

## Цефтолозан/тазобактам – новый игрок на поле борьбы с полирезистентными возбудителями

Голуб А.В.<sup>1</sup>, Козлов Р.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Алексей Викторович Голуб

Эл. почта: golub@antibiotic.ru

Ключевые слова: цефтолозан/тазобактам, антибиотикорезистентность, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacterales, интраабдоминальные инфекции, перитонит, инфекции мочевых путей, пиелонефрит.

Цефтолозан/тазобактам – новый комбинированный антимикробный препарат для борьбы с инфекциями, вызванными грамотрицательными микроорганизмами, в т.ч. устойчивыми к широко применяемым антибиотикам. В обзоре раскрыты особенности действия препарата, приведены данные по клинической и микробиологической эффективности, а также определено его место для терапии пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями и инфекциями мочевых путей в свете национальных данных по чувствительности их возбудителей.

## Ceftolozane/tazobactam – the “new player” in a battle against multiresistant pathogens

Golub A.V.<sup>1</sup>, Kozlov R.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Alexey V. Golub

E-mail: golub@antibiotic.ru

Key words: ceftolozane/tazobactam, antimicrobial resistance, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacterales, intra-abdominal infections, peritonitis, urinary tract infections, pyelonephritis.

Ceftolozane/tazobactam is a new combined antibacterial agent for the treatment of infections caused by gram-negative microorganisms, *P. aeruginosa* in particular, including strains resistant to other clinically available antimicrobials. In this paper we reviewed the data on antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of ceftolozane/tazobactam, as well as its potential role for the treatment of complicated intra-abdominal infections and urinary tract infections.

### Введение

Рост резистентности возбудителей инфекций к антимикробным препаратам (АМП) является сегодня актуальной проблемой не только для врачей, занимающихся непосредственным лечением пациентов, но и предметом все большей обеспокоенности организаторов здравоохранения, правительств стран и надправительственных организаций вследствие реальной угрозы для общественного здоровья и перспектив колоссальных финансовых потерь не только в рамках отдельных национальных территорий, но и общемировых макроэкономических показателей. Причем в структуре наиболее «проблемных» возбудителей т.н. группы ESKAPE, именно грамотрицательные микроорганизмы – синегнойная палочка и энтеробактерии вызывают наибольшую озабоченность в связи с объективной стагнацией процесса появления новых АМП, способных преодолеть развившиеся у данных возбудителей механизмы резистентности. Цефтолозан/тазобактам, как комбинация уникального цефалоспорина (ЦС) с высокой антисинегнойной

активностью и хорошо известного ингибитора бета-лактамаз, является примером долгожданного и многообещающего прорыва в этой области.

### Эпидемиология и резистентность грамотрицательных возбудителей инфекций

Известно, что резистентность возбудителей инфекционных заболеваний к АМП часто приводит к неэффективности проводимой терапии, что в случае с осложненными хирургическими инфекциями сопровождается особо высоким риском неблагоприятного исхода [1]. В этой связи к началу текущего века созрела острая необходимость системного мониторинга состояния чувствительности микроорганизмов, а исследование «SMART» (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) с 2002 г. является примером и основным источником информации о глобальной эпидемиологии и динамике устойчивости грамотрицательных аэро-

бов – возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций (оИАИ) и осложненных инфекций мочевых путей (оИМП) [2, 3].

Доступность обобщенных данных об особенностях чувствительности микроорганизмов в разных частях света и отдельных странах, несомненно, является весьма важным и полезным в общеобразовательном плане моментом. Тем не менее, только локальные данные об эпидемиологии и резистентности в конкретном географическом регионе и даже стационаре имеют ключевое прикладное значение, позволяющее использовать их в повседневной клинической практике. Именно поэтому в 2010 г. Россия присоединилась к глобальному исследованию SMART в части исследования эпидемиологии резистентности грамотрицательных возбудителей оИАИ [4, 5].

В свою очередь, активность АМП в отношении возбудителей инфекций не является величиной постоянной. На этот показатель влияет множество факторов, и именно поэтому следующим важным моментом является «свежесть» данных, используемых для решения вопроса эмпирического выбора того или иного препарата в конкретной клинической ситуации и «оперативность» появления этих данных в широком доступе. Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности AMRmap ([map.antibiotic.ru](http://map.antibiotic.ru)), созданная в НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, является примером открытого, а главное, постоянно пополняемого источника актуальной информации по чувствительности микроорганизмов во многих городах и регионах России.

