

Современные возможности терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, у больных с опухолями системы крови

Г.А. Клясова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Галина Александровна Клясова klyasova.g@blood.ru

Инфекции являются частыми осложнениями у больных с опухолями системы крови, особенно в период нейтропении. В последнее время в этиологии инфекционных осложнений наблюдается увеличение количества полирезистентных грамотрицательных возбудителей, включая карбапенеморезистентные энтеробактерии, возможность терапии которых ограничена. В обзоре представлены варианты лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, включающие как применение противомикробных препаратов резерва, таких как полимиксин, карбапенемы, тигециклин, так и нового антибиотика цефтазидим-авибактама, в состав которого входит новый ингибитор β -лактамаз с уникальными свойствами.

Ключевые слова: карбапенеморезистентные энтеробактерии, опухоль системы крови, карбапенемазы, фебрильная нейтропения, цефтазидим-авибактам

Для цитирования: Клясова Г.А. Современные возможности терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, у больных с опухолями системы крови. Онкогематология 2020;15(2):92–107.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-92-107



Current treatment options for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in patients with hematological malignancies

G.A. Klyasova

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Infections are a common complication in patients with hematological malignancies, especially during neutropenia. Recently, an increase in multidrug-resistant gram-negative pathogens has been observed in the etiology of infectious complications, including carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. However, therapeutic options for treatment of these infections are limited. The review represents treatment options for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, including the use of reserve drugs such as polymyxin, carbapenems, tigecycline, as well as a new antibiotic — ceftazidime-avibactam, which contains a new β -lactamase inhibitor with unique properties.

Key words: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, haematological malignancy, carbapenemase, febrile neutropenia, ceftazidime-avibactam

For citation: Klyasova G.A. Current treatment options for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in patients with hematological malignancies. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2020;15(2):92–107. (In Russ.).

Введение

Инфекциям принадлежит весомая доля среди осложнений, возникающих во время реализации современных программ противоопухолевой терапии [1]. Зарегистрированная несколько лет назад тенденция к увеличению количества грамотрицательных бактерий среди возбудителей тяжелых инфекций сохраняется, и наряду с этим возрастает число бактерий с множественной устойчивостью к противомикробным препаратам [2–4]. Актуальным сегодня является регистрация инфекционных осложнений, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями. Это касается многопрофильных стационаров, особенно отделений гематологии.

Так, в многопрофильном стационаре Италии на 1200 ко-ек частота детекции *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, возросла с 4,2 % (2007–2009 гг.) до 51,6 % (2010–2012 гг.) при инфекциях кровотока [5]. Причем в многопрофильном стационаре 16–24 % всех случаев бактериемий, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, были зарегистрированы у больных с опухолями системы крови [6]. В гематологии по результатам разных исследований карбапенемоустойчивые энтеробактерии составляют 5–18 % среди грамотрицательных возбудителей инфекций кровотока [6]. По результатам ретроспективного исследования в 52 центрах Италии (2010–2013 гг.) детекция продукции

карбапенемаз среди энтеробактерий — возбудителей инфекций у реципиентов трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — отмечалась более чем в половине центров (53,4 %), а частота их у реципиентов аллогенных ТГСК составила 2 % (от 0,4 % в 2010 г. до 2,9 % в 2013 г.), у реципиентов аутологичных ТГСК — 0,4 % (от 0,1 % в 2010 г. до 0,7 % в 2013 г.) [7]. Доля карбапенемоустойчивых штаммов среди *K. pneumoniae* достигла 57,9 %, а в последние годы составила 75,9 % [8]. В России по результатам многоцентрового исследования возбудителей инфекций кровотока у больных с гематологическими заболеваниями было отмечено статистически значимое увеличение частоты детекции *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз с 2 % (4 из 202 штаммов) до 27,1 % (79 из 292; $p < 0,001$) при сравнении данных 2003–2010 и 2011–2018 гг. [9].

Энтеробактерии с продукцией карбапенемаз проявляют устойчивость не только к карбапенемам, но и к другим противомикробным препаратам, включая полимиксины, аминогликозиды. Резистентность среди микроорганизмов семейства Enterobacterales ($n = 60$) с продукцией карбапенемаз, выделенных из гемокультуры больных с опухолями системы крови (2003–2017 гг.), составила к имипенему 40 %, к меропенему — 68,3 %, к колистину — 38 %, к амикацину — 46,7 % [4]. В многоцентровом интерконтинентальном исследовании среди *K. pneumoniae*, выделенных из гемокультуры реципиентов ТГСК, устойчивыми к меропенему или имипенему были 25 % штаммов, к колистину — 6,5 % [10].

Резистентность энтеробактерий к карбапенемам в подавляющем числе случаев обусловлена продукцией карбапенемаз, распространение которых происходит активно во всем мире. Карбапенемазы принадлежат к 3 основным группам и включают ферменты КРС (*K. pneumoniae* carbapenemase), принадлежащие к классу А; металло- β -лактамазы (МБЛ) класса В (NDM, VIM, IMP); а также ОХА-ферменты, относящиеся к классу D, которые у энтеробактерий представлены группой ОХА-48 [11]. Основная доля карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий (до 90 %) представлена *K. pneumoniae*. Наиболее распространенными у энтеробактерий в странах Европы и США являются карбапенемазы группы КРС, в России — ОХА-48, однако в некоторых регионах России определяется немалый процент обнаружения NDM, а в части случаев может быть сочетание ферментов разных групп [4, 12]. У подавляющего числа карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий (90 %) одновременно детектируют продукцию β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), что, безусловно, оказывает влияние на выбор противомикробных препаратов для лечения.

Возможности терапии инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, весьма ограничены, и до введения в клиническую практику цефтазидима-авибактама для лечения этих инфекций использовали такие препараты, как полимиксин, ме-

ропенем, тигециклин, фосфомицин, аминогликозиды, чувствительность к которым характеризуется невысокими параметрами и является гетерогенной в зависимости от детектируемого типа карбапенемаз.

Также необходимо отметить, что в публикациях по лечению инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, как правило, проанализирована эффективность применения антибиотиков в многопрофильном стационаре, а не у отдельных категорий больных, но в то же время больные с опухолями системы крови были включены практически во все работы. Исследования в основном касались инфекций, вызванных продуцентами группы КРС среди энтеробактерий. Летальность при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными бактериями, была высокой и варьировала от 18 до 72 % [13].

Сочетание противомикробных препаратов и монотерапия

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований по использованию одного антибиотика или сочетаний в лечении этих инфекций, можно отметить, что летальность была выше в случаях монотерапии в сравнении с комбинированной, особенно при тяжелых инфекциях [14]. На частоту летальных исходов оказывали влияние не только число противомикробных препаратов, использованных в лечении, но также и локализация инфекционного процесса, тяжесть состояния и профиль больных, длительность проведения неадекватной терапии. Так, летальность среди больных с пневмонией была выше и составила 61,4 % против 27,3 % у больных с инфекциями мочевыводящих путей [15]. Монотерапия чаще была применена в лечении инфекций мочевыводящих путей (до 96 %), а сочетание антибиотиков — в лечении инфекций больных отделения реанимации и при выделении бактерий с пограничными или субоптимальными показателями чувствительности к тигециклину и колистину. Негативными предикторами в лечении были неадекватное инициальное назначение антибиотиков, септический шок, высокий балл по шкалам APACHE II и APACHE III, фатальное основное заболевание, возраст. Не выявлено значимых различий по результатам применения таких сочетаний, как полимиксин и карбапенем, или полимиксин и тигециклин, или полимиксин и аминогликозид [14]. В многоцентровом исследовании M. Tumbarello и соавт. для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, лечение одним препаратом получали 307 больных (121 — колистин, 116 — тигециклин, 70 — гентамицин), сочетанием — 354 (сочетания от 2 и более антибиотиков, все сочетания включали меропенем) [16]. Летальность была достоверно ниже при комбинированной терапии среди пациентов с инфекциями кровотока (отношение шансов (ОШ) 0,45; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,68), пневмонией (ОШ 0,35; 95 % ДИ 0,11–0,99), высоким

баллом по шкале APACHE II (ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,37–0,80), септическим шоком (ОШ 0,18; 95 % ДИ 0,05–0,53), при выделении возбудителей с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) меропенема ≤ 8 мкг/мл (ОШ 0,57; 95 % ДИ 0,32–1,03).

