

Возможности антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми *Acinetobacter baumannii*

А. Р. ГОНЧАРОВА^{1,2,3}, *В. В. ГОСТЕВ^{1,2}, Н. Е. ГОНЧАРОВ^{2,3},
О. С. КАЛИНОГОРСКАЯ², Н. С. ГЛАДЫШЕВ⁴

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

⁴ НИИ морфологии человека им. академика А. П. Авцына ГНЦ РФ ФГБНУ РНЦХ им. академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

Резюме

В обзоре представлены актуальные схемы терапии инфекций, ассоциированных с карбапенем-устойчивыми *Acinetobacter baumannii*, являющимися ведущими нозокомиальными патогенами, проявляющими множественную лекарственную устойчивость к доступным антибактериальным препаратам. На сегодняшний день широко используемые бета-лактамы, в том числе карбапенемы, утратили свою эффективность в борьбе с ацинетобактерными инфекциями, а новые антибиотики остаются малодоступными для пациентов. В связи с чем единственной мерой борьбы с антибиотикорезистентностью карбапенем-устойчивых *A. baumannii* является оценка активности комбинированной терапии *in vitro* и *in vivo*, что представляет особый интерес для отечественных и зарубежных исследователей.

Ключевые слова: карбапенемоустойчивые *A. baumannii*; комбинированная терапия; множественная устойчивость к антибактериальным препаратам

Для цитирования: Гончарова А. Р., Гостев В. В., Гончаров Н. Е., Калиногорская О. С., Гладышев Н. С. Возможности антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми *Acinetobacter baumannii*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (7–8): 53–66. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-53-66>. EDN: XAXTDX.

Antibacterial Therapy Options for Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

ALINA R. GONCHAROVA^{1,2,3}, *VLADIMIR V. GOSTEV^{1,2},
NIKITA E. GONCHAROV^{2,3}, OLGA S. KALINOGORSKAYA², NIKITA S. GLADYSHEV⁴

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

Abstract

The review presents current treatment regimens for infections associated with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, which are leading nosocomial pathogens exhibiting multidrug resistance to available antibacterial drugs. To date, widely used beta-lactam antibiotics, including carbapenems, have lost their effectiveness in combating acinetobacter infections, while new antibiotics remain poorly available to patients. Therefore, the only measure to combat the antibiotic resistance of carbapenem-resistant *A. baumannii* is to evaluate the efficiency of combination therapy *in vitro* and *in vivo*, which is of particular interest to Russian and foreign researchers.

Keywords: carbapenem-resistant *A. baumannii*; combination therapy; multidrug resistance

For citation: Goncharova A. R., Gostev V. V., Goncharov N. E., Kalinogorskaya O. S., Gladyshev N. S. Antibacterial therapy options for infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 53–66. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-53-66>. EDN: XAXTDX.

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: guestvv11@gmail.com



EDN: XAXTDX

*Correspondence to:
E-mail: guestvv11@gmail.com



Введение

Спектр возбудителей госпитальных инфекций за последние годы отметился тенденцией к повышенному распространению грамотрицательных возбудителей, проявляющих множественную лекарственную устойчивость. Бактерии рода *Acinetobacter*, в частности *Acinetobacter baumannii*, занимают лидирующие позиции в ряду патогенов, являющихся этиологическим фактором инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [1–3]. Вопрос о природных резервуарах *A. baumannii* остаётся не решённым. В недавнем исследовании коллектива авторов из Германии и Польши, выбравших белых аистов в качестве модельного объекта, были получены интересные данные о динамике распространения и разнообразии *Acinetobacter* spp. в естественной среде обитания. На основе анализа пищевых цепей было продемонстрировано, что аисты колонизируются почвенными штаммами посредством пищи. На основе филогенетического анализа геномов выделенных штаммов были показаны многочисленные связи между изолятами из дикой природы и госпитальными ацинетобактерами. Кроме того, используя метод «молекулярных часов», авторы высказали предположение о широком распространении *Acinetobacter* spp. в человеческой популяции в позднем голоцене — раннем неолите, что предположительно связано с вырубкой лесов и переходом к земледелию.

Авторы отмечают, что вероятно естественная резистентность к антибиотикам, как и способность к её приобретению, обусловлены длительной коэволюцией с различными почвенными грибами [4]. С целью ранжирования угроз микроорганизмов здравоохранению Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2017 и 2024 гг. отнесла карбапенемоустойчивые *A. baumannii* (CRAB — carbapenem-resistant *A. baumannii*) к группе патогенов критически высокого уровня приоритетности в области создания новых антибиотиков [5]. Клиническое значение возбудителя обусловлено проявлением множественной лекарственной устойчивости, что значительно ограничивает выбор эффективной антимикробной терапии. Чаще всего ацинетобактерным инфекциям подвержены иммунокомпрометированные пациенты, длительно пребывающие в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Преимущественной клинической манифестацией являются вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) и другие инфекции нижних дыхательных путей, характеризующиеся тяжёлым течением.

Ацинетобактеры природно устойчивы к большому количеству антимикробных препаратов, в числе которых ампициллин, амоксициллин, амоксициллин-клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон, азтреонам, эртапенем, триметоприм и фос-

фомицин [6]. Согласно рекомендациям EUCAST для лечения ацинетобактерных инфекций можно применять карбапенемы, фторхинолоны, колистин, ко-тримоксазол, аминогликозиды (гентамицин, амикацин и тобрамицин — для системных инфекций только в комбинации с другими антибиотиками). Для обоснования применения цефидерокола, тетрациклинов (тигекцилина, миноциклина и эрававциклина), а также нетилмицина, по мнению EUCAST, данных недостаточно.

Применение в клинической практике карбапенемов, ранее считавшихся препаратами резерва, зачастую не приносит ожидаемого результата, поскольку с каждым годом в популяции ацинетобактеров растёт процент карбапенемоустойчивых *A. baumannii*. На сегодняшний день схемы эмпирической и этиотропной антибиотикотерапии практически всегда включают комбинации препаратов разных классов [7–10]. В настоящее время описано порядка 15–20 комбинаций антибиотиков, которые возможно использовать в лечении CRAB-ассоциированных инфекций, а также 3 новых антимикробных препарата, разрешённых для использования в последние несколько лет (табл. 1). Параллельно с этим разрабатываются новые соединения, активные в отношении CRAB [11–13]. Настоящий обзор посвящён анализу эффективных и безопасных схем лечения инфекций, ассоциированных с экстремально- и панрезистентными *A. baumannii*.

Сульбактам

Сульбактам — ингибитор бета-лактамаз класса А по классификации Ambler, с конца 80-х гг. использующийся для лечения большого количества бактериальных инфекций. Несмотря на то, что в клинике он применяется в роли ингибитора ферментов, гидролизующих бета-лактамы антибиотиков, он проявляет антибактериальную активность в отношении *A. baumannii*, и это свойство играет ключевую роль в лечении CRAB-ассоциированных инфекций [13]. Механизм действия сульбактама на ацинетобактеры связан с ингибированием пенициллин-связывающих белков 1 и 3 типов (PBP1 и PBP3), что необратимо ведёт к нарушению синтеза бактериальной клеточной стенки и, как следствие, к гибели клетки [14]. Долгое время сульбактам был доступен исключительно в комбинации с бета-лактамами (ампициллином, цефоперазоном и цефепимом), однако в исследованиях *in vitro* было показано, что в отношении CRAB наличие в составе комбинации ампициллина не приводило к повышению её активности. Более того, было подтверждено, что минимальная подавляющая концентрация (МПК) «чистого» сульбактама, по сравнению с комбинацией ампициллин-сульбак-

Таблица 1. Антибактериальные препараты, применяемые для терапии CRAB-инфекций
Table 1. Antibacterial drugs used for the treatment of CRAB infections

Природная устойчивость	«Старые» АБП и комбинации	«Новые» АБП и комбинации	Экспериментальные АБП
Ампициллин	Сульбактам–колистин	Сульбактам/дурлобактам– цефтазидим/авибактам	Апрамицин
Амоксициллин	Сульбактам–фосфомицин	Сульбактам/дурлобактам–амикацин	MRX-8
Амоксициллин/ клавуланат	Сульбактам–авибактам	Сульбактам/дурлобактам–цефепим	Зифаноциклин
Цефотаксим	Цефоперазон–сульбактам 1:1	Сульбактам/дурлобактам–миноциклин	Зосурабальпин
Цефтриаксон	Миноциклин–рифампицин	Сульбактам/дурлобактам–рифампицин	
Азтреонам	Миноциклин–имипенем	Сульбактам/дурлобактам–меропенем	
Эртапенем	Миноциклин–сульбактам	Цефидерокол–тигециклин	
Триметоприм	Миноциклин–колистин	Цефидерокол–фосфомицин	
Фосфомицин	Миноциклин–полимиксин В	Цефидерокол–эртапенем	
Тетрациклин	Миноциклин–сульбактам	Цефидерокол–ампициллин/сульбактам	
	Колистин–меропенем	Цефидерокол–фосфомицин	
	Колистин–ампициллин/ сульбактам–меропенем	Цефидерокол–цефтазидим/авибактам	
	Колистин–фосфомицин	Эравациклин–колистин	
	Колистин–рифампицин	Эравациклин–цефтазидим	
	Колистин–имипенем	Эравациклин–имипенем	
	Колистин–левофлоксацин	Эравациклин–полимиксин В	