При обращении к данному ресурсу за последними данными можно сделать вывод о некотором снижении доли синегнойной палочки в этиологии нозокомиальных инфекций в целом (2-ое место и 18,2% от всех изолятов) и в этиологической структуре оИАИ и оИМП в последние годы (до 14,3% и 9,8% соответственно в 2015 г.). Однако авторы исследований, лежащих в основе таких данных, причиной вариаций называют в т.ч. и особенности дизайна масштабных эпидемиологических проектов. Тем не менее, благодаря совокупности присущих возбудителю механизмов устойчивости, проблема резистентности *P. aeruginosa* к основным препаратам (более 50% для карбапенемов, антисинегнойных цефалоспоринов [ЦС] и фторхинолонов [ФХ]) являлась в 2015 г. по-прежнему сверхактуальной [6].

Частота продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) нозокомиальными штаммами энтеробактерий в настоящее время превышает 70%. Неоднородные типы БЛРС (AmpC, TEM, SHV, CTX-M и их подвиды) способны разрушать все пенициллины и ЦС, а их продукция, как правило, является предиктором множественной устойчивости и к другим важнейшим классам АМП – ФХ и аминогликозидам (АГ). Необходимо учитывать и то, что получившие широкое распространение в составе комбинированных АМП «классические» ингибиторы бета-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам), во многих случаях оказываются клинически неэффективными в отношении БЛРС.

Данные обстоятельства обуславливают существен-

ные трудности при выборе АМП для эмпирической и целенаправленной терапии пациентов с нозокомиальными инфекциями являются поводом для непрекращающихся поисков новых препаратов и методов повышения эффективности «старых».

### Цефтолозан/тазобактам и его микробиологическая активность

Первый из полученных за последние годы цефалоспоринов – цефтолозан – структурно сходен с цефтазидимом. Как и все ЦС, связываясь с пенициллин-связывающими белками (ПСБ) внешней мембраны микроорганизма, цефтолозан ведет к нарушению синтеза пептидогликанов в ней, что и является причиной гибели клетки. Тем не менее, ряд структурных изменений наделяют новый препарат свойствами особо выраженной аффинности к отдельным ПСБ, что определяет его существенно превосходящую цефтазидим (в 3-4 раза) антисинегнойную активность, в т.ч. и по отношению к AmpC бета-лактамазопroduцирующим штаммам (Рисунок 1) [7-9].

Необходимо отметить, что синегнойная палочка обладает множеством механизмов устойчивости, при определенных обстоятельствах делающих ее неуязвимой для большинства известных на сегодня АМП. Помимо способности к синтезу бета-лактамаз, к таким механизмам относят эффлюкс, снижение проницаемости пориновых белков и модификацию мишени. Устойчивость к 3 и более классам АМП позволяет относить микроорганизм к полирезистентным. Высокая активность цефтолозана в отношении *P. aeruginosa* обусловлена в т.ч. и нечувствительностью препарата к вышеназванным механизмам устойчивости, что и было продемонстрировано во многих микробиологических исследованиях [11-14]. Таким образом, некоторые полирезистентные штаммы синегнойной палочки, фенотипически устойчивые к карбапенемам, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, ФХ и АГ, могут быть чувствительными к цефтолозану/тазобактаму [15, 16]. При этом авторы исследований отмечают как отсутствие перекрестной резистентности возбудителя к цефтолозану/тазобактаму и другим антисинегнойным препаратам, так и низкий риск индукции устойчивости к новому препарату [12, 17].

Цитируемые данные нашли свое подтверждение в крупном микробиологическом проекте «PACTS» (Program to Assess Cefotolozane and Tazobactam Susceptibility). При тестировании 3851 штамма синегнойной палочки, выделенного в стационарах в 2012-2015 гг., цефтолозан/тазобактам оказался наиболее активным (чувствительность 97%) в сравнении с амикацином, цефепимом, цефтазидимом, меропенемом, пиперациллином/тазобактамом и левофлоксацином (чувствительность 96,9%, 85,9%, 85,1%, 81,8%, 80,4% и 76,6% соответственно). Значительная часть этих штаммов были полирезистентными (607/15,8%) или экстремально-резистентными (363/9,4%), при этом чувствительность к цефтолозану/тазобактаму составила 84,9% и 76,9% соответственно [18].

Не менее важной с прикладной точки зрения терапии инфекций представляется стабильность цефтолозана