Результаты крупного ретроспективного многоцентрового исследования INCREMENT, включившего 437 больных из 26 стационаров 10 стран с инфекцией кровотока, вызванной карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, продемонстрировали преимущества комбинированной терапии для пациентов с высоким риском летального исхода по анализируемой шкале, а именно такой инфекционный процесс преобладает у иммунокомпрометированных больных [17]. При комбинированной терапии по сравнению с монотерапией частота летальных исходов была ниже среди больных, имевших высокий суммарный балл вероятности летального исхода, и составила 48 % против 62 % среди больных с низким баллом вероятности летального исхода (24 % против 20 % соответственно).

В обзоре М. Акора и соавт., суммирующем результаты 9 публикаций и 234 больных, большинство из которых имели инфекцию кровотока, было выявлено статистически значимое преимущество в частоте излечений сочетанием антибиотиков перед монотерапией [18]. Среди использованных комбинаций были выявлены преимущества карбапенемсодержащих режимов перед другими, не содержащими карбапенем. В другом обзоре, включившем 34 публикации и 301 больного преимущественно с инфекцией кровотока и пневмонией, также был зафиксирован меньший процент неудач среди пациентов при лечении комбинацией антибиотиков с карбапенемом [13]. Исследование G.L. Daikos и соавт. включало 205 больных с инфекциями кровотока, вызванными карбапенемазопродуцирующими *K. pneumoniae*, из них у 163 пациентов были детектированы карбапенемазы групп KPC или KPC + VIM и у 42 — группы VIM [19]. Лечение сочетанием антибиотиков было применено у 103 больных, одним препаратом — у 72. Летальность оказалась достоверно выше при лечении одним антибиотиком против сочетания (44,4 % против 27,2 %; $p = 0,018$).

При нетяжелых инфекциях лечение сочетанием антибиотиков не имело преимуществ перед монотерапией. К таким проявлениям инфекционного процесса у иммунокомпрометированных больных могут быть отнесены инфекции мочевыводящих путей, а также инфекции кожи и мягких тканей.

Карбапенемы

Следует отметить, что, несмотря на детекцию карбапенемаз у энтеробактерий, назначение антипсевдомонадных карбапенемов допустимо у определенной части больных как по причине ограниченных лечебных возможностей этих инфекций, так и по вариабельной резистентности продуцентов карбапенемаз к карбапенемам, которая может быть от низкого до высокого

уровня устойчивости. Значения МПК карбапенема среди карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae* могут варьировать от 0,12 до 256 мкг/мл и более в зависимости от географического расположения их выявления и групп карбапенемаз [13]. Изоляты, продуцирующие тип карбапенемаз VIM и OXA-48, могут иметь более низкие значения МПК меропенема в отличие от NDM-продуцентов. Отмечена корреляция частоты излечений со значениями МПК меропенема в отношении исследуемого микроорганизма. Так, частота излечений при использовании меропенема в монотерапии была только у 29 % больных, если в отношении *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз значения МПК меропенема составляли >8 мкг/мл, достигала 60 % — при МПК 8 мкг/мл, возрастала до 69 % — при МПК ≤ 4 мкг/мл [20]. В другом исследовании при использовании меропенема в сочетании с другими антибиотиками летальность также была ниже, если значения МПК меропенема составляли от 8 мкг/мл и менее против более высоких показателей МПК (19,3 % против 35,5 %) [19]. В исследовании L.S. Tzouveleakis и соавт. частота излечений составила всего 25 % при МПК меропенема ≤ 8 мкг/мл исследуемых штаммов *K. pneumoniae* и увеличивалась до 66,7 % при МПК 8 мкг/мл, до 71,4 % — при МПК 4 мкг/мл, до 72,4 % — при МПК ≤ 2 мкг/мл. Исследования преимущественно касались продуцентов карбапенемаз группы KPC [13].

В обзоре G.L. Daikos и A. Markogiannakis на основании анализа 22 клинических исследований применения карбапенема в лечении инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, было сделано заключение о том, что, во-первых, терапевтическая эффективность карбапенема составляла 29 % при МПК >8 мкг/мл и возрастала до 69 % при МПК ≤ 4 мкг/мл, причем при МПК ≤ 4 мкг/мл была сходной с частотой излечений при инфекциях без продукции карбапенемаз (73 %); во-вторых, летальность среди 138 больных была ниже, если использовали карбапенем в сочетаниях при МПК <4 мкг/мл (ОШ 5,3; 95 % ДИ 1,5–18,9) [21]. По результатам последующих исследований было сделано заключение о возможности применения карбапенема и при значениях МПК ≤ 8 мкг/мл.

Важнейшим фармакодинамическим показателем карбапенемов является отношение времени, когда концентрация препарата превышает МПК для конкретного микроорганизма, ко времени между введениями препарата; этот показатель выражается в процентах ($T > \text{МПК} \%$). Для достижения бактериостатического эффекта карбапенема необходимо достижение 20 % $T > \text{МПК}$, бактерицидного — 40 % [22]. Вероятность достижения заданной концентрации возрастала пропорционально увеличению продолжительности инфузии. Наиболее высокие показатели были достигнуты при введении 2 г в течение 3 ч, и такое применение карбапенема необходимо для подавления бактерий, чувствительность которых при микробиологическом исследовании интерпретируется как умеренно-резистентная

Таблица 1. Дозы антибиотиков, рекомендуемые для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз [14, 23–25]

Table 1. Dose of the antibiotics recommended for treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [14, 23–25]

Препарат Drug	Доза Dose	Комментарий Comment
Цефта- зидим- авибактам Ceftazidime- avibactam	2,5 г каждые 8 ч, длительность инфузии 2 ч 2.5 g every 8 hours infused 2 hours	Одобен для лечения госпитальной и вентиляционной пневмонии, осложненных интраабдоминальных инфекций и инфекций моче- выводящих путей, также для инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами, — у больных с ограничен- ным выбором противомикробной терапии. <i>In vitro</i> активен против энтеробактерий с продукцией БЛРС, AmpC, KPC, OXA-48. При тяжелых инфекциях предпочтение по назначению в комбина- ции с другими антибиотиками Approved for hospital and ventilator-associated pneumonia, complicated intra-abdominal and urinary tract infections and for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms when other treatments might not work. Active <i>in vitro</i> against Enterobacterales producing ESBL, AmpC, KPC, OXA-48. In severe infections administration of combination therapy is preferable
Меропенем Meropenem	2 г каждые 8 ч, пролонгированная инфузия в течение 3 ч 2 g every 8 hours by prolonged infusion for 3 hours	Меропенем применяют в комбинации, если МПК <8 мг/л. Наибольшее число исследований было по применению меропене- ма. Терапия спасения, включающая назначение 2 карбапенемов (эртапенем + меропенем или эртапенем + дорипенем), допустима при отсутствии других опций в лечении Meropenem is used in combination with MIC <8 mg/l. In most studies meropenem was used. Salvage therapy, including of two carbapenems (ertapenem + meropenem or ertapenem + doripenem), could be considered when other treatment options are not available
Имипенем Imipenem	1 г каждые 8 ч 1 g every 8 hours	Не используют в пролонгированной инфузии по причине неста- бильности препарата Not used in prolonged infusion due to drug instability
Дорипенем Doripenem	1 г каждые 8 ч, продленная инфузия (4 ч) 1 g every 8 hours infused over 4 hours	Ограниченное число исследований A limited number of studies
Эртапенем Ertapenem	1 г каждые 24 ч или 1 г каждые 12 ч 1 g every 24 hours or 1 g every 12 hours	Используют режим «2 карбапенема» при отсутствии других опций лечения Double-carbapenem is used when other treatment options are absent
Колистин Colistin	Нагрузочная доза 9 млн МЕ в 1-й день, однократно, далее по 4,5 млн МЕ каждые 12 ч Ингаляции 1–3 млн МЕ каждые 8 ч Loading dose 9 million IU, maintenance dose 4.5 million IU every 12 hours Inhaled: 1 to 3 million IU every 8 hours	Применение в комбинации при тяжелых инфекциях. Назначение является обоснованным при МПК ≤1 мг/л. Редукция дозы при по- чечной недостаточности Use in combination for severe infections. Administration is reasonable at MIC ≤1 mg/l. Dose reduction in patients with renal failure
Полимик- син В Polymyxin B	Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг, далее 1,25–1,5 мг/кг каждые 12 ч Loading dose 2–2.5 mg/kg followed by 1.25–1.5 mg/kg every 12 hours	Доза не изменяется при почечной недостаточности No dose adjustment for renal failure
Тигеци- клин Tigecycline	Первая доза 100 мг, далее каждые 12 ч по 50 мг Loading dose 100 mg followed by 50 mg every 12 hours	При инфекциях кровотока, пневмонии, МПК тигециклина >0,5 мг/л рекомендованы высокие дозы (первая доза 200 мг, далее каждые 12 ч по 100 мг). Высокие дозы предпочтительны при любой тяжелой инфекции. Используют в комбинации с другими препара- тами. Не назначают для лечения инфекций мочевыводящих путей For bloodstream infection, pneumonia, tigecycline MIC >0.5 mg/l, higher doses are recommended (loading dose 200 mg followed by 100 mg every 12 hours). Higher doses are preferable in any severe infection. The drug is used in combination with other agents. Not to be used in urinary tract infections
Гентами- цин, тобрами- цин Gentamicin, tobramycin	5–7 мг/кг/сут, введение в течение 1 ч 5–7 mg/kg/day, infused 1 hour	Используют в комбинации, особенно в случаях резистентности к колистину. Однократное введение является оптимальным. При вентилируемой пневмонии или септическом шоке рекомендо- ваны высокие дозы 10–15 мг/кг/сут при отсутствии других опций в лечении. При высоком риске развития токсичности рекомендован мониторинг определения концентрации препарата в крови Used in combination, especially in cases of resistance to colistin. Once-daily administra- tion is an optimal dosing regimen. In patients with ventilated pneumonia or septic shock, high doses of 10–15 mg/kg/day are recommended, if there are no other treatment options. Therapeutic drug monitoring is recommended due to high risk of toxicity

