

# Первый опыт комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама в ОРИТ при нозокомиальных инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы классов В и D

М. П. СУВорова<sup>1,2</sup>, И. Н. СЫЧЕВ<sup>2,3</sup>, О. В. ИГНАТЕНКО<sup>2</sup>, Е. Н. БУРМИСТРОВА<sup>2</sup>, С. С. МИРЗАХАМИДОВА<sup>2</sup>, Л. В. ФЕДИНА<sup>2</sup>, Р. М. ВАКОЛЮК<sup>1</sup>, \*С. В. ЯКОВЛЕВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия

## The First Experience of Combined Use of Cefepime/Sulbactam and Aztreonam in ICU Patients with Nosocomial Infections Caused by Carbapenem-Resistant Gram-Negative Microorganisms Producing Class B and D Carbapenemases

MARGARITA P. SUVOROVA<sup>1,2</sup>, IGOR N. SYCHEV<sup>2,3</sup>, OLGA V. IGNATENKO<sup>2</sup>, ELENA N. BURMISTROVA<sup>2</sup>, SVETLANA S. MIRZAKHAMIDOVA<sup>2</sup>, LYUDMILA V. FEDINA<sup>2</sup>, ROZA M. VAKOLYUK<sup>1</sup>, \*SERGEY V. YAKOVLEV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Резюме

В связи с высоким риском летальности при инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам *Enterobacterales*, в последние годы проведено большое количество клинических исследований по изучению оптимальных опций антибактериальной терапии таких инфекций. Показано, что летальность при комбинированной антибактериальной терапии ниже, чем при монотерапии.

**Цель исследования** — изучение эффективности комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама при нозокомиальных инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивыми к карбапенемам за счёт продукции карбапенемазы класса D и B.

**Материал и методы.** Исследование в скорпомощном стационаре в период с марта 2021 г. по июнь 2022 г. Дизайн исследования: проспективное открытое несравнительное. Все пациенты, включенные в исследование, находились на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

**Результаты и заключение.** Проведённое исследование впервые продемонстрировало достоверную клиническую и микробиологическую эффективность комбинации цефепим/сульбактам и азтреонам при лечении в ОРИТ нозокомиальных инфекций, осложнённых сепсисом или септическим шоком и вызванных *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы класса D и B — OXA-48, NDM и NDM + OXA-48. Полученные данные показали уникальность данной комбинации, демонстрирующей достоверную эффективность даже в случае устойчивости возбудителя к обоим антибиотикам (азтреонаму и цефепиму) *in vitro*.

**Ключевые слова:** нозокомиальные инфекции; ОРИТ; грамотрицательные микроорганизмы; комбинированное применение, цефепим/сульбактам; азтреонам

**Для цитирования:** Суворова М. П., Сычев И. Н., Игнатенко О. В., Бурмистрова Е. Н., Мирзахамидова С. С., Федина Л. В., Ваколюк Р. М., Яковлев С. В. Первый опыт комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама в ОРИТ при нозокомиальных инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы классов В и D. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 11–12: 36–45. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-36-45>.

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: Коломенский пр., д. 4, ГКБ им. С. С. Юдина, г. Москва, Россия. 115446.  
E-mail: antimicrob@yandex.ru

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 4 Kolomensky drive, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, 115446 Russia.  
E-mail: antimicrob@yandex.ru

## Abstract

**Background.** The difficulties of antibacterial therapy of infections caused by carbapenemase-producing gram-negative bacteria are associated with limited options for adequate therapy since, in addition to resistance to carbapenems and other beta-lactams, these microorganisms are often characterized by associated resistance to other classes of antibiotics, including polymyxins. *In vitro* data support the idea of combined use of inhibitor-protected cephalosporins with aztreonam for the treatment of such infections. The aim of the study was to investigate the effectiveness of cefepime/sulbactam (FEP/SB) in combination with aztreonam (ATM) in infections caused by class B and D carbapenemase producers.

**Methods.** A prospective observational study evaluated the effectiveness of the combination of FEP/SB + ATM in ICU patients with nosocomial infections complicated by sepsis or septic shock caused by carbapenem-resistant pathogens with documented production of class B or D carbapenemase. The ineffectiveness of previous treatment and the absence of other options for adequate therapy were used as inclusion criteria. Microbiological, clinical efficacy, and 30-day mortality were indicators of therapy evaluation.

**Results.** The study included 25 patients with nosocomial infection (76% of them was VAP), with sepsis (60%) or septic shock (40%) and an average SOFA score of 6 points caused by *Klebsiella pneumoniae* (23 patients) or *Pseudomonas aeruginosa* (2) producing carbapenemases OXA-48 (56%), NDM (20%), NDM + OXA-48 (16%), and class B carbapenemase in two strains of *Paeruginosa*. The average daily dose of FEP/SB and ATM was 6.6 g, the duration of therapy was 9.9 days. As a result of the treatment, eradication was achieved in 68% of patients, clinical efficacy was 72%, and the 30-day mortality rate was 28%.

**Conclusion.** Our results show good clinical and bacteriological efficacy of the combination of FEP/SB and ATM in infections caused by extremely resistant *K.pneumoniae*, non-susceptible to carbapenems and producing class B or D carbapenemase.

**Keywords.** cefepime/sulbactam; aztreonam; carbapenemase; NDM; OXA-48; *Klebsiella pneumoniae*; nosocomial infections; XDR pathogens; PDR pathogens; prospective clinical study.

**For citation:** Suvorova M. P., Sychev I. N., Ignatenko O. V., Burmistrova E. N., Mirzakhamidova S. S., Fedina L. V., Vakolyuk R. M., Yakovlev S. V. The first experience of combined use of cefepime/sulbactam and aztreonam in the ICU for nosocomial infections caused by carbapenem-resistant gram-negative microorganisms producing carbapenemases of classes B and D. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 11–12: 36–45. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-36-45>.

## Введение

Проблема антибиотикорезистентности стала наиболее острой в XXI в., когда, начиная примерно с 2010 г., в стационарах Европы, Америки и России стали появляться, а затем доминировать грамотрицательные бактерии, устойчивые к карбапенемовым антибиотикам. Среди резистентных микроорганизмов главным образом выявлялись представители Enterobacterales *Klebsiella pneumoniae*, неферментирующих бактерий *Acinetobacter baumannii*, а также *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивость к карбапенемам у которых наблюдалась ранее. Подобное явление вызвало серьёзные опасения у экспертов ВОЗ о возможном наступлении «постантибиотической эры» из-за крайне ограниченных опций эффективной терапии инфекций, вызванных вышеупомянутыми возбудителями [1].

