующим внутривенным введением 4,5 МЕ каждые 12 ч. Тем не менее, в недавнем исследовании [214] не было отмечено взаимосвязи между показателями 28-дневной летальности и введением нагрузочной дозы с последующим введением высоких доз (9 МЕ/сут), в сравнении с применением более низких доз (4-6 МЕ/сут) без нагрузочной дозы. С другой стороны, нефротоксичность и нейротоксичность отмечались значимо чаще при использовании высоких доз. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами были *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*, при этом показатели МПК колистина были низкими для обоих препаратов (МПК₉₀ 0,5 мг/л) [215]. До тех пор, пока не появятся практические данные по терапии инфекций, вызванных микроорганизмами с показателями МПК ≥ 2 мг/л, следует рассмотреть необходимость введения нагрузочной дозы с последующим применением высоких доз препарата.

Диффузия колистина в просвет альвеол и секрет бронхов ограничена [216], и его активность значительно снижается в присутствии слизи [217]. Кроме того, концентрация в спинномозговой жидкости составляет всего 5% от его концентрации в сыворотке [218].

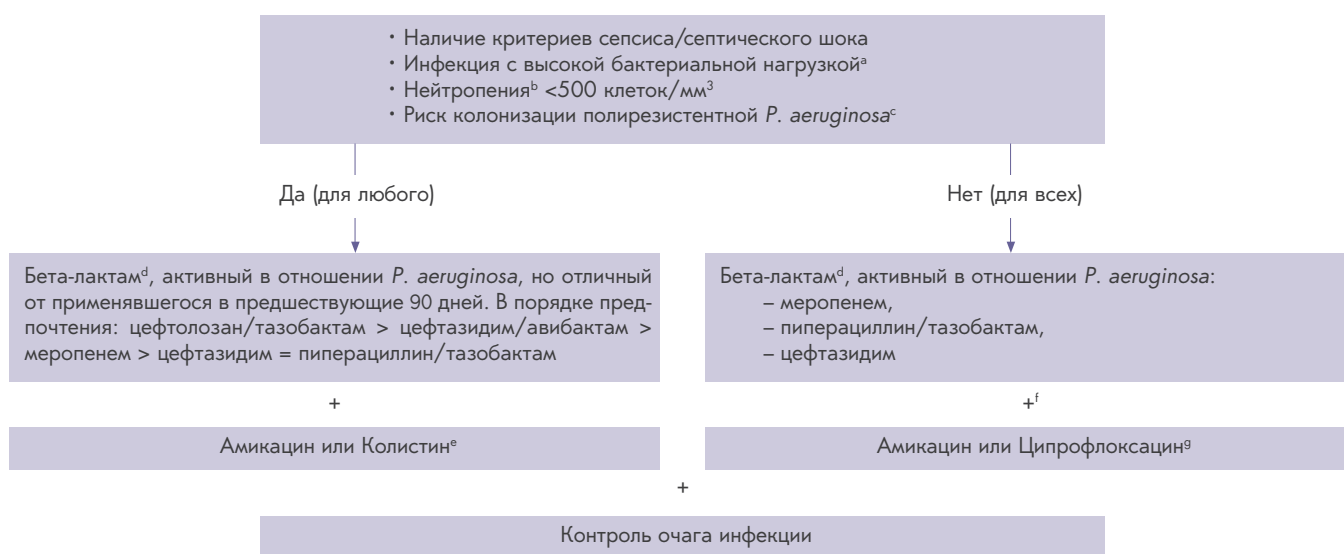
Фосфомицин. Почти в отношении 33% штаммов *P. aeruginosa* в Испании МПК фосфомицина составляет ≤ 64 мг/л. Зависящая от времени активность в высокой степени связана с размером инокулюма [219]. Гетерорезистентность часто встречается среди чувствительных штаммов, и по этой причине не рекомендуется применение монотерапии. Комбинации с тобрамицином [220, 221], амикацином [222, 223], ципрофлоксацином [224, 225] и различными бета-лактамами [226-229] часто синергичны и снижают риск возникновения резистентности [220-222]. Клинический опыт ограничивается терапией обострений инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *P. aeruginosa*, при муковисцидозе. В крупнейшем из опубликованных исследований было проанализировано 30 обострений у 15 пациентов, получавших терапию фосфомицином в дозе 5 г каждые 8 ч. внутривенно в комбинации с тобрамицином, колистином или бета-лактамами [230]. Авторы работы считают, что исходы терапии могут быть расценены как благоприятные. В обзоре литературы, где были проанализированы 6 исследований, включавших 33 пациентов, которые получали терапию фосфомицином (в комбинации с другими антибиотиками в 25 случаях), у 91% пациентов имел место благоприятный исход [231]. Оптимальная эффективность против *P. aeruginosa* достигалась при непрерывной инфузии в дозе 16-24 г/сут [226]. Динатриевая соль для внутривенного введения содержит 13,5 мЭкв натрия на грамм; необходимо соблюдать осторожность при введении пациентам с сердечной недостаточностью или при гемодиализе. Быстрое введение больших доз может приводить к гипокалиемии.

Выбор антибиотиков для терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*

Эмпирическая терапия (Рисунок 1). Эмпирический выбор наиболее подходящей антибиотикотерапии возможной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, основан на: а) оценке критериев тяжести и б) выявлении факторов риска инфекции, обусловленной штаммами, обладающими механизмами резистентности. Критерии тяжести включают критерии сепсиса или септического шока, тяжелую иммуносупрессию (особенно, в случае нейтропении <500 клеток/ мм^3) и инфекции, связанные с высокой бактериальной нагрузкой, неконтролируемые хирургическим путем, такие как распространенная пневмония или пневмония с некрозом/образованием полостей. Возможность инфицирования полирезистентным штаммом следует рассматривать у пациентов, получавших активные в отношении *P. aeruginosa* бета-лактамы в течение предшествующих 30-90 дней, в то время как у госпитализированных пациентов это необходимо рассмотреть в случае госпитализации сроком $>3-5$ дней в отделения с распространенностью MDR/XDR штаммов *P. aeruginosa $\geq 10-20\%$, или у которых есть в анамнезе предшествующая колонизация/инфекция MDR/XDR штаммами *P. aeruginosa*. Среди факторов риска селек-*

ции MDR/XDR штаммов мы не рассматриваем применение бета-лактамов, не активных против *P. aeruginosa*, фторхинолонов или аминогликозидов, поскольку в данных условиях вероятность колонизации штаммами, устойчивыми к антисинегнойным бета-лактамам, ниже.

