

Клиническая эффективность цефтазидима–авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями

*С. В. ЯКОВЛЕВ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет),
городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Российская Федерация

Clinical Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria

*SERGEY V. YAKOVLEV

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
City Clinical Hospital named after CC Yudin, Moscow, Russian Federation

Резюме

Широкое распространение в стационарах мира, в том числе России, карбапенемаз среди грамотрицательных бактерий порядка Enterobacterales создаёт большие сложности эффективного применения антибиотиков при этих инфекциях в ОРИТ. Цефтазидим–авибактам является первым антибиотиком, разработанным и изученным для лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями. Цефтазидим–авибактам проявляет высокую активность против продуцентов сериновых карбапенемаз классов А и D — KPC и OXA-48, а в комбинации с азтреоном эффективен при инфекциях, вызванных продуцентами металло-бета-лактамаз класса В — NDM и VIM. В обзоре проанализированы результаты 19 несравнительных и 10 сравнительных исследований цефтазидима–авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными Enterobacterales, а также отдельные клинические наблюдения. По данным несравнительных исследований клиническая эффективность цефтазидима–авибактама составила от 45,0 до 87,2%, в среднем $71,7 \pm 11,3\%$, а эрадикация продуцентов KPC или OXA-48 карбапенемаз — от 40,0 до 100%, в среднем $65,5 \pm 18,6\%$. Эффективность цефтазидима–авибактама в сравнительных исследованиях составила в среднем $67,9 \pm 17,3\%$, что было достоверно выше по сравнению с другими антибиотиками сравнения (в среднем $44,3 \pm 14,4\%$, $p=0,012$). Лечение цефтазидимом–авибактамом сопровождалось существенно меньшей 30-дневной летальностью по сравнению с другими антибиотиками, соответственно, $23,8 \pm 13,5\%$ и $41,0 \pm 13,6\%$, $p=0,001$. Развитие резистентности Enterobacterales к цефтазидиму–авибактаму во время терапии наблюдается редко, в среднем $5,4 \pm 4,4\%$, что характеризует достаточно низкий потенциал антибиотика в селекции устойчивости. Раннее назначение цефтазидима–авибактама сопровождается лучшими результатами лечения по сравнению с отсроченной терапией. Лечение цефтазидимом–авибактамом инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, ассоциируется с достоверно более высоким шансом выздоровления пациентов и меньшим риском летального исхода по сравнению с другими режимами антибактериальной терапии.

Ключевые слова: карбапенеморезистентные грамотрицательные бактерии; инфекции; ОРИТ; клиническая эффективность; цефтазидим–авибактам

Для цитирования: Яковлев С. В. Клиническая эффективность цефтазидима–авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 67–82. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-67-82.

Abstract

The wide spread of carbapenemases among gram-negative bacteria of the Enterobacterales order in hospitals around the world, including Russia, creates great difficulties in the effective use of antibiotics for these infections in the ICU. Ceftazidime-avibactam is the first antibiotic developed and studied for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant enterobacteria. Ceftazidime-avibactam shows high activity against producers of class A and D serine carbapenemases (KPC and OXA-48). In combination with aztreonam it is effective in infections caused by producers of class B metallo-beta-lactamases (NDM and VIM). The review analyzes the results of 19 non-comparative and 10 comparative studies of ceftazidime-avibactam in infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales, as well as case reports. According to the data of non-comparative studies, the clinical efficacy of ceftazidime-avibactam ranged from 45.0 to 87.2%, on average $71.7 \pm 11.3\%$, and the eradication rate of KPC or OXA-48 carbapenemase producers

ranged from 40.0 to 100%, on average $65.5 \pm 18.6\%$. The effectiveness of ceftazidime-avibactam in comparative studies was $67.9 \pm 17.3\%$, which was significantly higher compared to other antibiotics ($44.3 \pm 14.4\%$, $P=0.012$). Treatment with ceftazidime-avibactam was accompanied by a significantly lower 30-day mortality in contrast to other antibiotics — $23.8 \pm 13.5\%$ and $41.0 \pm 13.6\%$, respectively, $P=0.001$. The development of resistance in Enterobacterales species to ceftazidime-avibactam during therapy is rarely observed, on average $5.4 \pm 4.4\%$, which characterizes a rather low potential of the antibiotic in resistance selection. Early administration of ceftazidime-avibactam is accompanied by better treatment results as opposed to delayed therapy. Treatment of infections caused by carbapenem-resistant enterobacteria with ceftazidime-avibactam is associated with a significantly higher recovery rate and a lower mortality compared to other regimens of antibacterial therapy.

Keywords: carbapenem-resistant gram-negative bacteria; infections; ICU; clinical effectiveness; ceftazidime-avibactam

Для цитирования: Yakovlev S.V. Clinical efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 67–82. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-67-82.

Введение

Антибиотикорезистентность является глобальной проблемой современной медицины. Она приводит к снижению эффективности лечения инфекций, прежде всего нозокомиальных, что сопровождается ростом внутригоспитальной летальности, увеличением длительности лечения пациентов в стационаре [1–3]. Стоимость лечения таких инфекций также серьёзно возрастает, что ложится тяжёлым бременем на финансовые возможности медицинских организаций и системы здравоохранения в целом [4].

Первая тревога за судьбу эффективной антибиотикотерапии была обозначена в конце 90-х годов прошлого века, когда в стационарах Америки, Европы и России стали распространяться грамотрицательные бактерии среди представителей порядка Enterobacterales, которые продуцировали бета-лактамазы классов A и C и характеризовались устойчивостью к антибиотикам первой линии терапии — пенициллинам, цефалоспорином, и ассоциированной устойчивостью к аминогликозидам и фторхинолонам. Это были бета-лактамазы класса A расширенного спектра (БЛРС) и класса C хромосомной (AmpC). К сожалению, этот первый тревожный «звонок» не привёл к принятию адекватных мер по сдерживанию резистентности, во многом благодаря тому, что против этих возбудителей были достаточно надёжны и высокоэффективны карбапенемы, которые постепенно стали рассматриваться как антибиотики первой линии терапии нозокомиальных инфекций.

Однако достаточно скоро возникла новая угроза эффективной антибиотикотерапии — появление у грамотрицательных бактерий бета-лактамаз, гидролизующих карбапенемы — карбапенемаз.

В результате широкого, часто бесконтрольного назначения карбапенемов в последние 10 лет в ОРИТ стали регистрироваться грамотрицательные бактерии, устойчивые к карбапенемам за счёт продукции новых бета-лактамаз — карбапенемаз, причём не только у энтеробактерий, но и неферментирующих бактерий — *Acinetobacter baumannii*

и *Pseudomonas aeruginosa*. Первые карбапенемазы были описаны в середине 90-х годов прошлого столетия — VIM и KPC, в последующем были выявлены новые классы карбапенемаз — OXA type и NDM [5]. Примерно с 2010 г. стало наблюдаться глобальное экстенсивное распространение известных карбапенемаз в стационарах во всех регионах мира, что позволило экспертам ВОЗ высказать реальное опасение о возможном наступлении «постантибиотической эры» из-за крайне ограниченных опций эффективной терапии таких инфекций [6].

Проблема карбапенеморезистентности усугубляется тем, что практически отсутствуют надёжные антибиотики для лечения таких инфекций. Карбапенеморезистентные Enterobacterales характеризуются экстремальной резистентностью, сохраняя чувствительность, как правило, к одному или двум антибиотикам — полимиксину, тигециклину, иногда к фосфомицину. Эффективность этих ранее разработанных антибиотиков при инфекциях, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями мало изучена и в монотерапии не превышает 50% [7–9].

В 2017 г. ВОЗ приняла стратегию по сдерживанию антибиотикорезистентности, усилению системы контроля за применением антимикробных препаратов, внедрению в клиническую практику новых препаратов [10]. Эксперты ВОЗ также обозначили приоритеты в создании и внедрении в практику новых антимикробных препаратов [11], где на первом месте по важности («критическая необходимость» — «Critical Priority») указали антибиотики для лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями.

Настоящий обзор посвящён цефтазидиму-авибактаму, который является первым антибиотиком, разработанным после инициативы ВОЗ для решения проблемы лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными микроорганизмами. В работе проанализированы данные по клинической эффективности цефтазидима-авибактама при

лечении инфекций, вызванных Enterobacterales, продуцирующими различные карбапенемазы и устойчивыми к карбапенемам.

Характеристика карбапенемаз и антимикробная активность цефтазидима-авибактама

Основные типы бета-лактамаз Enterobacterales и их характеристика представлены в табл. 1. Все известные бета-лактамазы относятся к четырём классам Ambler. Активный центр бета-лактамаз классов А, С и D представлен сериновой аминокислотой, поэтому они называются сериновыми; в активный центр бета-лактамаз класса В входит атом цинка, поэтому они называются металло-бета-лактамазами (MBL). По клиническим свойствам бета-лактамазы можно разделить на цефалоспорины, гидролизующие различные цефалоспорины, и карбапенемазы. Цефалоспорины представлены ферментами классов С и А. Карбапенемазы имеются среди бета-лактамаз классов А, В и D. Наибольшее количество типов карбапенемаз имеется в классе А — KPC, GES, IMI, NMC, NME, но наибольшее распространение получили ферменты KPC. В классе В есть три клинически важные карбапенемазы — NDM, VIM, IMP. В классе D наибольшее распространение получила карбапенемаза OXA-48, хотя у энтеробактерий описаны и другие типы OXA карбапенемаз [13].

Цефалоспорины класса А расширенного спектра гидролизуют все цефалоспориновые антибиотики и азтреонам и чувствительны как к ранним ингибиторам бета-лактамаз (сульбактам, клавуланат, тазобактам), так и новому ингибитору небета-лактаманной структуры авибактаму. Цефалоспорины класса С гидролизуют цефалоспорины с I по III поколение (цефепим стабилен к AmpC) и азтреонам; они не чувствительны к ранним ингибиторам, но подавляются авибактамом.