Устойчивость грамотрицательных бактерий к карбапенемам связана с разными механизмами, но в настоящее время среди Enterobacterales доминирует ферментативный — продукция бета-лактамаз, гидролизующих карбапенемы, так называемых карбапенемаз. Карбапенемазы относятся к трём классам Ambler: класс A (KPC, GES), B (NDM, VIM) и D (OXA-type) [2]. В середине 90-х годов были описаны несколько типов карбапенемаз энтеробактерий: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM), the oxacillinase-type beta-lactamase (OXA-48) [3]. Среди множества различных химико-биологических свойств у ферментов наблюдалось одно общее качество — способность гидролизовать карбапенемы, наряду с другими

бета-лактамами. Кроме того, было обнаружено, что гены продукции карбапенемаз локализовались на подвижных генетических элементах — плазмидах, что позволяло допустить их возможность быстрого межвидового распространения среди представителей Enterobacterales [4].

Распространение карбапенемаз в РФ впервые описано в нескольких работах [5, 6]. В стационарах нашей страны наибольшее распространение у Enterobacterales получили две карбапенемазы — класса D (OXA-48), на долю которой приходится около 60% всех карбапенемаз, и класса B (NDM). Сложности антибактериальной терапии инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, связаны с ограниченными опциями адекватной терапии, так как, помимо устойчивости к карбапенемам и другим бета-лактамам, эти микроорганизмы часто характеризуются ассоциированной устойчивостью с другими классами антибиотиков, включая аминогликозиды, фторхинолоны, тигециклин, а в последние годы и полимиксины. Как правило, продуценты карбапенемаз характеризуются либо экстремальной резистентностью (XDR), то есть устойчивостью ко всем антибиотикам, кроме 1–2, либо панрезистентностью (PDR), то есть устойчивостью ко всем доступным антибиотикам. Новый антибиотик цефтазидим/авибактам, даёт определённую перспективу лечения, однако ограничивается активностью только в случае карбапенемазы класса A (KPC), частично класса D (OXA-48), но не в случае карбапенемазы класса B (NDM).

Инфекции, вызванные продуцентами карбапенемаз, характеризуются высокой леталь-

ностью из-за ограниченных опций эффективной антибактериальной терапии и позднего назначения адекватного лечения [7, 8]. Риск развития инфекций в стационаре, вызванных продуцентами карбапенемаз, зависит от многих факторов, но прежде всего, от длительности нахождения в стационаре или ОРИТ и предшествующего лечения антибиотиками широкого спектра, особенно карбапенемами [9, 10].

В связи с высоким риском летальности при инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам Enterobacterales, в последние годы проведено большое количество клинических исследований по изучению оптимальных опций антибактериальной терапии таких инфекций. В ряде исследований, метаанализах и обзорах показано, что летальность при комбинированной антибактериальной терапии ниже, чем при монотерапии, даже если возбудитель характеризуется чувствительностью к этому антибиотику [11–15]. Современные рекомендации экспертов также выступают в защиту комбинированного назначения антибиотиков [16, 17].

Таким образом, актуальным является поиск новых возможностей и потенциальных эффективных комбинаций антибиотиков для лечения инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз. Ранние ингибиторы бета-лактамаз (сульбактам, клавуланат) не активны в отношении карбапенемаз и не защищают бета-лактамный антибиотик от гидролиза. Однако перспективой использования некоторых бета-лактамов против продуцентов карбапенемаз является тот факт, что карбапенемаза класса D — OXA-48 плохо гидролизует цефепим и азтреонам, а последний также устойчив к гидролизу металло-карбапенемазы класса B — NDM [15]. Кроме того, следует учитывать, что цефепим/сульбактам стабилен к гидролизу бета-лактамазами расширенного спектра (БЛРС) и хромосомными AmpC бета-лактамазами, по клинической эффективности в эмпирической терапии не уступает карбапенемам и не провоцирует селекцию карбапенем-резистентных бактерий в процессе терапии [18, 19].

Цель исследования — изучение эффективности комбинированного применения цефепима/сульбактама (препарат Максиктам®-АФ) и азтреонама при нозокомиальных инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивыми к карбапенемам за счёт продукции карбапенемаз класса D и B.

## Материал и методы

Исследование проведено в 1600-коечном скорпомощном стационаре в период с марта 2021 г. по июнь 2022 г.

Дизайн исследования: проспективное открытое несравнительное. Все пациенты, включённые в исследование, находились

на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

### Критерии включения:

- Нозокомиальная инфекция тяжёлого течения с явлениями сепсиса или септического шока, вызванная устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными бактериями — *K. pneumoniae* или *Paeruginosa*;
- Документированная продукция возбудителем карбапенемазы класса D или B;
- Выделенные возбудители инфекции характеризовались экстремальной (XDR) или полной (PDR) устойчивостью к антибактериальным препаратам, в том числе к колистину (МПК > 2 мг/л), тигециклину (МПК > 1 мг/л) и/или цефтазидиму/авибактаму (МПК > 8 мг/л);
- Отсутствие других опций адекватной антибактериальной терапии.

### Критерии не включения:

- Беременные женщины и пациенты моложе 18 лет, а также пациенты с аллергией на бета-лактамы.

У всех включённых в исследование пациентов регистрировали данные анамнеза, жизненные параметры (температура, частота дыхания, ЧСС, АД), факторы риска резистентных возбудителей, показатели тяжести пациента и инфекции (APACHE II, SOFA), оценивали наличие и выраженность органных дисфункций до начала лечения, а также лабораторные показатели (лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, С-реактивный белок, прокальцитонин) до начала и после окончания антибактериальной терапии.

Пациенты, отвечающие критериям включения/невключения, получали комбинированную терапию цефепимом/сульбактамом (препарат Максиктам®-АФ) и азтреонамом. Стандартная доза цефепима/сульбактама составляла 4 г (2 г + 2 г) с интервалом 12 ч, азтреонама — 4 г с интервалом 12 ч. Сначала вводили цефепим/сульбактам в виде 2-часовой инфузии, затем сразу азтреонам в виде 30 мин инфузии. У пациентов с нарушенной функцией почек дозу антибиотиков корректировали в соответствии с инструкцией: при клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин цефепим/сульбактам и азтреонам назначали в дозе 2 г с интервалом 8 ч, при клиренсе креатинина от 15 до 30 мл/мин в дозе 2 г с интервалом 12 ч, при клиренсе креатинина < 15 мл/мин — по 2 г с интервалом 24 ч. У пациентов, которым проводилась 24-часовая вено-венозная гемодиализация, дозы антибиотиков не корректировали.

Клиническую эффективность оценивали как выздоровление/улучшение и отсутствие эффекта. Положительный клинический эффект терапии (выздоровление или улучшение) расценивали в случае положительной динамики клинической картины инфекции и лабораторных показателей ко дню завершения антибактериальной терапии  $\pm 2$  дня). При этом не было необходимости дополнительного назначения антибиотиков для лечения данной инфекции в течение 10 дней после отмены исследуемых антибиотиков.

Бактериологический эффект оценивали как эрадикацию возбудителя или персистенцию. При невозможности проведения микробиологического исследования на фоне или после окончания терапии эффект признавали как «невозможно оценить». Суперинфекцию определяли в ситуации, когда в течение 10 дней после окончания лечения исследуемым антибиотиком диагностировали новую инфекцию, той же или другой локализации, но вызванную другим микроорганизмом; в случае новой инфекции после окончания терапии, вызванной первоначальным микроорганизмом, эффект оценивали как отрицательный — «отсутствие эффекта».

