



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Носова А.О., Богословская Е.В., Шипулин Г.А.
Современные подходы и перспективы развития лабораторной диагностики кори
- 13 Каюмов К.А., Лямин А.В., Жестков А.В., Бажутова И.В.
Fusobacterium nucleatum: от классического пародонтопатогена до полноценного участника канцерогенеза

Антимикробные препараты

- 19 Попов Д.А., Зубарева Н.А., Паршаков А.А.
Азтреонам: клинико-фармакологическая характеристика на современном этапе
- 26 Мишинова С.А., Сыраева Г.И., Колбин А.С., Полушин Ю.С., Вербицкая Е.В.
Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир
- 34 Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С., Скрябин В.Ю., Сычев Д.А.
Нежелательные реакции, возникающие на фоне терапии макролидами: анализ спонтанных сообщений по данным подсистемы «Фармаконадзор»
- 41 Стецюк О.У., Коваленко Т.Н., Андреева И.В., Белькова Ю.А.
Неизвестное об известном: комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом
- 56 Мустафин Р.Н.
Перспективы применения статинов в противовирусной терапии

Антибиотикорезистентность

- 68 Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Старостенков А.А.
AMRexpert – онлайн-платформа для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Опыт работы

- 77 Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н.
Антистафилококковая активность и цитосовместимость лизостафина
- 84 Куркова А.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Портнягина У.С., Палютин Ш.Х., Решетько О.В., Журавлева М.В., Карпова О.Ю., Мягкова О.Г., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р.
Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19
- 93 Сафонова К.А., Дехнич Н.Н., Елистратов Н.Д., Ржевцева Е.Д., Филина П.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Пунин А.А.
Факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов: результаты ретроспективного исследования
- 100 Жилинский М.Ю., Мухина Н.В., Комарова И.С., Рачина С.А., Черкасова Н.А., Борисов А.Б., Федина Л.В., Насрулова С.М.
Клинический случай инфекционного эндокардита, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, у пациента с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST
- 106 Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г., Романовская Е.В., Зятьков И.Н., Минькович О.П., Ештокин Д.И.
Аспергиллома легкого после перенесенного COVID-19: клинический случай и обзор литературы

Азтреонам: клинико-фармакологическая характеристика на современном этапе

Попов Д.А.¹, Зубарева Н.А.², Паршаков А.А.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Контактный адрес:

Дмитрий Александрович Попов
Эл. почта: da_popov@inbox.ru

Ключевые слова: азтреонам, Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, резистентность, карбапенемазы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является нарастающий рост устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, в том числе и к карбапенемам, которые до недавнего времени рассматривались в качестве препаратов выбора при лечении жизнеугрожающих инфекций. Ферментативная инактивация антибиотиков, в том числе, за счет продукции карбапенемаз – основной механизм резистентности грамотрицательных бактерий. Лечение данных инфекций представляет собой значительные трудности в связи с крайне ограниченным арсеналом эффективных препаратов. Азтреонам – первый и единственный в настоящее время моноциклический бета-лактамовый антибиотик – монобактам, который используется в клинической практике для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Представлены данные, полученные *in vitro* и клинические наблюдения, которые обосновывают использование препарата при инфекциях, вызванных рядом «проблемных» грамотрицательных патогенов, в том числе – устойчивых к карбапенемам. Азтреонам имеет высокий потенциал и должен быть использован для лечения пациентов с внутрибольничными инфекциями – фокусом его применения являются грамотрицательные бактерии-продуценты металло-бета-лактамаз.

Review

Aztreonam: clinical and pharmacological characteristics at the present stage

Popov D.A.¹, Zubareva N.A.², Parshakov A.A.²

¹ A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

² Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia

Contacts:

Dmitry A. Popov
E-mail: da_popov@inbox.ru

Key words: aztreonam, Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, resistance, carbapenemases.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

One of the urgent problems of modern health care is the growing resistance of microorganisms to antibiotics, which until recently were considered as the drugs of choice in the treatment of life-threatening infections. Enzymatic inactivation of antibiotics, including through the production of carbapenemase, is the main mechanism of resistance in Gram-negative bacteria. The treatment of these infections presents significant difficulties due to the extremely limited arsenal of effective drugs. Aztreonam is currently the first and only monocyclic beta-lactam antibiotic, monobactam, which is used in clinical practice for the treatment of infections caused by gram-negative bacteria. The data obtained *in vitro* and clinical observations are presented. These results justify the use of the drug in infections caused by a number of "problem" Gram-negative pathogens, including those resistant to carbapenems. Aztreonam has a high potential and should be used to treat patients with nosocomial infections – the focus of its use is Gram-negative bacteria-producers of metallo-beta-lactamases.