Карбапенемаза класса А KPC гидролизует все цефалоспорины (кроме цефуроксима), азтреонам и карбапенемы, но не действуют на цефтазидим-авибактам за счёт того, что эффективно подавляются авибактамом.

Карбапенемаза класса D OXA-48 гидролизует карбапенемы и все цефалоспорины, за исключением цефтазидима и цефепима, против которых она проявляет слабую активность, так же как и против азтреонама. Ферменты OXA-48 type не гидролизуют цеф-

Таблица 1. Характеристика наиболее распространённых бета-лактамаз у Enterobacterales и их чувствительность к ингибиторам [12, в модификации]
Table 1. Characteristics of the most common beta-lactamases in Enterobacterales and their sensitivity to inhibitors [12, modified]

Клинические свойства	Бета-лактамазы	Ферменты	Спектр гидролитической активности бета-лактамаз										Чувствительность к ингибиторам		
			Пен	ЦС I	ЦС II	ЦС III	ЦС IV	Азт	Карб	Цефтаз-Ави	СБ КК	ТБ	Ави		
Цефалоспорины	Класс Ambler	АмрС	++	++	++	++	++	++	++	—	—	—	+		
		TEM, SHV -широкого спектра	++	±	—	—	—	—	—	—	—	+	+		
		TEM, SHV, CTX-M — расширенного спектра (ESBL)	++	++	++	++	±	++	—	—	—	±	+		
Карбапенемазы	А	KPC	++	++	—	++	++	+	++	—	—	+	+		
		GES	++	++	+	+	+	±	+	—	—	±	+		
		IMI, NMC, SME	++	++	+	+	+	+	++	—	—	±	+		
	D	OXA-48 типы	++	++	±	±	±	—	+	—	—	+	±		
		NDM	++	++	++	++	++	++	++	++	—	—	—		
	В	VIM	++	++	++	++	++	++	++	++	—	—	—		
		IMP, SPM	++	++	++	++	++	—	++	++	—	—	—		

Примечание. Антибиотики: Пен — пенициллин; ЦС I — цефалоспорины I поколения; ЦС II — цефалоспорины II поколения; ЦС III — цефалоспорины III поколения (цефтазидим); ЦС IV — цефалоспорины IV поколения (цефепим); Азт — азтреонам; Карб — карбапенемы; Цефтаз — цефтазидим. Ингибиторы бета-лактамаз: СБ — сульбактам; КК — клавулановая кислота; ТБ — тазобактам; Ави — авибактам. Гидролитическая активность бета-лактамаз: «++» — сильная; «+» — умеренная или слабая; «±» — варибельная; «—» — отсутствует. Чувствительность к ингибиторам бета-лактамаз: «++» — высокая; «±» — варибельная (чаще есть); «—» — варибельная (чаще нет); «<» — отсутствует.

Note. Antibiotics: Pen — penicillins; ЦС I — 1st generation cephalosporins; ЦС II — 2nd generation cephalosporins; ЦС III — 3rd generation cephalosporins (ceftazidime); ЦС IV — 4th generation cephalosporins (cefepime); Азт — aztreonam; Карб — carbapenems; Цефтаз — ceftazidime; Beta-lactamase inhibitors: СБ — sulbactam; КК — clavulanic acid; ТБ — tazobactam; Ави — avibactam; Hydrolytic activity of beta-lactamases: «++» — strong; «+» — moderate or weak; «±» — variable; «—» — absent. Sensitivity to beta-lactamase inhibitors: «++» — high; «±» — variable (more often present); «<» — variable (more often absent); «—» — absent.

тазидим–авибактам как за счёт слабой природной активности против цефтазидима, так и за счёт их подавления авибактамом.

MBL класса В характеризуются наиболее широким природным спектром гидролитической активности, включающем все бета-лактамы, кроме азтреонама. Они не чувствительны к ингибиторам бета-лактамаз, включая авибактам.

Таким образом, наибольшую стабильность к бета-лактамазам проявляет цефтазидим–авибактам, который сохраняет активность против всех цефалоспоринов, а также всех карбапенемаз классов А и D (KPC, GES, SME, OXA-48); препарат не активен только в случае MBL класса В.

В настоящее время карбапенемазопродуцирующие энтеробактерии распространены повсеместно. Между географическими регионами наблюдаются различия в распространении отдельных карбапенемаз.

Карбапенемазы класса А KPC получили наибольшее распространение на Американском континенте, где они являются доминирующими [14]. В Европе KPC карбапенемазы наиболее распространены в Средиземноморском регионе, особенно в Италии и Греции [15]. Именно в этих Европейских странах распространение KPC было расценено как эндемическое [16]. В России KPC карбапенемазы мало распространены, впервые описаны в Санкт-Петербурге [17] и там же в основном встречаются в последние годы [18].

В отличие от KPC, карбапенемазы класса D OXA-48 типа не характерны для США и других стран Америки. В то же время эти карбапенемазы очень широко распространены в Европейских странах, включая Россию. Впервые фермент OXA-48 был выделен у *Klebsiella pneumoniae* в Турции в 2001 г. [19]. В настоящее время в Турции 92% CRE представлены *K. pneumoniae*, продуцирующей OXA-48 карбапенемазы, и здесь отмечен наивысший, 5 эпидемиологический уровень («эндемичная ситуация») [16, 20]. В Испании, Франции, Бельгии и Румынии OXA-48 широко распространены, и в этих странах наблюдается 4-й эпидемиологический уровень («межрегиональное распространение») [15]. В России OXA-48 является самой распространённой карбапенемазой (около 80% среди всех карбапенемаз) [18].

Карбапенемазы класса В относятся к MBL, которые впервые были выявлены в Индии и Пакистане. В этих странах NDM у Enterobacterales является доминирующей карбапенемазой, которая выделяется не только от пациентов в стационаре, но и определяется в грунтовых водах, и даже водопроводной воде [21]. В настоящее время NDM также широко распространены в Китае, а в Европейских странах — в Румынии, Польше и Дании, где характеризуется 4-й эпидемиологический уровень распространения. В России NDM карбапене-

мазы впервые описаны в Санкт-Петербурге [18, 22], а затем в других регионах. NDM является второй по частоте после OXA-48 карбапенемазой в РФ (19%) [18]. В некоторых Европейских странах доминируют другая MBL — VIM, в частности, в Испании, Италии и Венгрии, где зарегистрирован 4-й эпидемиологический уровень распространения этих энзимов [16].

Таким образом, для России наиболее характерны две карбапенемазы — OXA-48 (в среднем 80%) и NDM (19%) с различным межрегиональным распределением; на долю KPC приходится около 1%, однако есть тенденция к их более широкому распространению. В Санкт-Петербурге у Enterobacterales превалирует NDM (57%), а в Москве чаще встречается OXA-48 (89%) [<https://amrmap.ru/>]. В исследовании МАРАФОН [18] в среднем по РФ продукция карбапенемаз документирована у 14,4% штаммов Enterobacterales, из них в 11,4% OXA-48, в 2,7% — NDM. Продукция карбапенемаз наиболее часто наблюдается у *K. pneumoniae* (26,5%), реже — у *P. mirabilis* (5,0%) и *E. coli* (1,9%). Распределение карбапенемаз у *K. pneumoniae* в исследовании было таким: OXA-48 — 81,1%, NDM — 16,3%, OXA-48+NDM — 2,3%, KPC — 0,3%. У *E. coli* выявлены две карбапенемазы — OXA-48 (62,5%) и NDM (37,5%). Следует отметить, что, наряду с карбапенемазами, в среднем 67,8% штаммов энтеробактерий продуцируют БЛРС и 41% — также хромосомные цефалоспорины AmpC, что объясняет высокий уровень устойчивости этих микроорганизмов к незащищённым цефалоспорином.

Учитывая, что в РФ наибольшее распространение получили карбапенемазы класса D — OXA-48, а также цефалоспорины БЛРС и AmpC, цефтазидим–авибактам, преодолевающий эти механизмы резистентности, имеет большой потенциал для эффективного применения в нашей стране.

В различных локальных и межрегиональных микробиологических исследованиях было показано, что грамотрицательные бактерии (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Providencia* spp.), продуцирующие карбапенемазы KPC и OXA-48, в 98–100% сохраняют чувствительность к цефтазидиму–авибактаму [23–26]. Полученные нами данные [27] также подтверждают 100% активность цефтазидима–авибактама в отношении продуцентов OXA-48, а чувствительность к другим антибиотикам была ниже: полимиксину В — 94,4%, тигециклину — 88,9%, амикацину — 72,3%, гентамицину — 68,4%; в отношении продуцентов NDM 100% активность проявлял азтреонам/авибактам, чувствительность к полимиксину В и тигециклину была существенно ниже.

Так как бактерии порядка Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы классов А и D,

сохраняют практически 100% чувствительность к цефтазидиму–авибактаму, мы вправе ожидать высокую эффективность этого антибиотика при этих инфекциях.

Клинические исследования цефтазидима–авибактама

Клинические данные по эффективности цефтазидима–авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными Enterobacterales представлены в 19 несравнительных и 10 сравнительных исследованиях, а также в описаниях отдельных случаев применения антибиотика в сложных клинических ситуациях.

Несравнительные клинические исследования. Результаты 14 несравнительных исследований, опубликованные в научных журналах, представлены в табл. 2 [28–41], а 5 исследований, опубликованных в материалах международной конференции ECCMID 2020 г., в табл. 3 [42–46].

Клиническая эффективность цефтазидима–авибактама, оцененная после окончания терапии, составила от 45,0 до 87,2%, в среднем $71,7 \pm 11,3\%$ (здесь и далее $M \pm SD$), а бактериологическая эффективность (эрадикация возбудителя) — от 40,0 до 100%, в среднем $65,5 \pm 18,6\%$. В 11 исследованиях эффективность цефтазидима–авибактама изучена при инфекциях, вызванных продуцентами KPC карбапенемаз, в 9 работах — продуцентами OXA-48. Цефтазидим–авибактам применяли как в монотерапии, так и в комбинации с другими антибиотиками, причём во всех работах отмечена равная эффективность в моно- и комбинированной терапии.