Препарат Drug	Доза Dose	Комментарий Comment
Амикацин Amikacin	15–20 мг/кг/сут, введение в течение 1 ч 15–20 mg/kg/day, infused 1 hour	Используют в комбинации, особенно в случаях резистентности к колистину. Однократное введение является оптимальным. При вентилируемой пневмонии или септическом шоке рекомендованы более высокие дозы 25–30 мг/кг. При высоком риске развития токсичности рекомендовано определение концентрации в крови Used in combination, especially in cases of resistance to colistin. Once-daily administration is an optimal dosing regimen. In patients with ventilated pneumonia or septic shock, higher doses of 25–30 mg/kg are recommended. Therapeutic drug monitoring is recommended due to high risk of toxicity
Фосфомицин Fosfomycin	По 4 г каждые 6 ч или по 8 г каждые 8 ч (суммарно 16–24 г) 4 g every 6 hours or 8 g every 8 hours (a total of 16–24 g)	Используют в комбинированной терапии. Резистентность может появиться в процессе лечения и должна быть мониторируема. Вероятность появления резистентных штаммов выше при монотерапии Used in combination therapy. Resistance can occur during treatment and should be monitored. Potential of fosfomycin to select resistant mutants precludes use as single agent
Азтреонам Aztreonam	2 г каждые 8 ч 2 g every 8 hours	Активен <i>in vitro</i> против МБЛ, но не проявляет активность в отношении продуцентов БЛРС и AmpC. Рекомендовано использовать в комбинации за исключением инфекции мочевыводящих путей Active <i>in vitro</i> against MBL but not active against ESBL and AmpC producers. Recommended for use in combination except urinary tract infection

Примечание. МПК – минимальная подавляющая концентрация; МЕ – международные единицы; БЛРС – β -лактамазы расширенного спектра; МБЛ – металло- β -лактамазы.

Note. MIC – minimal inhibitory concentration; IU – international units; ESBL – extended spectrum β -lactamases; MBL – metallo- β -lactamases.

(промежуточная). Наибольшее число исследований по пролонгированному введению касается меропенема (по 2 г в течение 3 ч). Стабильность дорипенема в растворе достигает 12 ч, и в опубликованных исследованиях дорипенем назначали по 1–2 г каждые 8 ч в течение 4 ч [26]. Максимально разрешенной дозировкой для меропенема является 6 г/сут, для дорипенема – 3 г/сут (табл. 1). Имипенем не рекомендовано использовать в варианте пролонгированной инфузии по причине его нестабильности [26]. Введение высоких доз карбапенема и использование пролонгированной инфузии касаются лечения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, а также *Pseudomonas aeruginosa*, и не распространяются на лечение энтеробактерий без продукции карбапенемаз, поскольку эти бактерии имеют высокую природную чувствительность к карбапенему и 30-минутная инфузия позволяет достигать оптимальных фармакодинамических показателей.

Пролонгированная инфузия β -лактама в сравнении с коротким введением препарата в лечении сепсиса или тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными полирезистентными бактериями, приводила к увеличению частоты излечений (55,4 % против 46,3 %; $p = 0,021$) и снижению летальных исходов (19,6 % против 26,3 %; $p = 0,045$) [27, 28].

Комбинация из 2 карбапенемов

Для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, допустимо назначение одновременно 2 карбапенемов. В этих случаях вводят эртапенем в течение 30–60 мин перед пролонгированной 3-часовой инфузией меропенема в высокой дозе (по 2 г каждые 8 ч) [23]. Эртапенем при этом выполняет роль «жертвы», поскольку первым подвергается гидролизу вследствие большей аффинности к карбапенемазам. Эффективность комбинации из 2 карбапенемов в лечении КРС-продуцирующих энтеробактерий была доказана вначале в исследованиях *in vitro* и в модели на иммунокомпрометированных мышах, а в дальнейшем была представлена в клинических исследованиях, но эти исследования были нерандомизированные, как правило, одноцентровые с включением небольшого числа больных [29].

Эффективность комбинации 2 карбапенемов была оценена в спланированном исследовании «случай–контроль», в котором 48 больным лечение инфекции проводилось комбинацией из 2 карбапенемов (эртапенем 2 г/сут и меропенем 6 г/сут) в сочетании с другими антибиотиками, а 96 больным – сочетанием противомикробных препаратов без карбапенемов [30]. Это исследование было наиболее крупным по использованию 2 карбапенемов и проводилось в 2 клиниках

Италии. Эртапенем вводили по 1 г каждые 12 ч, а меропенем — по 2 г каждые 8 ч в пролонгированной инфузии. Сочетания включали колистин (9 млн МЕ/сут), гентамицин (5–7 мг/кг/сут), высокие дозы тигециклина. В комбинации с 2 карбапенемами чаще использовали колистин (40 %) и гентамицин (17 %). Летальность на 28-й день лечения была статистически значимо ниже в группе больных, которым применяли одновременно 2 карбапенема, по сравнению с таковой у больных, получавших иные комбинации противомикробных препаратов (29,2 % против 47,9 %; $p = 0,04$). В многофакторном анализе был выявлен показатель, ассоциированный со снижением летальности на 28-й день, — это наличие комбинации из 2 карбапенемов в сочетанных режимах противомикробной терапии (ОШ 0,43; 95 % ДИ 0,23–0,79).

В исследовании A. Oliva и соавт. была изучена эффективность применения 2 карбапенемов (эртапенем + меропенем) у 18 больных в сравнении с сочетанием их с колистином у 14 больных [31]. Инфекционный процесс был представлен преимущественно пневмонией и инфекцией мочевыводящих путей, в половине случаев была инфекция кровотока. На 60-й день клиническое улучшение составило 75 % в каждой группе. Раннее клиническое улучшение на 5-й день лечения наблюдалось чаще среди больных, получавших дополнительно к карбапенемам колистин (85,7 % против 61,1 %; $p = 0,23$). Также было отмечено, что в исследованиях *in vitro* была выше бактерицидная активность при добавлении колистина, которая составила 66,6 % против 50,0 % для 2 карбапенемов. Авторами исследования было сделано заключение об эффективности обоих режимов противомикробной терапии в лечении инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, и о целесообразности добавления колистина к комбинации из 2 карбапенемов при тяжелом течении инфекции, например при септическом шоке, когда быстрый бактерицидный эффект является крайне важным для положительного клинического результата. Также авторы отмечают, что при достижении клинического улучшения колистин следует отменить и продолжить лечение 2 карбапенемами. В то же время необходимо отметить, что эти рекомендации базируются на исследованиях *in vitro* и не подкреплены статистически достоверными клиническими результатами.