В качестве показателя эффективности терапии также оценивали 30-дневную летальность.

Профиль антибиотикорезистентности определялся методом минимальных ингибирующих концентраций на коммерческих системах MICROLATEST и автоматическом анализаторе PHOENIX 100. Детекция карбапенемаз проводилась на панелях с расширенным спектром антибактериальных препаратов. Тестировались реакции меропенема, дорипенема, темоциллина

**Таблица 1. Характеристика пациентов и инфекции**  
**Table 1. Characteristics of patients and infection**

| Показатели                                            | Число<br>пациентов (%)<br>или среднее<br>значение<br>( $M \pm SD$ ) | IQR <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------|
| Число пациентов                                       | 25 (100)                                                            |                  |
| <b>Пол</b>                                            |                                                                     |                  |
| Мужской                                               | 16 (64,0)                                                           |                  |
| Женский                                               | 9 (36,0)                                                            |                  |
| <b>Возраст, лет</b>                                   |                                                                     |                  |
| Диапазон                                              | 20–84                                                               |                  |
| Средний                                               | 48,50±15,71                                                         | 36–58            |
| <b>Тяжесть пациента</b>                               |                                                                     |                  |
| Индекс коморбидности<br>Charlson, баллы               | 2,32±2,94                                                           | 0–4,5            |
| Pitt bacteremia score, баллы                          | 3,0±1,54                                                            | 2–4              |
| APACHE II, диапазон, баллы                            | 8–27                                                                |                  |
| APACHE II, среднее значение,<br>баллы                 | 15,60±4,89                                                          | 12,5–19          |
| ИВЛ                                                   | 22 (88)                                                             |                  |
| ЗПТ <sup>2</sup>                                      | 9 (36)                                                              |                  |
| <b>Характеристика и тяжесть инфекции</b>              |                                                                     |                  |
| Первичный локус:                                      |                                                                     |                  |
| Нозокомиальная пневмония                              | 2 (8)                                                               |                  |
| НПивл                                                 | 19 (76)                                                             |                  |
| Ангиогенная                                           | 2 (8)                                                               |                  |
| Абдоминальная                                         | 1 (4)                                                               |                  |
| ИОХВ                                                  | 1 (4)                                                               |                  |
| Другой локус инфекции <sup>3</sup>                    | 12 (48)                                                             |                  |
| Наличие бактериемии                                   | 13 (52)                                                             |                  |
| Сепсис                                                | 15 (60)                                                             |                  |
| Септический шок                                       | 10 (40)                                                             |                  |
| SOFA, диапазон, баллы                                 | 2–13                                                                | 4–8              |
| SOFA, среднее значение, баллы                         | 6,0±2,64                                                            |                  |
| Уровень лактата в крови, ммоль/л                      | 4,32±2,43                                                           | 2–6              |
| Время от возникновения<br>инфекции <sup>4</sup> , дни | 13,04±6,55                                                          | 8–17             |
| Количество предшествующих<br>антибиотиков             | 2,40±1,12                                                           | 2–3              |
| <b>Характеристика возбудителя инфекции</b>            |                                                                     |                  |
| Количество выделенных<br>микроорганизмов              | 38                                                                  |                  |
| Основной микроорганизм<br>и карбапенемаза:            | 25 (100)                                                            |                  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> — OXA-48                 | 14 (56)                                                             |                  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> — NDM                    | 5 (20)                                                              |                  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> — NDM +<br>OXA-48        | 4 (16)                                                              |                  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> — класс B               | 2 (8)                                                               |                  |
| Второй микроорганизм<br>и карбапенемаза:              | 13 (52)                                                             |                  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> — класс B               | 7 (53,8)                                                            |                  |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> — класс D              | 5 (38,5)                                                            |                  |
| <i>Proteus mirabilis</i> — нет                        | 1 (7,7)                                                             |                  |
| <b>Характеристика устойчивости<sup>5</sup></b>        |                                                                     |                  |
| MDR                                                   | 0                                                                   |                  |
| XDR                                                   | 13 (52)                                                             |                  |
| PDR                                                   | 12 (48)                                                             |                  |

**Продолжение табл. 1**  
**Table 1. Continued**

| Показатели                           | Число<br>пациентов (%)<br>или среднее<br>значение<br>( $M \pm SD$ ) | IQR <sup>1</sup> |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Исследуемые антибиотики</b>       |                                                                     |                  |
| Этап назначения:                     |                                                                     |                  |
| 1-я линия                            | 3 (12)                                                              |                  |
| 2-я линия                            | 15 (60)                                                             |                  |
| 3-я линия                            | 7 (28)                                                              |                  |
| Доза цефепима/сульбактама, г/сут     |                                                                     |                  |
| Диапазон                             | 2–8                                                                 |                  |
| Средняя                              | 6,56±1,58                                                           | 6–8              |
| Доза азтреонама, г/сут               |                                                                     |                  |
| Диапазон                             | 2–8                                                                 |                  |
| Средняя                              | 6,56±1,58                                                           | 6–8              |
| Комбинированная терапия <sup>6</sup> | 12 (48)                                                             |                  |
| Антибиотики в комбинации             |                                                                     |                  |
| Полимиксин В                         | 6 (24)                                                              |                  |
| Тигециклин                           | 5 (20)                                                              |                  |
| Фосфомицин                           | 1 (4)                                                               |                  |
| Длительность терапии, дни            |                                                                     |                  |
| Диапазон                             | 3–20                                                                |                  |
| Средняя                              | 9,92±4,27                                                           | 7–11,5           |

**Примечание.** <sup>1</sup> — IQR — межквартильный диапазон. <sup>2</sup> — ЗПТ — заместительная почечная терапия. <sup>3</sup> — другой локус инфекции: ИОХВ — 3; абдоминальная — 2; ангиогенная — 2; ЦНС — 1; мочевыводящих путей — 3; нозокомиальная пневмония — 1. <sup>4</sup> — до назначения исследуемых антибиотиков. <sup>5</sup> — MDR — полирезистентные; XDR — экстремально резистентные; PDR — панрезистентные. <sup>6</sup> — дополнительный антибиотик, кроме исследуемых.

**Note.** <sup>1</sup> — IQR — interquartile range; <sup>2</sup> — ЗПТ — renal replacement therapy; <sup>3</sup> — another locus of infection: ИОХВ — 3, abdominal — 2, angiogenic — 2, CNS — 1, urinary tract — 3, nosocomial pneumonia — 1; <sup>4</sup> — prior to prescribing study antibiotics; <sup>5</sup> MDR — multidrug resistant, XDR — extremely drug resistant, PDR — pandrug resistant; <sup>6</sup> — additional antibiotics other than those under study

и клотасациллина в чистом виде или в комбинации с различными хелатами и ингибиторами бета-лактамаз в количествах, необходимых для детекции и классификации карбапенемазо-продуцирующих микроорганизмов. В соответствии с полученными комбинациями определялся класс карбапенемаз в соответствии с молекулярной классификацией бета-лактамаз [2]. У некоторых штаммов *K. pneumoniae* определяли вид карбапенемазы методом ПЦР в центральной лаборатории.