30-дневная летальность при применении цефтазидима–авибактама составила от 8,0 до 55,0%, в среднем $30,1 \pm 14,2\%$, что является очень хорошим показателем, учитывая, что в большинстве работ преобладали тяжёлые пациенты в ОРИТ с сепсисом или септическим шоком, а также тот факт, что при инфекциях, вызванных продуцентами карбапенемаз KPC или OXA-48 и леченных другими антибиотиками, цифры летальности обычно существенно выше — от 40 до 72% (в среднем выше 50%) [27, 47–53].

Развитие резистентности Enterobacterales к цефтазидиму–авибактаму во время и после окончания терапии отмечено в 1,4–12,7%, в среднем $5,4 \pm 4,4\%$, что характеризует достаточно низкий потенциал антибиотика в селекции устойчивости.

В нашей работе [43] изучена эффективность цефтазидима–авибактама у 22 пациентов с нозокомиальной инфекцией (нозокомиальная пневмония или абдоминальная инфекция), вызванной *K. pneumoniae* с документированной продукцией карбапенемазы OXA-48. Инфекция у всех пациентов характеризовалась тяжёлым течением (сепсис или септический шок, среднее значение SOSA было

8,9 баллов. После лечения эрадикация была достигнута у 90,5% пациентов, клиническая эффективность составила 72,7%. Общая летальность была 54,5%, а атрибутивная — 27,3%. Интересные данные получены при анализе времени назначения цефтазидима–авибактама на исходы лечения инфекции. У выживших пациентов цефтазидим–авибактам был назначен в достоверно более ранние сроки по сравнению с умершими пациентами — в среднем, соответственно, на $9,2 \pm 3,2$ и $14,6 \pm 5,2$ день от начала инфекции, различия достоверные ($p=0,012$).

Сходные данные получены в работе E. Temkin с соавт. [30]: у выживших пациентов цефтазидим–авибактам был назначен в среднем на 10-й день от начала инфекции, у умерших — на 5 дней позже, правда, из-за малого числа наблюдений различия не достигли уровня достоверности ($p=0,38$). Однако достоверность различий получена при анализе эффективности: у выздоровевших пациентов цефтазидим–авибактам был назначен в среднем на 9-й день, в случае отсутствия эффекта — на 21-й день ($p=0,06$). Такой же результат отмечен в работе S. Jorgensen с соавт. [36]. Достоверно более высокая клиническая эффективность цефтазидима–авибактама показана в том случае, когда антибиотик назначался в первые 48 ч от возникновения инфекции ($p=0,036$).

В трёх исследованиях проведённый многофакторный анализ показал, что назначение цефтазидима–авибактама является независимым фактором выживания пациентов с инфекцией, вызванной карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями [30, 36, 39].

Интересные данные получены в исследовании E. Shaw с соавт. [31]. В работе изучена эффективность цефтазидима–авибактама в комбинации с азтреоном при лечении инфекции, вызванной продуцентами MBL NDM-1 или NDM-1 + OXA-48. Клиническая эффективность составила 60%, 30-дневная летальность — 30%. Авторы делают вывод о возможности эффективного применения этой комбинации в случае продуцентов MBL. В качестве обоснования такой комбинации следует проанализировать гидролитическую активность карбапенемаз и их чувствительность к ингибиторам (см. табл. 1). Стабильность к MBL из всех бета-лактамов проявляет только азтреонам. Однако азтреонам эффективно гидролизуются различными цефалоспориноазами (AmpC, ESBL), которые широко распространены у *K. pneumoniae* и других энтеробактерий; кроме того практически всегда штаммы *K. pneumoniae*, несущие гены карбапенемазы NDM или VIM, имеют также один или несколько генов цефалоспориноаз, гидролизующих азтреонам. Поэтому, важная стратегическая задача заключается в том, чтобы защитить азтреонам от гидролиза цефалоспориноазами за счёт добавления ингибитора авибактама (в комбинации с цефтази-

Таблица 2. Результаты 14 несравнительных исследований цефтазидима-авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями, опубликованные в научных журналах [28–41]
Table 2. Results of 14 non-comparative studies of ceftazidime-avibactam in infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria, published in scientific journals [28–41]

Исследование: автор, год, страна, методология	Число пациентов	Диагнозы	Характеристика пациентов	Микро-организмы	Тип карбапенемазы	Клиническая эффективность, %	Бактериологический эффект (%)	Суперинфекция, рецидив, развитие резистентности	30-дн. летальность, %	Примечания	
R. K. Shields, 2016 США, ОЦ, ПС	37	НП — 12, АИ — 10, ИАИ — 4, ИКиМТ — 4, ИМВП — 4.	Ср. возраст 64 г; 30% после ТП; ср. SOFA 5; ИКиМТ — 4, ИМВП — 4.	<i>Kpn</i> — 84% <i>E.coli</i> — 8% <i>Enterob</i> — 8%	КРС	59,5	73,0	27,0	24,3	Рецидив CRE в течение 90 дн — 22,7%; развитие R у 3 пациентов	Моногерация 70%; эффективность не различалась при МТ и КТ; ср. ДТ — 14 дн
F. Krapp, 2017 США, ОЦ, РС	6	Разные	ИС — 3, ХБП — 2; ср. SOFA 6, ГД — 4	<i>Kpn</i> — 6	КРС-3	5/6	3/3, у 3 — НО	Рецидив CRE у 5 из 5 пац. в течение 3 нед	50	ДТ от 7 до 28 дн	
E. Temkin, 2017 Европа и Австралия, МЦ, РС	38	ИАИ — 15, НП — 7, АИ — 7, ИКиМТ — 4, ИМВП — 3, другие — 89,5%	ИС — 10, ТП — 5, ХБП — 7; бактериемия — 4, НИ — 89,5%	<i>Kpn</i> — 35, <i>E.coli</i> — 1, <i>Pa</i> — 2	КРС — 67,6%, ОXA-48 — 38,2	68,4	63,2	36,8	39,5	НД (КРС — 65,8%; медиана ДТ — 34,8, 16 дн ОXA-48 — 46,2)	
E. Shaw, 2018 Испания, ОЦ, РС	10	Разные НИ	ИС — 5, бактериемия — 50%	<i>Kpn</i> — 10 Все были R к Ц/А, АЗТ, ТИГ МПК = 2, 4 штамма были R к Кол	NDM-1 + ОXA-48	60	НД	НД	30	У 2/6 пациентов с клиническим эффектом был рецидив в течение 90 дн Все пациенты получили Ц/А + АЗТ	
R. K. Shields, 2018 США, ОЦ, ПС	77	НП — 33, АИ — 20, ИМВП — 8, ИАИ — 7, ИКиМТ — 6	ОРИТ — 44, ТП — 18, SOFA — 5, ЗПТ — 16	<i>Kpn</i> — 59, <i>E.coli</i> — 9, <i>Enterob</i> — 5, другие — 4; все были чувствительны к Ц/А	КРС — 58, Нет КРС — 19 (ОXA, не 48 type)	55	68	Персистенция — 18,2, рецидив — 11,7, колонизация — 2,6	19	Ср.ДТ — 14 дн; МТ — 69%; эффективность не различалась при МТ и КТ	
A. Sousa, 2018 Испания, ОЦ, ПС	57	ИАИ — 28% НП — 26% ИМВП — 25%	Ср. возраст 64 г. сепсис и/или шок — 54%; ХБП — 21%, ОРИТ — 38%, бактериемия — 46%, АРАСНЕ II — 24	<i>Kpn</i> — 54, <i>E.coli</i> — 2, <i>Enterob</i> — 1; все были чувствительны к Ц/А и 75% к Кол	ОXA-48	77	65	10	22	Рецидив в течение 90 дн — 10,5%	МТ 81%, ср. ДТ 13 дн

Продолжение табл. 2.
Table 2. Continued

Исследование: автор, год, страна, методология	Число пациентов	Диагнозы	Характеристика пациентов	Микро-организмы	Тип карбапенемы	Клиническая эффективность, %	Бактериологический эффект (%)	Суперинфекция, рецидив, развитие резистентности	30-дневная летальность, %	Примечания
C. De la Calle, 2018, Испания, ОЦ, РС	24	ИАИ — 29%, ИМВП — 25%, НП — 21%	ХБП — 44%, ТП — 22%, рак — 22%, ИС — 22%, ОРИТ — 33%	<i>Kpn</i> , все были чувствительны к Ц/А, 94% к Кол	OXA-48	62,5	НД	Рецидив в течение 90 дн 35%	8,3	ср. ДТ 14 дн., МТ 58,3%
T. Guimaraes, 2019, Бразилия, МЦ, ПС	29	АИ — 41,4%, ИМВП — 27,6%, ИАИ — 13,8%, НП — 10,3%, ИКиМТ — 6,9%	ИС — 37,9%, ТП — 24%, ХБП — 48%, ОРИТ — 59%; ср. кол-во дней госпитализации до назначения Ц/А — 35	<i>Kpn</i> — 28, <i>S.mar-sescens</i> — 2; все были чувствительны к Ц/А	КРС-2	82,7	41,3	НД	51,7	У всех пациентов была корезистентность к карбапенемам и Кол. Стартовая терапия Ц/А — 41,4%, КТ — 48,2%, ср. ДТ 11,8 дн.
S. C. J. Jorgensen, 2019, США, МЦ, РС	203	НП — 37,4%, ИМВП — 19,7%, ИАИ — 18,7%, ИКиМТ — 8,9%	Ср. возраст 62 г, ХБП — 32%, ГД — 14,8%, ИС — 10,8%; SOFA — 5; ОРИТ — 50%	Enterobacterales — 57,6% (<i>Kpn</i> — 74/117, <i>E.coli</i> — 17/117, <i>Enterobacter</i> — 15/117); <i>Pa</i> — 31,0%. 96 и 92% штаммов <i>Kpn</i> и <i>Pa</i> были чувствительны к Ц/А	КРС, NDM, OXA-48	70,9	НД	Рецидив в течение 30 дн — 5,9%; развитие R у 1 из 62 пациентов	17,2	КТ — 33,5% ср. ДТ 9 дн.
J. J. Caston, 2020 Испания, ОЦ, РС	47	ИАИ — 38,3%, НП — 29,8%, ИМВП — 14,9%, ИКиМТ — 8,4%	Ср. возраст 70 лет; септический шок — 53,2%; бактериemia у 51,1%. Crp.SOFA — 3, Crp.ASCHE II — 14	<i>Kpn</i> — 47, R к: Ц/А — 0, Кол — 42,2%, ген-таминину 27,7%, ТПЦ — 53,2%, ФМ — 80,9%	КРС	14 дней: 59,6 30 дней: 78,7	14 дней: 40,4 30 дней: 21,3	У 12,7% отмечено развитие R после лечения Ц/А	23,4	МТ — 72,3%, 1-я линия терапии — 59,6%; медиана ДТ — 14 дн.
H. Kuang, 2020, Китай, ОЦ, РС	20	НП и НПивл — 12, ИАИ — 10, АИ — 7	Ср. возраст 54,5 лет; ИС — 20%; ОРИТ — 55%; сепсис — 60%; с.шок — 45%; ср. АРАСНЕ II — 12	<i>Kpn</i> — 18, <i>E.coli</i> — 3, <i>Ab</i> — 4, <i>Pa</i> — 3, <i>Enterob</i> — 1	Сериновые карбапенемы	30 дней: 45	НД	НД	55	Начало терапии Ц/А от диагностики инфекции в ср. 6,5, 2-я или 3-я линии терапии; дн, медиана ДТ — 16 дн