там (2:1), была ниже вдвое, а наиболее эффективным *in vitro* оказалось сочетание ампициллина, цефоперазона или имипенема с сульбактамом в соотношении 1:3 [15, 16]. Официальные статистические данные о распространении устойчивых к сульбактаму ацинетобактеров, на данный момент отсутствуют, поскольку ни CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), ни EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) в своих рекомендациях не представляют критерии интерпретации, а результаты определения чувствительности выражаются в МПК, в то же время уровень устойчивости *A. baumannii* к ампициллин–сульбактаму достаточно высок и, по разным данным, колеблется от 80 до 95%. Развитие устойчивости к сульбактаму связано с несколькими молекулярными механизмами. L. Krizova и соавт. [17] в *in vitro* исследовании показали, что экспрессия бета-лактамазы TEM-1 является эффективной защитой от сульбактама, поскольку для подавления активности фермента необходимы достаточно высокие концентрации сульбактама. Показано, что для подавления активности фермента на 50% концентрация сульбактама должна составлять 900 nM, а для клавуланата и тазобактама соответственно 60 и 97 nM, рассчитано, что для ингибции одной молекулы TEM-1 необходимо 10 000 молекул сульбактама [18].

W. F. Penwell и соавт. [14] в экспериментальном исследовании на сульбактамоустойчивых мутантных изолятах показали, что мутации в RBP3 могут приводить к 32- и 64-кратному увеличению МПК антибиотика. Отдельно стоит отметить возможное влияние на повышение МПК к сульбактаму гиперэкспрессии бета-лактамазы ADC-30 и

продукции карбапенемаз класса D [19, 20]. Стандартные режимы дозирования, основанные на подборе концентраций ампициллин–сульбактама для лечения CRAB-ассоциированных инфекций, не имеют должного клинического и микробиологического ответа, что обосновывает корректировку схем лечения в сторону увеличения концентрации сульбактама, рекомендуя в качестве нагрузочного компонента «чистый» сульбактам [21]. L. Wang и соавт. [15] в своей работе *in vitro*, определив оптимальные соотношения сульбактама с другими бета-лактамами, пришли к выводу о том, что наиболее результативно сочетать сульбактам с цефоперазоном в соотношении 1:3, при этом практически все тестируемые ими изоляты были чувствительны к этой комбинации. X. Bian и соавт. [22] в исследовании сочетания колистина с сульбактамом показали, что комбинация препаратов в стандартных дозировках оказала хороший бактерицидный синергидный эффект, данные были подтверждены использованием моделирования фармакокинетики и фармакодинамики *in vitro*. S. Srisakul и соавт. [23] также показали высокий уровень активности сульбактама в комбинации с колистином *in vitro* и *in vivo* в модели перитонеальной инфекции на мышах, но также предложили альтернативное сочетание с фосфомицином, которое незначительно уступало предыдущему.

Ещё одна потенциально успешная стратегия преодоления устойчивости к сульбактаму — одномоментное его использование с другими ингибиторами бета-лактамаз, преимущественно класса диазобикклооктанов: авибактамом, зидебактамом и дурлобактамом [24]. Добавление

авибактама в соотношении 1:1, по данным С. Н. Rodriguez и соавт. [25], привело к снижению МПК сульбактама до 4 мг/л, что соответствует крайней точке чувствительности ацинетобактеров к ампициллину–сульбактаму по критериям CLSI. Высокая активность комбинации авибактама–сульбактаму была также показана в работе F. Pasteran и соавт. [26], по результатам которой МПК сульбактама в присутствии авибактама снижалась в 2 раза и более. Также в рамках этого исследования было уделено внимание синергизму сульбактама в сочетании с релебактамом, однако эта комбинация была гораздо менее эффективна на клинических изолятах.

Несмотря на потенциальный синергидный эффект, E. Dudoignon и соавт. [27] не рекомендуют применение этой комбинации в отношении CRAB, поскольку их опыт применения показал высокую частоту неблагоприятных клинических исходов. Однако стоит отметить, что в литературе данных о практике применения сочетания авибактама и сульбактама крайне мало, чтобы сделать вывод об активности *in vivo*. J. Cedano и соавт. [28] изучали активность другого не бета-лактаминового ингибитора — зидебактама, который способен связывать PBP2 и обладает синергидной активностью с цефепимом в отношении грамотрицательных патогенов. Оказалось, что зидебактама восстанавливает активность сульбактама активнее авибактама, МПК сульбактама при этом снижалась в среднем в 3–4 раза и более. Также было показано, что зидебактама повышал чувствительность к сульбактаму у ацинетобактеров, проявивших устойчивость к комбинации сульбактама и авибактама.

В мае 2023 г. FDA одобрила для лечения ацинетобактер-ассоциированных пневмоний ещё одну потенциально успешную комбинацию — сульбактама–дурлобактама [29]. Дурлобактама — не бета-лактаминный ингибитор бета-лактамаз класса диазобикарбонатов, проявляющий активность в отношении ферментов классов A, C и D по Ambler [30]. Активность этого препарата показала научная группа K. S. Kaue и соавт. [31] в рамках исследования АТТАСК в 2023 г. Авторы пришли к выводу, что у пациентов, получавших новую комбинацию, наблюдались более высокие показатели клинического излечения и микробиологической эрадикации, а также более низкая частота нефротоксичности, чем у пациентов в группе сравнения, принимающих колистин. S. Giuliano и соавт. [32] в своём замечании к этой работе заострили внимание на том, что пациенты, включённые в АТТАСК, получали фоновую терапию имипенемом–циластатином, что могло оказать синергидный эффект и потенцировать микробиологический и клинический ответ. С появлением сульбактама–дурлобактама с заявленной

активностью против CRAB, многие научные группы поставили задачу на коллекциях клинических штаммов ретроспективно оценить уровень чувствительности ацинетобактеров.

Так, H. Seifert и соавт. [33] на изолятах *A. baumannii*, полученных с 2012 по 2016 гг. показали сопоставимую с колистином активность сульбактама–дурлобактама, значения МПК₅₀ и МПК₉₀ у препаратов отличалась на 1 разведение. J. A. Karlowsky и соавт. [34] в анализе коллекции ацинетобактеров, собранных в период с 2016 по 2021 гг., выявили, что доля устойчивых ацинетобактеров не превышает 2%. Данные систематического обзора L. Principe и соавт. [35], задачей которого также было оценить распространение устойчивых к сульбактаму–дурлобактаму *A. baumannii*, были сопоставимы с предыдущим исследованием, однако авторы добавили, что среди ацинетобактеров, резистентных к колистину, процент устойчивости к исследуемой комбинации был выше и составил 3,7%.

В работе S. M. McLeod и соавт. [36] были протестированы различные комбинации с сульбактамом–дурлобактамом, в результате чего было показано, что с большинством антибиотиков абсолютного синергидного эффекта не было, лишь у трети изолятов совокупное действие цефтазидима–авибактама, имипенема, амикацина, цефепима, миноциклина, меропенема и рифампицина оказалось более продуктивным. Молекулярные механизмы резистентности к сульбактаму–дурлобактаму ещё не изучены, однако среди потенциальных детерминант выделяют наличие карбапенемазы NDM-1 и формирование мутаций в PBP3 [37]. Стоит подчеркнуть, что в отношении CRAB-ассоциированных инфекций сульбактама–дурлобактама, вероятно, наиболее предпочтительная комбинация.

Тетрациклины и их производные

Тетрациклины — бактериостатические антибиотики, действие которых направлено на подавление синтеза белка в бактериальной клетке за счёт обратимого связывания с 30S-субъединицей рибосом. Препараты этой группы активно использовались в борьбе с широким спектром бактериальных инфекций с 1950-х гг., однако позднее, в связи с появлением в арсенале у клиницистов менее токсичных бета-лактаминных антибиотиков, их применение существенно снизилось. Классификация тетрациклинов, на сегодняшний день, включает 3 поколения: I (природные) — тетрациклин, II (полусинтетические) — доксициклин и миноциклин, III (синтетические) — тигециклин, омадациклин и эравациклин. В клинической практике лечения CRAB-ассоциированных инфек-

ций, чаще всего, применяют тигециклин и миноциклин, доступные как в пероральной, так и в форме для внутривенного введения. Эравациклин, появившийся на рынке в 2018 г., показал оптимальную активность исключительно в виде внутривенной формы [38, 39].

Тигециклин

Тигециклин — первый и единственный представитель класса глицилциклинов, имеющих структурное родство с препаратами тетрациклинового ряда. На сегодняшний день тигециклин активно применяется в отношении CRAB-ассоциированных инфекций в составе комбинированной терапии. По данным *in vitro* исследований, МПК₅₀/МПК₉₀ тигециклина в отношении *A. baumannii* составляет 1–4/2–8 мг/л, соответственно. Необходимо подчеркнуть, что критерии чувствительности *A. baumannii* к тигециклину не разработаны, в связи с чем при интерпретации результатов необходимо руководствоваться рекомендациями EUCAST (When there are no breakpoints in breakpoint tables? <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments>). Прежде всего, необходимо выяснить, принадлежит ли изолят к «дикому» или микробиологически устойчивому типу, для чего необходимо сопоставить полученные данные с распределением МПК антибиотика в базе данных EUCAST.