Если пациент соответствует любому из вышеуказанных критериев, следует назначить терапию бета-лактамом, отличным от того, который применялся в течение предшествующих 90 дней. По порядку, предпочтение следует отдавать следующим препаратам: цефтолозан/тазобактам в дозе 1,5-3 г каждые 8 ч. внутривенно, меропенем в дозе 2 г каждые 8 ч. внутривенно, цефтазидим в дозе 2 г каждые 8 ч. внутривенно или пиперациллин/тазобактам в дозе 4,5 г каждые 6 ч. внутривенно. Их следует вводить в виде продленной (цефтолозан/тазобактам, меропенем) или непрерывной инфузии с нагрузочной дозой (цефтазидим, пиперациллин/тазобактам), вместе со вторым антибиотиком – амикацином в дозе 25 мг/кг/сут в виде разовой суточной дозы или колистином (нагрузочная доза 6-9 МЕ внутривенно, далее 4,5 МЕ каждые 12 ч. внутривенно). При выборе второго антибиотика следует учитывать локальную эпидемиологию стационара или клиники, а в случае предшествующей колонизации/инфекции *P. aeruginosa* – чувствительность изолята.



^а Высокая бактериальная нагрузка, не поддающаяся хирургической коррекции (распространенная пневмония или пневмония с некрозом/образованием полостей).

^б Включая нейтропению <500 клеток/ мм^3 и терапию кортикостероидами в дозах >20 мг/сут в течение >3 недель.

^с Терапия в пределах последних 30-90 дней бета-лактамом, активным в отношении *P. aeruginosa*, госпитализация в течение $>3-5$ дней в стационаре с частотой встречаемости полирезистентной *P. aeruginosa* $>10-20\%$ или наличие в анамнезе колонизации/инфекции полирезистентной *P. aeruginosa*.

^д Начальная нагрузочная доза с последующим применением высоких доз в виде непрерывной (или продленной) инфузии в течение первых 48-72 ч.

^е В соответствии с локальной эпидемиологией и чувствительностью возможных предшествующих изолятов.

^г Монотерапия в случае инфекции мочевых путей или катетер-ассоциированной инфекции. Комбинация с амикацином или фторхинолоном (левофлоксацин или ципрофлоксацин) в случае высокой бактериальной нагрузки (пневмония).

^з Ципрофлоксацин в качестве препарата выбора при злокачественном наружном отите, простатите и инфекции бронхиального дерева у пациентов с муковисцидозом.

Рисунок 1. Выбор препарата для эмпирической терапии инфекций, предположительно вызванных *P. aeruginosa*

Если пациент не соответствует критериям тяжести и не имеет факторов риска инфекции MDR/XDR штамма *P. aeruginosa*, терапия может быть начата с бета-лактамов (меропенем, цефтазидим или пиперациллин/тазобактам) в виде монотерапии (инфекция мочевых путей или катетер-ассоциированная инфекция) или в комбинации с амикацином или фторхинолонами (левофлоксацин или цiproфлоксацин) в случаях с более высокой бактериальной нагрузкой (пневмония).

В любой из перечисленных ситуаций исключительно важен адекватный хирургический контроль очагов инфекции (дренаж, ликвидация обструкции, санация) и/или удаление инфицированного инородного тела (катетер и др.).

При получении результатов культурального исследования и определения чувствительности терапию следует скорректировать с учетом чувствительности выделенного микроорганизма. Если подтверждена инфекция, вызванная *P. aeruginosa*, и имеет место благоприятный клинический ответ, то с 3-го дня лечение может быть продолжено в виде монотерапии бета-лактамом, выбранным на основании показателей чувствительности. Если все результаты культурального исследования отрицательные, и имеет место благоприятный клинический ответ, с 3-го дня лечение может быть продолжено в виде монотерапии исходным бета-лактамом. Если исследование ректального мазка не выявляет колонизацию *P. aeruginosa*, то терапию можно продолжить бета-лактамом без антисинегнойной активности.

Этиотропная терапия. Выбор антибиотикотерапии в том случае, когда известен профиль чувствительности выделенного штамма *P. aeruginosa*, может быть сделан в соответствии со следующими рекомендациями:

а) Штамм устойчив к меропенему, цефтазидиму и пиперациллину/тазобактаму, но чувствителен к цефтолозану/тазобактаму и цефтазидиму/авибактаму.

В отношении данных штаммов МПК цефтолозана часто составляет 2-4 мг/л. Возможным вариантом терапии является цефтолозан/тазобактам в дозе 3 г каждые 8 ч. внутривенно. Штаммы *P. aeruginosa*, продуцирующие БЛРС или карбапенемазы класса A (GES или KPC), могут быть резистентны к цефтолозану/тазобактаму, сохраняя чувствительность к цефтазидиму/авибактаму, который может применяться в дозе 2,5 г каждые 8 ч. Если штамм продуцирует МБЛ карбапенемазы, то варианты терапии ограничиваются использованием комбинаций азтреонама и цефтазидима/авибактама с колистином или без него.

б) Штамм устойчив к одному из бета-лактамов, активных против *P. aeruginosa*.

В случае резистентности к цефтазидиму и/или пиперациллину/тазобактаму, вариантами терапии могут быть цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам или меропенем. Выбор зависит от риска возникновения резистентности, что, в свою очередь, связано с ожидаемым размером бактериальной нагрузки в очагах инфекции. Если инфекция связана с высокой бактериальной нагрузкой (пневмония), рекомендуется остановить выбор на антибиотике, имеющем наибольшую вероятность превышения МРС, в данном случае, цефтолозану/тазобактаму. Меропенем можно использовать для инфекций

мочевых путей, катетер-ассоциированных инфекций или других инфекций с низкой бактериальной нагрузкой. В случае резистентности к меропенему для терапии могут быть использованы цефтолозан/тазобактам, цефтазидим или пиперациллин/тазобактам. Аналогичным образом, решение должно быть принято на основании размера бактериального инокулюма.

с) Штамм чувствителен ко всем бета-лактамам.

В этом случае вариантами терапии могут быть меропенем, цефтазидим или пиперациллин/тазобактам. Однако в случае ВАП, тяжелой пневмонии у пациентов с ХОБЛ или у пациентов с бронхоэктазами, а также в случае пневмонии с некрозом/образованием полостей, следует рассмотреть терапию цефтолозаном/тазобактамом в дозе 3 г каждые 8 ч. из-за высокого риска возникновения резистентности к другим препаратам в ходе терапии.

В любой из трех предыдущих ситуаций, в случае септического шока, а также у пациентов с нейтропенией, в течение первых 48-72 ч. этиотропной терапии может применяться дополнительный антибиотик (выбранный в соответствии с чувствительностью штамма): цiproфлоксацин в дозе 400 мг каждые 8 ч. или тобрамицин в дозе 8 мг/кг/сут внутривенно (или амикацин в дозе 25-30 мг/кг/сут в случае резистентности к тобрамицину). Иногда особенности профиля резистентности делают необходимыми комбинации с колистином в дозе 4,5 МЕ каждые 12 ч. или фосфомицином в дозе 16-24 г/сут внутривенно в виде непрерывной инфузии. Ингаляционные антибиотики (тобрамицин, колистин или азтреонам) предназначены для случаев тяжелой пневмонии или пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами *P. aeruginosa*. Тем не менее, их использование также следует рассматривать при инфекциях, вызванных штаммами, не имеющими механизмы резистентности, когда пациент интубирован или страдает соответствующим хроническим заболеванием бронхиального дерева (GOLD IV ХОБЛ, муковисцидоз, бронхоэктазы, бронхиолит); в данных ситуациях, когда имеет место высокая бактериальная нагрузка наряду с ограниченным проникновением антибиотиков в бронхиальный секрет, существует высокий риск неэффективности терапии и/или возникновения резистентности.