Для статистической обработки результатов использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26. Для проверки количественных данных на нормальность использовался критерий Шапиро–Уилка, достоверные различия между группами пациентов выявлялись методами Манна–Уитни, Хи-квадрат, точный критерий Фишера. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате  $M \pm SD$ ) и межквартильным диапазоном (IQR). При проверке гипотез статистически значимыми результаты считались при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

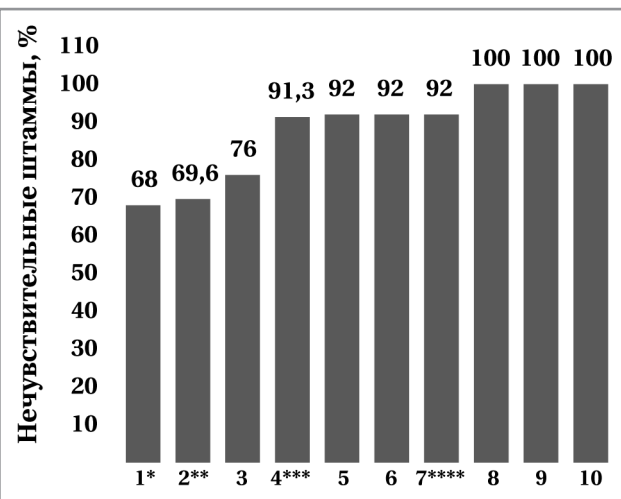
**Характеристика пациентов и инфекции.** В исследование включено 25 пациентов, отвечавших критериям включения/невключения, получавших комбинированную терапию цефепимом/сульбактамом и азтреонамом. Клиническую эффективность лечения оценивали у всех включённых пациентов, так как минимальная длительность терапии составила более 48 ч. Бактериологическую эффективность удалось оценить у 24 пациентов; у одного пациента оценка не произведена, так как не удалось взять биологический материал после начала терапии.

Характеристика пациентов, инфекции и режимов антибактериальной терапии представлена в табл. 1. Возраст пациентов составил от 20 до 84 лет, среди них большинство мужчин (64%). Преобладали тяжёлые пациенты как по основному заболеванию, так и сопутствующей патологии: средний индекс коморбидности Charlson составил 2,3 балла, APACHE II — 15,6 баллов, большинство пациентов находились на ИВЛ (88%), 36% получали заместительную почечную терапию.

Показанием для назначения исследуемых антибиотиков были разные: нозокомиальные инфекции, наиболее часто — ИВЛ-ассоциированная пневмония (76%); у остальных больных была нозокомиальная пневмония и ангиогенная инфекция (по 2 пациента, соответственно), абдоминальная или инфекция области хирургического вмешательства (по 1 пациенту, соответственно); 12 пациентов имели одновременно другой локус инфекции, у 13 пациентов (52%) инфекция сопровождалась бактериемией (выделение одного и того же штамма микроорганизма из основного локуса и крови).

У обследованных пациентов инфекция характеризовалась тяжёлым течением: у 15 (60%) пациентов был диагностирован сепсис, у 10 (40%) — септический шок со значением SOFA  $6,0 \pm 2,64$  баллов и концентрацией лактата в крови  $4,32 \pm 2,43$  ммоль/л.

**Характеристика микроорганизмов — возбудителей инфекции.** Всего у включённых пациентов было выделено 38 клинически значимых микроорганизмов: 12 (48%) пациентов имели один значимый возбудитель, 13 (52%) — 2 значимых возбудителя. Основные возбудители были представлены *K.pneumoniae* (23) и *Paeruginosa* (2). Дополнительно микробами, выделенными из локуса инфекции и/или крови были *Paeruginosa* (7), *A.baumannii* (5), *P.mirabilis* (1). Из 23 штаммов *K.pneumoniae* 14 продуцировали карбапенемазу класса D (у 10 документирована OXA-48), 5 штаммов — карбапенемазу класса B (у 3 документирована NDM), 4 штамма — NDM + OXA-48. Два штамма *Paeruginosa* были продуцентами карбапенемазы класса B. Дополнительные выделенные



**Частота нечувствительных к антибиотикам возбудителей инфекции (*K.pneumoniae* — 23, *Paeruginosa* — 2), выделенных у пациентов, получавших терапию цефепимом/сульбактамом и азтреонамом.**

**The frequency of antibiotic-resistant pathogens (*K.pneumoniae* — 23, *Paeruginosa* — 2) isolated from patients treated with cefepime/sulbactam and aztreonam.**

**Примечание.** 1 — колистин; 2 — тигециклин; 3 — цефтазидим/авибактам; 4 — тигециклин; 5 — азтреонам; 6 — амикацин; 7 — фосфомицин; 8 — ко-тримоксазол; 9 — меропенем; 10 — цефепим. \* — МПК > 2 мг/л; \*\* — МПК > 2 мг/л; \*\*\* — МПК > 1 мг/л; \*\*\*\* — МПК > 32 мг/л.

**Note.** 1 — colistin; 2 — tigecycline; 3 — ceftazidime/avibactam; 4 — tigecycline; 5 — aztreonam; 6 — amikacin; 7 — fosfomycin; 8 — co-trimoxazole; 9 — meropenem; 10 — cefepime. \* — MIC > 2 mg/l; \*\* — MIC > 2 mg/l; \*\*\* — MIC > 1 mg/l; \*\*\*\* — MIC > 32 mg/l.

возбудители, кроме *P.mirabilis*, также продуцировали карбапенемазу.

Все возбудители инфекции характеризовались множественной устойчивостью к антибиотикам, 13 (52%) относились к категории XDR, 12 (48%) — PDR. Устойчивость выделенных микроорганизмов к антибиотикам представлена на рисунке. Из 25 штаммов 17 (68%) были устойчивы к колистину (МПК > 2 мг/л), 19 (76%) — к цефтазидиму/авибактаму, 23 штамма (92%) были устойчивы к азтреонаму, амикацину, фосфомицину (МПК > 32 мг/л), все штаммы были устойчивы к меропенему и имипенему (МПК > 8 мг/л), цефепиму, ко-тримоксазолу. Из 23 штаммов *K.pneumoniae* 16 (69,6%) были устойчивы к тигециклину в увеличенной дозе (МПК > 2 мг/л), но 91,3% штаммов были расценены как нечувствительные в стандартной дозе (МПК > 1 мг/л).