Механизмы формирования резистентности к препарату разнообразны и до конца не изучены, однако С. Sun и соавт. [40] среди наиболее значимых выделяют гиперэкспрессию эффлюксных помп семейств RND и MFS и продукцию фермента TetX, инактивирующих тигециклин. Монотерапия CRAB-ассоциированных инфекций часто связана с более высокой смертностью, в особенности при использовании в лечении ВАП и бактериемии [41, 42]. Это может быть связано с тем, что в отношении тигециклина у ацинетобактеров формируется гетерорезистентность, что нашло подтверждение в работе J. Jo и соавт. [43], вследствие чего в условиях работы рутинной микробиологической лаборатории возможна некорректная интерпретация чувствительности к антибиотикам. Также нередко сообщалось о недостаточной эффективности стандартных доз антибиотика, в связи с чем R. K. Shields и соавт. [13], руководствуясь результатами изучения фармакокинетики и фармакодинамики тигециклина G. De Pascale и соавт. [44] и J. Xie и соавт. [45], рекомендовали использование в составе комбинированной терапии высоких доз тигециклина. По данным авторов, такие режимы терапии были чаще ассоциированы с высоким уровнем клинического излечения, а наиболее успешными сочетаниями были двойные и тройные комбинации с колистином и сульбактамом [46–48].

Миноциклин

В 2015 г. в США была зарегистрирована новая форма миноциклина для внутривенного введения, но, согласно данным государственного реестра лекарственных средств, в России миноциклин зарегистрирован пока только в форме для перорального применения [49]. Устойчивость к препарату чаще всего связана с эффлюксными помпами Tet (B), обеспечивающими активное выведение из клетки, и продукцией фермента TetX, инактивирующего миноциклин [50, 51]. Данные о резистентности к миноциклину в России практически отсутствуют. По данным M. D. Zilberberg и соавт. [52], в США среди клинических изолятов, выделенных от пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и кровотока, уровень устойчивости к препарату снизился почти вдвое в связи с выводом в 2005 г. инъекционной формы препарата с рынка. M. Tarnberg и соавт. [53] суммируя данные масштабного исследования T.E.S.T. (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) 2010–2014 гг., обозначили, что уровень устойчивости к миноциклину был гораздо ниже, нежели у других тестируемых препаратов. В исследовании SENTRY 2007–2011 гг. уровень чувствительности к миноциклину в отношении изолятов *A. baumannii* был в 1,5 раза выше, чем к доксициклину и более чем в два раза выше, чем к тетрациклину [51].

R. K. Flamm и соавт. [54], анализируя данные SENTRY 2014–2018 гг., также показали высокий уровень активности в отношении *A. baumannii* к миноциклину, среди общего числа изолятов чувствительность сохранялась у 85,7%, среди мультирезистентных — у 71,2%, что значительно превосходило уровень чувствительности ацинетобактеров к тетрациклину. Чаще всего миноциклин применяется в комбинациях с другими антибактериальными препаратами (АБП), нежели чем в монотерапии, хотя в ряде исследований показано, что уровень микробиологической эрадикации и доля благоприятных клинических исходов в группе монотерапии выше. P. C. Fragkou и соавт. [55], в опубликованном в 2019 г. систематическом обзоре показали, что доля успешных исходов среди пациентов с нозокомиальными инфекциями, вызванными *A. baumannii*, примерно в 1,2 раза выше в группе монотерапии, чем у пациентов, получавших комбинированное лечение. В ряде исследований сообщается о синергидном эффекте миноциклина в сочетании с другими АБП, такими как рифампицин, имипенем, сульбактам и колистин, в экспериментах *in vitro* [56–59]. Миноциклин в комбинации с полимиксином В также показывает хорошую синергидную активность, D. R. Bowers и соавт., X. Qu и соавт. [60, 61] связывают это с тем, что полимиксин В оказывает деструктивное влияние на функциональность эффлюксных помп, что в значи-

тельной степени снижает МПК миноциклина. Данные экспериментального исследования на фармакодинамической модели *in vitro* показывают, что высокие дозы миноциклина могут быть более эффективными, чем стандартные дозы миноциклина для лечения CRAB-инфекций, особенно в сочетании с высокими дозами ампициллина-сульбактама и полимиксина В [62].

Однако для практической рекомендации применения высокодозной терапии миноциклином необходимо провести оценку безопасности такого режима дозирования. В условиях недостаточности крупных клинических исследований сложно сделать вывод о сопоставимости относительно невысокого уровня распространения устойчивых к миноциклину *A. baumannii* и успешностью клинических исходов, большинство наблюдательных исследований содержат лимитированные данные о динамическом наблюдении за развитием клинических проявлений у пациентов, равно как и отсутствуют сопоставимые контролируемые группы сравнения монотерапии и применения в составе комбинаций. Стоит подчеркнуть, что на данный момент миноциклин не включён в отечественные клинические рекомендации в качестве препарата выбора, однако был предложен IDSA (Infectious Diseases Society of America) как доступная альтернатива карбапенемам и полимиксинам. Р. D. Tamma и соавт. [10] считают эквивалентным применение высоких доз миноциклина или тигециклина в составе комбинированных схем терапии CRAB-ассоциированных инфекций.

Эравациклин

Эравациклин представляет собой галогенированное производное тетрациклина (фторциклин), такая химическая модификация помогает преодолевать специфичные для этой группы препаратов механизмы приобретённой устойчивости [63]. В 2018 г. после завершения III фазы двух клинических исследований IGNITE1 и IGNITE4 эравациклин был одобрен FDA для лечения осложнённых интраабдоминальных инфекций у взрослых [63–66]. По данным ряда исследований, эравациклин демонстрирует более низкие значения МПК, чем миноциклин и тигециклин в отношении ацинетобактеров, относящихся к различным генетическим линиям [67, 68]. В двойных слепых многоцентровых клинических исследованиях было доказано, что эравациклин не уступает по клинической эффективности эртапенему и меропенему, а развитие нежелательных побочных эффектов крайне маловероятно [65, 69, 70]. Исследование эффективности действия комбинации колистина и эравациклина на CRAB *in vitro* продемонстрировало синергидный эффект [71]. Также синергизм был показан в работе Y. Li и соавт. [72]

в комбинации с цефтазидимом, имипенемом и полимиксином В. В сравнительном анализе эравациклина и альтернативных схем лечения в отношении CRAB-ассоциированных пневмоний, C. J. Scott и соавт. [73] получили противоречивые данные о преимуществах эравациклина, которые выражались в более низком уровне клинического излечения и высокой вероятности развития бактериемии. Необходимо отметить, что количество исследований, включающих группы сравнения монотерапии эравациклином без фоновой терапии карбапенемами, полимиксинами и другими АБП, крайне ограничены, прогнозировать потенциальный успех терапии CRAB-ассоциированных инфекций представляется возможным, опираясь исключительно на данные исследований *in vitro*.

Полимиксины

Полимиксины — бактерицидные антибиотики группы циклических полипептидов, которые были внедрены в клиническую практику в конце 1950-х гг. прошлого века. С середины 1980-х гг. их применение стало снижаться и к 2000-х гг. достигло минимума в связи с выраженной нефротоксичностью и доступностью антибиотиков с более высоким профилем безопасности. Однако с появлением и быстрым распространением экстремально- и панустойчивых грамотрицательных патогенов, полимиксины были реабилитированы и вновь включены в схемы терапии тяжёлых нозокомиальных инфекций и на данный момент являются «антибиотиками последней линии». В России, по данным Государственного реестра лекарственных средств, доступны два препарата этой группы — колистин (полимиксин Е) и полимиксин В, которые из других известных полимиксинов (А-Е, М, Р, S, Т) наименее токсичны *in vivo* [74, 75]. Химическая структура препаратов схожа, принципиальным различием является лишь одна аминокислота, расположенная в шестом положении декапептида, у колистина — это лейцин, у полимиксина В — фенилаланин. Эффективность и безопасность полимиксина В сопоставима с колистином, однако в ряде исследований сообщалось о менее выраженной нефротоксичности, что является важным свойством при выборе препарата для коморбидных пациентов [76]. Основным механизмом действия полимиксинов является взаимодействие с липидом А — главным компонентом липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий, вследствие чего происходит нарушение целостности наружной и внутренней мембран и гибель клетки [77].

Развитие устойчивости к препаратам этой группы, чаще всего, связано с химической модификацией липополисахарида клеточной стенки в результате присоединения фосфоэтаноламина

(pEtN) или 4-амино-4-деокси-L-арабинозы, которые способствуют приобретению липидом А слабopоложительного заряда и снижению его афинности к колистину [23, 78]. Также у *A. baumannii* описан механизм экзогенного присоединения pEtN, опосредованный плазмидными генами семейства mcr (mobilized colistin resistance) — mcr-4,3, что может послужить серьёзным фактором распространения колистиноустойчивых ацинетобактеров [79].