Введение

Рост резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам является нарастающей глобальной проблемой современности. Одной из тревожных тенденций при этом является появление и широкое распространение грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам, которые являлись до недавнего времени надежными препаратами выбора даже в самых сложных клинических ситуациях. Так, по данным карты антибио-

тикорезистентности AMRmap устойчивость наиболее значимых нозокомиальных грамотрицательных патогенов – *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* – к наиболее часто применяемому карбапенему – меропенему в российских стационарах достигла 36%, 49% и 91% соответственно [1].

Карбапенеморезистентные энтеробактерии распространены повсеместно, причем уровень устойчивости

к карбапенемам коррелирует с частотой их применения [2].

В 2017 г. Всемирной организацией здравоохранения был представлен список бактерий, в котором к числу патогенов критически высокого уровня приоритетности по необходимости разработки и использования новых эффективных средств борьбы отнесены энтеробактерии, устойчивые к карбапенемам и/или вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), а также *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам.

Лечение инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, представляет собой значительные трудности в связи с крайне ограниченным арсеналом эффективных препаратов, что сопровождается рядом негативных последствий, таких как увеличение сроков госпитализации, ухудшение исходов лечения, а также ростом экономических издержек [3, 4]. Так, инфицирование продуцирующими карбапенемазы грамотрицательными бактериями может быть связано с неприемлемо высокой (до 70%) госпитальной летальностью из-за неэффективности схем стартовой антибактериальной терапии [5].

Резистентность грамотрицательных бактерий к карбапенемам обусловлена различными механизмами, зачастую сочетающимися между собой, среди которых следует выделить нарушение проницаемости клеточной стенки, а также ферментативную инактивацию антибиотиков, в том числе – за счет продукции карбапенемаз.

В соответствии с классификацией Ambler выделяют 4 молекулярных класса бета-лактамаз – сериновые (A, C, D) и металлоферменты, имеющие атом цинка в активном центре (B) [6]. Металло-бета-лактамазы имеют широкий спектр гидролитической активности, включая карбапенемы, но они не способны разрушать монобактамы. Гены, обуславливающие продукцию карбапенемаз, кодируются на плазмидах, что облегчает их внутри- и межвидовую передачу и представляет собой реальную угрозу распространения внутрибольничных инфекций [7].

Инфекции, вызываемые Enterobacterales и *Pseudomonas* spp., продуцирующими металло-бета-лактамазы, все чаще регистрируются во всем мире и обычно связаны с высокими показателями смертности, превышающими 30%. В настоящее время не существует ни стандартной терапии, ни консенсуса по лечению этих инфекций [8].

Таким образом, поиск эффективных режимов антимикробной терапии в отношении полирезистентных грамотрицательных бактерий представляет собой важную задачу и особенно актуален для патогенов, продуцирующих металло-бета-лактамазы, для которых ни один ингибитор бета-лактамаз еще не вошел в клиническую практику [9].

В данной статье мы не будем останавливаться на особенностях клинической фармакологии азтреонама, так как эти вопросы подробно освещены в имеющихся многочисленных публикациях [10–12]. Основной акцент

будет сделан на исследованиях, определяющих клиническое позиционирование препарата в современных условиях.

Характеристика азтреонама

Азтреонам – первый и единственный в настоящее время моноциклический бета-лактамный антибиотик – монобактам, который уже несколько десятилетий используется в клинической практике для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями [13].

Монобактамы являются природными антибиотиками, продуцируемыми рядом почвенных микроорганизмов, включая *Chromobacterium*, *Agrobacterium*, *Gluconobacterium*, *Flexibacterium* и некоторые *Pseudomonas* spp. [14]. Данные соединения были открыты в 1981 г. двумя независимыми исследовательскими группами [15, 16]. Природные монобактамы имеют довольно слабую антимикробную активность и стабильность, которые могут быть улучшены путем определенной химической модификации. Синтетический монобактам азтреонам получен из культуры *Chromobacterium violaceum*, был одобрен Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) и рядом европейских регуляторов в 1986 г. [17]. Он является бактерицидным антибиотиком, имеющим универсальный для всех бета-лактамов механизм действия – связываясь с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ), он обуславливает нарушение синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий, что приводит к необратимому повреждению и гибели микробной клетки. Азтреонам характеризуется низким аффинитетом к ПСБ грамположительных и анаэробных бактерий, что объясняет сравнительно узкий спектр действия данного антибиотика, ограниченный аэробными грамотрицательными бактериями [18].