О. Mashni и соавт. представили обзор по использованию комбинации из 2 карбапенемов в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, включивший 8 клинических сообщений и 6 клинических исследований суммарно у 171 больного [26]. В обзоре назначение 2 карбапенемов было преимущественно критически тяжелым больным при инфекциях кровотока, легких и мочевыводящих путей, режимы противомикробной терапии включали эртапенем с последующим пролонгированным введением меропенема или дорипенема. Клинический

и микробиологический успех наблюдали примерно у 70 % больных, летальность составила 24 %. Нежелательные явления, включавшие судороги, изменения содержания натрия, гастроинтестинальные симптомы, были выявлены у 16 (10 %) больных, но они не явились поводом для отмены антибиотиков.

Следует еще раз отметить, что число публикаций по использованию 2 карбапенемов ограничено и применялись они при выделении карбапенемаз групп КРС, поэтому использование такой схемы терапии допустимо только в случаях отсутствия других вариантов лечения в качестве терапии спасения.

Полимиксины

Из группы полимиксинов используют для лечения колистин (полимиксин Е) и полимиксин В. Возобновление интереса к полимиксинам, несмотря на их нейтро- и нефротоксичность, связано с повсеместным распространением возбудителей с множественной резистентностью и отсутствием в части случаев альтернативных противомикробных препаратов. Тем не менее к колистину среди карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий регистрируется резистентность, которая может составлять 38–43 % [4, 32].

Колистин применяется в виде неактивного пролекарства — колистиметата (или колистина метансульфоната). Концентрации препарата выше МПК приводят к быстрой начальной гибели микроорганизмов уже через 5 мин, и в связи с этим колистин необходимо назначать в нагрузочной дозе с последующим переходом на поддерживающую дозу. В 2019 г. были опубликованы согласительные рекомендации по оптимальному применению полимиксинов, в создании которых приняли участие 7 международных медицинских сообществ Северной Америки и Европы [24]. При внутривенном использовании нагрузочная доза колистина составляет 9 млн МЕ с продолжительностью инфузии 0,5–1 ч, далее вводится через 24 ч по 4,5 млн МЕ с интервалом 12 ч ежедневно [24, 33] (см. табл. 1). Клинический эффект наблюдается при целевой концентрации колистина в плазме 2 мг/мл, который проявляется для микроорганизмов с МПК ≤ 1 мкг/мл [34]. Дозирование колистина зависит от клиренса креатинина (табл. 2). У больных, имеющих клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин, существует низкая вероятность достижения целевой концентрации препарата в крови и для этой категории больных изучается возможность использования более высоких доз, применение которых, безусловно, ассоциируется с усугублением повреждения почек. Больным, находящимся на медленном низкоэффективном продленном гемодиализе, рекомендовано добавление 10 % дозы колистиметата к исходной суточной дозе на каждый час гемодиализа [24]. При постоянной заместительной терапии доза колистиметата составляет 13 млн МЕ/сут (по 6,5 млн каждые 12 ч).

Частота повреждения почек в ходе применения колистина варьирует от 18 до 63 % и определяется

такими факторами, как гипоальбуминемия, применение 3 и более потенциально нефротоксичных препаратов, возраст, сахарный диабет, ожирение, кумулятивная доза препарата, длительность его применения, высокая концентрация в плазме [25].

Таблица 2. Дозирование в сутки колистина метансульфоната [24]

Table 2. Daily doses of colistin methanesulfonate [24]

Клиренс креатинина, мл/мин Creatinine clearance, ml/min	Суточная доза колистина метансульфоната для достижения усредненной равновесной концентрации колистина в плазме, равной 2 мг/л, млн МЕ/сут Daily dose of colistin methanesulfonate for average steady-state plasma concentration colistin of 2 mg/l, million IU/day
0	3,95
От 5 до < 10 From 5 to <10	4,40
От 10 до <20 From 10 to <20	4,85
От 20 до <30 From 20 to <30	5,30
От 30 до <40 From 30 to <40	5,90
От 40 до <50 From 40 to <50	6,65
От 50 до <60 From 50 to <60	7,40
От 60 до <70 From 60 to <70	8,35
От 70 до <80 From 70 to <80	9,00
От 80 до <90 From 80 to <90	10,3
≥90	10,9

Примечание. МЕ — международные единицы.

Note. IU — international units.

Ингаляционное применение колистина широко используется при лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии. В официально одобренной в России инструкции по применению колистина указан только ингаляционный путь введения препарата.

Полимиксин В применяется в виде его активной формы. Фармакодинамическая и противомикробная активность колистина и полимиксина практически не различается [35]. Весомая доля исследований как *in vitro*, так и *in vivo* связана с колистином и ограничена по полимиксину. Полимиксин В в отличие от колистина обладает лучшими фармакокинетическими параметрами, поскольку отсутствие пролекарства позволяет быстро достигать, а затем поддерживать необходимую концентрацию в плазме, в то время как у тяжелых больных, получающих колистин внутривенно,

происходит медленное повышение плазменных концентраций активного колистина. Даже при использовании нагрузочной дозы колистиметата может потребоваться несколько часов для достижения целевой плазменной концентрации.

Выведение полимиксина происходит преимущественно за счет непочечных механизмов (средняя концентрация в моче 4 %). Теоретически наличие внепочечной элиминации у полимиксина по сравнению с колистином может быть более эффективным в лечении инфекций кровотока. Для лечения инфекций мочевыводящих путей предпочтение в выборе между полимиксинами следует отдавать колистину с учетом почечного клиренса пролекарства колистина метансульфоната, который в мочевых путях превращается в активный колистин. Выбор в лечении тяжелых инфекций другой локализации может быть отдан полимиксину В, тем более что этот препарат в сравнении с колистином имеет меньший потенциал для развития нефротоксичности.

В рекомендациях также представлена необходимость применения нагрузочной и поддерживающих доз полимиксина [24, 33]. Нагрузочная доза полимиксина В составляет 2,0–2,5 мг/кг (эквивалентно 20 000–25 000 МЕ/кг), вводится в течение 1 ч, поддерживающая доза — 1,25–1,5 мг/кг каждые 12 ч. Использование суточной дозы полимиксина В более 3 мг/кг не рекомендовано в связи с отсутствием клинических данных по безопасности.

Коррекции суточной дозы полимиксина В не проводится у больных с почечной недостаточностью и находящихся на заместительной почечной терапии.

Необходимо отметить, что, несмотря на тот факт, что многие исследования по оценке эффективности противомикробных препаратов в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, содержали колистин или полимиксин В в комбинациях, окончательно не определено, приводит ли добавление колистина к улучшению клинического ответа.

Фосфомицин

Фосфомицин — другой антибиотик, который может быть применен в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями. Для препарата характерны низкая токсичность, быстрое достижение пиковых концентраций в сыворотке крови и в моче, быстрая пенетрация в ткани [36]. К недостаткам применения фосфомицина относят быстрое развитие резистентности, особенно при его использовании в монотерапии. Резистентность чаще регистрируется среди штаммов *P. aeruginosa*, чем *Escherichia coli* (скудные данные по другим энтеробактериям), реже — при лечении инфекции мочевыводящих путей по сравнению с другой локализацией инфекции. Синергидное действие фосфомицина может быть с карбапенемом (55–79 %), колистином (7,1–36 %),

гентамицином (25–43 %) [37]. Применение фосфомицина в сочетании снижает вероятность развития резистентности. Число публикаций по использованию фосфомицина в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопroduцирующими энтеробактериями, ограничено. Назначение препарата было в сочетаниях (с колистином, гентамицином, тигециклином) у категории тяжелых больных в качестве терапии спасения, причем не только при инфекции мочевыводящих путей, но и при инфекциях кровотока, вентилятор-ассоциированной пневмонии; в части случаев в процессе применения развивалась резистентность. Для лечения тяжелых инфекций суточная доза фосфомицина составляла 24 г (введение по 6 г каждые 6 ч или по 8 г каждые 8 ч) (см. табл. 1). Полагают, что высокие дозы, вводимые через более короткий интервал, необходимы прежде всего в течение первых 24–48 ч лечения инфекций у критически тяжелых больных [38].

Аминогликозиды

Аминогликозиды — антибиотики, к которым редко энтеробактерии с продукцией карбапенемаз проявляют чувствительность, которая является гетерогенной, зависит от вида микроорганизма и локальной эпидемиологии. Аминогликозиды используют в сочетаниях при выделении колистиноустойчивых штаммов (см. табл. 1). Синергидный эффект комбинации карбапенема с аминогликозидом был определен для *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз группы КРС [39]. Использование аминогликозида в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопroduцирующими энтеробактериями, было не только в сочетании с карбапенемом, но и с колистином, и тигециклином [14]. Аминогликозиды вводят 1 раз в сутки. Гентамицин по сравнению с другими аминогликозидами имеет более высокий потенциал нефротоксичности. Вероятность токсического повреждения почек была выше при длительном применении аминогликозида (более 7 дней), у более возрастной категории больных, при наличии сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет), при сепсисе, параллельном использовании других нефротоксичных препаратов, высокой концентрации препарата в плазме, многократном дозировании аминогликозида [25]. Острая почечная недостаточность регистрировалась у 10–20 % больных и возникала после 5–7 дней применения. В большинстве случаев острое повреждение почек не относилось к тяжелым и, как правило, восстановление функции наблюдалось через 3 нед после отмены аминогликозида [25].