По данным интернет-ресурса AMR.map, в 2022 г. доля колистиноустойчивых (COL-R) *A. baumannii* в России составляла порядка 0,3%, что не согласуется с данными других многоцентровых исследований [80]. Диапазон варьирования COL-R *A. baumannii* в мире, согласно исследованию ATLAS, составляет 0,5-55,8% (ATLAS Surveillance Program. Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance, <https://www.atlas-surveillance.com>; 2021). Несмотря на тенденцию к распространению резистентных изолятов, колистин является доступной альтернативой карбапенемам в отношении ацинетобактерных инфекций (табл. 2).

Важно упомянуть, что реальный уровень распространённости COL-R *A. baumannii* в России не определён, поскольку в большинстве рутинных микробиологических лабораторий чувствительность к полимиксинам не определяется ввиду необходимости применения трудоёмкого метода серийных микроразведений или использования дорогостоящих коммерческих тест-систем. Применение привычного скринингового метода диффузионной диффузии было ограничено Международ-

ными консенсусными рекомендациями по оптимальному использованию полимиксинов, разработанными совместно с CLSI и EUCAST, из-за высокого уровня ошибок в сравнении с методом серийных разведений в бульоне. Также эти рекомендации регламентируют выбор конкретного полимиксина в соответствии с формой инфекции. Авторы призывают отдать предпочтение полимиксину В в случае инвазивных инфекций в связи с более быстрым достижением эффективной концентрации антибиотика в плазме крови при внутривенном введении, поскольку он поступает в организм человека в виде активной формы, а не пролекарства как колистин.

Стоит подчеркнуть, что применение полимиксина В у пациентов со сниженной функцией почек снижает вероятность полимиксин-опосредованного острого почечного повреждения. Оптимальным для лечения инфекций мочевыводящих путей В. Т. Tsuji и соавт. [81] считают колистин, обосновывая это почечным клиренсом пролекарства — колестиметата натрия, которое превращается в «активный» колистин в мочевыводящих путях. В случае развития инфекций нижних дыхательных путей рекомендуется в дополнение к внутривенной форме полимиксинов использовать аэрозоли, такой вариант комбинированной терапии, по данным авторов, существенно повышает выживаемость даже у тяжёлых коморбидных пациентов.

Однако зачастую выбор между колистином и полимиксином В обусловлен наличием того или иного препарата в стационаре, исходя из чего под-

Таблица 2. Наиболее клинически значимые комбинации для терапии CRAB-инфекций
Table 2. The most clinically significant combinations for the treatment of CRAB infections

Комбинация	Методы	Результаты	Подтверждено данными	Источник
Колистин+ сульбактам	Метод шахматной доски, динамика отмирания бактериальных клеток, ФК/ФД модель, модель инфекции на мышцах	Синергизм, значительное увеличение скорости отмирания бактериальных клеток, высокий уровень выживаемости в сравнении с группами монотерапии	МА	J. Liu и соавт. [21, 22]
Колистин+ фосфомицин	Метод шахматной доски, динамика отмирания бактериальных клеток, модель инфекции на мышцах	Синергизм, увеличение скорости отмирания бактериальных клеток, снижение бактериальной нагрузки в лёгких	КС	N. S. Ku и соавт. [59]
Колистин+ тигециклин	Метод шахматной доски	Синергизм	МА	H. Wu и соавт. [47]
Колистин+ миноциклин	Метод шахматной доски, динамика отмирания бактериальных клеток, модель инфекции на мышцах	Синергизм, увеличение скорости отмирания бактериальных клеток	КС	N. S. Ku и соавт. [59]
Сульбактам+ миноциклин	Метод шахматной доски, динамика отмирания бактериальных клеток	Синергизм, значительное увеличение скорости отмирания бактериальных клеток	КС	S. Chandran и соавт. [56]

Примечание. МА — метаанализ; КС — клинический случай.

Note. MA — meta-analysis; KC — clinical case.

бирается режим дозирования. В России колистин зарегистрирован в форме колестиметата натрия для внутривенных инфузий и ингаляций, полимиксин В — исключительно в инъекционной форме. В ряде случаев применение монотерапии полимиксинами в стандартных дозировках не приносит желаемых результатов. Существует несколько способов повышения их активности: увеличение нагрузочной дозы, высокая поддерживающая доза и комбинированная терапия с другими антибиотиками [81].

Механизм синергидного действия с препаратами других классов зачастую связывают с дестабилизирующим действием на внешнюю мембрану, что упрощает проникновение крупных гидрофобных молекул в клетку. Стоит подчеркнуть, что синергидный эффект препаратов *in vitro* не всегда оправдывается успешностью применения в клинике, что подтверждается исследованиями в отношении часто используемой комбинации колистина и меропенема [77].

Так, М. Paul с соавт. [9] не выявили статистически значимой разницы между применением монотерапии колистином и в комбинации с меропенемом, что получило подтверждение в итогах крупного исследования OVERCOME (Colistin Monotherapy versus Combination Therapy), где К. S. Kaye и соавт. [82] обосновали, что применение колистина в комбинации с меропенемом для лечения инфекций кровотока и ВАП не повлияло на клинические и микробиологические исходы. S. Srisakul с соавт. [23] и W. Wei с соавт. [83] предложили один из вариантов преодоления устойчивости к колистину — комбинация с сульбактамом, активность которой подтверждена *in vitro* и *in vivo* в модели перитонеальной инфекции на мышах.

Небольшое клиническое исследование Z. A. Qureshi и соавт. [84] показало хорошую активность тройной комбинации колистина, ампициллина–сульбактама и меропенема, однако клинические данные по применению этой схемы лимитированы для рекомендации использования в лечении CRAB-инфекций. Помимо комбинации с сульбактамом в работе W. Wei с соавт. [83] были оценены комбинации колистина с фосфомицином, рифампицином, имипенемом и левофлоксацином. Использование колистина с фосфомицином, по данным N. S. Ku и соавт. [59] показало бактерицидный синергидный эффект и значительное снижение бактериальной нагрузки в лёгких в сравнении с монотерапией колистином. Так, наиболее активным *in vitro* оказалось сочетание колистина с рифампицином, однако в литературе недостаточно данных для сопоставления с клиническими исходами *in vivo*, но в исследовании J. Zhang и соавт. [85] и H. J. Park и соавт. [86], где суммированы данные *in vitro* исследований, была обоснована возможность применения комбина-

ции в лечении инфекций кровотока, кожи и мягких тканей. Необходимо отметить, что применение колистина ограничено развитием побочных явлений, самым частым из которых является выраженная нефротоксичность. J. Liu и соавт. [21] в сравнительном анализе эффективности и безопасности комбинированной терапии схем, включающих колистин показали, что в сочетании с высокими дозами сульбактама и карбапенемами он продемонстрировал значительно меньшую нефротоксичность, чем с левофлоксацином и тигециклином.

Цефидерокол

В 2019 г. FDA зарегистрировала принципиально новый антибактериальный препарат, рекомендованный для лечения инфекций, ассоциированных с множественноустойчивыми бактериями, цефидерокол представляет собой конъюгат сидерофора и цефалоспорины, сходного по структуре с цефтазидимом и цефепимом. Уникальность цефидерокола связана со своеобразным механизмом его транспорта в бактериальную клетку. В организме человека сидерофор, входящий в состав конъюгата, связывается с молекулой железа, этот комплекс распознаётся TonB-зависимыми рецепторами бактерий и транспортируется в периплазматическое пространство, где цефалоспориновый компонент проявляет свою активность связываясь с пенициллин-связывающим белком 3 типа, таким образом, ингибируя синтез клеточной стенки. Важно отметить, что цефалоспорин, входящий в состав цефидерокола, устойчив к гидролизу большинством распространённых бета-лактамаз [87, 88]. В многочисленных наблюдательных исследованиях было показано, что нежелательные явления при терапии цефидероколом развиваются значительно реже, чем при выборе схем на основе полимиксинов и тетрациклинов. Данных о распространении резистентных к цефидероколу ацинетобактеров немного, при этом результаты исследований разнятся, и диапазон варьирования достаточно большой — от 1,5 до 50% [68, 89].

Такое различие может быть обусловлено трудностями в определении чувствительности к антибиотикам. На сегодняшний день существуют две противоположные точки зрения в отношении методов для скрининговых исследований, EUCAST предлагает рутинное использование диско-диффузионного метода (ДДМ), CLSI же напротив считает его малоинформативным и рекомендует верифицировать результаты ДДМ определением минимальной подавляющей концентрации.

Однако применение метода серийных разведений для определения чувствительности к цефидероколу ограничено высокой стоимостью и сложностью протокола подготовки питательной

среды, которая заключается в удалении ионов железа, а также малодоступностью субстанции антибиотика. Механизмы устойчивости к цефидероколу на данный момент до конца не изучены. Так, возможные молекулярные механизмы связаны с делециями и мутациями в генах TonB-зависимых рецепторов PirA и PiuA, мутациями двухкомпонентной системы BaeS (D89V) и BaeR (S104N), а также мутациями в PBP3 [87, 90, 91].