Наиболее важной характеристикой препарата, значение которой увеличивается в последние десятилетие, является то, что он не подвергается гидролизу металло-бета-лактамазами [19–21]. Устойчивость, как правило, наблюдается, когда микроорганизмами ко-экспрессируются другие карбапенемазы (КРС, ОХА-48 и т.д.) и/или БЛРС [22].

Учитывая высокую частоту продукции БЛРС современными нозокомиальными изолятами порядка Enterobacterales, азтреонам в монотерапии не является приемлемым выбором при инфекциях соответствующей этиологии. Основной точкой приложения в современных условиях следует считать его использование при инфекциях, вызванных продуцентами металло-бета-лактамаз (в монотерапии или в комбинации с цефтазидимом/авибактамом в зависимости от наличия сочетанной продукции БЛРС и/или сериновых карбапенемаз).

В исследовании *in vitro* была определена активность комбинации азтреонама и авибактама в отношении коллекции хорошо охарактеризованных энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы (n = 65). Рост

этих микроорганизмов, включая изоляты, продуцирующие металло-бета-лактамазы (IMP, VIM, NDM), был ингибирован при уровнях минимальной подавляющей концентрации (МПК) данного антибиотика ≤ 4 мг/л [23].

Известную проблему представляет собой терапия инфекций, вызванных *Stenotrophomonas maltophilia*, полирезистентными грамотрицательными палочками, являющимися нередко оппортунистическими патогенами в современных стационарах. Данный микроорганизм экспрессирует две хромосомно кодируемых бета-лактамазы, одна из которых представляет собой металлофермент, определяющий природную устойчивость патогена к карбапенемам [24]. Установлено, что авибактам восстанавливает активность азтреонама в отношении *S. maltophilia* ($n = 1839$): величина его МПК по данным исследования Sader H. и соавт. снижается до 4 мг/л [25].

В исследованиях *in vitro* было показано, что азтреонам, который выступает как обратимый ингибитор бета-лактамаз класса C [26] может восстанавливать чувствительность к цефепиму штаммов *P. aeruginosa* с гиперэкспрессией AmpC бета-лактамаз [27], а в сочетании с цефотаксимом – подавлять эффективность БЛРС типа СТХ-М-15. Следовательно, в теории комбинации азтреонама и цефалоспоринов могут рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической опции при инфекциях, вызванных продуцентами некоторых бета-лактамаз молекулярного класса C [28]. Клиническое значение данного феномена остается неочевидным.

Азтреонам также сохраняет актуальность в качестве альтернативы стандартным режимам терапии у пациентов с инфекциями, вызванными *P. aeruginosa* при невозможности их назначения, в том числе при аллергии на другие бета-лактамы [29, 30].

Таким образом, спектр активности азтреонама, а также полученные *in vitro* данные являются обоснованием для использования препарата при инфекциях, вызванных рядом «проблемных» грамотрицательных патогенов, в том числе устойчивых к карбапенемам.

Клиническое применение азтреонама

За длительный период практического использования азтреонама накоплен значительный опыт его применения при лечении инфекций различной этиологии и локализации у больных различных возрастных групп. Показаниями к применению азтреонама являются, главным образом, тяжелые и угрожающие жизни инфекции, вызванные некоторыми полирезистентными грамотрицательными бактериями, в том числе инфекции нижних дыхательных путей (нозокомиальный бронхит, нозокомиальная пневмония и пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)), неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит и цистит (в том числе рецидивирующий), сепсис, инфекции кожи и мягких тканей, интраабдоминальные инфекции, включая перитонит, а также гинекологические инфекции [31].

В раннем метаанализе, опубликованном Norrby S. и соавт. вскоре после начала практического использования препарата, показана высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности азтреонама у взрослых больных с инфекциями различной локализации, преимущественно – инфекциями мочевыводящих путей и нижних дыхательных путей [32]. В него были включены результаты, полученные на материале 342 пациентов, получавших различные дозы азтреонама в 20 клинических исследованиях. Все больные требовали госпитализации, выделенные патогены проявляли *in vitro* чувствительность к азтреонаму. У 165 больных были инфекции мочевыводящих путей, у 40 из которых была бактериемия. Благоприятный клинический ответ был зарегистрирован в 91,5% случаев, и только один пациент с бактериемией не ответил на лечение. Пневмония была у 99 больных, из них у 11 – с бактериемией; 86 (86,9%) пациентов положительно отреагировали на лечение. У 22 больных с бактериемией при неустановленном очаге инфекции отмечена только одна неудача. Элиминация патогена на фоне терапии азтреонамом составила 323/368 (87,8%), для *P. aeruginosa* – 28/41 (68,3%). Побочные реакции были редки и привели к прекращению лечения азтреонамом только у одного пациента. Аналогичные результаты были получены в ряде других исследований, описывающих эффективность и безопасность азтреонама при различных внебольничных и нозокомиальных инфекциях [33].