**Режимы антибактериальной терапии.** Все пациенты получали комбинированную терапию цефепимом/сульбактамом и азтреонамом, причём 3 (12%) пациента получили комбинацию в первой линии, 15 (60%) пациентов — во второй линии, 7 (28%) пациентов — в третьей линии. Исследуемые антибиотики были назначены в сроки  $9,92 \pm 4,27$

**Таблица 2.** Динамика температуры и лабораторных показателей на фоне лечения исследуемыми антибиотиками ( $M \pm SD$ )**Table 2.** Dynamics of temperature and laboratory parameters during treatment with the studied antibiotics ( $M \pm SD$ )

| Показатели                                 | До лечения    | После лечения | <i>p</i> |
|--------------------------------------------|---------------|---------------|----------|
| Температура, °C                            | 37,96±0,60    | 37,20±0,75    | 0,001    |
| Лейкоциты в крови, $\times 10^9/\text{Л}$  | 15,54±5,53    | 11,45±5,65    | 0,003    |
| Тромбоциты в крови, $\times 10^9/\text{Л}$ | 284,44±164,40 | 318,34±139,49 | 0,285    |
| С-реактивный белок, мг/л                   | 158,63±74,28  | 72,34±50,97   | <0,001   |
| Прокальцитонин, нг/мл                      | 8,56±13,51    | 1,21±1,57     | 0,008    |

дней от начала инфекции, ранее пациенты (2-й или 3-й линии терапии) получили от 1 до 4 антибактериальных препаратов, лечение которыми было неэффективным как клинически, так и микробиологически (персистирование возбудителя). Показаниями для назначения исследуемых антибиотиков были: у 14 (56%) пациентов обнаружилось отсутствие другой адекватной опции терапии (панрезистентный возбудитель), у 10 (40%) пациентов была выявлена неэффективность предшествующей терапии, у 1 пациента наблюдалось развитие острого почечного повреждения на фоне лечения полимиксином В.

Суточная доза цефепима/сульбактама и азтреонама была одинаковой на всём протяжении лечения для каждого пациента и составила  $6,56 \pm 1,58$  г в сут. Уменьшение дозы у некоторых пациентов было связано с нарушенной функцией почек и сниженным клиренсом креатинина. Длительность терапии исследуемыми антибиотиками составила  $9,92 \pm 4,27$  дней.

У 12 (48%) пациентов, помимо цефепима/сульбактама и азтреонама был назначен другой антибиотик: у 6 (24%) пациентов — полимиксин В, у 5 (20%) — тигециклин, у 1 (4%) — фосфомицин). Причиной назначения дополнительного антибиотика было наличие малочувствительного второго возбудителя (*A.baumannii* и *Paeruginosa*).

**Результаты применения исследуемой терапии.** На фоне лечения отмечена отчётливая положительная динамика температуры и лабораторных показателей: достоверное снижение лейкоцитов в крови, С-реактивного белка и прокальцитонина (табл. 2). Клиническая и микробиологическая эффективность лечения представлена в табл. 3.

У большинства пациентов достигнута эрадикация возбудителя из очага инфекции и/или крови (68%), у 7 пациентов (28%) отмечено персистирование возбудителя, у 1 (4%) пациента эффект оценить было невозможно. Без учёта этого пациента бактериологическая эффективность исследуемых антибиотиков составила 70,8% (у 17 из 24 пациентов). Сроки достижения эрадикации возбудителя составили  $8,33 \pm 5,77$  дней.

Клиническая эффективность изученной терапии цефепим/сульбактам и азтреонам составила 72%. Эффект отсутствовал у 6 пациентов, причём у 5 из них также развилась суперинфекция (*Paeruginosa* — 3, *Stenotrophomonas maltophilia* — 2).

**Таблица 3.** Результаты лечения — эффективность и исход заболевания**Table 3.** Treatment results — effectiveness and disease outcome

| Показатели                                       | Число<br>пациентов (%)<br>или среднее<br>значение<br>( $M \pm SD$ )                                            | IQR <sup>1</sup> |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Микробиологическая эффективность                 |                                                                                                                |                  |
| Эрадикация                                       | 17 (68)                                                                                                        |                  |
| Персистирование                                  | 7 (28)                                                                                                         |                  |
| Невозможно оценить                               | 1 (4)                                                                                                          |                  |
| Срок достижения эрадикации, дни                  |                                                                                                                |                  |
| Диапазон                                         | 2–15                                                                                                           |                  |
| Средний                                          | 8,33±5,77                                                                                                      | 3–5,5            |
| Клиническая эффективность                        |                                                                                                                |                  |
| Выздоровление/улучшение                          | 19 (72)                                                                                                        |                  |
| Отсутствие эффекта                               | 6 (28)                                                                                                         |                  |
| Суперинфекция <sup>2</sup>                       | 5 (20)                                                                                                         |                  |
| и микроорганизмы                                 |                                                                                                                |                  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                    | 3                                                                                                              |                  |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>              | 2                                                                                                              |                  |
| Переносимость                                    |                                                                                                                |                  |
| Нежелательные реакции,<br>связанные с препаратом | 3 (12)                                                                                                         |                  |
| Тяжесть НЯ: лёгкая<br>или среднетяжёлая          | 3                                                                                                              |                  |
| Характеристика                                   | Неклостридиальная<br>диарея — 1<br>Диарея, вызванная<br><i>C.difficile</i> — 1<br>Повышение<br>трансаминаз — 1 |                  |
| Исход заболевания                                |                                                                                                                |                  |
| Выписка из стационара                            | 17 (68)                                                                                                        |                  |
| Смерть                                           | 8 (32)                                                                                                         |                  |
| Атрибутивная летальность <sup>3</sup>            | 3 (12)                                                                                                         |                  |
| Время смерти <sup>4</sup> , день                 | 11,38±10,71                                                                                                    | 3,5–20,5         |
| Длительность нахождения в ОРИТ, дни              |                                                                                                                |                  |
| Диапазон                                         | 2–60                                                                                                           |                  |
| В среднем                                        | 32,7±22,3                                                                                                      | 12,5–34          |
| 30-дневная летальность, %                        | 28                                                                                                             |                  |

**Примечание.** <sup>1</sup> — IQR — межквартильный диапазон. <sup>2</sup> — возникновение новой инфекции на фоне лечения; <sup>3</sup> — смерть в результате инфекции; <sup>4</sup> — после окончания терапии исследуемыми антибиотиками.

**Note.** <sup>1</sup> — IQR — interquartile range; <sup>2</sup> — the emergence of a new infection during treatment; <sup>3</sup> — death due to infection; <sup>4</sup> — after completion of therapy with the studied antibiotic.

Из включённых в исследование пациентов 17 (68%) были выписаны из стационара, 8 (32%) умерли, причём 3 из 8 скончались в результате прогрессирующей инфекции, 5 из 8 — в результате других осложнений. Таким образом, атрибутивная летальность составила 12%. Показатель 30-дневной летальности составил 28% (1 из 8 пациентов умер через 37 дней после окончания терапии). В случае *K.pneumoniae* инфекции эффективность терапии составила 78,3% (18 из 25 пациентов), в то время как при *Paeruginosa* обнаружении данный эффект был менее определённый и составил 50% (1 из 2 пациентов); для более определённого заключения нужны данные по большему числу пациентов. Переносимость изученной комбинации была хорошей. Нежелательные реакции, определённо связанные с препаратом, отмечены у 3 пациентов (12%): в двух случаях зафиксирована диарея (у одного пациента документирована инфекция *C.difficile*), в 1 случае — бессимптомное транзиторное повышение трансаминаз.