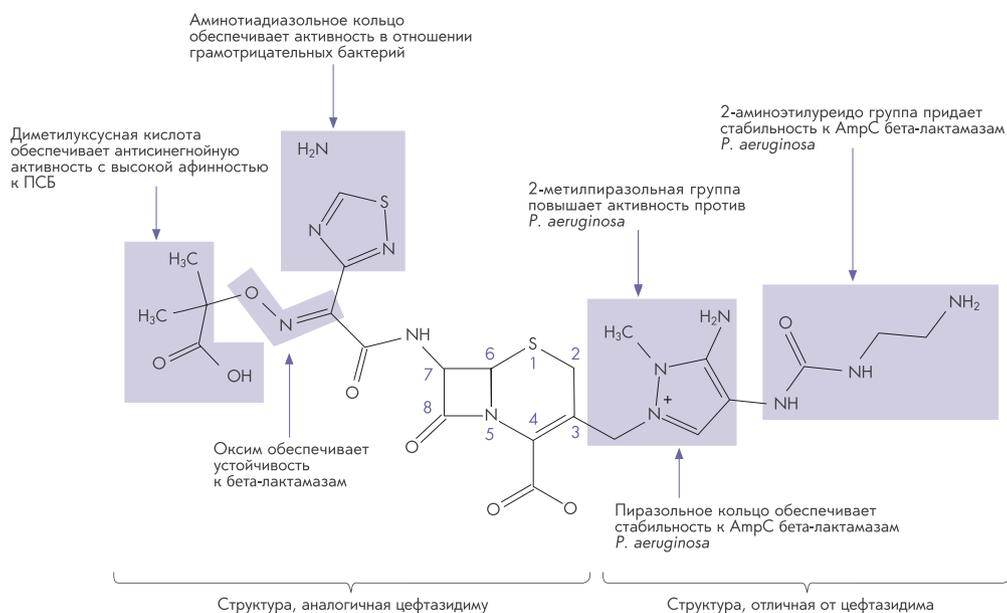


Рисунок 1. Структурная формула цефтолозана [10]

по отношению к сериновым бета-лактамазам, вырабатываемым энтеробактериями. Ферменты «узкого спектра» (TEM 1-2, SHV-1, OXA-1) не разрушают препарат, однако он уязвим для большинства БЛРС. В сравнении с другими ЦС, цефтолозан демонстрирует относительную стабильность лишь в отношении цефалоспориназ (AmpC – бета-лактамаз класса C, в связи с тем, что для гидролиза цефтолозана необходимы дополнительные редкие структурные модификации фермента) [12, 19].

«Вторая скрипка» тандема – тазобактам – хорошо известный ингибитор сериновых бета-лактамаз как «узкого спектра» класса A (представители TEM, SHV), так и некоторых представителей БЛРС (СТХ-М). Кроме того, имея структурное сходство с бета-лактамами, тазобактам необратимо связывается и инактивирует также ферменты класса C (цефалоспориназы). Этим и объясняется известный феномен снижения МПК антибиотиков в отношении микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы класса A и C, в присутствии тазобактама [20-22].

Добавление тазобактама к цефтолозану расширяет спектр активности последнего в сторону некоторых БЛРС-продуцентов и отдельных анаэробов (*Bacteroides* spp.) [23]. Однако необходимо заметить, что активность тазобактама в отношении анаэробов переменна и по сути недостаточна для монотерапии инфекций смешанной аэробно-анаэробной этиологии [24]. В этой связи для терапии пациентов с оИАИ цефтолозан/тазобактам следует комбинировать с метронидазолом.

Таким образом, спектр активности цефтолозана/тазобактама включает штаммы синегнойной палочки, в т.ч. с полирезистентным фенотипом, а также широкий круг энтеробактерий, в т.ч. продуцирующих бета-лактамазы «узкого спектра» и некоторые БЛРС. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) препарата в отношении этих возбудителей приведены в сводной Таблице 1 [10]. Нечувствительными к препарату остаются

Таблица 1. МПК цефтолозана/тазобактама<sup>a</sup> для грамотрицательных аэробов

Возбудитель	МПК <sub>50/90</sub> (мкг/мл)
<i>P. aeruginosa</i> (все штаммы)	0,5/2,0
цефтазидим-резистентные	4,0/16,0
ципрофлоксацин-резистентные	1,0/4,0
карбапенем-резистентные	1,0/8,0
пиперациллин/тазобактам-резистентные	2,0/4,0
полирезистентные <sup>b</sup>	1,0/2,0
<i>E. coli</i> (все штаммы)	0,12/0,5
БЛРС-продуценты	0,5/4,0
<i>Klebsiella</i> spp. (все штаммы)	0,25/4,0

<sup>a</sup> Фиксированная концентрация тазобактама – 4 мкг/мл.

<sup>b</sup> Устойчивые к ≥3 АМП разных классов (цефтазидим, имипенем, пиперациллин/тазобактам, ципро-/левофлоксацин, тобрамицин).

штаммы возбудителей, продуцирующих карбапенемазы (например, *K. pneumoniae*, продуцирующая КРС) и металло-бета-лактамазы (МБЛ).