Показана эффективность азтреонама в ряде особых клинических ситуаций, в частности – для профилактики и лечения диализного перитонита. Известно, что предпочтительным путем лечения перитонита, связанного с перитонеальным диализом, остается внутрибрюшинное введение антибиотиков в составе диализирующих растворов. Азтреонам демонстрирует совместимость со всеми жидкостями для перитонеального диализа и сохраняет антимикробную активность в отношении *Escherichia coli* и *P. aeruginosa* в течение 24 ч. при температуре 37°C и в течение 14 дней при хранении в холодильнике [34].

Известно, что бета-лактамы являются основой эмпирической терапии фебрильной нейтропении. В одноцентровом ретроспективном исследовании лечения больных с фебрильной нейтропенией показано, что частота клинического ответа в течение 96 ч. на монотерапию азтреонамом (40,7%) и его комбинацию с другими антибиотиками (47,5%) была практически идентичной ($p = 0,62$). При этом 24 пациента (89%), которым была назначена монотерапия азтреонамом, были живы на момент исчезновения фебрильной нейтропении или окончания лечения. Азтреонам также может быть альтернативным средством у некоторых пациентов из-за отсутствия перекрестной аллергии с пенициллинами и цефалоспоринами [35].

И все же, в условиях вспышечного роста частоты инфекций, вызванных карбапенеморезистентными возбудителями, на первый план выходит возможность использования азтреонама как препарата, устойчивого к

гидролизу металло-бета-лактамазами. В связи с частой ко-продукцией этиологически значимыми микроорганизмами других ферментов, разрушающих азтреонам, интерес исследователей обращен в сторону изучения потенциала *in vitro* и клинической эффективности азтреонама в сочетании с другими препаратами, обладающими синергидным действием и/или защищающими азтреонам от гидролиза [36]. В этом отношении в настоящее время наибольший интерес представляет собой комбинация азтреонама с цефтазидимом/авибактамом, позволяющая преодолевать устойчивость микроорганизмов, продуцирующих помимо металлоферментов сериновые карбапенемазы и/или БЛРС.

Для оценки *in vitro* активности данной комбинации в одно из исследований было включено 60 изолятов полирезистентных микроорганизмов (*K. pneumoniae*, $n = 38$, *E. coli*, $n = 11$, *Enterobacter cloacae*, $n = 3$, *Citrobacter freundii*, $n = 3$, *P. aeruginosa*, $n = 5$), продуцирующих металло-бета-лактамазы, в отношении которых была определена активность цефтазидима/авибактама и азтреонама по отдельности и в комбинации. Все изоляты были устойчивы к цефтазидиму/авибактаму и к азтреонаму. По данным градиентных тестов МПК цефтазидима/авибактама и азтреонама варьировали от 8/4 мг/л до $\geq 256/4$ мг/л и от 16 мг/л до 256 мг/л соответственно. При сочетании препаратов отмечено снижение МПК до 0,016/4 мг/л и до 2/4 мг/л соответственно с индексом фракционной ингибирующей концентрации $< 0,5$ для всех изолятов, что свидетельствует о наличии выраженного синергизма между препаратами. Это свидетельствует о потенциальной эффективности комбинации цефтазидима/авибактама с азтреонамом в отношении микроорганизмов, продуцирующих металло-бета-лактамазы [37]. Снижение МПК азтреонама в сочетании с цефтазидимом/авибактамом до уровня ≤ 4 мг/л *in vitro* обнаружено у 79,6% энтеробактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы [8].

Полученные экспериментальные данные нашли свое клиническое подтверждение. Так, эффективность комбинации азтреонама и цефтазидима/авибактама для лечения инфекций, вызванных продуцирующими металло-бета-лактамазы Enterobacterales, была доказана в ряде исследований [38, 39]. Например, в многоцентровой когорте из 102 пациентов с инфекциями кровотока, вызванными продуцирующими металло-бета-лактамазы Enterobacterales (NDM, $n = 82$, VIM, $n = 20$), была оценена эффективность различных режимов антибиотикотерапии. Из 52 пациентов, получавших комбинацию цефтазидима/авибактама с азтреонамом, половина находилась в отделении интенсивной терапии, у 26% больных был септический шок и 30% находились на ИВЛ. Источником бактериемии были в основном инфекции мочевыводящих путей (32%) и внутрисосудистые катетеры (26,5%). Умерло 10 из 52 (19,2%) больных. После корректировки по шкале SOFA использование комбинации цефтазидима/авибактама с азтреонамом ассоциировалось с улучшением показателей выживаемости (ОР 0,17; 95% ДИ 0,07–0,41; $p < 0,001$). При этом са-

мая высокая 30-дневная летальность (59,3%) наблюдалась среди пациентов, получавших схемы терапии на основе колистина [40].