## Обсуждение

Клиническая и бактериологическая эффективность комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама составила 72% и 68% при инфекциях, вызванных *K.pneumoniae* или *Paeruginosa*, продуцирующими карбапенемазы класса В или D или их комбинацию, соответственно. Мы расцениваем такие показатели эффективности терапии как высокие, учитывая, что обычные цифры летальности при карбапенемрезистентных возбудителях составляют от 40 до 72% [7, 8, 20–25]. Кроме того, получавшие исследуемые антибиотики пациенты были тяжёлыми, находились в ОРИТ, большинство были на ИВЛ и имели ИВЛ-ассоциируемую пневмонию; также все пациенты были с сепсисом или септическим шоком, вызванным XDR или PDR возбудителями с ограниченными опциями терапии, большинство пациентов получали предшествующую неэффективную антибактериальную терапию.

**Объяснение эффективности комбинации цефепим/сульбактам и азтреонама против карбапенемаз.** Карбапенемазы разных классов характеризуются различными химическими и биологическими свойствами, в частности, спектром гидролитической активности (способность гидролизовать разные бета-лактамы антибиотиков) и чувствительностью к ингибиторам бета-лактамаз. Подробная клинико-микробиологическая характеристика карбапенемаз представлена в ранее опубликованном нами обзоре [15].

Монобактамный антибиотик азтреонам является единственным бета-лактамом, который не гидролизует металло-карбапенемазами класса В (NDM, VIM), а также проявляет частичную

стабильность к карбапенемазам класса D (OXA-48). Однако применять азтреонам в монотерапии при инфекциях, вызванных этими карбапенемазами, не представляется возможным, так как *K.pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазу, обычно также продуцирует 1–2 цефалоспорины (БЛРС или AmpC), которые эффективно гидролизуют этот антибиотик. Поэтому в антибиотикограмме карбапенем-продуцирующей *K.pneumoniae* против азтреонама обычно стоит буква «R», что определяет устойчивость. Сходные данные можно найти и в нашем исследовании (см. рисунок). Из вышесказанного следует актуальная задача — защитить азтреонам от гидролиза БЛРС, позволив препарату проявить свою активность против продуцентов карбапенемаз. Эффект защиты от гидролиза можно достичь с помощью ингибиторов бета-лактамаз, как ранних (сульбактам, тазобактам), так и новых (авибактам, релебактам). С другой стороны, важно найти оптимальную комбинацию бета-лактама антибиотика с авибактамом или сульбактамом.

Наиболее эффективной комбинацией является сочетание ингибитора с цефтазидимом или цефепимом, так как эти два антисинегнойных цефалоспорины III и IV поколения, соответственно, плохо гидролизуются карбапенемазами класса D (OXA-48). Другие цефалоспорины, в частности, цефоперазон, таким эффектом не обладают. Кроме того, следует учитывать также тот факт, что цефепим — единственный цефалоспорин, который не гидролизуется хромосомными цефалоспориноазами класса C (AmpC). Таким образом, для комбинации с азтреонамом оптимальным является использование цефтазидима/авибактама или цефепима/сульбактама. И если в случае первого антибиотика такой опыт комбинированного применения имеется и описан в литературе как в виде описания отдельных наблюдений [26–30], так и результатов исследований [31, 32], то в отношении комбинации цефепима/сульбактама и азтреонама наше исследование является пилотным.

Возможность защиты азтреонама сульбактамом или авибактамом от гидролиза БЛРС показана в исследованиях *in vitro* [33–37]. Также есть исследования, показывающие эффективность *in vitro* и потенциал цефепима/сульбактама для лечения инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз [37–39].

**Сравнение исследований с использованием комбинаций азтреонама с цефтазидимом/авибактамом и с цефепимом/сульбактамом.** Результаты нашего исследования мы сравнили с результатами двух исследований, изучавших эффективность комбинации цефтазидима/авибактама и азтреонама при инфекциях, вызванных продуцентами карбапенемаз (табл. 4).

В исследовании М. Falcone и соавт. [31] 52 пациента с инфекциями, вызванными Enterobac-

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика исследований ингибиторозащищённых цефалоспоринов в комбинации с азтреоном при лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими *Enterobacterales*  
**Table 4.** Comparative characteristics of studies of inhibitor-protected cephalosporins in combination with aztreonam in the treatment of infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacterales*

| Показатели                     | Исследования и антибиотик в комбинации с азтреоном      |                                                |                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                | М. Falcone, 2020<br>Цефтазидим/<br>авибактам [31]       | Е. Shaw, 2018<br>Цефтазидим/<br>авибактам [32] | Наше исследование<br>Цефепим/<br>сульбактам             |
| Тип карбапенемазы              | NDM и VIM                                               | NDM + OXA-48                                   | NDM и OXA-48                                            |
| Число пациентов                | 52                                                      | 10                                             | 25                                                      |
| Средний возраст, лет           | 69                                                      | 69                                             | 48,5                                                    |
| Нахождение в ОРИТ, %           | 50                                                      | НД                                             | 100                                                     |
| Пациенты на ИВЛ, %             | 32,7                                                    | НД                                             | 88,0                                                    |
| Средняя SOFA, балл             | 4,0                                                     | 3,7                                            | 6,0                                                     |
| Септический шок, %             | 25,0                                                    | НД                                             | 40,0                                                    |
| Локализация инфекции           | АИ — 32,7%<br>ИМВП — 25%<br>ИКиМТ — 17,3%<br>НП — 11,5% | ИМВП — 40%<br>НП — 20%<br>перитонит — 20%      | НПивл — 76%<br>НП — 8%<br>АИ — 8%<br>Хирургические — 8% |
| Устойчивость к антибиотикам, % |                                                         |                                                |                                                         |
| Колистин                       | 9,8                                                     | 40                                             | 68                                                      |
| Тигециклин                     | 15,9                                                    | 90                                             | 91                                                      |
| Азтреонам                      | 92,7                                                    | 100                                            | 92                                                      |
| Цефтазидим/авибактам           | 100                                                     | 100                                            | 76                                                      |
| Суточная доза азтреонама, г    | 6                                                       | 3–6 (3,1)                                      | 2–8 (6,6)                                               |
| Длительность терапии, дни      | 11,0                                                    | 14,9                                           | 9,9                                                     |
| Клиническая эффективность, %   | 75                                                      | 60                                             | 72                                                      |
| Эрадикация, %                  | НД                                                      | НД                                             | 68                                                      |
| 30-дневная летальность, %      | 19,2                                                    | 30                                             | 28                                                      |

**Примечание.** АИ — ангиогенная инфекция; ИМВП — инфекция мочевыводящих путей; ИКиМТ — инфекция кожи и мягких тканей; НП — нозокомиальная пневмония; НПивл — ИВЛ-ассоциированная пневмония; НД — нет данных.