### Фармакокинетика и фармакодинамика препарата

Цефтолозан характеризуется линейной фармакокинетикой, которая не нарушается при одновременном введении тазобактама. В случае 1-часовой инфузии 1000 мг препарата его пиковые концентрации составляют  $58,4 \pm 18,4$  мкг/мл, при этом  $T_{1/2}$  составляет  $2,25 \pm 0,36$  ч, а объем распределения  $16,3 \pm 4,2$  л, что приблизительно соответствует объему межклеточной жидкости. Цефтолозан обладает низкой степенью связывания с белками плазмы (~20%), его клиренс при однократном введении составляет 102,4 мл/мин ( $112,2$  мл/мин после многократного введения), при этом основной путь выведения – почечная экскреция (≥92%) в неизменном виде, что может потребовать коррек-

ции дозы у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин. Анализ площади под фармакокинетической кривой (ПФК) свидетельствует об отсутствии эффекта накопления препарата при многократном введении в течение 10 дней [10, 25].

Цефтолозан/тазобактам хорошо проникает в жидкость эпителиальной выстилки легких, где его максимальные концентрации достигают ~1/3 от таковых в плазме. При этом показано соблюдение условия превышения концентрации препарата в 8 мг/л в течение >60% времени 8-часового интервала дозирования, что делает потенциально возможным и оправданным его использование для терапии пациентов с нозокомиальной пневмонией [26].

В первых фармакодинамических исследованиях цефтолозана была продемонстрирована его бактерицидная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов с 3- $\log_{10}$  снижением количества микробных тел в течение 6-8 ч при концентрации препарата в 4-8 МПК для синегнойной палочки и энтеробактерий [27]. В исследованиях *in vivo* на животных моделях инфекций были установлены оптимальные соотношения цефтолозана и тазобактама, а также режим дозирования для достижения целевых фармакодинамических показателей, обеспечивающих быструю гибель возбудителей, включая *P. aeruginosa* и Enterobacterales, продуцирующих и не продуцирующих БЛРС [28, 29].

В итоге было подтверждено, что бактерицидный эффект и эффективность терапии цефтолозаном и тазобактамом (как для всех бета-лактамов), зависят от времени в интервале дозирования, в течение которого концентрация препаратов превышает МПК (%Т>МПК) для того или иного микроорганизма. Для большинства грамотрицательных возбудителей инфекций целевые показатели фармакодинамики превышения МПК в течение 50-60% времени интервала дозирования могут быть обеспечены рекомендованным режимом дозирования 1000 мг цефтолозана и 500 мг тазобактама в течение 1-часовой внутривенной инфузии каждые 8 ч. (т.е. 3 раза в сутки), даже у пациентов с избыточной массой тела [30-32].

### Исследования эффективности и безопасности цефтолозана/тазобактама

Высокая *in vitro* активность препарата является предиктором его высокой клинической эффективности, что было продемонстрировано в качественных рандомизированных исследованиях. Сравнение эффективности и безопасности цефтолозана/тазобактама (1500 мг + 500 мг метронидазола каждые 6 ч.) и меропенема (1000 мг каждые 8 ч.) проводилось дважды у пациентов с оИИИ, требующими оперативного вмешательства. Именно наличие перитонита инфекционной природы являлось обязательным условием включения пациентов в исследование. Например, в случае с острыми гастродуоденальными перфорациями и травматическими перфорациями кишечника критерием включения пациента была операция, проведенная по прошествии не менее 24 и 12 ч. от момента возникновения перфорации соответственно. В первом исследовании была продемонстрирована примерно

равная клиническая эффективность режимов у группы пациентов, доступной для микробиологического анализа – 88,7% (47/53) и 95,8% (23/24) для цефтолозана/тазобактама и меропенема соответственно. При этом микробиологическая эффективность цефтолозана/тазобактама при подтвержденной синегнойной этиологии составила 100% [33].

В другом, более масштабном регистрационном исследовании, также была продемонстрирована высокая равная клиническая эффективность сравниваемых режимов цефтолозана/тазобактама (в сочетании с метронидазолом) и меропенема – 94,2% (259/275) и 94,7% (304/321) соответственно (различия -1,0%; 95% ДИ -4,52-2,59). Важно отметить, что эффективность у пациентов с подтвержденной этиологической ролью энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, составила 95,8% (23/24) и 88,5% (23/26) для цефтолозана/тазобактама и меропенема соответственно. Еще более высокая клиническая эффективность 100% (13/13) и 100% (26/26) цефтолозана/тазобактама была отмечена при выделении в качестве возбудителя энтеробактерий-продуцентов СТХ-М-14/15 и синегнойной палочки соответственно. Аналогичный показатель при выделении тех же возбудителей в группе меропенема составил 72,7% (8/11) и 93,1% (27/29) соответственно [34, 35].

Частота развившихся нежелательных явлений, представленных главным образом нетяжелой тошнотой и диареей, также была сходной – 44,0% для цефтолозана/тазобактама и 42,7% для меропенема [34].