В исследовании SIDERO-WT, охватывающем изоляты *A. baumannii* из Северной Америки и Европы, было показано, что в отношении CRAB цефидерокол активен в 94,2%, что является многообещающим показателем [92]. Однако работы по изучению активности *in vitro*, в которых демонстрируется высокая эффективность против CRAB, не всегда находят подтверждение в клинической практике. Так, результаты многоцентрового исследования CREDIBLE-CR, в котором было проведено сравнение цефидерокола и лучшей доступной терапии для лечения тяжёлых нозокомиальных инфекций, показали, что клиническая и микробиологическая эффективность цефидерокола была сопоставима с группой сравнения, а смертность среди пациентов с CRAB-ассоциированными инфекциями оказалась практически вдвое выше.

Подобные расхождения в исходах авторы связывают с тем, что на момент включения в исследование пациенты в группе цефидерокола имели проявления сепсиса и септического шока [93]. Результаты третьей фазы клинических испытаний антибиотика в отношении пациентов с CRAB-ассоциированной внутрибольничной пневмонией суммированы в исследовании APEKS-NP. Так, R. G. Wunderink и соавт. [94] в сопоставлении клинических и микробиологических исходов не выявили статистически значимой разницы использования цефидерокола и высокодозной пролонгированной инфузии меропенема. M. Falcone и соавт. [95] в 2022 г. опубликовали результаты масштабного исследования по сравнению схем на основе колистина и цефидерокола для терапии инфекций кровотока, ВАП и других тяжёлых госпитальных инфекций. Было показано, что тридцатидневная смертность была практически вдвое ниже в группе пациентов с ВАП, получавших схемы на основе цефидерокола (монотерапия, комбинации с тигециклином, фосфомицином, эртапенемом и ампициллином–сульбактамом), чем среди пациентов в группе колистина.

Авторы заостряют внимание на том, что гипотеза предпочтительного использования цефидерокола в комбинации с другими препаратами нашла своё подтверждение в рамках их работы, поскольку применение антибиотика в монотерапии повлекло высокий процент микробиологических неудач, в том числе, развития резистентности в процессе лечения. A. Russo и соавт. [96] в рамках одноцент-

рового наблюдательного исследования также сравнивали применения схем на основе колистина и цефидерокола, где выделили комбинацию цефидерокола с фосфомицином, которая оказалась высокоэффективна в отношении пациентов с ВАП, сопровождающейся бактериемией.

В то же время L. Onorato и соавт. [97] в метаанализе, посвящённом сравнению цефидерокола в режиме монотерапии и терапии в различных комбинациях показали, что применение его в сочетании с другими препаратами не давало микробиологических и клинических преимуществ, а более низкий уровень смертности наблюдался в группе монотерапии. Негативный опыт применения монотерапии цефидероколом был описан в работе S. M. Smoke и соавт. [90], где были выявлены рецидивирующие формы инфекций после первичного клинического улучшения более чем у половины пациентов с инвазивными CRAB-инфекциями, а частота микробиологических неудач составила 88%. C. M. Gill и соавт. [98] были предложены комбинации цефидерокола с цефтазидимом–авибактамом и ампициллином–сульбактамом, которые *in vitro* и *in vivo* на модели инфекции бедра у мышей показали синергидный эффект в отношении CRAB, в том числе, нечувствительных *in vitro* к цефидероколу. В связи с тем, что цефидерокол — принципиально новый препарат, и число крупных клинических и микробиологических исследований ограничено, сформировать определённую рекомендацию по схеме дозирования и комбинирования препарата пока затруднительно, но уже сейчас возможность его применения в терапии пациентов с тяжёлыми госпитальными инфекциями весьма многообещающе.

Препараты, находящиеся на I–II фазах клинических испытаний

Апрамицин. Апрамицин (EBL-1003) — известный аминогликозидный антибиотик, ранее применявшийся исключительно в ветеринарии [99]. Апрамицин не подвержен инактивации широко распространёнными аминогликозид-модифицирующими ферментами, резистентность к нему развивается при продукции бактерией лишь одного белка — AAC(3)-IV, который крайне редко встречается у *A. baumannii* [100]. В ряде источников сообщается, что апрамицин, в сравнении с другими аминогликозидами, имеет более высокий профиль безопасности, что является преимуществом при использовании препаратов этого класса. В исследовании M. Juhas и соавт. [101] не было выявлено устойчивых к апрамицину ацинетобактеров в соответствии с предложенным значением эпидемиологической точки отсечения, равным 16 мг/л, МПК₅₀/МПК₉₀ при этом составляла 4/8 мг/л, в то время как МПК₅₀/МПК₉₀ аминогли-

козидов сравнения гентамицина и амикацина была в 4–8 раз выше. I. Galani и соавт. [102] *in vitro* изучали динамику отмирания экстремально- и пан-устойчивых изолятов *A. baumannii*, выделенных из крови, и показали, что апрамицин обладает бактерицидной активностью против трети клинических ацинетобактеров при использовании дозы, в 2 раза превышающей МПК, в течение первых 24 ч после применения. Также ими была продемонстрирована превосходная синергидная активность апрамицина в сочетании с колистином, сульбактамом и меропенемом, бактерицидная активность комбинаций составила 100% в течение 3–24 ч. Учитывая уникальность антибактериального действия и редкие случаи развития нежелательных явлений, апрамицин является крайне перспективным препаратом в борьбе с CRAB.

MRX-8. В 2022 г. из исследования L. R. Duncan и соавт. [103] стало известно о начале первой фазы клинических испытаний полимиксина нового поколения — MRX-8, который в результате тестирования *in vitro* показал сопоставимую с полимиксином В активность в отношении основных грамотрицательных патогенов, МПК₅₀/МПК₉₀ MRX-8 в отношении CRAB составила 0,5/1 мг/л, однако для колистинорезистентных изолятов МПК₅₀ оказалась 16 мг/л. Из очевидных преимуществ нового препарата — сниженная токсичность *in vivo*, которая достигнута благодаря стратегии его разработки «soft drug design», или «мягкие лекарства» — новый подход в производстве терапевтических препаратов, которые после оказания терапевтического эффекта подвергаются предсказуемому метаболизму до неактивных метаболитов [104]. MRX-8 также был предметом изучения S. Wu и соавт. [105], которые в сравнительном анализе нового полимиксина и доступных аналогов показали равные значения МПК₅₀ и МПК₉₀, что говорит о возможной взаимозаменяемости препаратов, однако в группе колистиноустойчивых ацинетобактеров не отмечалось различий в значениях МПК. В 2024 г. X. Qu и соавт. [106] в эксперименте моделирования повреждения почек у крыс показали минимальную нефротоксичность в сопоставимой с полимиксином В дозе и продолжительности введения, что в значительной мере может расширить круг пациентов для применения этого класса препаратов.

Зифаноциклин (Zifanocycline). Зифаноциклин (KBP-7072) — полусинтетический аминотетрациклиновый антибактериальный препарат, обладающий широким спектром антибактериальной активности, включая CRAB [107]. Его преимущество состоит в способности преодолевать основные механизмы устойчивости ацинетобактеров к тетрациклинам — повышению эффективности и защите рибосом. R. Nan и соавт. [108] и M. D. Huband и соавт. [109] в тестировании зифа-

ноциклина на клинических изолятах, в том числе, устойчивых к колистину, показали его абсолютное превосходство *in vitro* над доступными на рынке тетрациклинами — тетрациклином, миноциклином, доксициклином, а также тигециклином, МПК₅₀/МПК₉₀ зифаноциклина составила 0,25/1 мг/л в диапазоне от £ 0,015 до 4 мг/л, что оказалось ниже МПК препаратов сравнения в среднем в 2–4 раза, что говорит о его потенциальном применении для терапии CRAB-ассоциированных инфекций.

Зосурабальпин (Zosurabalin). Зосурабальпин (RG6006) — экспериментальный антибактериальный препарат класса макроциклических пептидов, который направлен на ингибирование комплекса LptB2FGC у *A. baumannii*, принимающего участие в транспорте липополисахарида от цитоплазматической мембраны к внешней мембране [110]. Количество опубликованных работ, демонстрирующих активность и эффективность препарата ограничено. S. Hawser и соавт. [111] определили, что в отношении множественноустойчивых ацинетобактеров МПК₅₀/МПК₉₀ составила 0,25–0,5 мг/л, максимальная МПК 1 мг/л. В работе C. Zampaloni и соавт. [110] МПК зосурабальпина в отношении CRAB в среднем составляла 0,25 мг/л, диапазон варьирования 0,12–1 мг/л. Также авторы на различных моделях инфекций, включая сепсис, инфекции бедра и лёгких у мышей показали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности зосурабальпина. Разрабатываемый препарат в настоящее время находится на первой фазе клинических испытаний, и, в случае одобрения, станет первым антибиотиком нового класса за более чем 50 лет непрерывного поиска активных соединений.

Заключение

Подводя итог данного обзора, стоит отметить, что поиск эффективных и безопасных вариантов терапии инфекций, ассоциированных с множественноустойчивыми *A. baumannii* является крайне приоритетной задачей как для клиницистов, так и микробиологов в связи со способностью этих бактерий молниеносно приобретать устойчивость к широкому спектру антибактериальных препаратов. На данный момент не существует чётко сформулированных схем лечения, обладающих абсолютным бактерицидным эффектом, сопровождающимся должным уровнем безопасности для пациента. Разработка и внедрение в практику новых антибиотиков вкупе с постоянным микробиологическим мониторингом — единственная потенциально эффективная стратегия борьбы при лечении инфекций, связанных с полирезистентными нозокомиальными патогенами.