Представляет интерес систематический обзор, включающий 35 исследований *in vitro* и 18 исследований *in vivo* комбинации азтреонама с авибактамом для лечения инфекций, вызванных продуцирующими металло-бета-лактамазы грамотрицательными микроорганизмами. На материале 2209 изолятов грамотрицательных бактерий продемонстрирована высокая антимикробная активность азтреонама (МПК 4 мг/л в сочетании с авибактамом) в отношении 80% продуцирующих металлоферменты Enterobacterales и 85% *S. maltophilia*. Клиническая эффективность данной комбинации у 94 пациентов, большинство (83%) из которых имели инфекции кровотока, достигала 80%. Таким образом, комбинацию цефтазидима/авибактама с азтреонамом следует считать безопасной и успешной стратегией до внедрения в клиническую практику новых противомикробных препаратов, активных в отношении микроорганизмов, продуцирующих металло-бета-лактамазы [8, 41].

Азтреонам также может быть использован в комбинациях с другими антимикробными препаратами (в частности – с некоторыми бета-лактамами, новыми фторхинолонами), а также ингибиторами бета-лактамаз различных молекулярных классов, что обеспечивает их потенциальную синергидную активность [42, 43]. Дальнейшие исследования, подтверждающие активность комбинаций на основе азтреонама, помогут оптимизировать лечение серьезных инфекций, вызванных бактериями, имеющими множественные механизмы устойчивости к карбапенемам [44].

Важной проблемой является лечение инфекций, вызванных полирезистентными изолятами *P. aeruginosa*. На основании ранее полученных *in vitro* данных было проведено исследование по оценке эффективности комбинированной терапии на основе азтреонама синегнойных инфекций, при наличии устойчивости *in vitro* ко всем бета-лактамам. В ретроспективный анализ были включены 13 пациентов с нозокомиальными инфекциями (10 – с пневмонией, 3 – с интраабдоминальными инфекциями). Продолжительность использования комбинации азтреонама и цефепима составила 14 дней (от 9,5 до 16 дней), клиническая эффективность – 69%. Полученные данные позволяют предположить, что комбинация цефепима и азтреонама может быть рассмотрена в качестве варианта преодоления некоторых механизмов антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* [45].

Базируясь на имеющихся экспериментальных и клинических данных азтреонам включен в качестве препарата для комбинации с цефтазидимом/авибактамом при лечении инфекций, вызванных энтеробактериями, характеризующимися сочетанной продукцией сериновых карбапенемаз (КРС и/или ОХА-48) и металло-бета-лактамаз, а также *S. maltophilia* (в последнем случае – при неэффективности других режимов терапии). При этом для взрослых больных рекомендуется введение цефта-

зидима/авибактама по 2,5 г в комбинации с азтреонамом по 2 г в/в капельно каждые 8 ч. Оба препарата вводятся в виде двухчасовых синхронных инфузий через разные порты катетера или через различные венозные доступы. При использовании данной комбинации у детей старше 9 мес. (возрастное ограничение для азтреонама) доза цефтазидима/авибактама составляет 120–150 мг/кг в сутки (по цефтазидиму), азтреонама – 90–120 мг/кг в сутки с аналогичным взрослым больным режимом введения. Также азтреонам является одним из базовых препаратов для терапии синегнойных инфекций при наличии продукции данными микроорганизмами металлоферментов [3].

Заключение

В связи с широким распространением продуцентов БЛРС в конце XX – начале XXI в. при инфекциях, вызванных проблемными грамотрицательными бактериями, ожидаемо произошел вынужденный отказ от использования ряда бета-лактамов (в том числе – азтреонама) в пользу карбапенемов. На фоне их широкого применения в клинической практике создались благоприятные условия для селекции и распространения штаммов, резистентных к карбапенемам, что способствовало своеобразному ренессансу азтреонама, как возможной перспективной опции для лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными возбудителями.

Недавно в нашей стране появилась возможность использования по широкому перечню клинических показаний нового комбинированного препарата – цефтазидима/авибактама, ингибирующего БЛРС, а также ряд сериновых карбапенемаз. Вместе с тем, данный препарат разрушается металло-бета-лактамазами. Данную проблему можно решить путем комбинации цефтазидима/авибактама с азтреонамом, в которой цефтазидим/авибактам защищает азтреонам от гидролиза БЛРС, позволяя сохранить его активность в отношении продуцентов металлоферментов [3, 46].