Терапия инфекций ЦНС, вызванных *P. aeruginosa*, сопряжена с двумя дополнительными проблемами: низкое проникновение антибиотиков через гематоэнцефалический барьер и риск энцефалопатии (судороги), возрастающей при использовании высоких доз бета-лактамов (цефепим, цефтазидим или имипенем) и, в меньшей степени, фторхинолонов. Терапия может проводиться меропенемом или цефтазидимом в дозе 2 г каждые 8 ч. внутривенно [232], в комбинации (в соответствии с чувствительностью штамма) с цiproфлоксацином в дозе 400 мг каждые 8 ч. внутривенно или в режиме монотерапии. Среди других потенциально эффективных антибиотиков в случае чувствительности штамма следует рассмотреть применение фосфомицина в дозе 16-24 г/сут, а также интратекальное или внутривентрикулярное введение [233, 234] 5-20 мг/сут тобрамицина, 30 мг/сут амикацина или 10-20 мг/сут колистина в

форме колистиметата (1 мг колистиметата = 12500 МЕ) [235]. В РФ также доступен полимиксин В с указанным в инструкции интратекальным введением.

В Таблице 2 приведены начальные дозы антибиотиков, активных в отношении *P. aeruginosa*, применяемых для системной терапии тяжелых инфекций.

Таблица 2. Дозирование антибиотиков, активных в отношении *P. aeruginosa*, для терапии тяжелых инфекций

Препарат	Дозирование
Цефтазидим	Нагрузочная доза 1-2 г + 6 г/24 ч НИ
Цефтазидим/ авибактам	2/0,5 г/8 ч ПИ
Пиперациллин/ тазобактам	Нагрузочная доза 2/0,25 г + 16/2 г/24 ч НИ
Цефтолозан/ тазобактам	1/0,5 или 2/1 г/8 ч ПИ
Азтреонам	Нагрузочная доза 1-2 г + 6 г/24 ч НИ
Меропенем	Нагрузочная доза 1-2 г + 2 г/8 ч ПИ
Фосфомицин	Нагрузочная доза 2-4 г + 16-24 г/24 ч НИ
Колистин	Нагрузочная доза 6-9 МЕ + 4,5 МЕ/12 ч
Ципрофлоксацин	400 мг/8 ч в течение 30-60 минут
Левифлоксацин	500 мг/12 ч в течение 30-60 минут
Тобрамицин	8 мг/кг/24 ч в течение 60 минут
Амикацин	25 мг/кг/24 ч в течение 60 минут

МЕ – миллионов единиц; НИ – непрерывная инфузия; ПИ – продленная инфузия.

Литература

- Mensa J., Barberán J., Soriano A., et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter* 2018;31(1): 78-100.
- Kuzmenkov A.Yu, Trushin I.V, Avramenko A.A., et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и соавт. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84-90.)
- Cheong H.S., Kang C.I., Wi Y.M., et al. Clinical Significance and Predictors of Community-Onset *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. *Am J Med*. 2008;121(8):709-714.
- Kang C., Kim S., Kim H., et al. *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: Risk Factors for Mortality and Influence of Delayed Receipt of Effective Antimicrobial Therapy on Clinical Outcome. *Clin Infect Dis*. 2003;37(6):745-751.
- 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(4):211-215.
- Suarez C., Pena C., Gavalda L., et al. Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Int J Infect Dis*. 2010;14(Suppl 3):e73-e78.
- Pena C., Suarez C., Gozalo M., et al. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(3):1265-1272.
- Morata L., Cobos-Trigueros N., Martinez J.A., et al. Influence of Multidrug Resistance and Appropriate Empirical Therapy on the 30-Day Mortality Rate of *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4833-4837.
- Pena C., Cabot G., Gomez-Zorrilla S., et al. Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):539-548.
- Thaden J.T., Park L.P., Maskarinec S.A., et al. Increased mortality associated with bloodstream infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* as compared to other bacteria: Results of a 13-year prospective cohort study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(6). pii: e02671-16.
- Tumbarello M., Repetto E., Trecarichi E.M., et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiol Infect*. 2011;139(11):1740-1749.
- Micek S.T., Wunderink R.G., Kollef M.H., et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care*. 2015;19:219.
- Tumbarello M., De Pascale G., Trecarichi E.M., et al. Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2013;39(4):682-692.
- Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-281.
- Juan C., Zamorano L., Perez J.L., Ge Y., Oliver A. Activity of a new antipseudomonal cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against carbapenem-resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(2):846-851.
- Sader H.S., Farrell D.J., Castanheira M., Flamm R.K., Jones R.N. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011-2012). *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(10):2713-2722.
- Nichols W.W., de Jonge B.L., Kazmierczak K.M., Karlowsky J.A., Sahn D.F. *In Vitro* Susceptibility of Global Surveillance Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4743-4749.
- Huband M.D., Castanheira M., Flamm R.K., et al. *In vitro* activity of ceftazidime-avibactam against contemporary *Pseudomonas aeruginosa* isolates from United States medical centers by Census region (2014). *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(4):2537-2541.
- Canton R., Maiz L., Escibano A., et al. Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa*