Литература/References

1. Antimicrobial Resistance, Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399 (10325): 629–655. doi: 10.1136/ebnurs-2022-103540. Online ahead of print.
2. Collaborators, G.B.D.A.R., Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022; 400 (10369): 2221–2248. doi: 10.1016/S0140-6736 (22)02185-7.
3. Mea H.J., Yong P.V.C., Wong E.H. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation. *Microbiol Res*. 2021; 247: 126722. doi: 10.1016/j.micres.2021.126722.
4. Wilharm G., Skiebe E., Lopinska A. et al. On the ecology of *Acinetobacter baumannii* — jet stream rider and opportunist by nature. *bioRxiv*. 2024; 2024.01.15.572815.
5. Mancuso G., Midiri A., Gerace E., Biondo C. Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens. *Pathogens*, 2021. 10 (10): 1310. doi: 10.3390/pathogens10101310.
6. EUCAST. Expected Resistant Phenotypes. 2023; Available from: https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes.
7. Butler M.S., Gigante V., Sati H. et al. Analysis of the clinical pipeline of treatments for drug-resistant bacterial infections: despite progress, more action is needed. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022. 66 (3): e0199121. doi: 10.1128/AAC.01991-21. Epub 2022 Jan 10.
8. Jung S.Y., Lee S.H., Lee S.Y. et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care* 2017; 21 (1): 319. doi: 10.1186/s13054-017-1916-6.
9. Paul M., Carrara E., Retamar P. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28 (4): 521–547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025. Epub 2021 Dec 16.
10. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A. et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2023; ciad4228. doi: 10.1093/cid/ciad428.
11. Kanj S.S., Bassetti M., Kiratisin P. et al. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2022; 60 (3): 106633. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106633.
12. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (Suppl 7): S565–S575. doi: 10.1093/cid/ciz830.
13. Shields R.K., Paterson D.L., Tamma P.D. Navigating available treatment options for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex infections. *Clin Infect Dis*. 2023; 76 (Suppl 2): S179–S193. doi: 10.1093/cid/ciad094.
14. Penwell W.E., Shapiro A.B., Giacobbe R.A. et al. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59 (3): 1680–9. doi: 10.1128/AAC.04808-14.
15. Wang L., Chen Y., Han R., Huang Z., Zhang X., Hu F., Yang F. Sulbactam enhances in vitro activity of beta-lactam antibiotics against *Acinetobacter baumannii*. *Infect Drug Resist*. 2021. 14: p. 3971–3977. doi: 10.2147/IDR.S332160.
16. Chen H., Liu Q., Chen Z., Li C. Efficacy of sulbactam for the treatment of *Acinetobacter baumannii* complex infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother*. 2017; 23 (5): 278–285. doi: 10.1016/j.jiac.2017.01.005.
17. Krizova L., Poirel L., Nordmann P., Nemec A. TEM-1 beta-lactamase as a source of resistance to sulbactam in clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68 (12): 2786–91. doi: 10.1093/jac/dkt275.
18. Drawz S.M., Bonomo R.A. Three Decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin. Microbiol. Rev*. 2010; 23 (1): 160–201. doi: 10.1128/CMR.00037-09.
19. Kuo S.C., Lee Y.-T., Lauderdale T.-L., et al. Contribution of *Acinetobacter*-derived cephalosporinase-30 to sulbactam resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol*. 2015; 6: 231. doi: 10.3389/fmicb.2015.00231.
20. Yang Y., Xu Q., Li T., et al. OXA-23 is a prevalent mechanism contributing to sulbactam resistance in diverse *Acinetobacter baumannii* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (1). e01676–18. doi: 10.1128/AAC.01676-18.
21. Liu J., Shu Y., Zhu F., Feng B., Zhang Z., Liu L., Wang G. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021; 24: 136–147. doi: 10.1016/j.jgar.2020.08.021.
22. Bian X., Liu X., Feng M. et al. Enhanced bacterial killing with colistin/sulbactam combination against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 2021; 57 (2): 106271. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106271.
23. Srisakul S., Wannigama D.L., Higgins P.G. et al. Overcoming addition of phosphoethanolamine to lipid A mediated colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates with colistin-sulbactam combination therapy. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 11390. doi: 10.1038/s41598-022-15386-1.
24. Yahav D., Giske C., Gramatniece A., Abodakpi H., Tam V.H., Leibovici L. New beta-Lactam-beta-Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2020; 34 (1): e00115. doi: 10.1128/CMR.00115-20.
25. Rodriguez C.H., Brune A., Nastro M., Vay C., Famiglietti A. In vitro synergistic activity of the sulbactam/avibactam combination against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Med Microbiol*. 2020; 69 (7): 928–931. doi: 10.1099/jmm.0.001211.
26. Pasteran F., Cedano J., Baez M., et al. A new twist: the combination of sulbactam/avibactam enhances sulbactam activity against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) Isolates. *Antibiotics (Basel)*, 2021; 10 (5): 577. doi: 10.3390/antibiotics10050577.
27. Dudoignon E., Camelena F., Lafaurie M., et al. Evolution, control and success of combination therapy with Ampicillin-sulbactam/Ceftazidime-Avibactam during a Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in burn Intensive Care Unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024; 43 (7): 1453–1459. doi: 10.1007/s10096-024-04840-9.
28. Cedano J., Baez M., Pasteran F. et al. Zidebactam restores sulbactam susceptibility against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 918868. doi: 10.3389/fcimb.2022.918868.
29. McLeod S.M., Donneli J.P., Narayanan N., Mills J.P., Kaye K.S. Sulbactam-durlobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination targeting *Acinetobacter baumannii*. *Future Microbiol*. 2024; 19 (7): 563–576. doi: 10.2217/fmb-2023-0248.
30. Shapiro A.B., Moussa S.H., McLeod S.M., Durand-Reville T., Miller A. Durlobactam, a new diazabicyclooctane beta-lactamase inhibitor for the treatment of *acinetobacter* infections in combination with sulbactam. *Front Microbiol*. 2021; 12: 709974. doi: 10.3389/fmicb.2021.709974.
31. Kaye K.S., Shorr A.E., Wunderink R.G. et al. Efficacy and safety of sulbactam-durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK). *Lancet Infect Dis*. 2023; 23 (9): 1072–1084. doi: 10.1016/S1473-3099 (23)00184-6.
32. Giuliano S., Sbrana F., Tascini C. Sulbactam-durlobactam for infections caused by *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex. *Lancet Infect Dis*. 2023; 23 (8): e274. doi: 10.1016/S1473-3099 (23)00422-X.
33. Seifert H., Muller C., Stefanic D., Higgins P.G., Miller A., Kresken M. In vitro activity of sulbactam/durlobactam against global isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75 (9): 2616–621. doi: 10.1093/jac/dkaa208.
34. Karlowsky J.A., Hackel M., McLeod S.M., Miller A. In vitro activity of Sulbactam-Durlobactam against Global Isolates of *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus Complex Collected from 2016 to 2021. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66 (9): e0078122. doi: 10.1128/aac.00781-22.
35. Principe L., Bella S.D., Conti J., Perilli M., Piccirilli A., Mussini C., Decorti G. *Acinetobacter baumannii* resistance to sulbactam/durlobactam: a systematic review. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (12): 1793. doi: 10.3390/antibiotics11121793.
36. McLeod S.M., Carter N.M., Bradford P.A., Miller A.A. In vitro antibacterial activity of sulbactam-durlobactam in combination with other antimicrobial agents against *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024; 109 (3): 116344. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116344.
37. Moussa S.H., Shapiro A.H., McLeod S.M. et al. Molecular drivers of resistance to sulbactam-durlobactam in contemporary clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023; 67 (11): e0066523. doi: 10.1128/aac.00665-23.
38. Grossman T.H. Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6 (4): a025387. doi: 10.1101/cshperspect.a025387.
39. LaPlante K.L., Dhand A., Wright K., Lauterio M. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. *Ann Med*. 2022; 54 (1): 1686–1700. doi: 10.1080/07853890.2022.2085881.
40. Sun C., Yu Y., Hua X. Resistance mechanisms of tigecycline in *Acinetobacter baumannii*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1141490. doi: 10.3389/fcimb.2023.1141490.