Наряду с комбинацией цефтазидима/авибактама и азтреонама, в отношении продуцентов металло-бета-

лактамаз также могут быть эффективны комбинации антибиотиков на основе полимиксинов, фосфомицина, глицилциклинов и аминогликозидов, однако данные режимы характеризуются менее убедительной доказательной базой, меньшей бактерицидной активностью и/или большей токсичностью [21].

Фармацевтической компанией Pfizer в настоящее время проводятся два международных многоцентровых клинических исследования III фазы по изучению эффективности, безопасности и переносимости комбинации азтреонама и авибактама при лечении нозокомиальной пневмонии (включая ИВП-ассоциированную), осложненной интраабдоминальной инфекции, осложненной инфекции мочевыводящих путей и инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями, в том числе продуцирующими металло-бета-лактамазы [47, 48]. Ожидается появление данного препарата на российском рынке.

Ряд исследований *in vitro* и *in vivo*, а также практика последних лет убедительно демонстрируют, что при применении азтреонама, в том числе в комбинациях, у пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими инфекциями, в том числе при неэффективности предшествующей антибиотикотерапии, во многих случаях удается добиться клинической и микробиологической эффективности, чему также способствуют малая токсичность и хорошая переносимость препарата, позволяющие проводить лечение достаточной продолжительности по времени.

Основываясь на имеющемся положительном опыте применения азтреонама, можно утверждать, что данный препарат имеет высокий потенциал и, благодаря доказанной активности в отношении грамотрицательных бактерий со множественной лекарственной устойчивостью, востребован, прежде всего, для эффективной антимикробной терапии у пациентов с внутрибольничными инфекциями. Несмотря на сохраняющуюся активность азтреонама в отношении ряда современных патогенов, в сложившейся неблагоприятной обстановке с широким распространением антибиотикорезистентности, фокусом применения данного препарата являются грамотрицательные бактерии-продуценты металло-бета-лактамаз.

Литература

1. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., et al. AMRmap: antibiotic resistance monitoring system in Russia. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2021;23(2):198-204. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В. и соавт. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):198-204.) DOI: 10.36488/стмас.2021.2.198-20
2. Barchitta M., Maugeri A., La Rosa M.C., La Mastra C., Murolo G., Basile G., et al. Carbapenem consumption and rate of carbapenem-resistant gram-negative bacteria: results from the Sicilian surveillance system. *Ann Ig*. 2021;33(3):289-296. DOI: 10.7416/ai.2020.2402
3. Beloborodov V.B., Golochapov O.V., Gusarov V.G., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant strains of microorganisms, update 2022 (methodological recommendations). *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. 2022;19(2):84-114.