- bronchial infections in cystic fibrosis patients. Arch Bronconeumol. 2015;51(3):140-150.
20. Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J., et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J. 2017;50(3).
 21. Lister P.D., Wolter D.J., Hanson N.D. Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. Clin Microbiol Rev. 2009;22(4):582-610.
 22. Livermore D.M. Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 1992;36(9):2046-2048.
 23. Li X.Z., Plésiat P., Nikaido H. The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria. Clin Microbiol Rev. 2015;28(2):337-418.
 24. Hocquet D., Vogne C., El G.F., et al. MexXY-OprM efflux pump is necessary for a adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(4):1371-1375.
 25. Skiada A., Markogiannakis A., Plachouras D., Daikos G.L. Adaptive resistance to cationic compounds in *Pseudomonas aeruginosa*. Int J Antimicrob Agents. 2011;37(3):187-193.
 26. Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. Front Microbiol. 2011;2:65.
 27. Lopez-Causape C., Rojo-Molinero E., Macia M.D., Oliver A. The problems of antibiotic resistance in cystic fibrosis and solutions. Expert Rev Respir Med. 2015;9(1):73-88.
 28. Zhao X., Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutant bacteria: measurement and potential use of the mutant selection window. J Infect Dis. 2002;185(4):561-565.
 29. Riera E., Macia M.D., Mena A., et al. Anti-biofilm and resistance suppression activities of CXA-101 against chronic respiratory infection phenotypes of *Pseudomonas aeruginosa* strain PAO1. J Antimicrob Chemother. 2010;65(7):1399-1404.
 30. Cabot G., Ocampo-Sosa A.A., Tubau F., et al. Overexpression of AmpC and Efflux Pumps in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Bloodstream Infections: Prevalence and Impact on Resistance in a Spanish Multicenter Study. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(5):1906-1911.
 31. Cabot G., Bruchmann S., Mulet X., et al. *Pseudomonas aeruginosa* ceftolozane-tazobactam resistance development requires multiple mutations leading to overexpression and structural modification of AmpC. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(6):3091-3099.
 32. Torrens G., Cabot G., Ocampo-Sosa A.A., et al. Activity of Ceftazidime-Avibactam against Clinical and Isogenic Laboratory *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Expressing Combinations of Most Relevant beta-Lactam Resistance Mechanisms. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(10):6407-6410.
 33. Moya B., Zamorano L., Juan C., et al. A. Activity of a new cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against beta-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* mutants selected *in vitro* and after antipseudomonal treatment of intensive care unit patients. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1213-1217.
 34. Riera E., Cabot G., Mulet X., et al. *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistance mechanisms in Spain: impact on the activity of imipenem, meropenem and doripenem. J Antimicrob Chemother. 2011;66(9):2022-2027.
 35. Olaitan A.O., Morand S., Rolain J.M. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. Front Microbiol. 2014;5:643.
 36. Skleenova E.Yu., Azizov I.S., Shek E.A., Edelstein M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V. *Pseudomonas aeruginosa*: the history of one of the most successful nosocomial pathogens in Russian hospitals. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2018;20:164-171. Russian. (Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(3):164-171.).
 37. Oliver A., Mulet X., Lopez-Causape C., Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. Drug Resist Updat. 2015;21-22:41-59.
 38. Del Barrio-Tofino E., Lopez-Causape C., Cabot G., et al. Genomics and Susceptibility Profiles of Extensively Drug-Resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* from Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(11). pii: e01589-17.
 39. MacVane S.H., Kuti J.L., Nicolau D.P. Clinical Pharmacodynamics of Antipseudomonal Cephalosporins in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(3):1359-1364.
 40. McKinnon P.S., Paladino J.A., Schentag J.J. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for ceftipime and ceftazidime in serious bacterial infections. Int J Antimicrob Agents. 2008;31(4):345-351.
 41. Tam V.H., McKinnon P.S., Akins R.L., Rybak M.J., Drusano G.L. Pharmacodynamics of ceftipime in patients with Gram-negative infections. J Antimicrob Chemother. 2002;50(3):425-428.
 42. Bergen P.J., Bulitta J.B., Kirkpatrick C.M., et al. Effect of different renal function on antibacterial effects of piperacillin against *Pseudomonas aeruginosa* evaluated via the hollow-fibre infection model and mechanism-based modelling. J Antimicrob Chemother. 2016;71(9):2509-2520.
 43. Tam V.H., Chang K.T., Zhou J., et al. Determining beta-lactam exposure threshold to suppress resistance development in Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2017;72(5):1421-1428.
 44. Nicasio A.M., Ariano R.E., Zelenitsky S.A., et al. Population Pharmacokinetics of High-Dose, Prolonged-Infusion Ceftipime in Adult Critically Ill Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(4):1476-1481.
 45. Buijk S.L., Gyssens I.C., Mouton J.W., et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections. J Antimicrob Chemother. 2002;49(1):121-128.
 46. Boselli E.M., Breilh D.P., Rimmele T.M., et al. Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2008;36(5):1500-1506.
 47. Bauer K.A., West J.E., O'Brien J.M., Goff D.A. Extended-Infusion Ceftipime Reduces Mortality in Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(7):2907-2912.
 48. Lodise T.P., Jr., Lomaestro B., Drusano G.L. Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy. Clin Infect Dis. 2007;44(3):357-363.
 49. Prescott W.A., Jr., Gentile A.E., Nagel J.L., Pettit R.S. Continuous-infusion antipseudomonal Beta-lactam therapy in patients with cystic fibrosis. P & T 2011;36(11):723-763.
 50. Roberts J.A., Kirkpatrick C.M.J., Roberts M.S., et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. J Antimicrob Chemother. 2009;64(1):142-150.
 51. Felton T.W., Hope W.W., Lomaestro B.M., et al. Population Pharmacokinetics of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam in Hospitalized Patients with Nosocomial Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(8):4087-4094.
 52. Taccone F.S., Cotton F., Roisin S., Vincent J.L., Jacobs F. Optimal Meropenem Concentrations To Treat Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Septic Shock. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(4):2129-2131.
 53. Robaux M.A., Dube L., Caillon J., et al. *In vivo* efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of ceftazidime alone or in combination with amikacin relative to human kinetic profiles in a *Pseudomonas aeruginosa* rabbit endocarditis model. J Antimicrob Chemother. 2001;47(5):617-622.
 54. Navas D., Caillon J., Gras-Le Guen C., et al. Comparison of *in vivo* intrinsic activity of ceftipime and imipenem in a *Pseudomonas aeruginosa* rabbit endocarditis model: effect of combination with