Продолжение табл. 2.
Table 2. Continued

Исследование: автор, год, страна, методология	Число пациентов	Диагнозы	Характеристика пациентов	Микро-организмы	Тип карбапенемы	Клиническая эффективность, %	Бактериологический эффект (%)	Персистенция	Суперинфекция, рецидив, развитие резистентности	30-дн. летальность, %	Примечания
I. Karaïskos, 2020, Греция, МЦ, ПС	147	НИ — 87%, ИСМП — 13%; ИМВП — 36,4%, НП/НПивл — 27,3%, ИАИ — 25%, АИ — 21,1%	Ср.возраст 60,9 лет; ОРП — 50,3%; Ср.SOFA — 6,7; АРАСНЕ-II — 16,5; сепсис — 66%, с.шок — 34%; бактериемия — 64,6%	<i>Kpn</i> — 147	КРС — 140, ОХА-48 — 7	81,0	Эрадикация — 50,4, предположительная эрадикация — 37,4%	12,2	Рецидив в течение госпитализации — 6 (4,1%); развитие R у 2 пациентов (1,4%)	20	MT — 46,3%
B. Rathish, 2021, ОЦ, РС	103	АИ — 48%, НП — 16%, ИАИ — 10%, ПНС — 10%, ИМВП — 9%, ИКиМТ — 9%	Ср.возраст 53,2 лет; ср.SOFA — 4,3; ОРП — 50 пациентов; с.шок — 29%	<i>Kpn</i> — 49, <i>E.coli</i> — 6, <i>Pa</i> — 4, смешанная — 4	НД	73	НД	НД	НД	27	Эмпирическая терапия — 52, целенаправленная — 51; ср.ДТ 8,1 дн.
M. Tumbarello, 2021, Италия, МЦ, РС	577	НИ — 85%; АИ — 68%, ИМВП — 12%, НП — 10%, ИАИ — 6%	Ср.возраст 66 лет; ИС — 11,6%, ТП — 15%, лейкоз — 8%, ГД — 9%; с.шок — 17%, ОРП — 24%	<i>Kpn</i> — 577. Чувствительность: Ц/А — 100%, ТПК — 78%, Кол — 75%, ФМ — 70%, гентамицин — 60%	КРС	75,4	85,6	У 3,5% пациентов в ранние сроки лечения (до 6 дн) отмечен неуспех и развитие R к Ц/А; ещё у 10,9% наблюдался микробиологический рецидив инфекции	Рецидив инфекции у 63 пациентов (10,9%), развитие R — 20 (3,5%)	25	MT — 165, КТ — 412; Медиана ДТ 12 дн.

Примечание. Здесь и в табл. 3: ТП — трансплантация органов или костного мозга; ИС — иммуносупрессия; ГД — гемодиализ; МТ — монотерапия; КТ — комбинированная терапия; ДТ — длительность терапии; ЗПТ — заместительная почечная терапия. НО — невозможно оценить; НД — нет данных; R — резистентность; CRE — Carbapenem-resistant Enterobacterales. Исследования: ОЦ — одноцентровое; МЦ — многоцентровое; ПС — проспективное; РС — ретроспективное. Диагнозы: НП — нозокомиальная пневмония; НПивл — ИВЛ-ассоциированная пневмония; АИ — ангиогенная инфекция; ИАИ — интраабдоминальная инфекция; ИКМТ — инфекция кожи и мягких тканей; ИМВП — инфекция мочевыводящих путей; ПН — пиелонефрит; НИ — нозокомиальная инфекция. Микроорганизмы: *Kpn* — *Klebsiella pneumoniae*; *E.coli* — *Escherichia coli*; *Enterob* — *Enterobacter* spp.; *Pa* — *Pseudomonas aeruginosa*; *Ab* — *Acinetobacter baumannii*. Антибактериальные препараты: Ц/А — цефтриаксим-авибактам; АЗТ — азтреонам; Кол — колистин; ТПК — тигециклин; ФМ — фосфомидин.

Note. Here and in Table 3. TTP — organ or bone marrow transplantation; ИС — immunosuppression; ГД — hemodialysis; МТ — monotherapy; КТ — combination therapy; ДТ — duration of therapy; ЗПТ — renal replacement therapy. НО — impossible to estimate; НД — no data; R — resistance; CRE — Carbapenem-resistant Enterobacterales. Research: ОЦ — single center; МЦ — multicenter; ПС — prospective; РС — retrospective. Diagnoses: НП — nosocomial pneumonia; НПивл — ventilator-associated pneumonia; АИ — angiogenic infection; ИАИ — intra-abdominal infection; ИКМТ — skin and soft tissue infection; ИМВП — urinary tract infection; ПН — pyelonephritis; НИ — nosocomial infection. Microorganisms: *Kpn* — *Klebsiella pneumoniae*; *E.coli* — *Escherichia coli*; *Enterob* — *Enterobacter* spp.; *Pa* — *Pseudomonas aeruginosa*; *Ab* — *Acinetobacter baumannii*. Antibacterial drugs: Ц/А — ceftazidime-avibactam; АЗТ — aztreonam; Кол — colistin; ТПК — tigecycline; ФМ — fosfomycin.

Таблица 3. Результаты несравнительных исследований цефтазидима-авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями, опубликованные в тезисах ECCMID 2020 [42–46]

Table 3. Results of non-comparative studies of ceftazidime-avibactam in infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria, published in ECCMID 2020 abstracts [42–46]

Исследование: автор, год, страна, методология	Число пациентов	Диагнозы	Характеристика пациентов	Микроорганизмы	Тип карбапенемазы	Клиническая эффективность (%)	Бактериологический эффект (%)	Суперинфекция, рецидив, развитие резистентности	30-дн. летальность, %	Примечания
М. Aguirregabiria, 2020, Испания, ОЦ, РС	14	АИ — 4, ИАИ — 3, ИМВП — 3, сепсис без источника — 1	Ср. возраст 63,5 лет	<i>Kpn</i> — 9, другие <i>Enterobacteriales</i> — 4, <i>Pa</i> — 1	ОXA-48 — 9, KPC — 4	11 из 14 (78,6%)	50	НД	21,4	Медиана ДР 5 дн
А. Вуков, 2020 Россия, ОЦ, ПС	22	НП/ИВЛ — 40,9%, ИАИ — 22,7%, НП — 9,1%, ИКиМТ и ИМВП по 4,5%	Бактериemia — 50%, ОРИТ — 87%, НИ — 86%, сепсис и/или шок — 21 пациент; ср. SOFA 8,9, APACHE II — 18,5	<i>Kpn</i> — 22, <i>Pa</i> — 11, <i>Ab</i> — 4, <i>Pmirabilis</i> — 1	ОXA-48	72,7	90,5	НД	54,5 (атрибутивная летальность 27,3%)	ср. ДТ 9,3 дн, МТ — 18,2%
Н. Giamarellou, 2020, Греция, МЦ, РС	146	АИ — 102, НП/ИВЛ — 27, ИМВП — 15, другие — 2	Ср. возраст 60,6 лет; ср. APACHE II — 17,8, SOFA — 7,0; сепсис — 96 (66%), с. шок — 50 (34%)	<i>Kpn</i> — 146	KPC	87,2	56,4	развитие R у 3 пациентов (2,1%)	15,5	МТ — 65, КТ — 81
V. Goncete, 2020, Бельгия, ОЦ, РС	33	ИАИ — 24%, НП/ИВЛ — 24%, ИМВП — 24%, инфекция ко-стей — 9%, АИ — 6%	Медиана возраста 59 лет; ОРИТ — 30,3%; сепсис — 36%, с. шок — 9%. Бактериemia 36%	<i>Kpn</i> — 24, <i>Pa</i> — 8, <i>Enterob</i> — 2	<i>Kpn</i> KPC — 22, ESBLE — 3, другие — НД	84,3	68,7	Рецидив — 12,5%; развитие R отмечено у 1 пациента (3%)	29,6	МТ — 76%, КТ — 24%, эмпирическая терапия — 33%, медиана ДТ 11,5 дн.
М. Nunez, 2020, ОЦ, РС	21	ИМВП — 29%, ИАИ — 24%, НП — 23%	Медиана возраста 69 лет; ОРИТ — 66,7%; сепсис/с. шок — 86%	<i>Kpn</i> — 15, <i>Enterob</i> — 2, <i>Pa</i> — 2	ОXA-48 — 14, IMP — 1, VIM — 1, IMP+OXA-48 — 1	66,7	НД	НД	38,1	У 1 пациента с острым почечным повреждением отмечено развитие судорог при лечении ИЦ/А; других ИЛР не было

димом). В этом случае азтреонам будет проявлять эффективность в присутствии MBL. Теоретическое обоснование такого подхода и экспериментальные данные его подтверждающие приведены в ряде работ [54–59]. Показано, что цефтазидим–авибактам и азтреонам могут вводиться одновременно [60] в одну центральную линию.