- Russian. (Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К. и соавт. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, обновление 2022 г. (методические рекомендации). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022;19(2):84-114.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83
4. Yi J., Kim K.H. Identification and infection control of carbapenem-resistant Enterobacterales in intensive care units. *Acute Crit Care*. 2021;36(3):175-184. DOI: 10.4266/acc.2021.00409
 5. Haji S.H., Aka S.T.H., Ali F.A. Prevalence and characterization of carbapenemase encoding genes in multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259005. DOI: 10.1371/journal.pone.0259005
 6. Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;289(1036):321-31. DOI: 10.1098/rstb.1980.0049
 7. Akeda Y. Current situation of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter* in Japan and Southeast Asia. *Microbiol Immunol*. 2021;65(6):229-237. DOI: 10.1111/1348-0421.12887
 8. Mauri C., Maraolo A.E., Di Bella S., Luzzaro F., Principe L. The revival of aztreonam in combination with avibactam against metallo- β -lactamase-producing Gram-negatives: a systematic review of *in vitro* studies and clinical cases. *Antibiotics*. 2021;10(8):1012. DOI: 10.3390/antibiotics10081012
 9. Asempa T.E., Abdelraouf K., Nicolau D.P. Activity of β -lactam antibiotics against metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales in animal infection models: a current state of affairs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65:e02271-20. DOI: 10.1128/AAC.02271-20
 10. Smith P.F., Ballow C.H., Booker B.M., Forrest A., Schentag J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam and tobramycin in hospitalized patients. *Clin Ther*. 2001;23:1231-1244. DOI: 10.1016/s0149-2918(01)80103-x
 11. Ramsey C., MacGowan A.P. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2704-2712. DOI: 10.1093/jac/dkw231
 12. Zhou W., Zhou D., Li J., Al-Huniti N., Xu H. Evaluation of aztreonam dosing regimens in patients with normal and impaired renal function: a population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation analysis. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(3):336-344. DOI: 10.1002/jcph.810
 13. Sykes R.B., Bonner D.P. Aztreonam: the first monobactam. *Am J Med*. 1985;78(2A):2-10. DOI: 10.1016/0002-9343(85)90196-2
 14. Neu H.C. Aztreonam: the first monobactam. *Med Clin North Am*. 1988;72:555. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)30758-1
 15. Imada A., Kitano K., Kintaka K., Muroi M., Asai M. Sulfazecin and isosulfazecin, novel β -lactam antibiotics of bacterial origin. *Nature*. 1981;289:590. DOI: 10.1038/289590a0
 16. Sykes R.B., Cimarusti C.M., Bonner D.P., Bush K., Floyd D.M., Georgopapadaku N.H., et al. Monocyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. *Nature* 1981;291:489. DOI: 10.1038/291489a0
 17. AZACTAM® (Aztreonam 1 g or 2 g Powder for Solution for Injection or Infusion, vial). Summary of Product Characteristics. Uxbridge, UK: Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Limited. May 21, 2021. Available at: www.medicines.org.uk/emc/search?q=AZACTAM+. Accessed December 16, 2022.
 18. Sykes R.B., Bonner D.P. Discovery and development of the monobactams. *Rev Infect Dis*. 1985;7(Suppl. 5):S579. DOI: 10.1093/clinids/7.supplement_4.s579
 19. Bush K. A resurgence of beta-lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46:483-493. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.08.011
 20. Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:440-458. DOI: 10.1128/CMR.00001-07
 21. Timsit J.F., Wicky P.H., de Montmollin E. Treatment of severe infections due to metallo-beta-lactamases *Enterobacterales* in critically ill patients. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):144. DOI: 10.3390/antibiotics11020144
 22. Durante-Mangoni E., Andini R., Zampino R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(8):943-950. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.013
 23. Livermore D.M., Mushtaq S., Warner M., Zhang J., Maharjan S., Doumith M., Woodford N. Activities of NXL104 combinations with ceftazidime and aztreonam against carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:390-394. DOI: 10.1128/AAC.00756-10
 24. Brooke J.S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:2-41. DOI: 10.1128/CMR.00019-11
 25. Sader H.S., Duncan L.R., Arends S.J.R., Carvalhaes C.G., Castanheira M. Antimicrobial activity of aztreonam-avibactam and comparator agents when tested against a large collection of contemporary *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from medical centers worldwide. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(11):e01433-20. DOI: 10.1128/AAC.01433-20
 26. Drawz S.M., Taracila M., Caselli E., Prati F., Bonomo R.A. Exploring sequence requirements for C(3)/C(4) carboxylate recognition in the *Pseudomonas aeruginosa* cephalosporinase: insights into plasticity of the AmpC beta-lactamase. *Protein Sci*. 2011;20:941-958. DOI: 10.1002/pro.612
 27. Lister P., Sanders W., Sanders C. Cefepime-aztreonam: a unique double beta-lactam combination for *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:1610-1619. DOI: 10.1128/AAC.42.7.1610
 28. Maryam L., Khan A.U. Combination of aztreonam and cefotaxime against CTX-M-15 type β -lactamases: a mechanism based effective therapeutic approach. *Int J Biol Macromol*. 2018;116:1186-1195. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.05.153
 29. Buonomo A., Nucera E., de Pasquale T., Pecora V., Lombardo C., Sabato V., et al. Tolerability of aztreonam in patients with cell-mediated allergy to β -lactams. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(2):155-159. DOI: 10.1159/000318844
 30. Patriarca G., Schiavino D., Lombardo C., Altomonte G., De Cinti M., Buonomo A., Nucera E. Tolerability of aztreonam