- tobramycin simulating human serum pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(4):767-771.
55. Alou L., Aguilar L., Sevillano D., et al. Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa*? An *in vitro* pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(2):209-213.
 56. Tam V.H., Schilling A.N., Neshat S., et al. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress *in vitro* resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(12):4920-4927.
 57. Tessier P.R., Nicolau D.P., Onyeji C.O., Nightingale C.H. Pharmacodynamics of intermittent- and continuous-infusion cefepime alone and in combination with once-daily tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* infection model. *Chemotherapy.* 1999;45(4):284-295.
 58. Dulhunty J.M., Roberts J.A., Davis J.S., et al. Continuous infusion of Beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):236-244.
 59. Chytra I., Stepan M., Benes J., et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care.* 2012;16(3):R113.
 60. Nicasio A.M., Eagye K.J., Nicolau D.P., et al. Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2010;25(1):69-77.
 61. Paterson D.L. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med.* 2006;119(6 Suppl 1):S62-S70.
 62. Lorente L., Jiménez A., Martín M.M., et al. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(5):464-468.
 63. Rafati M.R., Rouini M.R., Mojtahedzadeh M., et al. Clinical efficacy of fatidol infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28(2):122-127.
 64. Yost R.J., Cappelletty D.M. The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy.* 2011;31(8):767-775.
 65. Grant E.M., Kuti J.L., Nicolau D.P., Nightingale C., Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy.* 2002;22(4):471-483.
 66. Lorente L., Lorenzo L., Martín M.M., Jiménez A., Mora M.L. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother.* 2006;40(2):219-223.
 67. Hanes S.D., Wood G.C., Herring V., et al. Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients. *Am J Surg.* 2000;179(6):436-440.
 68. Dulhunty J.M., Roberts J.A., Davis J.S., et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(11):1298-1305.
 69. Patel G.W., Patel N., Lat A., et al. Outcomes of extended infusion piperacillin/tazobactam for documented Gram-negative infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(2):236-240.
 70. Abdul-Aziz M.H., Dulhunty J.M., Bellomo R., Lipman J., Roberts J.A. Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):37.
 71. Falagas M.E., Tansarli G.S., Ikawa K., Vardakas K.Z. Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):272-282.
 72. Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Davis J.S., et al. Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(6):681-691.
 73. Teo J., Liew Y., Lee W., Kwa A.L. Prolonged infusion versus intermittent boluses of beta-lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43(5):403-411.
 74. Tamma P.D., Putcha N., Suh Y.D., Van Arendonk K.J., Rinke M.L. Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2011;11:181.
 75. Leisman D., Huang V., Zhou Q., et al. Delayed Second Dose Antibiotics for Patients Admitted From the Emergency Department With Sepsis: Prevalence, Risk Factors, and Outcomes. *Crit Care Med* 2017; 45(6):956-965.
 76. Moore R.D., Lietman P.S., Smith C.R. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987;155(1):93-99.
 77. Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring. *Med Mal Infect.* 2012;42(7):301-308.
 78. Tam V.H., Schilling A.N., Melnick D.A., Coyle E.A. Comparison of β -lactams in counter-selecting resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2005;52(2):145-151.
 79. Drusano G.L., Fregeau C., Liu W., Brown D.L., Louie A. Impact of Burden on Granulocyte Clearance of Bacteria in a Mouse Thigh Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(10):4368-4372.
 80. Drusano G.L., VanScoy B., Liu W., et al. Saturability of Granulocyte Kill of *Pseudomonas aeruginosa* in a Murine Model of Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):2693-2695.
 81. Drusano G.L., Liu W., Fikes S., et al. Interaction of drug- and granulocyte-mediated killing of *Pseudomonas aeruginosa* in a murine pneumonia model. *J Infect Dis.* 2014;210(8):1319-1324.
 82. Breidenstein E.B., de IF-N., Hancock R.E. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol.* 2011;19(8):419-426.
 83. Oliver A., Canton R., Campo P., Baquero F., Blazquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science.* 2000;288(5469):1251-1254.
 84. Hogardt M., Hoboth C., Schmoltd S., et al. Stage-Specific Adaptation of Hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* Isolates during Chronic Pulmonary Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *J Infect Dis.* 2007;195(1):70-80.
 85. Oliver A. Clinical relevance of *Pseudomonas aeruginosa* hypermutation in cystic fibrosis chronic respiratory infection. *J Cyst Fibros.* 2015;14(4):e1-e2.
 86. Cabot G., Zamorano L., Moyà B., et al. Evolution of *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrobial Resistance and Fitness under Low and High Mutation Rates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(3):1767-1778.
 87. Waine D.J., Honeybourne D., Smith E.G., Whitehouse J.L., Dowson C.G. Association between Hypermutator Phenotype, Clinical Variables, Mucoïd Phenotype, and Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol.* 2008;46(10):3491-3493.
 88. Mouton J.W. Combination therapy as a tool to prevent emergence of bacterial resistance. *Infection.* 1999;27(Suppl 2):S24-S28.
 89. Rees V.E., Bulitta J.B., Oliver A., et al. Resistance suppression by high-intensity, short-duration aminoglycoside exposure against hypermutable and non-hypermutable *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(11):3157-3167.
 90. Rees V.E., Bulitta J.B., Nation R.L., et al. Shape does matter: short high-concentration exposure minimizes resistance emergence for fluoroquinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(3):818-826.
 91. Garnacho-Montero J., Sa-Borges M., Sole-Violan J., et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1888-1895.

92. Bodey G.P., Jadeja L., Elting L. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med. 1985;145(9):1621-1629.
93. Micek S.T., Lloyd A.E., Ritchie D.J., et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(4):1306-1311.
94. Yoon Y.K., Kim H.A., Ryu S.Y., et al. Tree-structured survival analysis of patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: A multicenter observational cohort study. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017;87(2):180-187.
95. Al Hasan M.N., Wilson J.W., Lahr B.D., Eckel-Passow J.E., Baddour L.M. Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: A Population-Based Study. Am J Med. 2008;121(8):702-708.
96. Schechner V., Nobre V., Kaye K., et al. Gram-Negative Bacteremia upon Hospital Admission: When Should *Pseudomonas aeruginosa* Be Suspected? Clin Infect Dis. 2009;48(5):580-586.
97. Vidal F., Mensa J., Almela M., et al. Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gram-negative bacilli other than *P. aeruginosa*. QJM. 2003;96(3):227-234.
98. Paul M., Leibovici L. Editorial Commentary: Combination Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: Where Do We Stand? Clin Infect Dis. 2013;57(2):217-220.
99. Vardakas K.Z., Tansarli G.S., Bliziotis I.A., Falagas M.E. Beta-Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus beta-lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2013;41(4):301-310.
100. Vidal F., Mensa J., Almela M., et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. Arch Intern Med. 1996;156(18):2121-2126.
101. Chatzinikolaou I., Abi-Said D., Bodey G.P., et al. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes. Arch Intern Med. 2000;160(4):501-509.
102. Bliziotis I.A., Petrosillo N., Michalopoulos A., Samonis G., Falagas M.E. Impact of definitive therapy with beta-lactam monotherapy or combination with an aminoglycoside or a quinolone for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. PLoS One. 2011;6(10):e26470.
103. Pena C., Suarez C., Ocampo-Sosa A., et al. Effect of Adequate Single-Drug vs Combination Antimicrobial Therapy on Mortality in *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream infections: A Post Hoc Analysis of a Prospective Cohort. Clin Infect Dis. 2013;57(2):208-216.
104. Bowers D.R., Liew Y.X., Lye D.C., et al. Outcomes of Appropriate Empiric Combination versus Monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1270-1274.
105. Planquette B., Timsit J.F., Misset B.Y., et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: predictive factors of treatment failure. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(1):69-76.
106. Cometta A., Baumgartner J.D., Lew D., et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38(6):1309-1313.
107. Hu Y., Li L., Li W., et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: A meta-analysis of retrospective and prospective studies. Int J Antimicrob Agents. 2013;42(6):492-496.
108. Park S.Y., Park H.J., Moon S.M., et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. BMC Infect Dis. 2012;12:308.
109. Kim Y.J., Jun Y.H., Kim Y.R., et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy. BMC Infect Dis. 2014;14:161.
110. Hilf M., Yu V.L., Sharp J., et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med. 1989;87(5):540-546.
111. Leibovici L., Paul M., Poznanski O., et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(5):1127-1133.
112. Smith A.L., Doershuk C., Goldmann D., et al. Comparison of a beta-lactam alone versus beta-lactam and an aminoglycoside for pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. J Pediatr. 1999;134(4):413-421.
113. Safdar N., Handelsman J., Maki D.G. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2004;4(8):519-527.
114. Vidal L., Gafter-Gvili A., Borok S., et al. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2007;60(2):247-257.
115. Bulitta J.B., Ly N.S., Landersdorfer C.B., et al. Two mechanisms of killing of *Pseudomonas aeruginosa* by tobramycin assessed at multiple inocula via mechanism-based modeling. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(4):2315-2327.
116. Fernández L., Hancock R.E.W. Adaptive and Mutational Resistance: Role of Porins and Efflux Pumps in Drug Resistance. Clin Microbiol Rev. 2012;25(4):661-681.
117. Fernandez L., Breidenstein E.B., Hancock R.E. Creeping baselines and adaptive resistance to antibiotics. Drug Resist Updat. 2011;14(1):1-21.
118. Kashuba A.D., Nafziger A.N., Drusano G.L., Bertino J.S., Jr. Optimizing Aminoglycoside Therapy for Nosocomial Pneumonia Caused by Gram-Negative Bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(3):623-629.
119. Zelenitsky S.A., Harding G.K., Sun S., Ubhi K., Ariano R.E. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. J Antimicrob Chemother. 2003;52(4):668-674.
120. Triginer C., Izquierdo I., Fernandez R., et al. Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. Intensive Care Med. 1990;16(5):303-306.
121. Triginer C., Izquierdo I., Fernandez R., et al. Changes in gentamicin pharmacokinetic profiles induced by mechanical ventilation. Eur J Clin Pharmacol. 1991;40(3):297-302.
122. Nicolau D.P., Freeman C.D., Belliveau P.P., et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(3):650-655.
123. Udy A.A., Varghese J.M., Altukroni M., et al. Sub-therapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. Chest. 2012;142(1):30-39.
124. Udy A.A., Roberts J.A., Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. Nat Rev Nephrol. 2011;7(9):539-543.
125. Taccone F.S., Laterre P.F., Dugernier T., et al. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. Crit Care. 2010;14(4):R126.
126. Roberts J.A., Uldemolins M., Roberts M.S., et al. Therapeutic drug monitoring of [beta]-lactams in critically ill patients: proof of concept. Int J Antimicrob Agents. 2010;36(4):332-339.
127. Roger C., Nucci B., Molinari N., et al. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. Int J Antimicrob Agents. 2015;46(1):21-27.
128. Taccone F.S., Laterre P.F., Spapen H., et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care. 2010;14(2):R53.
129. Blackburn L.M., Tverdek F.P., Hernandez M., Bruno J.J. First-dose pharmacokinetics of aminoglycosides in critically ill haematologic malignancy patients. Int J Antimicrob Agents. 2015;45(1):46-53.
130. Zeitany R.G., El Saghir N.S., Santhosh-Kumar C.R., Sigmon M.A. Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy. Antimicrob Agents Chemother. 1990;34(5):702-708.
131. de Montmollin E., Bouadma L., Gault N., et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. Intensive Care Med. 2014;40(7):998-1005.