В отличие от вышеописанной патологии, антибактериальная терапия (АБТ) пациентов с оИМП не требует комбинирования цефтолозана/тазобактама с метронидазолом. В масштабном исследовании сравнивалась эффективность и безопасность семидневной терапии цефтолозаном/тазобактамом (1500 мг каждые 8 ч.) или высокой дозой левофлоксацина (750 мг однократно) пациентов с оИМП. При этом у 82,0% пациентов (656/800) был диагностирован пиелонефрит, как наиболее тяжелое проявление оИМП. Комплексный показатель клинической и микробиологической эффективности в группе пациентов, получавших цефтолозан/тазобактам, составил 76,9% (306/398) и достоверно превосходил таковой (68,4% (275/402)) в группе пациентов, получавших левофлоксацин (95% ДИ 2,3-14,6). Примечательно, что при оценке подгрупп пациентов, у которых в качестве возбудителя был выделен уропатоген, устойчивый к левофлоксацину, частота выздоровления в группе цефтолозана/тазобактама и левофлоксацина составила 90,0% (90/100) и 76,8% (86/112) соответственно (95% ДИ 3,1-22,9). Аналогичный показатель выздоровления у пациентов при выделении уропатогена, продуцирующего БЛРС, составил 90,2% (55/61) и 73,7% (42/57) соответственно (95% ДИ 2,6-30,2).

На фоне клинического и микробиологического преимущества нового препарата для лечения пациентов с оИМП в отдельных подгруппах, в целом, профиль безопасности препаратов оказался сходным. Нежелательные явления, представленные, в основном, нетяжелыми симптомами со стороны ЖКТ и головной болью, развились у 34,7% (185/533) пациентов, получавших цеф-

толозан/тазобактам и у 34,4% (184/535), получавших препарат сравнения [36].

Пациенты с сахарным диабетом, как правило, относятся к старшей возрастной субпопуляции, страдают избыточным весом, имеют сопутствующую патологию со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, а также анамнез неоднократного и длительного приема АМП. Именно поэтому данная категория пациентов в случае развития оИАИ и оИМП характеризуется более высокой оценкой тяжести по интегральным оценочным шкалам, находится в группах риска наличия резистентных возбудителей и неэффективности лечения. Этим объясняются более низкие показатели эффективности сравнимых режимов терапии у пациентов с диабетом в приведенных выше исследованиях, которые, тем не менее, для цефтолозана/тазобактама оказались не хуже, чем у препаратов сравнения (клиническая эффективность – 71,9% у пациентов с оИАИ и комплексный показатель эффективности – 64,2% у пациентов с оИМП) [37].

Таким образом, в качественных клинических исследованиях, результаты которых были положены в основу регистрационного досье препарата, была показана высокая эффективность цефтолозана/тазобактама в лечении пациентов с относительно тяжелыми острыми инфекциями (перитонитами и ИМП), включая вызванные «проблемными» грамотрицательными возбудителями. При этом безопасность нового препарата была на уровне или превышала этот важный показатель на фоне хорошо известных антибиотиков сравнения.

### **Принципы ведения пациентов с хирургическими инфекциями и определение рисков наличия резистентных возбудителей как механизм повышения эффективности терапии**

Принципиальное сходство оИАИ и оИМП заключается не только в общности грамотрицательного микробного пейзажа основных возбудителей, но и зачастую в необходимости выполнения хирургического вмешательства, направленного на удаление (адекватное дренирование) источника инфекции или манипуляций, направленных на восстановление нормальной уродинамики (удаление камней, инфицированных инородных тел и т.д.). АБТ играет при этом не менее важную роль эрадикации этиологического агента. Именно поэтому необходимо понимать, что клиническим выражением устойчивости возбудителей к АМП является риск неэффективности проводимой терапии. С учетом современных реалий, вопрос выбора адекватной стартовой эмпирической АБТ не только тяжелых жизнеугрожающих инфекций нозокомиального происхождения, но и внебольничных, встает с особой остротой. В данном аспекте целесообразным представляется стратификация пациентов по факторам риска наличия резистентных или полирезистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекций. Подобного рода подход позволяет более достоверно оценить риски, связанные с устойчивостью патогенов и изначально сделать выбор в пользу препаратов, способных преодолеть основные ее механизмы, снизив тем самым и темпы дальнейшего

распространения «проблемного» микроорганизма. Ключевыми параметрами стратификации пациентов могут выступать легко анамнестически выявляемые: факты недавней АБТ, предшествующий (текущий) контакт с системой здравоохранения, а также наличие тяжелой сопутствующей патологии [38].

Согласно этой классификации, риск наличия полирезистентных синегнойной палочки и БЛРС-продуцирующих энтеробактерий в этиологической структуре инфекции особенно велик у пациентов, относящихся к 3-му типу. Пациенты со следующими характеристиками могут быть отнесены к данному типу: пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (включая ХОБЛ, сахарный диабет, нейтропению, СПИД и другие иммунодефициты); АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней); текущая длительная госпитализация и/или инфекция, возникшая после инвазивных процедур в стационаре. Иными словами, это пациенты с типичными нозокомиальными (внутрибольничными) инфекциями.