41. Ni W, Han Y, Zhao J, Wei C, Cui J, Wang R, Liu Y. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 47 (2): 107–16. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.11.011.
42. Sodeifan F, Zangiabadian M, Arabpour E. et al. Tigecycline-containing regimens and multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Microb Drug Resist*. 2023; 29 (8): 344–359. doi: 10.1089/mdr.2022.0248.
43. Jo J, Ko K.S. Tigecycline Heteroresistance and Resistance Mechanism in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Microbiol Spectr*. 2021; 9 (2): e0101021. doi: 10.1128/Spectrum.01010-21.
44. De Pascale G, Lisi L, Ciotti G.M.P., Vallecoccia M.S. et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care*. 2020; 10 (1): 94. doi: 10.1186/s13613-020-00715-2.
45. Xie J, Roberts J.A., Alobaid A.S. et al. Population pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 (8): e00345–17. doi: 10.1128/AAC.00345-17.
46. Kengkla K, Kongpakwattana R, Saokaew S., Apisarnthanarak A., Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (1): 22–32. doi: 10.1093/jac/dkx368.
47. Wu H, Feng H, He L, Zhang H, Xu P. *In vitro* activities of tigecycline in combination with amikacin or colistin against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Appl Biochem Biotechnol*. 2021; 193 (12): 3867–3876. doi: 10.1007/s12010-021-03664-z.
48. Deng Y, Chen L, Yue M., Huang X, Yang Y, Yu H. Sulbactam combined with tigecycline improves outcomes in patients with severe multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2022; 22 (1): 795. doi: 10.1186/s12879-022-07778-5.
49. Greig S.L., Scott L.J. Intravenous minocycline: a review in *Acinetobacter* infections. *Drugs*. 2016; 76 (15): 1467–1476. doi: 10.1007/s40265-016-0636-6.
50. Asadi A., Abdi M., Kouhsari E. et al. Minocycline, focus on mechanisms of resistance, antibacterial activity, and clinical effectiveness: Back to the future. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 22: 161–174. doi: 10.1016/j.jgar.2020.01.022.
51. Castanheira M., Mendes R.E., Jones R.N. Update on *Acinetobacter* species: mechanisms of antimicrobial resistance and contemporary *in vitro* activity of minocycline and other treatment options. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: Suppl 6: S367–373. doi: 10.1093/cid/ciu706.
52. Zilberberg M.D., Kollef M.H., Shorr A.F. Secular trends in *Acinetobacter baumannii* resistance in respiratory and blood stream specimens in the United States, 2003 to 2012: A survey study. *J Hosp Med*. 2016; 11 (1): 21–26. doi: 10.1002/jhm.2477.
53. Tarnberg M., Nilsson L.E., Dowzicky M.J. Antimicrobial activity against a global collection of skin and skin structure pathogens: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.), 2010–2014. *Int J Infect Dis*. 2016; 49: 141–148. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.016. Epub 2016 Jun 22.
54. Flamm R.K., Shortridge D., Castanheira M., Sader H.S., Pfaller M.A. *In vitro* activity of minocycline against U.S. isolates of *Acinetobacter baumannii*-*Acinetobacter calcoaceticus* species complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia* complex: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2014 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (11): e01154. doi: 10.1128/AAC.01154-19.
55. Fragkou P.C., Poulakou G., Blizou A. et al. The role of minocycline in the treatment of nosocomial infections caused by multidrug, extensively drug and pandrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review of clinical evidence. *microorganisms*. 2019; 7 (6): 159. doi: 10.3390/microorganisms7060159.
56. Chandran S., Manokaran Y., Vijayakuma S. et al. Enhanced bacterial killing with a combination of sulbactam/minocycline against dual carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023; 42 (5): 645–651. doi: 10.1007/s10096-023-04583-z.
57. Rodriguez C.H., Nastro M., Vay C., Famiglietti A. *In vitro* activity of minocycline alone or in combination in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *J Med Microbiol*. 2015; 64 (10): 1196–1200. doi: 10.1099/jmm.0.000147.
58. Yang Y.S., Lee Y, Tsang K-C. et al. *In vivo* and *in vitro* efficacy of minocycline-based combination therapy for minocycline-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60 (7): 4047–54. doi: 10.1128/AAC.02994-15.
59. Ku N.S., Lee S-H., Lim Y-S. et al. *In vivo* efficacy of combination of colistin with fosfomycin or minocycline in a mouse model of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 17127. doi: 10.1038/s41598-019-53714-0.
60. Bowers D.R., Cao H., Zhou J. et al. Assessment of minocycline and polymyxin B combination against *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59 (5): 2720–5. doi: 10.1128/AAC.04110-14.
61. Qu X., et al. Polymyxin B combined with minocycline: a potentially effective combination against bla (OXA-23)-harboring CRAB in *in vitro* PK/PD model. *Molecules*. 2022; 27 (3): 1085. doi: 10.3390/molecules27031085.
62. Beganovic M., Daffinee K.E., Luther M., LaPlante K. Minocycline alone and in combination with polymyxin b, meropenem, and sulbactam against carbapenem-susceptible and -resistant *Acinetobacter baumannii* in an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65 (3): e01680–20. doi: 10.1128/AAC.01680-20.
63. Lee Y.R., Burton C.E. Eravacycline, a newly approved fluorocycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38 (10): 1787–1794. doi: 10.1007/s10096-019-03590-3.
64. Solomkin J., Evans D., Slepavicius A., Lee P. et al. Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs eripenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating gram-negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) trial: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2017; 152 (3): 224–232. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4237.
65. Solomkin J.S., Gardovskis J., Laurence K. et al. IGNITE4: Results of a phase 3, randomized, multicenter, prospective trial of eravacycline vs meropenem in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (6): 921–929. doi: 10.1093/cid/ciy1029.
66. Alosaimy S., Morrisette T., Laghf A.M. et al. Clinical outcomes of eravacycline in patients treated predominately for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microbiol Spectr*. 2022; 10 (5): e0047922. doi: 10.1128/spectrum.00479-22.
67. Seifert H., Stefanik D., Sutcliffe J.A., Higgins P.G. *In-vitro* activity of the novel fluorocycline eravacycline against carbapenem non-susceptible *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 51 (1): 62–64. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.022.
68. Galani I., Papoutsaki V., Karaikos N. et al. *In vitro* activities of omadacycline, eravacycline, cefiderocol, apramycin, and comparator antibiotics against *Acinetobacter baumannii* causing bloodstream infections in Greece, 2020–2021: a multicenter study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023; 42 (7): 843–852. doi: 10.1007/s10096-023-04616-7.
69. Morrissey I., Olesky M., Hawser S., Lob S.H., Karlowsky J.A., Corey G.R., Bassetti M., Fyfe C. *In vitro* activity of eravacycline against gram-negative bacilli isolated in clinical laboratories worldwide from 2013 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (3): e01699–19. doi: 10.1128/AAC.01699-19.
70. Kunz Coyne A.J., Alosaimy S., Lucas K. et al. Eravacycline, the first four years: health outcomes and tolerability data for 19 hospitals in 5 U.S. regions from 2018 to 2022. *Microbiol Spectr*. 2024; 12 (1): e0235123. doi: 10.1128/spectrum.02351-23.
71. Ozer H.S., Cuhadar T., Yildiz S.S., Gulmez Z.D., Dizbay M., Tunccan O.G., Kalkanci A., Simsek H., Unaldi O. *In vitro* activity of eravacycline in combination with colistin against carbapenem-resistant A. baumannii isolates. *J Antibiot (Tokyo)*. 2019; 72 (8): 600–604. doi: 10.1038/s41429-019-0188-6.
72. Li Y, Cui L., Xue F, Wang Q., Zheng B. Synergism of eravacycline combined with other antimicrobial agents against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022; 30: 56–59. doi: 10.1016/j.jgar.2022.05.020.
73. Scott C.J., Zhu E., Jayakumar R.A., Shan G., Viswesh V. Efficacy of eravacycline versus best previously available therapy for adults with pneumonia due to difficult-to-treat resistant (DTR) *Acinetobacter baumannii*. *Ann Pharmacother*. 2022; 56 (12): 1299–1307. doi: 10.1177/10600280221085551.
74. Dahesh S., Wong B., Nizet V., Sakolas G., Tran T.T., Aitken S.L. Treatment of multidrug-resistant vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* hardware-associated vertebral osteomyelitis with oritavancin plus ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (7): e02622–18. doi: 10.1128/AAC.02622-18.
75. Nang S.C., Azad M.A.K., Velkov T., Zhou Q.T., Li J. Rescuing the last-line polymyxins: achievements and challenges. *Pharmacol Rev*. 2021; 73 (2): 679–728. doi: 10.1124/pharmrev.120.000020.
76. Rafailidis P., Panagopoulos P., Koutserimpas C., Samonis G. Current therapeutic approaches for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antibiotics (Basel)*. 2024; 13 (3): 261. doi: 10.3390/antibiotics13030261.
77. Huang C., Chen I., Tang T. Colistin monotherapy versus colistin plus meropenem combination therapy for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection: a meta-analysis. *J Clin Med*. 2022; 11 (11): 3239. doi: 10.3390/jcm11113239.
78. Shahzad S., Willcox M.D.P., Rayamajhee B. A review of resistance to polymyxins and evolving mobile colistin resistance gene (mcr) among