Оптимальная клиническая эффективность аминогликозидов ассоциируется с пиковой концентрацией их в плазме крови, превышающей в 8–10 раз значения МПК [25]. Высокие дозы аминогликозида (амикацин 20 мг/кг/сут) могут быть применены для критически тяжелых больных и для лечения тяжелых инфекций, вызванных возбудителями с пограничными значениями МПК. Аминогликозиды для лечения инфекций

у иммунокомпрометированных больных всегда используют в комбинации с другими антибиотиками.

Азтреонам

Металлоферменты гидролизуют карбапенемы и все доступные β-лактамы, за исключением азтреонама. Азтреонам проявляет *in vitro* бактерицидный эффект против VIM-1-продуцирующих *K. pneumoniae*, но формирование резистентности также возможно [14]. Нет клинических исследований по применению азтреонама для лечения инфекций, вызванных чувствительными к препарату энтеробактериями с продукцией карбапенемаз групп МБЛ или ОХА. Для лечения подобных инфекций азтреонам может быть применен только в комбинации с другими препаратами, и наиболее оптимальным является сочетание с цефтазидимом-авибактамом. Также необходимо отметить, что азтреонам не проявляет активность против продуцентов БЛРС, которые, как уже сообщалось, определяются практически у 90 % штаммов энтеробактерий одновременно с продуцентами карбапенемаз.

Тигециклин

Тигециклин был разработан в 1990-х годах и имеет структурное сходство с тетрациклинами, но более широкий спектр активности, включая грамотрицательные энтеробактерии с продукцией карбапенемаз. По параметрам чувствительности энтеробактерий с продукцией карбапенемаз препарат занимает одну из лидирующих позиций [4, 14]. Возможность применения тигециклина была изучена в ряде рандомизированных многоцентровых исследований, включая осложненные инфекции кожи и мягких тканей, амбулаторные и госпитальные пневмонии, интраабдоминальные инфекции [14]. Тигециклин одобрен для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, а также инфекций кожи и мягких тканей. Тигециклин имеет высокие тканевые концентрации, но проявляет бактериостатическое действие. При использовании препарата в дозах, рекомендованных производителем, определяются низкие концентрации в плазме крови, что не позволяет применять его в лечении инфекций кровотока. Фармакокинетические параметры применения тигециклина в рекомендуемых дозах (по 50 мг каждые 12 ч с использованием нагрузочной дозы 100 мг) являются неадекватными для лечения вентилятор-ассоциированных пневмоний. Такое применение тигециклина в лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии было эффективным только у 31 % больных против 82 % при использовании имипенема [40]. В 2010 и 2013 гг. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) на основании результатов клинических исследований сообщило об увеличении риска летального исхода при использовании тигециклина при тяжелых инфекциях [25]. Последующий анализ результатов рандомизированных клинических исследований показал более высокую летальность

у больных с госпитальной и вентилятор-ассоциированной пневмонией при использовании тигециклина.

Учеными была изучена возможность применения тигециклина в более высоких дозах. В исследовании J. Ramirez и соавт. первое введение тигециклина у 36 больных составило 100 мг, последующие — по 75 мг 2 раза в сутки, у 25 больных — вначале 200 мг, а затем по 100 мг 2 раза в сутки [41]. Такой режим дозирования увеличил частоту излечений, особенно при использовании препарата в более высокой дозе (по 100 мг 2 раза в сутки). Частота побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, диарея, также оказалась выше. Сохраняющаяся *in vitro* активность тигециклина против полирезистентных бактерий дает основания для продолжения применения его в клинической практике, и в неконтролируемых исследованиях препарат был использован в сочетаниях. Результаты этих исследований являются неоднозначными. Так, в ретроспективном исследовании терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными штаммами *Acinetobacter baumannii* и *K. pneumoniae*, было показано, что предиктором излечения явилось назначение тигециклина в высокой дозе (по 100 мг каждые 12 ч) [42]. Другое ретроспективное исследование представляло лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 16 инфекций, вызванных *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз VIM-1, комбинацией антибиотиков с включением тигециклина [43]. Высокие дозы тигециклина были использованы в лечении 10 эпизодов, стандартные — в 6, в 14 эпизодах — в комбинации с другими антибиотиками, включая колистин ($n = 8$), карбапенем ($n = 5$), ципрофлоксацин ($n = 2$), пиперацillin-тазобактам ($n = 1$), амикацин ($n = 1$). Однофакторный анализ показал, что вероятность летального исхода была ассоциирована с наличием иммуносупрессии и средним баллом по шкалам APACHE II и SOFA, но не с использованием тигециклина в стандартных или высоких (по 100 мг каждые 12 ч) дозах. В исследовании F. Sbrana и соавт. тигециклин был использован в травматологическом ОРИТ при лечении в 26 случаях инфекции, вызванной КРС-продуцирующими *K. pneumoniae*, из которых 25 эпизодов включало применение препарата в высоких дозах в сочетании с гентамицином ($n = 19$) и колистином ($n = 12$), а в 13 из 26 случаев в комбинации был использован 3-й антибиотик — фосфомицин [44]. Авторами исследования было сделано заключение о том, что наиболее благоприятные исходы в лечении инфекции были при использовании комбинации из 2 или 3 антибиотиков с включением высоких доз тигециклина, при этом летальность составила 14 % в течение 30 дней. P. Di Carlo и соавт. сравнили стандартные и высокие дозы тигециклина в комбинации с колистином в лечении инфекций, обусловленных КРС-продуцирующими *K. pneumoniae* (сиквенс-тип 258), у 30 больных после абдоминальных вмешательств в ОРИТ [45]. Частота летальных исходов была достоверно ниже среди больных, которым назна-

чали высокие дозы тигециклина в сочетании с колистином ($p = 0,0035$). В лечении 40 госпитальных инфекций кровотока, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, не было выявлено различий в летальности при использовании высоких доз тигециклина у 23 больных по сравнению со стандартными дозами у 17 больных (52,2 % против 76,5 %; $p = 0,117$) [46].

В обзоре, суммирующем результаты 25 исследований по применению тигециклина в лечении инфекций с карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, метаанализ продемонстрировал значимо ниже частоту летальных исходов при использовании высоких доз тигециклина по сравнению со стандартными дозами (ОШ 12,48; 95 % ДИ 2,06–75,43; $p = 0,006$) у больных ОРИТ [47].

Применение тигециклина для лечения инфекционных осложнений, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, оправданно при значениях МПК препарата ≤ 1 мкг/мл. Высокие дозы тигециклина в комбинации с другими противомикробными препаратами следует назначать при отсутствии других опций в лечении критически тяжелых больных с инфекциями, вызванными карбапенемазопродуцирующими бактериями при МПК от 0,5 до 1 мкг/мл (дозирование по 75 или 100 мг 2 раза с нагрузочной дозой 150 или 200 мг), поскольку препарату свойственна низкая концентрация в плазме, не превышающая 0,9 мкг/мл (см. табл. 1) [14, 25]. Это крайне важно в лечении инфекций кровотока и вентилятор-ассоциированной пневмонии, в то время как при МПК $< 0,5$ мкг/мл и у больных с интраабдоминальными инфекциями адекватными являются стандартные дозы (по 50 мг каждые 12 ч с нагрузочной дозой 100 мг).

Тигециклин назначают в режиме монотерапии для лечения нетяжелых интраабдоминальных инфекций, а также инфекций кожи и мягких тканей, в остальных случаях — в комбинации с другими противомикробными препаратами. Тигециклин не используют для лечения инфекций мочевыводящих путей. Клинический эффект от применения высоких доз тигециклина был выше у больных с инфекциями после оперативных вмешательств и травм, ниже — при инфекциях кровотока. В официальной инструкции одобрен только стандартный режим дозирования (по 50 мг каждые 12 ч с нагрузочной дозой 100 мг).