**Note.** AI — angiogenic infection; ИМВП — urinary tract infection; ИКиМТ — skin and soft tissue infection; НП — nosocomial pneumonia; НПивл — ventilator-associated pneumonia; НД — no data available.

terales (наиболее часто *K.pneumoniae*), продуцирующими карбапенемазы класса В — NDM или VIM. Все возбудители были устойчивы к цефтазидиму/авибактаму, большинство — к азтреонаму, 10% — к колистину. Клиническая эффективность составила 75%, 30-дневная летальность — 19,2%.

В исследовании Е. Shaw и соавт. [32] эффективность комбинации цефтазидим/авибактам изучена у 10 пациентов с инфекциями (наиболее часто — инфекция мочевыводящих путей), вызванных *K.pneumoniae* с продукцией карбапенемаз NDM + OXA-48. Эти штаммы были устойчивы к цефтазидиму/авибактаму и азтреонаму, и в 40 и 90% были также устойчивы к колистину и тигециклину. Клиническая эффективность комбинации составила 60%, 30-дневная летальность — 30%.

Недостатком двух приведённых исследований было отсутствие данных по микробиологической эффективности лечения. Результаты двух исследований и нашего исследования были сопоставимы по основному показателю — клинической эффективности: 75% в исследовании М. Falcone и 72% в нашем исследовании; в исследовании Е. Shaw показатель эффективности был немного ниже — 60%. Показатель 30-дневной летальности был немного ниже в исследовании М. Falcone (19%) по сравнению с нашим исследованием (28%), однако следует обратить внимание на более тяжёлых пациентов, получавших цефепим/сульбактам + азтреонам: нахождение в ОРИТ, соответственно, 50 и

100%, ИВЛ — 33 и 88%, средняя SOFA 4 и 6 баллов, септический шок 25 и 40%. Приведённые данные свидетельствуют о сходной клинической эффективности комбинированного применения с азтреоном двух ингибиторозащищённых бета-лактамов антибиотиков — цефепима/сульбактама и цефтазидима/авибактама.

## Заключение

Проведённое исследование впервые продемонстрировало достоверную клиническую и микробиологическую эффективность комбинации цефепим/сульбактам и азтреонам при лечении нозокомиальных инфекций в ОРИТ, осложнённых сепсисом или септическим шоком и вызванных *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы класса D и В — OXA-48, NDM и NDM + OXA-48. Полученные данные показали уникальность данной комбинации, демонстрирующей достоверную эффективность даже в случае устойчивости возбудителя к обоим антибиотикам (азтреонаму и цефепиму) *in vitro*. Для оценки эффективности комбинации в отношении инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующей *Paeruginosa*, необходимо провести дальнейшие исследования.

На основании полученных обнадеживающих результатов исследования можно рекомендовать комбинированное применение цефепима/суль-

бактама и азтреонама при инфекциях, вызванных устойчивой к карбапенемам *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз класса D и B, при не-

эффективности предшествующих антибиотиков и отсутствии других опций адекватной антибактериальной терапии.

## Литература/References

1. 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](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1)).
2. Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1980 May 16; 289 (1036): 321–331. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.
3. 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.
4. Grundmann H., Livermore D.M., Giske C.G. et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts Euro Surveill. 2010; 15 (46): 19711. doi: 10.2807/ese.15.46.19711-en.
5. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. Int J Antimicrob Agents. 2014; 44 (2): 152–155.
6. Лазарева И.В., Агеев В.А., Еришова Т.А. и др. Распространённость и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации. Антибиотики и химиотер. 2016; 61: 11. [Lazareva I.V., Ageevets V.A., Ershova T.A. i dr. Rasprostranennost' i antibakterial' naya rezistentnost' gramotritsatel' nykh bakterij, produtsentov karbapenemaz, v Sankt-Peterburge i nekotorykh drugikh regionakh Rossijskoj Federatsii. Antibiotiki i Khimioter. 2016; 61: 11. (in Russian)]
7. 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: 32–39.
8. 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]. 29<sup>th</sup> European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, The Netherlands, April 13–16, 2019.
9. Logan L.K., Weinstein R.A. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. J Infect Dis. 2017; 215 (S1): S28–36.
10. Bassetti M., Carnelutti A., Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. Expert Rev Anti-infect Ther. 2017; 15 (1): 55–65. doi: 10.1080/14787210.2017.1251840.
11. Karakostas S., Kritsakis E.I., Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *Paeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. Infection. 2020 Dec; 48 (6): 835–851. doi: 10.1007/s15010-020-01520-6.
12. Stewart A., Harris P., Henderson A., Paterson D. Treatment of infections by OXA-48-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Oct 24; 62 (11): e01195–18. doi: 10.1128/AAC.01195-18.
13. Timsit J.F., Wicky P.H., de Montmollin E. Treatment of severe infections due to metallo-beta-lactamases Enterobacteriales in critically ill patients. Antibiotics (Basel). 2022 Jan 24; 11 (2): 144. doi: 10.3390/antibiotics11020144.
14. Tan X., Kim H.S., Baugh K., Huang Y., Kadiyala N., Wences M., Singh N., Wenzler E., Bulman Z.P. Therapeutic options for metallo-β-lactamase-producing Enterobacteriales. Infect Drug Resist. 2021 Jan 18; 14: 125–142. doi: 10.2147/IDR.S246174.
15. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антимикробной терапии. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (5–6): 41–69. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Infektsii, vyzvannye karbapenemorezistentnymi enterobakteriyami: epidemiologiya, klinicheskoe znachenie i vozmozhnosti optimizatsii antimikrobnoy terapii. Antibiotiki i Khimioter. 2020; 65 (5–6): 41–69. (in Russian)]
16. Tamma PD., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacteriales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacteriales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance (DTR-Paeruginosa). Clin Infect Dis. 2022 Aug 25; 75 (2): 187–212. doi: 10.1093/cid/ciac268.
17. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Климо Н.Н., Козлов Р.С., Кулабукхов В.В., Петрушин М.А., Полушин Ю.С., Попов Д.А., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Соколов Д.В., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022; 19 (2): 84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>. [Beloborodov V.B., Goloshchapov O.V., 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., Petrushin M.A., Polushin Jyu.S., Popov D.A., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Sokolov D.V., Shlyk I.V., Ejdel'shtejn M.V., Yakovlev S.V. Metodicheskie rekomendatsii Rossijskoj nekommercheskoj obshchestvennoj organizatsii «Assotsiatsiya anesteziologov-reanimatologov», Mezhrregional'noj obshchestvennoj organizatsii «Al'yans klinicheskikh khimioterapevtov i mikrobiologov», Mezhrregional'noj assotsiatsii po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoy khimioterapii (MAKMAKH), obshchestvennoj organizatsii «Rossijskij Sepsis Forum» «Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsij, vyzvannykh polirezistentnymi shtammami mikroorganizmov» (obnovlenie 2022 g.). Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii. 2022; 19 (2): 84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>. (in Russian)]
18. Суворова М. П., Быков А. О., Яковлев С. В., Проценко Д. Н., Сычев И. Н., Мирзахамидова С. С., Бурмистрова Е. Н. Эффективность, безопасность и риск селекции резистентной микрофлоры при лечении тяжелых инфекций в стационаре препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам] по сравнению с препаратами карбапенемов. Анестезиология и реаниматология. 2020; 3: 59–69. [Suvorova M. P., Bykov A. O., Yakovlev S. V., Protsenko D. N., Sychev I. N., Mirzakhamidova S. S., Burmistrova E. N. Effektivnost', bezopasnost' i risk selektsii rezistentnoj mikroflory pri lechenii tyazhelykh infektsij v stacionare preparatom s deystvuyushchimi veshchestvami tsefepim + [sul' baktam] po sravneniyu s preparatami karbapenemov. Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2020; 3: 59–69. (in Russian)]
19. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Цефепим/сульбактам — новый инновационный отечественный антибиотик для лечения тяжёлых инфекций в стационаре и реализации карбапенем-замещающей стратегии сдерживания антибиотикорезистентности. Антибиотики и химиотер. 2021; 66 (3–4): 82–98. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-82-98>. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Tsefepim/sul' baktam — novyj innovatsionnyj otechestvennyj antibiotik dlya lecheniya tyazhelykh infektsij v stacionare i realizatsii karbapenem-zameshchajushchej strategii sderzhivaniya antibiotikorezistentnosti. Antibiotiki i khimioter. 2021; 66 (3–4): 82–98. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-82-98>. (in Russian)]
20. Fraenkel-Wandel Y., Raveh-Brawer D., Wiener-Well Y., Yinnon A.M., Assou M.V. Mortality due to blaKPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2016; 71 (4): 1083–1087.
21. Hauck C., Cober 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Borer A., Saidel-Odes L., Riesenberk K. et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30 (10): 972–976.
26. Hobson C.A., Bonacorsi S., Fahd M., Baruchel A., Cointe A., Poey N. et al. Successful treatment of bacteremia due to NDM-1-producing *Morganella morganii* with aztreonam and ceftazidime-avibactam combination in a pediatric patient with hematologic malignancy. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Jan 29; 63 (2): e02463–18. doi: 10.1128/AAC.02463-18.
27. Benchetrit L., Mathy V., Armand-Lefevre L., Bouadma L., Timsit J.F. Successful treatment of septic shock due to NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* using ceftazidime/avibactam combined with aztreonam in solid organ transplant recipients: report of two cases. Int J Antimicrob Agents. 2020 Jan; 55 (1): 105842. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.10.023.