Круг АМП, способных преодолеть уже возникшие механизмы резистентности неферментеров крайне ограничен. В зависимости от конкретной клинической ситуации и данных локального микробиологического мониторинга у таких пациентов следует рассмотреть возможность назначения карбапенемов (ими-, меро-, дорипенем), зачастую в комбинации с другими АМП (полимиксин, амикацин, парентеральный фосфомицин). Новые комбинации ЦС с ингибиторами бета-лактамаз, в т.ч. цефтолозан/тазобактам, существенно расширяют этот небогатый арсенал и так же будут показаны для эмпирической и целенаправленной АБТ у таких пациентов. По мнению отечественных исследователей, ожидаемая чувствительность нозокомиальных штаммов синегнойной палочки к цефтолозану/тазобактаму будет составлять около 70% [6].

Необходимо отметить, что при использовании новых комбинированных препаратов ожидается т.н. «карбапенем-сберегающий эффект», следствием которого, возможно, будет снижение темпов роста устойчивости возбудителей к данному наиважнейшему классу АМП.

Принимая во внимание особую важность инфекций, вызванных синегнойной палочкой, периодически предпринимаются попытки определения рисков возникновения именно таких тяжелых инфекций на основании анализа большого количества информации, полученной в десятках качественных исследований. Один из последних подобных анализов включал данные 13 исследований, в которые было включено 6475 пациентов [39].

Выявленные в подобных анализах общие для инфекций различной локализации факторы риска достаточно гетерогенны, при этом они не являются уникальными и лишь детализируют известные подходы к стратификации рисков наличия резистентных возбудителей. Так, особо подчеркивается роль предшествующей АБТ в риске возникновения серьезных инфекций, вызванных полирезистентной *P. aeruginosa*. Достоверно установлено, что предшествующее назначение АМП, обладающих антисинегнойной активностью (ими- и меропенем, ципро- и левофлоксацина), сопровождается многократным

(в 45 раз для карбапенемов) ростом риска возникновения инфекций, вызванных уже резистентным патогеном. К другим значимым и независимым факторам риска, характеризующим текущее состояние пациента и наличие тяжелой сопутствующей патологии, относятся искусственная вентиляция легких и интубация трахеи, длительная или предшествующая госпитализация (как и перевод из другого стационара), высокая оценка по АРАСНЕ II, нейтропения, септический шок, нозокомиальная инфекция, сахарный диабет, остеомиелит, хирургическое вмешательство, предшествующее назначение противогрибковых препаратов, выделение возбудителя из мочевых путей, выявление мутаций патогена и его способность к продукции МБЛ [39].

Синегнойная палочка является уникальным микроорганизмом, совокупность возможных механизмов устойчивости которого к различным химиотерапевтическим средствам не знает аналогов. Являясь единственным облигатным патогеном (выделение из клинического материала однозначно свидетельствует об этиологической роли, а не возможной колонизации), она способна вызывать широкий круг острых инвазивных и, как правило, тяжелых инфекций, сопровождающихся высокой летальностью (до 39% при бактериемии и до 44% при вентилятор-ассоциированной пневмонии) [40].

Для успешной терапии пациентов с синегнойной инфекцией ведущие мировые эксперты призывают следовать следующим рекомендациям:

- Хирургический контроль (обработка) очага инфекции (дренирование или некрэктомия) и удаление инфицированных инородных тел (катетеры и др.);
- Включить бета-лактамы с антисинегнойной активностью в схему лечения. Используемый бета-лактаменный АМП должен достигать целевых показателей фармакодинамики, обеспечивающих в т.ч. низкий риск селекции устойчивой субпопуляции возбудителей;
- Для эмпирической терапии рассмотреть возможность комбинированной АБТ в первые 48-72 ч. с целью быстрого снижения популяции возбудителя, предупреждения селекции устойчивых мутантов и повышения вероятности наличия чувствительности патогена хотя бы к одному из используемых препаратов;
- Для целенаправленной терапии (после установления этиологической роли синегнойной палочки и определения профиля ее чувствительности) рассмотреть возможность комбинированной терапии для пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, инфекцией ЦНС, эндокардитом, нейтропенией и в случае выделения *P. aeruginosa*, резистентной к бета-лактамам.

Какой бы АМП при этом не использовался, особенно подчеркивается важность оптимизации режима его дозирования и пути введения для достижения целевых фармакодинамических показателей (концентрация препарата >4-8 мг/л в течение ≥60% времени интервала дозирования – для бета-лактамов) [40].

## Заключение

Подводя итог вышесказанному, с учетом национальных данных по чувствительности грамотрицательных возбудителей оИАИ и оИМП к АМП, можно сделать вывод о следовании России в фарватере мировой тенденции стремительного роста резистентности микроорганизмов. В целях снижения темпов роста устойчивости к антибиотикам (глобально и на местах) крайне важно придерживаться принципов рационального использования этого уникального класса лекарственных средств и внедрять в каждом стационаре т.н. программы надзора за использованием АМП [38].