- pathogens of clinical significance. *Antibiotics*. 2023; 12 (11): 1597. doi: 10.3390/antibiotics12111597.
79. Martins-Sorenson N., Snesrud E., Xavier D.E. et al. A novel plasmid-encoded mcr-4.3 gene in a colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strain. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75 (1): 60–64. doi: 10.1093/jac/dkz413.
 80. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRMAP — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021; 23 (2): 198–204. [Kuz'menkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Ejdel'shtejn M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRMAP — sistema monitoringa antibiotikorezistentnosti v Rossii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2021; 23 (2): 198–204. (in Russian)]
 81. Tsuji B.T., Pogue J.M., Zavascki A.P. et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019; 39 (1): 10–39. doi: 10.1002/phar.2209.
 82. Kaye K.S., Marchaim D., Thamlikitkul V. et al. Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms. *NEJM Evid*. 2023; 2 (1): 10.1056/evidoa2200131. doi: 10.1056/evidoa2200131.
 83. Wei W., Yang H., Liu Y., Ye Y., Li J. *In vitro* synergy of colistin combinations against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase. *J Chemother*. 2016; 28 (3): 159–163. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000030.
 84. Qureshi Z.A., Hittle L., O'Hara J.A. et al. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance. *Clin Infect Dis*. 2015; 60 (9): 1295–1303. doi: 10.1093/cid/civ048.
 85. Zhang J., Song C., Wu M. et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to inform dosing regimens and routes of administration of rifampicin and colistin combination against *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Pharm Sci*. 2023; 185: 106443. doi: 10.1016/j.ejps.2023.106443.
 86. Park H.J., Cho J.H., Kim H.J., Han S.H., Jeong S.H., Byun M.K. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: A randomised controlled trial. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019; 17: 66–71. doi: 10.1016/j.jgar.2018.11.016.
 87. Karruli A., Migliao A., Pournaras S., Durante-Mangoni E., Zarrilli R. Cefiderocol and sulbactam–durlabactam against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12 (12): 1729. doi: 10.3390/antibiotics12121729.
 88. Sato T., Yamawaki K. Cefiderocol: discovery, chemistry, and *in vivo* profiles of a novel siderophore cephalosporin. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (Suppl 7): S538–S543. doi: 10.1093/cid/ciz826.
 89. Karakostas S., Rousaki M., Kritsotakis E.I. Cefiderocol: systematic review of mechanisms of resistance, heteroresistance and *in vivo* emergence of resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (6): 723. doi: 10.3390/antibiotics11060723.
 90. Smoke S.M., Brophy A., Reveron S. et al. Evolution and transmission of cefiderocol-resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in the burn intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2023; 76 (3): e1261–e1265. doi: 10.1093/cid/ciac647.
 91. Malik S., Kaminski M., Landman D., Quale J. Cefiderocol resistance in *Acinetobacter baumannii*: roles of beta-lactamases, siderophore receptors, and penicillin binding protein 3. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (11): e01221–20. doi: 10.1128/AAC.01221-20.
 92. Karlowsky J.A., Hackel M.A., Takemura M., Yamano Y., Echols R., Sahm D.E. *In vitro* susceptibility of gram-negative pathogens to Cefiderocol in five consecutive annual multinational SIDERO-WT surveillance studies, 2014 to 2019. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66 (2): e0199021. doi: 10.1128/AAC.01990-21.
 93. Bassetti M., Echols R., Matsunaga Y. et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21 (2): 226–240. doi: 10.1016/S1473-3099 (20)30796-9.
 94. Wunderink R.G., Matsunaga Y., Ariyasu M. et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21 (2): 213–225. doi: 10.1016/S1473-3099 (20)30731-3.
 95. Falcone M., Tiseo G., Leonidi A., Sala L., Vecchione A., Barnini S., Farcomeni A., Menichetti F. Cefiderocol-compared to colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66 (5): e0214221. doi: 10.1128/aac.02142-21.
 96. Russo A., Bruni A., Borrazzo C. et al. Efficacy of cefiderocol — vs colistin-containing regimen for treatment of bacteraemic ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2023; 62 (1): 106825. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106825.
 97. Onorato L., de Luca I., Monari C., Coppola N. Cefiderocol either in monotherapy or combination versus best available therapy in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2024; 88 (3): 106113. doi: 10.1016/j.jinf.2024.01.012.
 98. Gill C.M., Santini D., Takemura M., Longshaw C., Yamano Y., Echols R., Nicolau D. *In vivo* efficacy & resistance prevention of cefiderocol in combination with ceftazidime/avibactam, ampicillin/sulbactam or meropenem using human-simulated regimens versus *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2023; 78 (4): 983–990. doi: 10.1093/jac/dkad032.
 99. Lim J.S., Chai Y.-Y., Ser W.-X. et al. Novel drug candidates against antibiotic-resistant microorganisms: A review. *Iran J Basic Med Sci*. 2024; 27 (2): 134–150. doi: 10.22038/IJBMS.2023.71672.15593.
 100. Plattner M., Gysin M., Haldemann K., Becker K., Hobbie S. Epidemiologic, phenotypic, and structural characterization of aminoglycoside-resistance gene aac (3)-IV. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (17): 6133. doi: 10.3390/ijms21176133.
 101. Juhas M., Widlake E., Teo J., Huseby D. et al. *In vitro* activity of apramycin against multidrug-, carbapenem- and aminoglycoside-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74 (4): 944–952. doi: 10.1093/jac/dky546.
 102. Galani I., Souli M., Katsala D., Karaiskos I., Giamarellou H., Antoniadou A. *In vitro* activity of apramycin (EBL-1003) in combination with colistin, meropenem, minocycline or sulbactam against XDR/PDR *Acinetobacter baumannii* isolates from Greece. *J Antimicrob Chemother*. 2024; 79 (5): 1101–1108. doi: 10.1093/jac/dkae077.
 103. Duncan L.R., Wang W., Sader H.S. *In vitro* potency and spectrum of the novel polymyxin MRX-8 tested against clinical isolates of gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66 (5): e0013922. doi: 10.1128/aac.00139-22.
 104. Buchwald P. Soft drugs: design principles, success stories, and future perspectives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020; 16 (8): 645–650. doi: 10.1080/17425255.2020.1777280.
 105. Wu S., Yin D., Zhi P., Guo Y., Yang Y., Zhu D., Hu F. *In vitro* activity of MRX-8 and comparators against clinical isolated gram-negative bacilli in China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 829592.
 106. Qu X., Guo C., Liu S., Li X., Liu X., Zhang J. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of polymyxin MRX-8 in rats: a novel agent against resistant gram-negative bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2024; 13 (4): 354. doi: 10.3390/antibiotics13040354.
 107. Li L., Tan X., Zhou T., Chi S., Zhu Y., Liu Q., Chen Y., Zhang J. *In vivo* efficacy and PK/PD analyses of zifanocycline (KBP-7072), an aminomethylcycline antibiotic, against *Acinetobacter baumannii* in a neutropenic murine thigh infection model. *J Infect Chemother*. 2024; 30 (1): 34–39. doi: 10.1016/j.jiac.2023.09.010.
 108. Han R., Ding L., Yang Y. et al. *In vitro* activity of KBP-7072 against 536 *Acinetobacter baumannii* complex isolates collected in China. *Microbiol Spectr*. 2022; 10 (1): e0147121. doi: 10.1128/spectrum.01471-21.
 109. Huband M.D., Mendes R.E., Pfaller M.A. et al. *In vitro* activity of KBP-7072, a novel third-generation tetracycline, against 531 recent geographically diverse and molecularly characterized *Acinetobacter baumannii* species complex isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (5): e02375–19. doi: 10.1128/AAC.02375-19.
 110. Zampaloni C., Mattei P., Bleicher K. et al. A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter. *Nature*. 2024; 625 (7995): 566–571. doi: 10.1038/s41586-023-06873-0.
 111. Hawser S., Kothari N., Valmont T., Louvel S. Activity of the novel antibiotic zosurabalpin (RG6006) against clinical acinetobacter isolates from China, in open forum infectious diseases. 2023; 5897–5898.

Поступила / Received 09.08.2024
Принята в печать / Accepted 15.08.2024

Информация об авторах

Гончарова Алина Рамилевна — лаборант-исследователь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; ассистент кафедры, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; младший научный сотрудник, Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0009-0009-6559-7892. WOS Researcher ID: JNR-9369-2023

Гостев Владимир Валерьевич — к. б. н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; доцент кафедры, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400

Гончаров Никита Евгеньевич — младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6097-5091. WOS Researcher ID: IAQ-4804-2023. Scopus Author ID: 57225153032

Калиногорская Ольга Серафимовна — к. м. н., научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1419-9068. WOS Researcher ID: AAW-3832-2020. Scopus Author ID: 56525317800

Гладышев Никита Сергеевич — научный сотрудник, «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А. П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2732-5676. WOS Researcher ID: S-9158-2018. Scopus Author ID: 57392981200

About the authors

Alina R. Goncharova — laboratory assistant-researcher, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; department assistant, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; junior researcher, Saint-Petersburg Pasteur Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0009-0009-6559-7892. WOS Researcher ID: JNR-9369-2023

Vladimir V. Gostev — Ph. D. in Biology, Senior Researcher, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; Associate Professor of the Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400

Nikita E. Goncharov — Junior Researcher, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Saint-Petersburg Pasteur Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6097-5091. WOS Researcher ID: IAQ-4804-2023. Scopus Author ID: 57225153032

Olga S. Kalinogorskaya — Ph. D. in Medicine, Researcher, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1419-9068. WOS Researcher ID: AAW-3832-2020. Scopus Author ID: 56525317800

Nikita S. Gladyshev — researcher, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2732-5676. WOS Researcher ID: S-9158-2018. Scopus Author ID: 57392981200