Цефтазидим-авибактам

Цефтазидим-авибактам является комбинированным препаратом, содержащим β -лактам (цефтазидим) и авибактам (ингибитор β -лактамаз). Цефтазидим (цефалоспорин 3-го поколения) оказывает бактерицидное действие, активен против грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa*. Авибактам проявляет активность против β -лактамаз, на которые не действуют ингибиторы 1-го поколения, в частности против БЛРС, AmpC синегнойной палочки и энтеробактерий, а также

карбапенемаз, таких как КРС и ОХА-48. Авибактам не способен инактивировать МБЛ (NDM, VIM, IMP). Фармакокинетические параметры цефтазидима и авибактама сходны и не изменяются при их совместном назначении. Степень связывания цефтазидима и авибактама с белком невысокая, составляет 10–20 % [48]. Цефтазидим (80–90 % от введенной дозы) и авибактам не метаболизируются и выводятся почками. Цефтазидим и авибактам хорошо проникают в ткани. Концентрация препарата в жидкости, выстилающей альвеолы легких, составляет 20–30 % от уровня в сыворотке крови. У пациентов с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин требуется коррекция дозы (табл. 3). Длительность внутривенной инфузии цефтазидима-авибактама составляет 2 ч (см. табл. 1). Препарат был зарегистрирован FDA в 2015 г., и с этого периода накоплен немалый опыт применения его в реальной клинической практике. Одно из показаний, ставших наиболее актуальным в последние годы, — применение цефтазидима-авибактама при инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у больных с ограниченным выбором противомикробной терапии. На сегодня это единственный препарат, проявляющий наиболее высокую активность против карбапенемазопroduцирующих энтеробактерий. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН, цефтазидим-авибактам по сравнению с другими антибиотиками проявлял наиболее высокую чувствительность среди клинически значимых энтеробактерий, выделенных от больных в стационарах России, которая составила 96,5 %, среди карбапенемазопroduцирующих бактерий, включая продуценты МБЛ, — 79,6 % [12]. По результатам работ ученых из США чувствительность энтеробактерий с продукцией карбапенемаз групп КРС к цефтазидиму-авибактаму составила 98,7–99,6 %, групп ОХА-48 — 98,5–100 % [49, 50]. Все штаммы энтеробактерий с продукцией ОХА-48 ($n = 76$), выделенные из гемокультуры от больных с опухолями системы крови в многоцентровом исследовании российских клиник, были чувствительными к цефтазидиму-авибактаму (собственные неопубликованные данные).

К настоящему времени накоплен большой опыт применения цефтазидима-авибактама в реальной клинической практике, включая многоцентровые исследования. При оценке результатов исследований, следует отметить, что основная доля опубликованных исследований касается применения цефтазидима-авибактама не в 1-й линии, а в качестве терапии спасения. Вполне определенно, что такое назначение препарата может приводить к снижению положительного ответа в лечении. В первое многоцентровое исследование был включен 31 гематологический больной с инфекцией, вызванной карбапенемазопroduцирующими бактериями, из них 8 пациентам проводилось лечение цефтазидимом-авибактамом в комбинации с другими антибиотиками, включавшими аминогликозид ($n = 7$;

87,5 %), карбапенем ($n = 3$; 25 %), фосфомицин ($n = 2$; 25 %), тигециклин ($n = 2$; 25 %), колистин ($n = 2$; 25 %) [51]. В группе сравнения ($n = 23$) лечение проводилось сочетанием антибиотиков без цефтазидима-авибактама. Медиана времени между взятием крови для микробиологического исследования и проведением таргетной противомикробной терапии была 2 (1–7) дня. Летальные исходы на 30-й день составили 45,2 %. Летальность в группе больных, получавших цефтазидим-авибактам, была ниже (25 %), чем в группе сравнения (52,2 %). При использовании цефтазидима-авибактама статистически значимые преимущества были получены по частоте излечения на 14-й день (75 % против 34,8 %; $p = 0,031$) и сокращению длительности таргетной терапии (8 дней против 18 дней; $p = 0,03$).

Другое ретроспективное исследование данных 17 центров Италии было более масштабным и включало анализ применения цефтазидима-авибактама у 138 больных с инфекцией, вызванной карбапенемазопroduцирующими *K. pneumoniae*, из которых основная доля пациентов (75,4 %; $n = 104$) имели инфекцию кровотока [52]. Больные с опухолями системы крови в этой группе составили 17,7 % ($n = 19$). Цефтазидим-авибактам назначали в качестве терапии спасения после неэффективного применения других антибиотиков с медианой 7 дней. У 78,9 % больных применение цефтазидима-авибактама было в сочетании с другими *in vitro* активными антибиотиками, включая гентамицин (31,2 %), тигециклин (14,7 %), колистин (20,2 %), фосфомицин (9,2 %), карбапенем (19,3 %), другие препараты (5,5 %). Летальность в течение 30 дней составила 34,1 % и была выше при инфекции кровотока (36,5 %), ниже — при инфекции мочевыводящих путей (16,7 %). Среди больных с инфекцией кровотока, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, летальность была статистически значимо ниже при лечении цефтазидимом-авибактамом по сравнению с таковой в группе больных, не получавших этот препарат, и составила 36,5 % против 55,8 % соответственно ($p = 0,005$). Эти различия были определены и для монотерапии цефтазидимом-авибактамом в отличие от используемого альтернативного препарата (40,9 % против 77,8 %; $p = 0,008$). При многофакторном анализе был определен единственный фактор, снижающий летальность, — применение цефтазидима-авибактама в лечении инфекции, вызванной карбапенемазопroduцирующими *K. pneumoniae* ($p = 0,001$), даже в случаях назначения его при септическом шоке.

Применение цефтазидима-авибактама у 29 больных (37,9 % иммунокомпрометированные) при инфекции, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз и резистентностью к карбапенемам и полимиксину, было успешным у 82,7 % больных [53]. Все продуценты карбапенемаз (тип КРС-2) были чувствительными к цефтазидиму-авибактаму. В этом исследовании один цефтазидим-авибактам получали 41,4 % больных, в сочетаниях с другими препаратами — 48,2 %,

Таблица 3. Дозирование в сутки цефтазидима-авибактама при почечной недостаточности [48]

Table 3. Daily doses of ceftazidime-avibactam in patients with renal impairment [48]

Клиренс креатинина Creatinine clearance	Режим дозирования Dosing regimen	Частота введения Frequency	Длительность инфузии, ч Duration of infusion, hours
31–50 мл/мин 31–50 ml/min	1000 мг + 250 мг 1000 mg + 250 mg	Каждые 8 ч Every 8 hours	2
16–30 мл/мин 16–30 ml/min	750 мг + 187,5 мг 750 + 187.5 mg	Каждые 12 ч Every 12 hours	2
6–15 мл/мин 6–15 ml/min	750 мг + 187,5 мг 750 mg + 187.5 mg	Каждые 12 ч Every 12 hours	2
Терминальная почечная недостаточность, включая гемодиализ End-stage renal failure, including hemodialysis	750 мг + 187,5 мг 750 mg + 187.5 mg	Каждые 48 ч Every 48 hours	2

у 9 из них в комбинациях был использован полимиксин, а у 5 — меропенем.

Первое проспективное когортное исследование, которое являлось многоцентровым, было представлено D. van Duin и соавт. В нем 38 больным лечение инфекции, вызванной энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, проводили цефтазидимом-авибактамом, а 99 — колистином [54]. Сочетание антибиотиков было использовано у 63 % больных при лечении цефтазидимом-авибактамом и у 94 % — колистином. Инфекции кровотока (46 %) и пневмонии (22 %) были основными анализируемыми случаями. Госпитальная летальность на 30-й день была достоверно ниже в группе больных, получавших цефтазидим-авибактам, чем в группе сравнения, и составила 9 % против 32 % соответственно (абсолютное отличие 23 %; 95 % ДИ 9–35 %; $p = 0,001$). Результаты этого исследования подтвердили преимущество цефтазидима-авибактама в инициальной терапии инфекций.

Основная доля публикаций, как и по другим препаратам, касается применения цефтазидима-авибактама при инфекциях, вызванных *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз группы КРС, по причине доминирования их в Европе. Применение препарата в лечении продуцентов ОХА-48 карбапенемаз у энтеробактерий представлено в меньшем числе публикаций. Излечение при таком механизме резистентности составило 62,5–77 %, летальность на 30-й день — 8,3–30 % [55, 56].