Высокая афинность цефтолозана к определенным ПСБ микроорганизмов, невосприимчивость к различным механизмам резистентности *P. aeruginosa* и ингибирование тазобактамом некоторых БЛРС наделяет комбинированный препарат рядом востребованных в текущий исторический момент свойств. Во-первых, это беспрецедентная активность в отношении синегнойной палочки (в т.ч. полирезистентной), а во-вторых – активность в отношении энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы (в т.ч. и некоторые сериновые БЛРС – подвиды AmpC, TEM, SHV, CTX-M). Указанные свойства обуславливают высокую микробиологическую и клиническую эффективность цефтолозана/тазобактама при терапии пациентов с жизнеугрожающими хирургическими и урологическими инфекциями, что и было показано в качественных сравнительных клинических исследованиях.

Эмпирическое назначение данного препарата в качестве стартовой терапии будет оправдано у пациентов с оИАИ и оИМП, развившимися в условиях стационара. При выделении в качестве возбудителя синегнойной палочки или БЛРС-продуцирующих энтеробактерий, чувствительных к цефтолозану/тазобактаму, доступность последнего расширит далеко небогатый на сегодняшний день выбор эффективных АМП [41]. Кроме того, перспективой ближайшего будущего является регистрация показаний к применению данного препарата для лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией, когда грамотрицательные возбудители становятся доминирующими инфекционными агентами [42, 43].

Для решения текущей задачи повышения адекватности эмпирической и эффективности целенаправленной АБТ следует ориентироваться на локальные (или национальные) данные о чувствительности возбудителей к антибиотикам и широко использовать метод стратификации пациентов по факторам риска наличия резистентных возбудителей. При этом следует вновь подчеркнуть, что наличие микробиологической лаборатории в каждом стационаре и практика постоянного мониторинга резистентности возбудителей инфекций (вместе с наличием грамотного клинического микробиолога, способного раскрыть особенности чувствительности микроорганизмов для врачей, занимающихся непосредственным лечением пациентов) является ключевым, но, к сожалению, все еще слабым звеном современного здравоохранения на местах.