Сравнительные клинические исследования. Результаты 10 сравнительных исследований цефтазидима–авибактама представлены в табл. 4 [61–70]. В 6 исследованиях изучали эффективность терапии инфекций, вызванных продуцентами КРС карбапенемазы, в 3 — преобладали карбапенемазы OXA-48; в одном исследовании изучена эффективность цефтазидима–авибактама в комбинации с азтреонамом против продуцента MBL. В качестве антибиотиков сравнения в двух исследованиях был колистин, в одном — меропенем/ваборбактам, в остальных — различные комбинации потенциально адекватных антибиотиков.

В 8 из 10 исследований показана достоверно более высокая эффективность цефтазидима–авибактама по сравнению с другими антибиотиками, в двух исследованиях показатели эффективности были одинаковыми.

Положительный клинический эффект при применении цефтазидима–авибактама наблюдался у 40–86% пациентов (в среднем $67,9 \pm 17,3\%$), а на фоне антибиотиков сравнения эффективность была в диапазоне от 20 до 69% (в среднем $44,3 \pm 14,4\%$), причём различия между группами были достоверные ($p=0,012$). Бактериологическая эффективность была указана только в трёх исследованиях и в среднем составила $84,0 \pm 10,0\%$ на фоне цефтазидима–авибактама и $60,7 \pm 3,6\%$ на фоне других антибиотиков, однако различия были недостоверны ввиду малой величины выборки.

30-дневная летальность при применении цефтазидима–авибактама составила от 8 до 50% и в среднем была достоверно меньше ($23,8 \pm 13,5\%$) по сравнению с другими антибиотиками сравнения ($41,0 \pm 13,6\%$), $p=0,001$.

Сходные результаты сравнительной эффективности цефтазидима–авибактама и других антибиотиков при лечении карбапенеморезистентных инфекций продемонстрированы в метаанализе, проведённом Н. Zhong с соавт. [71]. У пациентов при применении цефтазидима–авибактама по сравнению с другими антибиотиками наблюдалась достоверно более высокая вероятность выздоровления ($RR = 1,61$, 95% ДИ $1,13–2,29$) и меньший риск смерти ($RR = 0,29$, 95% ДИ $0,13–0,63$). В другом метаанализе было показано, что вероятность выздоровления пациентов с инфекциями, вызванными карбапенеморезистентными Enterobacterales, не различалась при назначении цефтазидима–авибактама в мо-

нотерапии и в комбинации с другими антибиотиками [72].

Интересные данные приведены в работе R. Shields с соавт. [62]. Все пациенты получали адекватную антибактериальную терапию в среднем через 58 ч после развития сепсиса, при этом 90-дневная выживаемость после применения цефтазидима–авибактама была достоверно выше (92%) по сравнению с другими режимами терапии (55%). Практически важно, что развитие острого почечного повреждения во время лечения наблюдалось существенно реже при применении цефтазидима–авибактама (9%) по сравнению с комбинированными режимами — карбапенем + аминогликозид (17%), карбапенем + колистин (43%).

Несомненный интерес представляют два исследования сравнительной эффективности цефтазидима–авибактама и колистина, так как последний в настоящее время рассматривается как важный антибиотик в случае карбапенеморезистентных возбудителей. В работе D. van Duin с соавт. [63] 38 пациентов получали цефтазидим–авибактам, 99 — колистин для лечения инфекций, вызванных продуцентами КРС карбапенемазы. При применении цефтазидима–авибактама 30-дневная летальность была достоверно ниже (9%) по сравнению с колистином (32%), причём вероятность выздоровления при лечении цефтазидим–авибактамом была на 64% выше (95% ДИ $57–71\%$) по сравнению с колистином. В исследовании Н. Nakeam с соавт. [70] 32 пациента получали цефтазидим–авибактам, 29 — колистин для лечения инфекций, вызванных продуцентами различных карбапенемаз (OXA-48 — 62%, NDM — 26%, КРС — 12%). Эффективность лечения и ранняя 72-часовая эрадикация возбудителя была достоверно выше на фоне цефтазидима–авибактама (46,8 и 84,4%) по сравнению с колистином (20,4 и 44,8%).

В работе М. Falcone с соавт. [68] изучена сравнительная эффективность цефтазидима–авибактама в сочетании с азтреонамом и других режимов адекватной антибактериальной терапии инфекций, вызванных продуцентами MBL (NDM, VIM). При комбинации цефтазидима–авибактама и азтреонама эффективность была достоверно выше (75%) по сравнению с другими антибиотиками (48%, $p=0,005$), а 30-дневная летальность ниже, соответственно, 19,0 и 45,8%, $p=0,007$; также отмечено достоверное снижение длительности госпитализации на 51% ($p=0,002$). Многофакторный анализ показал, что при применении цефтазидима–авибактама + азтреонама наблюдается снижение риска клинической неудачи лечения на 14-й день на 70% ($HR = 0,30$, $p=0,02$) и снижение риска летальности на 83% ($HR = 0,17$, $p<0,001$).

Таблица 4. Результаты 10 сравнительных исследований цефтриаксима-авибактама и других антибиотиков при инфекциях, вызванных карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями [61–70]

Table 4. Results of 10 comparative studies of ceftazidime-avibactam and other antibiotics use for infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria [61–70]									
Исследование: автор, год, страна, методология	Количество пациентов	Характеристика пациентов	Тип карбапенемазы	Успех лечения/выздоровление, %		30-дневная летальность, %			
				Ц/А	Другие	p	Ц/А	Другие	p
J. J. Caston, 2017 Испания, РС, МЦ	Ц/А — 8 Другие — 23	Гематологические паци. с нейтропенией и бактериемией	OXA-48 KPC	85,7	34,8	0,03	25	52,2	0,19
R. K. Shields, 2017 США, РС	Ц/А — 13 Другие — 96	Бактериемия	KPC	85	37–48	0,006	8 (90-дн.: 8)	32 (90-дн.: 45)	0,10 0,01
D. Van Duin, 2018 США, РС	Ц/А — 38 Колистин — 99	АИ — 46%, НП — 22%, ИМВП — 14%	KPC	НД	НД	—	9	32	0,001
B. M. Alraddadi, 2019 Саудовская Аравия, РС	Ц/А — 10 Другие — 28	Разные инфекции; 70% с бактериемией	OXA-48 (80%) NDM (10%)	40	39	0,99	50 АЛ: 20	57,1 АЛ: 39,3	0,7 0,19
M. Tumbarello, 2019 Италия, РС, МЦ	Ц/А — 104 Другие — 104	Бактериемия; разные инфекции	KPC	НД	НД	—	36,5 МТ: 40,9	55,9 МТ: 77,8	0,005 0,008
R. Ackley, 2020 США, РС, МЦ	Ц/А — 105 Мер/В — 26	Разные инфекции; 40% с бактериемией	KPC	61,9	69,2	0,49	19,1	11,5	0,57
V. Tsolaki, 2020 Греция, РС	Ц/А — 41 Другие — 33	Пациенты в ОРИТ на ИВЛ, разные инфекции, 1/3 с бактериемией	KPC	80,5 ЭР: 94,3	52,8 ЭР: 67,7	0,01 0,02	14,6	38,3	0,03
M. Falcone, 2021 Италия, РС, МЦ	Ц/А + АЗ — 52 Другие АА — 50	Разные инфекции; 34% — ИСТ; 27% — септический шок	NDM VIM	75	48	0,005	19,2	44	0,007
J. Gu, 2021 Китай, РС	Ц/А — 42 (69,9% — 1-я линия) Другие АА — 48	Разные инфекции, чаще НП и АИ; 48% — септический шок		66,6 ЭР: 73,8	50,0 ЭР: 68,7	0,046 0,034	19,0	45,8	0,007
H. A. Nakeam, 2021 Саудовская Аравия, РС, МЦ	Ц/А — 32 Колистин — 29	Бактериемия; наиболее частые источники — ИАИ и КААИ	OXA-48 (62%) NDM (26%) KPC (12%)	46,8 ЭР 72 ч: 84,4 ЭР итоговой: 84,4	20,4 ЭР 72 ч: 44,8 ЭР итоговой: 75,9	0,047 0,059 0,40	37,5	41,4	0,75

Примечание. Методология исследования: РС — ретроспективное; ПС — проспективное; МЦ — многоцентровое. Антибиотики: Ц/А — цефтриаксим-авибактам; Мер/В — меропенем/ваборбактам; АЗ — азтреонам. Инфекции: АИ — ангиогенная инфекция; КААИ — катетер-ассоциированная ангиогенная инфекция; НП — нозокомиальная пневмония; ИМВП — инфекция мочевыводящих путей; ИАИ — интраабдоминальная инфекция. АА — активные антибиотики; МТ — монотерапия (один активный антибиотик); АЛ — атрибутивная летальность; ИСТ — иммуносупрессивная терапия; ЭР — эрадикация; НД — нет данных.

Note. Research methodology: PC — retrospective; PS — prospective; MC — multicenter. Antibiotics: PC/A — ceftazidime-avibactam; Mer/V — meropenem/vaborbactam; AZ — aztreonam. Infections: AI — angiogenic infection; KAAI — catheter-associated angioinfection; NP — nosocomial pneumonia; IMVP — urinary tract infection; IA — intra-abdominal infection. AA — active antibiotics; MT — monotherapy (one active antibiotic); AL — attributive lethality; IST — immunosuppressive therapy; ER — eradication; ND — no data.