132. Hodiamont C.J., Juffermans N.P., Bouman C.S., et al. Determinants of gentamicin concentrations in critically ill patients: a population pharmacokinetic analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(2):204-211.
133. Bracco D., Landry C., Dubois M.J., Eggimann P. Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients. *Burns*. 2008;34(6):791-796.
134. Robert J., Pean Y., Alfandari S., et al. Application of guidelines for aminoglycosides use in French hospitals in 2013-2014. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1083-1090.
135. Drusano G.L., Ambrose P.G., Bhavnani S.M., et al. Back to the Future: Using Aminoglycosides Again and How to Dose Them Optimally. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):753-760.
136. Mombelli G., Coppens L., Thys J.P., Klasterky J. Anti-*Pseudomonas* activity in bronchial secretions of patients receiving amikacin or tobramycin as a continuous infusion. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981;19(1):72-75.
137. Rodvold K.A., George J.M., Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(10):637-664.
138. Boselli E., Breilh D., Djabarouti S., et al. Reliability of mini-bronchoalveolar lavage for the measurement of epithelial lining fluid concentrations of tobramycin in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(9):1519-1523.
139. Carcas A.J., Garcia-Satue J.L., Zapater P., Frias-Iniesta J. Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;65(3):245-250.
140. Panidis D., Markantonis S.L., Boutzouka E., Karatzas S., Baltopoulos G. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2005;128(2):545-552.
141. Sulaiman H., Abdul-Aziz M.H., Roberts J.A. Pharmacokinetic/Pharmacodynamics-Optimized Antimicrobial Therapy in Patients with Hospital-Acquired Pneumonia/Ventilator-Associated Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(3):271-286.
142. van 't Veen A., Mouton J.W., Gommers D., et al. Influence of pulmonary surfactant on in vitro bactericidal activities of amoxicillin, ceftazidime, and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(2):329-333.
143. Konig C., Simmen H.P., Blaser J. Effect of pathological changes of pH, pO₂ and pCO₂ on the activity of antimicrobial agents in vitro. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12(7):519-526.
144. Mendelman P.M., Smith A.L., Levy J., et al. Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(4):761-765.
145. Levy J., Smith A.L., Kenny M.A., Ramsey B., Schoenkecht F.D. Bioactivity of gentamicin in purulent sputum from patients with cystic fibrosis or bronchiectasis: comparison with activity in serum. *J Infect Dis*. 1983;148(6):1069-1076.
146. de Oliveira M.S., de Assis D.B., Freire M.P., et al. Treatment of KPC-producing Enterobacteriaceae: suboptimal efficacy of polymyxins. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(2):179.e1-7.
147. Kvitko C.H., Rigatto M.H., Moro A.L., Zavascki A.P. Polymyxin B versus other antimicrobials for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(1):175-179.
148. Paul M., Bishara J., Levcovich A., et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(5):1019-1027.
149. Fink M.P., Snyderman D.R., Niederman M.S., et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(3):547-557.
150. Giamarellou H., Bassaris H.P., Petrikos G., et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(12):3264-3271.
151. Torres A., Bauer T.T., Leon-Gil C., et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomised comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax*. 2000;55(12):1033-1039.
152. Mogayzel P.J., Jr., Naureckas E.T., Robinson K.A., et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1640-1650.
153. Arnold H.M., Sawyer A.M., Kollef M.H. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2012;57(8):1226-1233.
154. Rattanaumpawan P., Lorsuthitham J., Ungprasert P., Angkasekwinai N., Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(12):2645-2649.
155. Doshi N.M., Cook C.H., Mount K.L., et al. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):45.
156. Hallal A., Cohn S.M., Namias N., et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007;8(1):73-82.
157. Ghannam D.E., Rodriguez G.H., Raad I.I., Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(3):253-259.
158. Tumbarello M.M., De Pascale G.M.P., Trearichi E.M.M., et al. Effect of Aerosolized Colistin as Adjunctive Treatment on the Outcomes of Microbiologically Documented Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Colistin-Only Susceptible Gram-Negative Bacteria. *Chest*. 2013;144(6):1768-1775.
159. Kofteridis D., Alexopoulou C., Valachis A., et al. Aerosolized plus Intravenous Colistin versus Intravenous Colistin Alone for the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia: A Matched Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2010;51(11):1238-1244.
160. Horianopoulou M., Kanellopoulou M., Paraskevopoulos I., et al. Use of inhaled ampicillin-sulbactam against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in bronchial secretions of intensive care unit patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(1):85-86.
161. Naesens R., Vlieghe E., Verbrugghe W., Jorens P., Leven M. A retrospective observational study on the efficacy of colistin by inhalation as compared to parenteral administration for the treatment of nosocomial pneumonia associated with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Infect Dis*. 2011;11:317.
162. Korbila I.P., Michalopoulos A., Rafailidis P.I., et al. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(8):1230-1236.
163. Abdellatif S., Trifi A., Daly F., et al. Efficacy and toxicity of aerosolized colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):26.
164. Brown R.B., Kruse J.A., Counts G.W., et al. Double-blind study of endotracheal tobramycin in the treatment of gram-negative bacterial pneumonia. The Endotracheal Tobramycin Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(2):269-272.
165. Ioannidou E., Siempos I.I., Falagas M.E. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(6):1216-1226.
166. Valachis A., Samonis G., Kofteridis D.P. The Role of Aerosolized Colistin in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015;43(3):527-533.
167. Sole-Lleonart C., Rouby J.J., Blot S., et al. Nebulization of Antiinfective Agents in Invasively Mechanically Ventilated Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2017;126(5):890-908.
168. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-

- cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44(2):382-393.
169. Lu Q., Yang J., Liu Z., et al. Nebulized Ceftazidime and Amikacin in Ventilator-associated Pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):106-115.
 170. Goncalves-Pereira J., Povoia P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care*. 2011;15(5):R206.
 171. Feng Y., Hodiament C.J., van Hest R.M., et al. Development of Antibiotic Resistance during Simulated Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in Chemostats. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149310.
 172. Dahdouh E., Shoucair S.H., Salem S.E., Daoud Z. Mutant prevention concentrations of imipenem and meropenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Scientific World Journal*. 2014;2014:979648.
 173. Credito K., Kosowska-Shick K., Appelbaum P.C. Mutant prevention concentrations of four carbapenems against gram-negative rods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2692-2695.
 174. Henrichfreise B., Wiegand I., Luhmer-Becker I., Wiedemann B. Development of Resistance in Wild-Type and Hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* Strains Exposed to Clinical Pharmacokinetic Profiles of Meropenem and Ceftazidime Simulated In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(10):3642-3649.
 175. Grill M.F., Maganti R.K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):381-393.
 176. Chow K.M., Hui A.C., Szeto C.C. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(10):649-653.
 177. Moriyama B., Henning S.A., Childs R., et al. High-dose continuous infusion beta-lactam antibiotics for the treatment of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunocompromised patients. *Ann Pharmacother*. 2010;44(5):929-935.
 178. Moriyama B., Henning S.A., Neuhauser M.M., Danner R.L., Walsh T.J. Continuous-infusion beta-lactam antibiotics during continuous venovenous hemofiltration for the treatment of resistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother*. 2009;43(7):1324-1337.
 179. Jensen J.U., Hein L., Lundgren B., et al. Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: secondary end point results from a 1200 patient randomised trial. *BMJ Open*. 2012;2(2):e000635.
 180. Mustafa M.H., Chalhoub H., Denis O., et al. Antimicrobial Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Cystic Fibrosis Patients in Northern Europe. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6735-6741.
 181. Sader H.S., Rhomberg P.R., Jones R.N. In vitro activity of beta-lactam antimicrobial agents in combination with aztreonam tested against metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *J Chemother*. 2005;17(6):622-627.
 182. Bosso J.A., Saxon B.A., Matsen J.M. In vitro activities of combinations of aztreonam, ciprofloxacin, and ceftazidime against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia* from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(3):487-488.
 183. Sader H.S., Huynh H.K., Jones R.N. Contemporary in vitro synergy rates for aztreonam combined with newer fluoroquinolones and beta-lactams tested against gram-negative bacilli. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;47(3):547-550.
 184. Sader H.S., Jones R.N. Comprehensive in vitro evaluation of cefepime combined with aztreonam or ampicillin/sulbactam against multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25(5):380-384.
 185. Lister P.D., Sanders W.E., Jr., Sanders C.C. Cefepime-Aztreonam: a Unique Double beta-Lactam Combination for *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(7):1610-1619.
 186. Krezdorn J., Adams S., Coote P.J. A Galleria mellonella infection model reveals double and triple antibiotic combination therapies with enhanced efficacy versus a multidrug-resistant strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*. 2014;63(Pt 7):945-955.
 187. Moya B., Barcelo I.M., Bhagwat S., et al. WCK 5107 (Zidebactam) and WCK 5153 Are Novel Inhibitors of PBP2 Showing Potent "beta-Lactam Enhancer" Activity against *Pseudomonas aeruginosa*, Including Multidrug-Resistant Metallo-beta-Lactamase-Producing High-Risk Clones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(6):e02529-16.
 188. Drusano G.L., Bonomo R.A., Bahniuk N., et al. Resistance emergence mechanism and mechanism of resistance suppression by tobramycin for cefepime for *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(1):231-242.
 189. Thomas J.K., Forrest A., Bhavnani S.M., et al. Pharmacodynamic Evaluation of Factors Associated with the Development of Bacterial Resistance in Acutely Ill Patients during Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(3):521-527.
 190. Drusano G.L., Preston S.L., Fowler C., et al. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis*. 2004;189(9):1590-1597.
 191. Hansen G.T., Zhao X., Drlica K., Blondeau J.M. Mutant prevention concentration for ciprofloxacin and levofloxacin with *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(2):120-124.
 192. Lister P.D., Wolter D.J., Wickman P.A., Reisbig M.D. Levofloxacin/imipenem prevents the emergence of high-level resistance among *Pseudomonas aeruginosa* strains already lacking susceptibility to one or both drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(5):999-1003.
 193. Lister P.D., Wolter D.J. Levofloxacin-imipenem combination prevents the emergence of resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2005;40(Suppl 2):S105-S114.
 194. Louie A., Bied A., Fregeau C., et al. Impact of different carbapenems and regimens of administration on resistance emergence for three isogenic *Pseudomonas aeruginosa* strains with differing mechanisms of resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2638-2645.
 195. Zhanel G.G., Mayer M., Laing N., Adam H.J. Mutant Prevention Concentrations of Levofloxacin Alone and in Combination with Azithromycin, Ceftazidime, Colistin (Polymyxin E), Meropenem, Piperacillin-Tazobactam, and Tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(6):2228-2230.
 196. Zhanel G.G., Vashisht V., Tam E.D., Hoban D.J., Karlowsky J.A. Mutant prevention concentrations of doripenem and meropenem alone and in combination with colistin (polimixin E), levofloxacin and tobramycin in *Pseudomonas aeruginosa*. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2009;20(suppl-A):67A-71A.
 197. Fish D.N., Choi M.K., Jung R. Synergic activity of cephalosporins plus fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* with resistance to one or both drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50(6):1045-1049.
 198. Vestergaard M., Paulander W., Marvig R.L., et al. Antibiotic combination therapy can select for broad-spectrum multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrobi Agents*. 2016;47(1):48-55.
 199. Solomkin J.S., Reinhart H.H., Dellinger E.P., et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg*. 1996;223(3):303-315.
 200. Heyland D.K., Dodek P., Muscedere J., Day A., Cook D. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008;36(3):737-744.
 201. Al-Hasan M.N., Wilson J.W., Lahr B.D., et al. Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(4):1386-1394.
 202. Bulitta J.B., Yang J.C., Yohann L., et al. Attenuation of Colistin Bactericidal Activity by High Inoculum of *Pseudomonas aeruginosa* Characterized