## Литература

- Carlet J., Bouhaja B., Blériot J., Dazza F. Infections péritonéales postopératoires. In: L'infection en réanimation. Régnier B., Brun-Buisson C., eds. Masson, Paris, 1988;126-138.
- Chow J.W., Satishchandran V., Snyder T.A., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect.* 2005;6:439-448.
- Lu P.I., Liu Y.C., Toh H.S., et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009-2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(Suppl 1):37-43.
- Golub A.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. Antimicrobial therapy of complicated intra-abdominal infections: what are the success determinants? *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2011;13:158-163. Russian. (Голуб А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2011;13:158-163.)
- Kozlov R.S., Golub A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V., SMART study group. Antimicrobial resistance of gram-negative microorganisms causing complicated intra-abdominal infections in Russia. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2015;17:227-234. Russian. (Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., исследовательская группа SMART. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия.* 2015;17:227-234.)
- Skleenova E.Yu., Azizov I.S., Shek E.A., et al. *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., и др. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия.* 2018;20:164-171.)
- Moya B., Zamorano L., Juan C., et al. Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3933-3937.
- Moya B., Dotsch A., Juan C., et al. Beta-lactam resistance response triggered by inactivation of a nonessential penicillin-binding protein. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000353.
- Murano K., Yamanaka T., Toda A., et al. Structural requirements for the stability of novel cephalosporins to AmpC beta-lactamase based on 3D-structure. *Bioorg Med Chem.* 2008;16:2261-2275.
- Zhanel G.G., Chung P., Adam H., et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs.* 2014;74:31-51.
- Moya B., Beceiro A., Cabot G., et al. Pan-beta-lactam resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains: molecular mechanisms, penicillin-binding protein profiles, and binding affinities. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4771-4778.
- Takeda S., Nakai T., Wakai Y., et al. *In vitro* and *in vivo* activities of a new cephalosporin, FR264205, against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:826-830.
- Moulds N., Lister P. Impact of characterized resistance mechanisms on the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to CXA-101 [abstract no. C1-1415]. 50<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2010; Boston.
- Moya B., Zamorano L., Juan C., et al. 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;54:1213-1217.
- Juan C., Zamorano L., Perez J.L., et al. Activity of a new antipseudomonal cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against carbapenem-resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:846-851.
- Bulik C.C., Christensen H., Nicolau D.P. *In vitro* potency of CXA-101, a novel cephalosporin, against *Pseudomonas aeruginosa* displaying various resistance phenotypes, including multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:557-559.
- Zamorano L., Juan C., Fernandez-Olmos A., et al. Activity of the new antipseudomonal cephalosporin CXA-101 (FR264205) against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronically-infected cystic fibrosis patient. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1482-1487.
- Shortridge D., Castanhera M., Pfaller M.A., et al. Ceftolozane-tazobactam activity against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from U.S. hospitals: report from the PACTS antimicrobial surveillance program, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e00465-17.
- Cabot G., Bruchmann S., Mullet X., et al. Ceftolozane-tazobactam resistance development requires multiple mutations leading to overexpression and structural modification of AmpC. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:3091-3099.
- Drawz S.M., Bonomo R.A. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:160-201.
- Yang Y., Rasmussen B.A., Shlaes D.M. Class A beta-lactamases-enzyme-inhibitor interactions and resistance. *Pharmacol Ther.* 1999;83:141-151.
- Bush K., Macalintal C., Rasmussen B.A., et al. Kinetic interactions of tazobactam with beta-lactamases from all major structural classes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:851-858.
- Sader H.S., Rhomberg P.R., Farrell D.J., et al. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:2390-2394.
- Armstrong E.S., Farrell D.J., Palchak M., et al. *In vitro* activity of ceftolozane-tazobactam against anaerobic organisms identified during the ASPECT-clAI Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;666-668.
- Ge Y., Whitehouse M.J., Friedland I., et al. Pharmacokinetics and safety of CXA-101, a new antipseudomonal cephalosporin, in healthy adult male and female subjects receiving single- and multiple-dose intravenous infusions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3427-3431.
- Chandorcar G., Huntington J.A., Gotfried M.H., et al. Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2463-2469.
- Brown N.P., Pillar C.M., Draghi D.C., et al. Mode of action of CXA-101 based on minimum bactericidal concentration (MBC) analysis and timekill kinetic (TK) analysis. Proceedings of the 48<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 25-28, 2008, Washington, DC, USA. Abstr. #F1-358.
- Craig W.A., Andes D.R. *In vivo* activities of ceftolozane, a new cephalosporin, with and without tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*, including strains with extended-spectrum beta-lactamases, in the thighs of neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1577-1582.
- Bulik C.C., Tessier P.R., Keel R.A., et al. *In vivo* comparison of CXA-101 (FR264205) with and without tazobactam versus piperacillin-tazobactam using human simulated exposures against phenotypically diverse gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:544-549.
- VanScoy B., Mendes R.E., Nicasio A.M., et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tazobactam in combination with ceftolozane in an *in vitro* infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2809-2814.
- VanScoy B., Mendes R.E., Castanheira M., et al. Relationship between

- ceftolozane-tazobactam exposure and drug resistance amplification in a hollow-fiber infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4134-4138.
32. Xiao A.J., Huntington J.A., Long J., et al. Ceftolozane/tazobactam doze regimens in severely/morbidly obese patients with complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52:324-330.
33. Lucasti C., Hershberger E., Miller B., et al. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:5350-5357.
34. Solomkin J., Hershberger E., Miller B., et al. Ceftolozane-tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase III trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis.* 2015;60:1462-1471.
35. Miller B., Popejoy M.W., Hershberger E., et al. Characteristics and outcomes of complicated intra-abdominal infections involving *Pseudomonas aeruginosa* from a randomized, double-blind, phase 3 ceftolozane-tazobactam study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:4387-4390.
36. Wagenlehner F.M., Umeh O., Steenbergen J., et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet.* 2015;385:1949-1956.
37. Popejoy M.W., Long J., Huntington A. Analysis of patient with diabetes and complicated intra-abdominal infections or complicated urinary tract infections in phase 3 trials of ceftolozane/tazobactam. *BMC Infectious Diseases.* 2017;17:316.
38. Kozlov R.S., Golub A.V. Antimicrobial stewardship as a renaissance of the 'golden age' of antibiotics. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2011;13:322-334. Russian. (Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия.* 2011;13:322-334.).
39. Merchant S., Proudfoot E.M., Quadri H.N., et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy: a systematic literature review meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;14:33-44.
40. Mensa J., Barberan 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;31:78-100.
41. Abdominal surgical infection: Russian national recommendations. Gelfand B.R., Kireenko A.I., Khachatrian N.N. editors. – М.: Medicinskoe informacionnoe agenstvo 2018. 168 p. Russian. (Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. Под ред. Гельфанда Б.Р., Кириенко А.И., Хачатрян Н.Н. – М.: Медицинское информационное агентство, 2018. 168 с.).
42. Sader H.S., Castanheira M., Mendes R.E., et al. Frequency and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria isolated from patients with pneumonia hospitalized in ICUs of US medical centres [2015-17]. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:3053-3059.
43. Bassetti M., Vena A., Castaldo N., et al. New antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31:177-186.