Как уже сообщалось ранее, авибактам не подавляет МБЛ и по этой причине цефтазидим-авибактам не активен в отношении всех групп потенциальных продуцентов карбапенемаз у энтеробактерий. Другой антибиотик — азтреонам — проявляет стабильность против МБЛ, но гидролизуетс другими β-лактамазами, такими как БЛРС, AmpC. В исследованиях *in vitro* при одновременном применении цефтазидима-авибактама и азтреонама был выявлен синергизм в отношении МБЛ-продуцирующих штаммов энтеробактерий и *P. aeruginosa* [57]. Этот синергизм был подтвержден реальной клинической практикой. В Испании лечение

у 10 больных инфекции, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз групп NDM + ОХА-48, было проведено сочетанием цефтазидима-авибактама (по 2,5 г каждые 8 ч) с азтреонамом (по 2 г каждые 8 ч) [58]. Излечение было отмечено у 6 больных, летальный исход — у 3, рецидив инфекции — у 1. В печати этого года представлено проспективное наблюдательное исследование из 2 центров Италии и 1 центра Греции по использованию сочетания цефтазидима-авибактама с азтреонамом в лечении инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией МБЛ [59]. В исследование были включены 102 больных, у 82 из них были детектированы продуценты группы NDM (79 *K. pneumoniae* и 3 *E. coli*), у 20 — группы VIM (14 *K. pneumoniae*, 5 *Enterobacter* spp., 1 *Morganella morganii*). Лечение цефтазидимом-авибактамом (по 2,5 г каждые 8 ч) в сочетании с азтреонамом (по 2 г каждые 8 ч) получили 52 пациента, с другими противомикробными препаратами (колистин, тигециклин, фосфомицин, меропенем) — 50 больных. Длительность инфузии цефтазидима-авибактама у 26 больных была в течение 8 ч, у остальных — в течение 2 ч. В группе больных, получавших цефтазидим-авибактам, были статистически значимо ниже летальность на 30-й день (19,2 % против 44,0 %; $p = 0,007$), меньше случаев клинической неэффективности на 14-й день (25 % против 52 %; $p = 0,005$) и развития острой почечной недостаточности (1,9 % против 20,0 %; $p = 0,003$).

Оптимальная длительность лечения инфекции, вызванной энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, не определена и в большинстве исследований составляла в среднем 2 нед [14].

Фебрильная нейтропения и колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией карбапенемаз

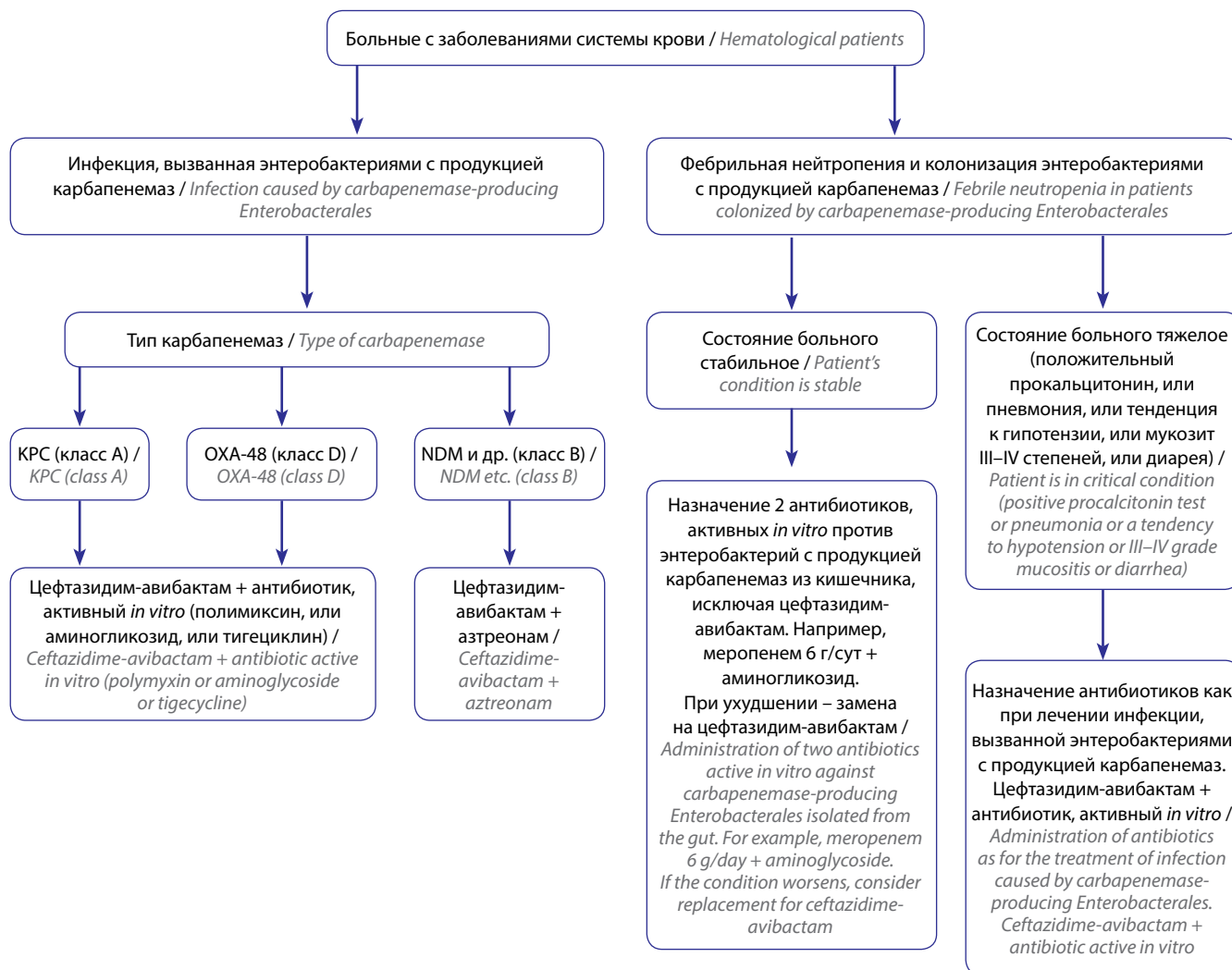
Вполне очевидно, что рекомендуемые эмпирические режимы применения антибиотиков при фебрильной нейтропении, включающие пиперацillin/тазобактам, цефоперазон/сульбактам или карбапенем, будут неэффективными против энтеробактерий

с продукцией карбапенемаз, а ожидание результатов исследования, приводящее к промедлению назначения потенциально активных *in vitro* противомикробных препаратов, будет отрицательно отражаться на результатах лечения этих инфекций. Назначение антибиотиков, активных против карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий, в стартовой эмпирической терапии при фебрильной нейтропении рекомендовано больным с колонизацией кишечника карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, особенно в группе высокого риска развития тяжелых инфекционных осложнений, включая больных острыми миелоидными лейкозами, реципиентов аллогенных ТГСК, больных лимфомами после высокодозных курсов химиотерапии (см. рисунок). Доказано, что основным предиктором в развитии инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, у больных с гранулоцитопенией является колонизация этими микроорганизмами слизистой оболочки кишечника. Частота развития инфекций кровотока, вызванных карбапенемазопро-

дуцирующими энтеробактериями, в случаях колонизации ими слизистой оболочки составляла 32,5 % против 0,8 % ($p < 0,0001$) у больных без колонизации, а в части случаев достигала 58 % и более, особенно среди больных в ОРИТ [60, 61].

Для больных с фебрильной нейтропенией и колонизацией энтеробактериями с продукцией карбапенемаз выбор в назначении противомикробных препаратов является таким же, как и для больных с инфекцией, вызванной карбапенемазопродуцирующими бактериями. При выборе антибиотиков у больных с фебрильной нейтропенией и колонизацией энтеробактериями с продукцией карбапенемаз следует руководствоваться результатами чувствительности бактерий, выделенных из кишечника, и использовать комбинированную терапию с последующей деэскалацией при стабилизации состояния.

Алгоритм применения антибиотиков на 1-м этапе у больных с доказанной или предполагаемой инфекцией, вызванной энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, представлен на рисунке.