28. Shah P.J., Tran T., Emelogu F., Tariq F. Aztreonam, ceftazidime/avibactam, and colistin combination for the management of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: a case report. *J Pharm Pract.* 2021 Aug; 34 (4): 653–657. doi: 10.1177/0897190019882262.
29. Cairns K.A., Hall V., Martin G.E., Griffin D.W.J., Stewart J.D., Khan S.F., 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.
30. Alghoribi M.E., Alqurashi M., Okdah L., Alalwan B., AlHebaishi Y.S., Almalki 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.
31. 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- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacterales*. *Clin Infect Dis.* 2021 Jun 1; 72 (11): 1871–1878. doi: 10.1093/cid/ciaa586.
32. Shaw E., Rombauts A., Tubau F., Padullés A., Càmarà J., Lozano T., Cobo-Sacristán S., Sabe N., Grau I., Rigo-Bonnin R., Dominguez 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.
33. Bush K. A resurgence of  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Nov; 46 (5): 483–493. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.08.011.
34. Emerald C., Escut L., Boucly A., Fortineau N., Bonnin R.A., Naas T., Dortet L. Aztreonam plus clavulanate, tazobactam, or avibactam for treatment of infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Apr 25; 63 (5): e00010–19. doi: 10.1128/AAC.00010-19.
35. 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  $\beta$ -lactam resistance conferred by metallo- $\beta$ -lactamases in *Enterobacteriaceae*? *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Mar 24; 61 (4): e02243–16. doi: 10.1128/AAC.02243-16.
36. Roussel-Delvallez M., Wallet F., Dao A., Marti V., Sirot D., Beaucaire G., Courcol R. Bactericidal activity of three beta-lactams alone or in combination with a beta-lactamase inhibitor and two aminoglycosides against *Klebsiella pneumoniae* harboring extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect.* 1998; 4 (10): 570–576. doi: 10.1111/j.1469-0691.1998.tb00039.x.
37. Wang E.D., Lin M.L., Lee W.S., Liu C.Y. *In vitro* activities of beta-lactam antibiotics alone and in combination with sulbactam against Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2004 Jun; 23 (6): 590–595. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2003.10.008.
38. Wareham D.W., Momin M.H.E.A., Phee L.M., Hornsey M., Standing J.F. Cefepime/sulbactam as an enhanced antimicrobial combination therapy for the treatment of MDR Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jan 1; 75 (1): 135–139. doi: 10.1093/jac/dkz420.
39. Mataraci-Kara E., Yilmaz M., Özbeke-Çelik B. *In vitro* synergistic effect and mutant prevention concentrations of cefepime alone or in combination with sulbactam against OXA-48-positive *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Curr Microbiol.* 2020 Sep; 77 (9): 2137–2142. doi: 10.1007/s00284-020-02094-0.

## Информация об авторах

Суворова Маргарита Петровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-1389-6454

Сычев Игорь Николаевич — к. м. н., заведующий отделом клинической фармакологии, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2970-3442

Игнатенко Ольга Викторовна — к. м. н., заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Россия

Бурмистрова Елена Николаевна — заведующая бактериологической лабораторией, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4757-3845

Мирзахамидова Светлана Сергеевна — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Россия

Федина Людмила Владимировна — врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6417-9535

Ваколюк Роза Михайловна — к. м. н., кафедра госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1160-0514

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

## About the authors

Margarita P. Suvorova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Institute of Clinical Medicine n. a. N. V. Sklifosovsky, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); clinical pharmacologist, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1389-6454

Igor N. Sychev — Ph. D. in Medicine, Head of the Clinical Pharmacology Department, City Clinical Hospital named by S. S. Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2970-3442

Olga V. Ignatenko — Ph. D. in Medicine, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, City Clinical Hospital named by S. S. Yudin, Moscow, Russian

Elena N. Burmistrova — Head of the Bacteriological Laboratory, City Clinical Hospital named by S. S. Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4757-3845

Svetlana S. Mirzakhmidova — Ph. D. in Medicine, Deputy Chief Physician at the Medical Unit, City Clinical Hospital named by S. S. Yudin, Moscow, Russia

Lyudmila V. Fedina — Clinical pharmacologist, City Clinical Hospital named by S. S. Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6417-9535

Roza M. Vakolyuk — Ph. D. in Medicine, Department of Hospital Therapy No. 2, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1160-0514.

Sergey V. Yakovlev — D. Sc. in Medicine, Professor at the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Institute of Clinical Medicine n. a. N. V. Sklifosovsky, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Clinical pharmacologist, City Clinical Hospital named by S. S. Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7606-8608