Описание клинических наблюдений применения цефтазидима–авибактама

Среди многих публикаций клинических наблюдений применения цефтазидима–авибактама в сложных клинических ситуациях и инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, мы выбрали несколько работ, заслуживающих упоминания.

В двух работах приводится опыт успешного лечения инфекционного эндокардита цефтазидимом–авибактамом. В одном случае из крови была выделена *K.pneumoniae*, устойчивая ко всем антибиотикам за счёт продукции нескольких карбапенемаз и цефалоспориноз: NDM, OXA-48, CTX-M-14b, SHV-28, OXA-1. Клинический эффект был достигнут после назначения цефтазидима–авибактама в комбинации с азтреонамом [73]. В другом клиническом случае [74] цефтазидим–авибактам был успешно применён для лечения септического тромбоза с инфекционным эндокардитом трикуспидального клапана, вызванным КРС продуцирующей *K.pneumoniae*.

Приводится клиническое наблюдение успешного лечения пневмонии у больного с муковисцидозом цефтазидимом–авибактамом в комбинации с азтреонамом при выделении из трахеи экстремально резистентного штамма *Burkholderia multivorans* [75].

В трёх статьях обсуждается опыт лечения цефтазидимом–авибактамом тяжёлых полирезистентных инфекций у больных после трансплантации. Цефтазидим–авибактам применяли у 10 пациентов после трансплантации лёгких в связи с развитием инфекции, вызванной *K.pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазу КРС-2 и цефалоспориноз CTX-M-65, SHV и TEM разных типов. После лечения эрадикация составила 90%, 30-дневная выживаемость — 100% [76]. В работе K. Cairns с соавт. [77] описываются 4 случая успешного лечения цефтазидимом–авибактамом инфекций, вызванных *Enterobacter cloacae*, продуцирующим MBL IMP-4, после трансплантации органов, а в работе D. Jacobs с соавт. [78] случай лечения бактериемии, вызванной КРС продуцирующей *K.pneumoniae*, у пациента после трансплантации почки и поджелудочной железы.

R. Léon-Borás с соавт. описали случай успешного лечения цефтазидимом–авибактамом рефрактерной бактериемии, вызванной *K.pneumoniae*, продуцирующей КРС карбапенемазу, в результате вертебрального остеомиелита, паравертебрального абсцесса и пиомиозита поясничной мышцы [79].

Случаи успешного лечения инфекции ЦНС цефтазидимом–авибактамом приводятся в трёх работах: менингит, вызванный продуцентом се-

риновой карбапенемазы *K.pneumoniae* [80], вентикулит у 3 пациентов, вызванный КРС продуцирующей *K.pneumoniae* и экстремально резистентной *Paeruginosa* [81], инфекция спинного мозга и позвоночника с бактериемией, вызванной КРС продуцирующей *K.pneumoniae* [82].

Интересные данные приведены в работе A. Vena с соавт. [83] об эффективности цефтазидима–авибактама при различных инфекциях (нозокомиальная пневмония, ангиогенная инфекция и другие), вызванных *Paeruginosa* и БЛРС-продуцирующими энтеробактериями. Это было многоцентровое исследование, проведённое в 13 больницах Италии. Оценка эффективности проведена у 41 пациента. Все штаммы *Paeruginosa* и БЛРС продуцирующие Enterobacterales, были чувствительны к цефтазидиму–авибактаму, при этом к цефтолозану–тазобактаму и колистину были устойчивы, соответственно, 10,5 и 31,5% штаммов *Paeruginosa*. Клиническая эффективность, оцененная в конце лечения составила в среднем 90,5%, причём при инфекциях, вызванных *Paeruginosa* — 87,5%, а вызванных БЛРС продуцирующими энтеробактериями — 100%. Авторы заключают, что цефтазидим–авибактам высокоэффективен не только в случае сериновых карбапенемаз, но и БЛРС-продуцирующих энтеробактерий и полирезистентной *Paeruginosa*.

Заключение

Результаты приведённых клинических исследований демонстрируют высокую эффективность цефтазидима–авибактама при лечении инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими сериновые карбапенемазы КРС и OXA-48, а в сочетании с азтреонамом в случае MBL продуцентов — NDM и VIM. В большинстве сравнительных исследований эффективность цефтазидима–авибактама превышала антибиотики сравнения, что сопровождалось более низкой летальностью.

Эти данные свидетельствуют о важном значении цефтазидима–авибактама при целенаправленной терапии инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз КРС и OXA-48. Учитывая показанный в исследованиях риск неуспеха терапии при позднем назначении цефтазидима–авибактама, следует рассматривать его назначение в 1-й линии эмпирической терапии сепсиса у больных в ОРИТ, имеющих факторы риска инфекции, вызванной карбапенеморезистентными энтеробактериями. К таким факторам риска, прежде всего, относятся [12, 84–87]:

- предшествующая терапия карбапенемами;
- высокий уровень устойчивой к карбапенемам *K.pneumoniae* в отделении;
- колонизация кишечника пациента карбапенеморезистентными энтеробактериями;

- длительность нахождения в ОРИТ;
- перевод пациента из другого стационара;
- две и более госпитализации в предшествующие 12 мес.

В Российских рекомендациях СКАТ [84] и клинических рекомендациях по лечению инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями [88], обосновывается эмпирическое и целенаправленное назначение цефтазидима–авибактама при сепсисе, как одну из наиболее эффективных опций антимикробной терапии.

Выводы

1. Цефтазидим–авибактам проявляет стабильность к сериновым карбапенемазам классов А и D (KPC, OXA-48) и, по данным исследований *in vitro*, чувствительность продуцентов этих карбапенемаз к цефтазидиму–авибактаму составляет от 98 до 100%, намного превосходя чувствительность к колистину, тигециклину и другим антибиотикам.

2. Цефтазидим–авибактам достаточно хорошо изучен в клинической практике и, по данным опубликованных 19 несравнительных исследований, его клиническая эффективность составила от 45,0 до 87,2%, в среднем $71,7 \pm 11,3\%$, а эрадикация продуцентов KPC или OXA-48 карбапенемаз — от 40,0 до 100%, в среднем $65,5 \pm 18,6\%$.

3. Эффективность цефтазидима–авибактама в сравнительных исследованиях составила в среднем $67,9 \pm 17,3\%$, что было достоверно выше по сравнению с другими антибиотиками сравнения — в среднем $44,3 \pm 14,4\%$, $p=0,012$.

Литература/References

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States (2013). 2014. Web site. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/arthreats-2013-508.pdf>.
- Bush K., Courvalin P., Dantas G., Davies J., Eisenstein B., Huovinen P. et al. Tackling antibiotic resistance. Nat Rev Microbiol. 2011 Nov 2; 9 (12): 894–6. doi: 10.1038/nrmicro2693.
- Cantas L, Shah S.Q., Cavaco L.M., Manaiia C.M., Walsh E, Popowska M., Garelick H., Birgmann H., Sorum H. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. Front Microbiol. 2013 May 14; 4: 96. doi: 10.3389/fmicb.2013.00096.
- Roberts R.R., Hota B., Ahmad I. et al. Hospital and social costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. Clin Infect Dis. 2009; 49: 1175–84.
- ECDC Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme. Antimicrobial resistance 2010: global attention on carbapenemase-producing bacteria. Euro Surveill. 2010; 15 (46): 19719. doi: 10.2807/ese.15.46.19719-en.
- Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance. Webcast of Q-A Session on global report on surveillance, 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1).
- Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis. 2014; 20 (7): 1170–1175.
- Igbinsola O., Dogbo P., Osadiaye N. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A retrospective review of treatment and outcomes in a long-term acute care hospital. Am J Infect Control. 2020; 48 (1): 7–12.
- Falagas M.E., Lourida P., Poulikakos P., Rafailidis P.L., Tansarli G.S. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58 (2): 654–663.
4. Лечение цефтазидимом–авибактамом сопровождалось существенно меньшей 30-дневной летальностью по сравнению с другими антибиотиками, соответственно, $23,8 \pm 13,5\%$ и $41,0 \pm 13,6\%$, $p=0,001$.
5. Лечение цефтазидимом–авибактамом инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, ассоциируется с достоверно более высоким шансом выздоровления пациентов и меньшим риском летального исхода по сравнению с другими режимами антибактериальной терапии.
6. Цефтазидим–авибактам в комбинации с азтреонамом проявляет высокую активность и клиническую эффективность при инфекциях, вызванных продуцентами MBL.
7. Развитие резистентности Enterobacterales к цефтазидиму–авибактаму во время и после окончания терапии наблюдается редко, в среднем $5,4 \pm 4,4\%$, что характеризует достаточно низкий потенциал антибиотика в селекции устойчивости.
8. Раннее назначение цефтазидима–авибактама сопровождается лучшими результатами лечения по сравнению с отсроченной терапией.

Дисклеймер. «Статья подготовлена Сергеем Владимировичем Яковлевым, доктором медицинских наук, профессором кафедры госпитальной терапии №2 1 МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва (Россия), при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер».

- стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 147–159. [Sukhorukova M.V., Edel'shtein M.V., Ivanchik N.V. *et al.* Antibiostatnost' nozokomial'nykh shtammov Enterobacterales v stacionarnakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON 2015–2016». Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya 2019; 21 (2): 147–159. (in Russian)]
19. Poirel L., Heritier C., Tolun V., Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48:15–22.
 20. Baran I., Aksu N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Turkey. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016; 15: 20.
 21. Walsh T.R., Weeks J., Livermore D.M., Toleman M.A. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. Lancet Infect Dis. 2011; 11: 355–62.
 22. Barantsevich E.P., Churkina I.V., Barantsevich N.E., Pelkonen J., Schlyakhto E.V., Woodford N. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia. J Antimicrob Chemother. 2013; 68 (5):1204–1206.
 23. García-Castillo M., García-Fernández S., Gómez-Gil R., Pitart C., Oviaño M., Gracia-Ahufinger I., Díaz-Regañón J., Tato M., Cantón R., iCREST Study Group. Activity of ceftazidime-avibactam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from urine specimens obtained during the infection-carbapenem resistance evaluation surveillance trial (iCREST) in Spain. Int J Antimicrob Agents. 2018; 51 (3): 511–515.
 24. Spiliopoulou I., Kazmirczak K., Stone G.G. *In vitro* activity of ceftazidime/avibactam against isolates of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae collected during the INFORM Global Surveillance Programme (2015–17). J Antimicrob Chemother. 2020; 75 (2): 384–391.
 25. Piérard D., Stone G.G. *In vitro* antimicrobial susceptibility of clinical respiratory isolates to ceftazidime-avibactam and comparators (2016–2018). BMC Infect Dis. 2021 Jun 23; 21 (1): 600. doi: 10.1186/s12879-021-06153-0.
 26. Kristóf K., Adámková V., Adler A., Gospodarek-Komkowska E., Rafila A., Billouá S., Mozejko-Pasteuwa B., Kiss F. *In vitro* activity of ceftazidime-avibactam and comparators against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Central Europe and Israel, 2014–2017 and 2018. Diagn Microbiol Infect Dis. 2021 May 7; 101 (1): 115420. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115420.
 27. Bykov A., Suvorova M., Sychev I. *et al.* Infections in the intensive care unit caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*: clinical and microbiological characteristics and outcome [abstract]. 29th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, The Netherlands, April 13–16, 2019.
 28. Shields R.K., Potoski B.A., Haidar G., Hao B., Doi Y., Chen L., Press E.G., Kreiswirth B.N., Clancy C.J., Nguyen M.H. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Clin Infect Dis. 2016 Dec 15; 63 (12): 1615–1618. doi: 10.1093/cid/ciw636.
 29. Krapp E., Grant J.L., Sutton S.H., Ozer E.A., Barr V.O. Treating complicated carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections with ceftazidime/avibactam: a retrospective study with molecular strain characterisation. Int J Antimicrob Agents. 2017 Jun; 49 (6): 770–773. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.018.
 30. Temkin E., Torre-Cisneros J., Beovic B., Benito N., Giannella M., Gilarranz R., Jeremiah C., Loeches B., Machuca L., Jiménez-Martín M.J., Martínez J.A., Mora-Rillo M., Navas E., Osthoff M., Pozo J.C., Ramos Ramos J.C., Rodríguez M., Sánchez-García M., Viale P., Wolff M., Carmeli Y. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Jan 24; 61 (2): e01964–16. doi: 10.1128/AAC.01964-16.
 31. Shaw E., Rombauts A., Tubau F., Padullés A., Càmarà J., Lozano T., Cobo-Sacristán S., Sabe N., Grau I., Rigo-Bonnin R., Domínguez M.A., Carratalà J. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. J Antimicrob Chemother. 2018 Apr 1; 73 (4): 1104–1106. doi: 10.1093/jac/dkx496.
 32. Shields R.K., Nguyen M.H., Chen L., Press E.G., Kreiswirth B.N., Clancy C.J. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Apr 26; 62 (5): e02497–17. doi: 10.1128/AAC.02497-17.
 33. Sousa A., Pérez-Rodríguez M.T., Soto A., Rodríguez L., Pérez-Landeiño A., Martínez-Lamas L., Nodar A., Crespo M. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother. 2018 Nov 1; 73 (11): 3170–3175. doi: 10.1093/jac/dky295.
 34. De la Calle C., Rodríguez O., Morata L., Marco E., Cardozo C., García-Vidal C., Río A.D., Feher C., Pellicé M., Puerta-Alcalde P., Mensa J., Soriano A., Martínez J.A. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. Int J Antimicrob Agents. 2019 Apr; 53 (4): 520–524. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015.
 35. Guimarães T., Nouér S.A., Martins R.C.R., Perdigão Neto L.V., Martins W.M.B.S., Narciso Barbosa A.C., Ferreira A.L.P., Costa S.F., Gales A.C. Ceftazidime-Avibactam as salvage therapy for infections caused by Enterobacteriaceae coresistant to carbapenems and polymyxins. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Sep 23; 63 (10): e00528–19. doi: 10.1128/AAC.00528-19.
 36. Jorgensen S.C.J., Trinh T.D., Zasowski E.J., Lagrnf A.M., Bhatia S., Melvin S.M., Steed M.E., Simon S.P., Estrada S.J., Morrisette T., Claeys K.C., Rosenberg J.R., Davis S.L., Rybak M.J. Real-World Experience With Ceftazidime-Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. Open Forum Infect Dis. 2019 Dec 6; 6 (12): ofz522. doi: 10.1093/ofid/ofz522.
 37. Castón J.J., Gallo M., García M., Cano A., Escribano A., Machuca I., Gracia-Aufinger I., Guzman-Puche J., Pérez-Nadales E., Recio M., Muñoz M., Martínez-Martínez L., Torre-Cisneros J.; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: factors associated with clinical efficacy in a single-center cohort. Int J Antimicrob Agents. 2020 Sep; 56 (3): 106075. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106075.
 38. Kuang H., Zhong C., Wang Y., Ye H., Ao K., Zong Z., Lv X. Clinical characteristics and outcomes of patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections treated with ceftazidime/avibactam. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Dec; 23: 404–407. doi: 10.1016/j.jgar.2020.10.023.
 39. Karaïskos I., Daikos G.L., Gkoufa A., Adamis G., Stefos A., Symbaridi S., Chrysos G., Filiou E., Basoulis D., Mouloudi E., Galani L., Akinosoglou K., Arvaniti K., Masgala A., Petraki M., Papadimitriou E., Galani I., Poulakou G., Routsis C., Giamarellou H.; Hellenic Ceftazidime/Avibactam Registry Study Group. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. J Antimicrob Chemother. 2021 Feb 11; 76 (3): 775–783. doi: 10.1093/jac/dkaa503.
 40. Rathish B., Wilson A., Warrior A., Prakash S., Babu R., Joy S. Clinical Outcomes in Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections Treated With Ceftazidime-Avibactam: A Single-Center Observational Study. Cureus. 2021 Feb 2; 13 (2): e13081. doi: 10.7759/cureus.13081.
 41. Tumbarello M., Raffaelli E., Giannella M., Mantengoli E., Mularoni A., Venditti M., De Rosa E.G., Sarmati L., Bassetti M., Brindicci G., Rossi M., Luzzati R., Grossi P.A., Corona A., Capone A., Falcone M., Mussini C., Treccarichi E.M., Cascio A., Guffanti E., Russo A., De Pascale G., Tascini C., Gentile I., Losito A.R., Bussini L., Conti G., Ceccarelli G., Corcione S., Compagno M., Giacobbe D.R., Saracino A., Fantoni M., Antinori S., Peghin M., Bonfanti P., Oliva A., De Gasperi A., Tiseo G., Rovelli C., Meschiari M., Shbaklo N., Spanu T., Cauda R., Viale P. Ceftazidime-avibactam use for KPC-Kp infections: a retrospective observational multicenter study. Clin Infect Dis. 2021 Feb 22; ciab176. doi: 10.1093/cid/ciab176.
 42. Aguirregabiria M., Urieta N.A., Soria L.L., Goikoetxea J., Lopez M.K., Andrés J.L.B. Effectiveness of ceftazidime-avibactam in a tertiary hospital of Spain. 30th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. Abstract Book 2020, abstract #5572.
 43. Bykov A., Suvorova M., Sychev I., Burmistrova E., Ismagilov A., Protzenko D., Yakovlev S. Clinical experience with ceftazidime-avibactam (CAZ-AV) in the treatment of infections caused by XDR *Klebsiella pneumoniae* producing OXA-48 carbapenemase. 30th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. Abstract Book 2020, abstract #5161.
 44. Giamarellou H., Karaïskos I., Gkoufa A., Routsis K., Adamis G., Stefos A. Experience after analysing a ceftazidime/avibactam national registry of infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. 30th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. Abstract Book 2020, abstract #5234.
 45. Goncette V., Layios N., Frippiat F. Efficacy of ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infections: a retrospective evaluation in a Belgian teaching hospital. 30th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. Abstract Book 2020, abstract #1152.
 46. Nunez M., Perez-Bailón A.M., Trigo-Rodríguez M. *et al.* Real-life experience with ceftazidime-avibactam in South Spain. 30th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. Abstract Book 2020, abstract #8318.
 47. Fraenkel-Wandel Y., Raveh-Brauer D., Wiener-Well Y., Yinnon A.M., Assous M.V. Mortality due to blaKPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2016; 71 (4): 1083–1087.
 48. Hauck C., Coker E., Richter S.S. *et al.* Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. Clin Microbiol Infect. 2016; 22 (6): 513–519.
 49. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Int J Appl Basic Med Res. 2017; 7 (1): 32–39.
 50. Neuner E.A., Yeh J.Y., Hall G.S. *et al.* Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011; 69 (4): 357–362.
 51. Patel G., Huprikar S., Factor S.H., Jenkins S.G., Calfee D.P. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact

- of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29 (12):1099–1106.
52. Borer A., Saidel-Odes L., Riesenber K. et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30 (10): 972–976.
 53. Ben-David D., Kordevani R., Keller N. et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (1): 54–60.
 54. Marshall S., Hujer A.M., Rojas L.J., Papp-Wallace K.M., Humphries R.M., Spellberg B., Hujer K.M., Marshall E.K., Rudin S.D., Perez F., Wilson B.M., Wasserman R.B., Chikowski L., Paterson D.L., Vila A.J., van Duin D., Kreiswirth B.N., Chambers H.E., Fowler V.G. Jr, Jacobs M.R., Pulse M.E., Weiss W.J., Bonomo R.A. Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Mar 24; 61 (4):e02243–16. doi: 10.1128/AAC.02243-16.
 55. Wenzler E., Deraedt M.E., Harrington A.T., Danziger L.H. Synergistic activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam against serine and metallo- β -lactamase-producing gram-negative pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017 Aug; 88 (4): 352–354. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.009.
 56. Avery L.M., Nicolau D.P. Assessing the *in vitro* activity of ceftazidime/avibactam and aztreonam among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Defining the zone of hope. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Nov; 52 (5): 688–691. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.011.
 57. David B., Fellous L., Lawrence C., Maxime V., Rottman M., Dinh A. Ceftazidime-avibactam and aztreonam, an interesting strategy to overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Aug 24; 61 (9): e01008–17. doi: 10.1128/AAC.01008-17.
 58. Veeraraghavan B., Bakthavatchalam Y.D., Soman R., Swaminathan S., Manesh A., Nagvekar V., Nangia V. Management of serious infections caused by metallo β -lactamases with or without OXA-48-like expressing Enterobacteriales with aztreonam and ceftazidime/avibactam combination: Dosing strategy for better clinical outcome. *Indian J Med Microbiol.* 2021 Jul;39(3):286–288. doi: 10.1016/j.ijmm.2021.04.002.
 59. Biagi M., Wu T., Lee M., Patel S., Butler D., Wenzler E. Searching for the optimal treatment for metallo- and serine- β -lactamase producing Enterobacteriaceae: aztreonam in combination with ceftazidime-avibactam or meropenem-vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Sep 30; 63 (12): e01426–19. doi: 10.1128/AAC.01426-19.
 60. O'Donnell J.N., Xu A., Lodise T.P. Intravenous Compatibility of Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Using Simulated and Actual Y-site Administration. *Clin Ther.* 2020 Aug; 42 (8): 1580–1586.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.06.005.
 61. Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P., Loeches B., Tabares S., Temkin L., Torre-Cisneros J., Paño-Pardo J.R. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis.* 2017 Jun; 59: 118–123. doi: 10.1016/j.ijid.2017.03.021.
 62. Shields R.K., Nguyen M.H., Chen L., Press E.G., Potoski B.A., Marini R.V., Doi Y., Kreiswirth B.N., Clancy C.J. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jul 25; 61 (8): e00883–17. doi: 10.1128/AAC.00883-17.
 63. van Duin D., Lok J.J., Earley M., Cober E., Richter S.S., Perez F., Salata R.A., Kalayjian R.C., Watkins R.R., Doi Y., Kaye K.S., Fowler V.G. Jr, Paterson D.L., Bonomo R.A., Evans S; Antibacterial Resistance Leadership Group. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2018 Jan 6; 66 (2): 163–171. doi: 10.1093/cid/cix783.
 64. Alraddadi B.M., Saeedi M., Qutub M., Alshukairi A., Hassanien A., Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis.* 2019 Sep 4; 19 (1): 772. doi: 10.1186/s12879-019-4409-1.
 65. Tumbarello M., Trecarichi E.M., Corona A., De Rosa F.G., Bassetti M., Musini C., Menichetti F., Viscoli C., Campoli C., Venditti M., De Gasperis A., Mularoni A., Tascini C., Parruti G., Pallotto C., Sica S., Concia E., Cultrera R., De Pascale G., Capone A., Antinori S., Corcione S., Righi E., Losito A.R., Digaetano M., Amadori E., Giacobbe D.R., Ceccarelli G., Mazza E., Raffaelli F., Spanu T., Cauda R., Viale P. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2019 Jan 18; 68 (3): 355–364. doi: 10.1093/cid/ciy492.
 66. Ackley R., Roshdy D., Meredith J., Minor S., Anderson W.E., Capraro G.A., Polk C. Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Apr 21; 64 (5): e02313–19. doi: 10.1128/AAC.02313-19.
 67. Tsolaki V., Mantzaris K., Mpakalis A., Malli E., Tsimopoulos F., Tsirogianni A., Papagiannitsis C., Zygoulis P., Papadonta M.E., Petinaki E., Makris D., Zakynthinos E. Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Feb 21; 64 (3): e02320–19. doi: 10.1128/AAC.02320-19.
 68. Falcone M., Daikos G.L., Tiseo G., Bassoulis D., Giordano C., Galfo V., Leonildi A., Tagliaferri E., Barnini S., Sani S., Farcomeni A., Ghiadoni L., Menichetti F. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriales. *Clin Infect Dis.* 2021 Jun 1; 72 (11): 1871–1878. doi: 10.1093/cid/ciaa586.
 69. Gu J., Xu J., Zuo T.T., Chen Y.B. Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections from carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Ceftazidime-avibactam against CR-KP infections. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021 May 18; 26: 20–25. doi: 10.1016/j.jgar.2021.04.022.
 70. Hakeam H.A., Alasahli H., Albabtain L., Allassaf S., Al Duhailib Z., Althawadi S. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Int J Infect Dis.* 2021 Aug;109:1–7. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.079.
 71. Zhong H., Zhao X.Y., Zhang Z.L., Gu Z.C., Zhang C., Gao Y., Cui M. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Oct; 52 (4): 443–450. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.004.
 72. Onorato L., Di Caprio G., Signoriello S., Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Dec; 54 (6): 735–740. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025.
 73. Alghoribi M.E., Alqurashi M., Okdah L., Alalwan B., AlHebaishi Y.S., Al Malki A., Alzayer M.A., Alsawji A.A., Doumith M., Barry M. Successful treatment of infective endocarditis due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* with ceftazidime-avibactam and aztreonam. *Sci Rep.* 2021 May 6; 11 (1): 9684. doi: 10.1038/s41598-021-89255-8.
 74. Iacovelli A., Spaziante M., Moghaziz S., Giordano A., Ceccarelli G., Venditti M. A challenging case of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* septic thrombophlebitis and right mural endocarditis successfully treated with ceftazidime/avibactam. *Infection.* 2018 Oct; 46 (5): 721–724. doi: 10.1007/s15010-018-1166-9.
 75. Barlow G., Morice A. Successful treatment of resistant Burkholderia multivorans infection in a patient with cystic fibrosis using ceftazidime/avibactam plus aztreonam. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Aug 1; 73 (8): 2270–2271. doi: 10.1093/jac/dky136.
 76. Chen W., Sun L., Guo L., Cao B., Liu Y., Zhao L., Lu B., Li B., Chen J., Wang C. Clinical outcomes of ceftazidime-avibactam in lung transplant recipients with infections caused by extensively drug-resistant gram-negative bacilli. *Ann Transl Med.* 2020 Feb; 8 (3): 39. doi: 10.21037/atm.2019.10.40.
 77. Cairns K.A., Hall V., Martin G.E., Griffin D.W.J., Stewart J.D., Khan S.E., Abbott I.J., Meher-Homji Z., Morrissey C.O., Sia C., Love J., Corallo C.E., Bergin P., Sharma A., Basu G., Spencer A., Peleg A.Y. Treatment of invasive IMP-4 Enterobacter cloacae infection in transplant recipients using ceftazidime/avibactam with aztreonam: A case series and literature review. *Transpl Infect Dis.* 2021 Apr; 23 (2): e13510. doi: 10.1111/tid.13510.
 78. Jacobs D.M., DiTursi S., Ruh C., Sharma R., Claus J., Banjade R., Rao G.G. Combination treatment with extended-infusion ceftazidime/avibactam for a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in a kidney and pancreas transplant patient. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 Aug; 48 (2): 225–27. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.002.
 79. León-Borrás R., Álvarez-Cardona J., Vidal J.A., Guiot H.M. Ceftazidime/avibactam for refractory bacteremia, vertebral diskitis/osteomyelitis with pre-vertebral abscess and bilateral psoas pyomyositis secondary to *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria (KPC). *P R Health Sci J* 2018 Jun; 37 (2): 128–131.
 80. Holyk A., Belden V., Lee J.J., Musick W., Keul R., Britz G.W., Lin J. Ceftazidime/avibactam use for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis: a case report. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 1; 73 (1): 254–256. doi: 10.1093/jac/dkx358.
 81. Zhou Q., Wang H., Zhan T., Yang X., Wen L. Successful treatment of ventriculitis caused by mdr/xdr gram-negative bacillus using ceftazidime/avibactam: case series and literature review. *Infect Drug Resist.* 2021 May 5; 14: 1691–1701. doi: 10.2147/IDR.S306222.
 82. Bulbin A., Bono C., Philp T., Mariano N., Urban C. Successful Treatment of *Klebsiella pneumoniae* Harboring a *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Isolated from Lumbar Wound Infection and Blood in a Patient with Hardware Retention. *Case Rep Infect Dis.* 2017; 2017: 9028543. doi: 10.1155/2017/9028543.
 83. Vena A., Giacobbe D.R., Castaldo N., Cattelan A., Mussini C., Luzzati R. et al. Clinical experience with ceftazidime-avibactam for the treatment of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria other than carbapenem-resistant Enterobacteriales. *Antibiotics (Basel).* 2020 Feb 9; 9 (2): 71. doi: 10.3390/antibiotics9020071.
 84. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018; 156. [Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoj meditsinskoj pomoshchi. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Ed. S.V. Yakovleva, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko. M.: Izdatel'stvo «Pero», 2018; 156. (in Russian)]

85. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Под ред. Б.Р. Гельфанда. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017; 408. [Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Ed. B.R. Gel'fanda. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2017; 408. (in Russian)]
86. Bassetti M., Righi E., Vena A., Graziano E., Russo A., Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24 (5): 385–393.
87. Burillo A., Muñoz P., Bouza E. Risk stratification for multidrug-resistant Gram-negative infections in ICU patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32 (6): 626–637.
88. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Полушин Ю.С., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Шлык И.В., Эдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации «Диагностика и анти-микробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17 (1): 52–83. [Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamyshova D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabukhov V.V., Polushin Jyu.S., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Shlyk I.V., Edel'shtejn M.V., Yakovlev S.V. Metodicheskie rekomendatsii «Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsij, vyzvannykh polirezistentnymi mikroorganizmami». Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2020; 17 (1): 52–83. (in Russian)]

Информация об авторах

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-клинический фармаколог городской клинической больницы им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID 0000-0001-7606-8608

About the authors

Sergey V. Yakovlev — D. Sc. in medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), City Clinical Hospital named after CC Yudin, Moscow, Russian Federation. ORCID 0000-0001-7606-8608