- by a New Mechanism-Based Population Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(5):2051-2062.
203. Tam V.H., Schilling A.N., Vo G., et al. Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(9):3624-3630.
 204. Dudhani R.V., Turnidge J.D., Coulthard K., et al. Elucidation of the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Determinant of Colistin Activity against *Pseudomonas aeruginosa* in Murine Thigh and Lung Infection Models. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):1117-1124.
 205. Ly N.S., Bulitta J.B., Rao G.G., et al. Colistin and doripenem combinations against *Pseudomonas aeruginosa*: profiling the time course of synergistic killing and prevention of resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(5):1434-1442.
 206. Aoki N., Tateda K., Kikuchi Y., et al. Efficacy of colistin combination therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(3):534-542.
 207. Gunderson B.W., Ibrahim K.H., Hovde L.B., et al. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multi-antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(3):905-909.
 208. Rynn C., Wootton M., Bowker K.E., Alan H.H., Reeves D.S. In vitro assessment of colistin's antipseudomonal antimicrobial interactions with other antibiotics. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5(1):32-36.
 209. Giamarellou-Bourboulis E.J., Sambatakou H., Galani I., Giamarellou H. In vitro interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother.* 2003;15(3):235-238.
 210. Zusman O., Avni T., Leibovici L., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of In Vitro Synergy of Polymyxins and Carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):5104-5111.
 211. Lenhard J.R., Nation R.L., Tsuji B.T. Synergistic combinations of polymyxins. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(6):607-613.
 212. Sandri A.M., Landersdorfer C.B., Jacob J., et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Polymyxin B in Critically Ill Patients: Implications for Selection of Dosage Regimens. *Clin Infect Dis.* 2013;57(4):524-531.
 213. Garonzik S.M., Li J., Thamlikitkul V., et al. Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in Critically Ill Patients from a Multicenter Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3284-3294.
 214. Benattar Y.D., Omar M., Zusman O, et al. The Effectiveness and Safety of High-Dose Colistin: Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016;63(12):1605-1612.
 215. Pogue J.M., Ortwin J.K., Kaye K.S. Editorial Commentary: Colistin Dosing: Does the Fun Ever Start? *Clin Infect Dis.* 2016;63(12):1613-1614.
 216. Imberti R.M., Cusato M.P., Villani P.B., et al. Steady-State Pharmacokinetics and BAL Concentration of Colistin in Critically Ill Patients After IV Colistin Methanesulfonate Administration. *Chest.* 2010;138(6):1333-1339.
 217. Huang J.X., Blaskovich M.A.T., Pelingon R., et al. Mucin Binding Reduces Colistin Antimicrobial Activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):5925-5931.
 218. Markantonis S.L., Markou N., Fousteri M., et al. Penetration of Colistin into Cerebrospinal Fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(11):4907-4910.
 219. Walsh C.C., McIntosh M.P., Peleg A.Y., Kirkpatrick C.M., Bergen P.J. In vitro pharmacodynamics of fosfomicin against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(11):3042-3050.
 220. Rodriguez-Rojas A., Couce A., Blazquez J. Frequency of spontaneous resistance to fosfomicin combined with different antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4948-4949.
 221. Diez-Aguilar M., Morosini M.A., Tedim A.P., et al. Antimicrobial Activity of Fosfomicin-Tobramycin Combination against *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Assessed by Time-Kill Assays and Mutant Prevention Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6039-6045.
 222. Montgomery A.B., Rhomberg P.R., Abuan T., Walters K.A., Flamm R.K. Amikacin-Fosfomicin at a Five-to-Two Ratio: Characterization of Mutation Rates in Microbial Strains Causing Ventilator-Associated Pneumonia and Interactions with Commonly Used Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):3708-3713.
 223. Montgomery A.B., Rhomberg P.R., Abuan T., Walters K.A., Flamm R.K. Potentiation Effects of Amikacin and Fosfomicin against Selected Amikacin-Nonsusceptible Gram-Negative Respiratory Tract Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):3714-3719.
 224. Gómez-Garcés J.L., Gil-Romero Y., Sanz-Rodríguez N., Muñoz-Paraiso C., Regodón-Domínguez M. Actividad in-vitro de fosfomicina, sola o en combinaciones, frente a aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(4):228-231.
 225. Yamada S., Hyo Y., Ohmori S., Ohuchi M. Role of ciprofloxacin in its synergistic effect with fosfomicin on drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy.* 2007;53(3):202-209.
 226. Asuphon O., Montakantikul P., Hongsaitong J., Kiratisin P., Sonthisombat P. Optimizing intravenous fosfomicin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Int J Infect Dis.* 2016;50:23-29.
 227. Chin N.X., Neu N.M., Neu H.C. Synergy of fosfomicin with beta-lactam antibiotics against staphylococci and aerobic gram-negative bacilli. *Drugs Exp Clin Res.* 1986;12(12):943-947.
 228. Zeitlinger M.A., Marsik C., Georgopoulos A., et al. Target site bacterial killing of ceftazidime and fosfomicin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;21(6):562-567.
 229. Okazaki M., Suzuki K., Asano N., et al. Effectiveness of fosfomicin combined with other antimicrobial agents against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates using the efficacy time index assay. *J Infect Chemother.* 2002;8(1):37-42.
 230. Mirakhor A., Gallagher M.J., Ledson M.J., Hart C.A., Walshaw M.J. Fosfomicin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2003;2(1):19-24.
 231. Falagas M.E., Kastoris A.C., Karageorgopoulos D.E., Rafailidis P.I. Fosfomicin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(2):111-120.
 232. Tunkel A.R., Hasbun R., Bhimraj A., et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017;64:e34-e65.
 233. Remes F., Tomas R., Jindrak V., Vanis V., Setlik M. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state. *J Neurosurg.* 2013;119(6):1596-1602.
 234. Pai S., Bedford L., Ruramayi R., et al. *Pseudomonas aeruginosa* meningitis/ventriculitis in a UK tertiary referral hospital. *QJM.* 2016;109(2):85-89.
 235. Gilbert B., Morrison C. Evaluation of intraventricular colistin utilization: A case series. *J Crit Care.* 2017;40:161-163.
 236. Plasencia V., Borrell N., Macia M.D., et al. Influence of High Mutation Rates on the Mechanisms and Dynamics of In Vitro and In Vivo Resistance Development to Single or Combined Antipseudomonal Agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(7):2574-2581.
 237. Tato M., Garcia-Castillo M., Bofarull A.M., Canton R. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae recovered in Spanish medical centres: Results of the CENIT study. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46:502-510.