- in patients with IgE-mediated hypersensitivity to beta-lactams. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(2):375-379. DOI: 10.1177/039463200802100215
31. Instructions for the medical use of the drug Aznam J. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Accessed December 16, 2022. Russian. (Инструкция по медицинскому применению препарата Азнам Дж. Доступно по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Ссылка активна на 16 декабря 2022 г.)
 32. Norrby S.R. Clinical experience with aztreonam in Europe: a summary of studies in Belgium, England, Finland, Ireland, the Netherlands, Norway, Portugal, and Sweden. *Rev Infect Dis*. 1985;7(Suppl. 4):S836-9. DOI: 10.1093/clinids/7.supplement_4.s836
 33. Mukonin A.A. Aztreonam: pharmacological properties and experience of clinical use of monobactam antibiotic. *Pharmateca*. 2010;5:63-74. Russian. (Муконин А.А. Азтреонам: фармакологические свойства и опыт клинического применения антибиотика-монобактама. *Фарматека*. 2010;5:63-74.)
 34. Tobudic S., Prager I., Kussmann M., Obermüller M., Ursli M., et al. Compatibility of aztreonam in four commercial peritoneal dialysis fluids. *Sci Rep*. 2020;10:1788. DOI: 10.1038/s41598-020-58391-y
 35. McCullough B.J., Wiggins L.E., Richards A., Klinker K., Hiemenz J.W., Wingard J.R. Aztreonam for febrile neutropenia in patients with beta-lactam allergy. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:145-152. DOI: 10.1111/tid.12148
 36. Morroni G., Bressan R., Fioriti S., D'Achille G., Mingoia M., Cirioni O., et al. Antimicrobial activity of aztreonam in combination with old and new β -lactamase inhibitors against MBL and ESBL co-producing Gram-negative clinical isolates: possible options for the treatment of complicated infections. *Antibiotics*. 2021;10:1341. DOI: 10.3390/antibiotics10111341
 37. Sreenivasan P., Sharma B., Kaur S., Rana S., Biswal M., Ray P., et al. In-vitro susceptibility testing methods for the combination of ceftazidime-avibactam with aztreonam in metallo-beta-lactamase producing organisms: role of combination drugs in antibiotic resistance era. *J Antibiot (Tokyo)*. 2022;75(8):454-462. DOI: 10.1038/s41429-022-00537-3
 38. Davido B., Fellous L., Lawrence C., Maxime V., Rotman M., Dinh A. Ceftazidime-avibactam and aztreonam, an interesting strategy to overcome beta-lactam resistance conferred by metallo-beta-lactamases in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e01008-17. DOI: 10.1128/AAC.01008-17
 39. Jayol A., Nordmann P., Poirel L., Dubois V. Ceftazidime/avibactam alone or in combination with aztreonam against colistin-resistant and carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:542-544 DOI: 10.1093/jac/dkx393
 40. Falcone M., Tiseo G., Nicastro M., Leonildi A., Vecchi-one A., Casella C., et al. Cefiderocol as rescue therapy for *Acinetobacter baumannii* and other carbapenem-resistant Gram-negative infections in intensive care unit patients. *Clin Infect Dis*. 2021;72:2021-2024. DOI: 10.1093/cid/ciaa1410
 41. Shields R.K., Doi Y. Aztreonam combination therapy: an answer to metallo- β -lactamase-producing Gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):1099-1101. DOI: 10.1093/cid/ciz1159
 42. 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;47:547-550. DOI: 10.1016/s0732-8893(03)00158-5
 43. Emeraud C., Escaut L., Boucly A., Fortineau N., Bonnin R.A., Naas T., et al. Aztreonam plus clavulanate, tazobactam, or avibactam for treatment of infections caused by metallo- β -lactamase-producing Gram negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00010-19. DOI: org/10.1128/AAC.00010-19
 44. Maraki S., Mavromanolaki V.E., Moraitis P., Stafylaki D., Kasimati A., Magkafouraki E., et al. Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-relebactam in combination with aztreonam against multidrug-resistant, metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(8):1755-1759. DOI: 10.1007/s10096-021-04197-3
 45. Dupont H., Marciniak S., Zogheib E., Mammeri H., Friggeri A., Ammenouche N., et al. Use of aztreonam in association with cefepime for the treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* to β -lactams in ICU patients: a pilot study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015;34:141-144. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.02.004
 46. Yakovlev S.V., Zhuravleva M.V., Protsenko D.N., Beloborodov V.B., Briko N.I., Brusina E.B., et al. The SCAT program (Antimicrobial therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care. Methodological recommendations. *Surgery (supplement to the Consilium Medicum journal)*. 2017;1:15-51. Russian. (Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.Б., Брико Н.И., Брусина Е.Б. и соавт. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации. *Хирургия (приложение к журналу Consilium Medicum)*. 2017;1:15-51.)
 47. Clinicaltrials.gov. A study to determine the efficacy, safety and tolerability of aztreonam-avibactam (ATM-AVI) \pm metronidazole (MTZ) versus meropenem (MER) \pm colistin (COL) for the treatment of serious infections due to Gram negative bacteria. (REVISIT). NCT03329092. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329092>. Accessed December 16, 2022.
 48. Clinicaltrials.gov. Efficacy, safety, and tolerability of ATM-AVI in the treatment of serious infection due to MBL-producing Gram-negative bacteria. NCT03580044. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580044>. Accessed December 16, 2022.