Алгоритм применения антибиотиков 1-й линии при доказанной или подозреваемой инфекции, вызванной энтеробактериями с продукцией карбапенемаз

Algorithm for the use of the first-line antibiotics for proven or suspected infection caused by carbapenemase-producing Enterobacterales

Инфекционный контроль

Непременная составляющая успеха снижения частоты инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями, и предупреждения распространения их в стационаре — строгое соблюдение правил инфекционного контроля, включающее размещение больных с инфекцией в одноместных палатах, обязательную гигиену рук перед осмотром каждого больного, осмотр больных в перчатках и индивидуальных халатах, предназначенных только для этого больного. Весь комплекс мероприятий направлен на предупреждение горизонтального распространения инфекции. Крайне важно в группе высокого риска возникновения инфекций проводить активный мониторинг мазков со слизистой оболочки прямой кишки на предмет детекции колонизации карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями. Ректальные мазки необходимо брать при поступлении, а в дальнейшем каждые 7 дней пребывания в стационаре у больных острыми миелодными лейкозами и реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток, у других категорий больных с опухолями системы крови — в период фебрильной персистирующей нейтропении. В случае выделения со слизистой оболочки кишечника карбапенемоустойчивых энтеробактерий необходимо проводить качественный тест по определению продукции карбапенемаз, а при положительном результате определять тип карбапенемаз и чувствительность бактерий к антибиотикам. Размещать в отдельных палатах и применять строгий инфекционный контроль следует и для больных, колонизированных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз. Обязательной составляющей сдерживания инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, является адекватная противомикробная терапия. Так, в исследовании A. Focşina и соавт. кумулятивная частота инфекций кровотока, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, в течение 1 года у реципиентов ТГСК снизилась с 4,6 до 1,6 % ($p = 0,01$), а атрибутивная летальность — с 62,5 до 16,6 % после введения у больных регулярного скрининга ректальных мазков, размещения их в отдельных палатах, соблюдения мер контактной предосторожности в стационаре, проведения ранней таргетной терапии при фебрильной нейтропении, включавшей комбинацию не менее чем из 2 антибиотиков, активных *in vitro* в отношении карбапенемоустойчивых энтеробактерий, выделенных ранее из ректальных мазков [62]. В другом исследовании, проведенном в Италии, в университетской клинике на 1420 коек, многогранный инфекционный контроль включал кроме вышеперечисленных позиций также программы обучения и выделение отдельных медицинских сотрудников для работы с пациентами, имевшими колонизацию или инфекцию карбапенемазопродуцирующими бактериями [63]. Такой контроль позволил достоверно снизить частоту инфекций кровотока (вероятность снижения 0,96; 95 % ДИ 0,92—

0,99; $p = 0,03$) и колонизации данными микроорганизмами (вероятность снижения 0,96; 95 % ДИ 0,95—0,97; $p < 0,0001$), а также прогнозировать частоту инфекций кровотока, вызванную энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, на основании случаев колонизации данными бактериями.

Заключение

Лечение инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, представляет серьезную проблему ввиду крайне ограниченного числа потенциально активных *in vitro* противомикробных препаратов и должно базироваться на результатах чувствительности выделенных микроорганизмов, локализации инфекции, тяжести инфекционного процесса. Комбинированная противомикробная терапия у больных с опухолями системы крови рекомендована для лечения инфекций кровотока и пневмонии, назначение одного антибиотика допустимо лишь в терапии инфекций мочевыводящих путей, а также инфекций кожи и мягких тканей. В режимах комбинированной терапии предпочтение следует отдавать назначению цефтазидима-авибактама в сочетании с другим антибиотиком, активным *in vitro* (полимиксин, или аминогликозид, или тигециклин, или фосфомицин). У больных с тяжелой инфекцией сочетания могут быть представлены не двумя, а большим числом противомикробных препаратов. При детекции МБЛ цефтазидим-авибактам следует сочетать с азтреонамом. Одна из потенциальных стратегий терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, заключается в использовании высоких доз противомикробных препаратов, включая меропенем, тигециклин, колистин, которая приводит к повышению клинической эффективности. В комбинированных режимах можно рассматривать назначение меропенема как опцию в тех случаях, если МПК препарата ≤ 8 мк/мл и использовать его в высоких дозах в варианте пролонгированной инфузии. Больным с тяжелой инфекцией назначают колистин или полимиксин. Тигециклин используют в комбинации с другими антибиотиками при значениях МПК препарата ≤ 1 мкг/мл. При септическом шоке, вентилятор-ассоциированной пневмонии оптимальными являются высокие дозы тигециклина с необходимостью активного мониторинга над нежелательными явлениями. Использование тигециклина в монотерапии допустимо при интраабдоминальных инфекционных осложнениях и при инфекции кожи и мягких тканей, препарат не назначают при инфекции мочевыводящих путей. Комбинацию из 2 карбапенемов, когда введение эртапенема предшествует пролонгированной инфузии высоких доз меропенема или дорипенема, используют только в случаях отсутствия других вариантов лечения как терапию спасения у критически тяжелых больных. Исследования по использованию фосфомицина в лечении экстремально резистентных энтеробактерий ограничены,

и назначение препарата может быть в сочетании при детекции чувствительных микроорганизмов и при отсутствии других возможностей в лечении. Аминогликозид также применяют в сочетании с другими препаратами, за исключением инфекции мочевыводящих путей, где допустимо их применение в качестве монотерапии.

При выборе препаратов для сочетаний следует учитывать локализацию инфекционного процесса. Так, добавление колистина предпочтительно при вентилятор-

тор-ассоциированных пневмониях, тигециклина — при интраабдоминальных инфекциях, аминогликозида — при инфекции мочевыводящих путей, фосфомицина — также при инфекциях мочевыводящих путей и как 3-й препарат при любой локализации инфекции.

Назначение антибиотиков, активных против энтеробактерий с продукцией карбапенемаз, показано при фебрильной нейтропении как в случаях доказанной инфекции, так и больным с колонизацией данными микроорганизмами слизистых оболочек.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 827–54. [Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. In: Program treatment of blood system diseases: collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of blood system disorders. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2012. Pp. 827–54. (In Russ.)].
2. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Мironova A.V. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). Гематология и трансфузиология 2007;52(1):11–8. [Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V. et al. The pathogens causing sepsis in immunocompromised patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of multicenter cooperative study. Hematology and Transfusiology 2007;52(1):11–8. (In Russ.)].
3. Puerta-Alcalde P., Cardozo C., Marco F. et al. Changing epidemiology of bloodstream infection in a 25-years hematopoietic stem cell transplant program: current challenges and pitfalls on empiric antibiotic treatment impacting outcomes. Bone Marrow Transplant 2020;55(3):603–12. DOI: 10.1038/s41409-019-0701-3.
4. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика 2018. Том 2. С. 1067–1114. [Klyasova G.A., Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of blood system disorders. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika 2018. T. 2. Pp. 1067–1114. (In Russ.)].
5. De Angelis G., Fiori B., Menchinelli G. et al. Incidence and antimicrobial resistance trends in bloodstream infections caused by ESKAPE and *Escherichia coli* at a large teaching hospital in Rome, a 9-year analysis (2007–2015). Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018;37(9):1627–36. DOI: 10.1007/s10096-018-3292-9.
6. Pouch S.M., Satlin M.J. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in special populations: solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. Virulence 2017;8(4):391–402. DOI: 10.1080/21505594.2016.1213472.
7. Girmenia C., Rossolini G.M., Piciocchi A. et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. Bone Marrow Transplant 2015;50(2):282–8. DOI: 10.1038/bmt.2014.231.
8. Trecarichi E.M., Pagano L., Martino B. et al. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey. Am J Hematol 2016;91(11):1076–81. DOI: 10.1002/ajh.24489.
9. Klyasova G., Korobova A., Khrulnova S. et al. Trends in antimicrobial resistance in gram-negative pathogens among haematological patients: results of multicenter study. Abstract Book 2020 European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2020;4:4253.
10. Averbuch D., Tridello G., Hoek J. et al. Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: Intercontinental prospective study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. Clin Infect Dis 2017;13;65(11):1819–28. DOI: 10.1093/cid/cix646.
11. Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1980;289(1036):321–31.
12. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019;21(2):147–59. DOI: 10.36488/cm.2019.2.147-159. [Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Ivanchik N.V. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON 2015–2016”. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2019;21(2):147–59. (In Russ.)].
13. Tzouveleki L., Markogiannakis A., Psichogiou M. et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev 2012;25:682–707. DOI: 10.1128/CMR.05035-11.
14. Rodríguez-Bano J., Cisneros J.M., Cobos-Trigueros N. et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Enferm Infect Microbiol Clin 2015;33(5):337.e1–21. DOI: 10.1016/j.eimc.2014.11.009.
15. De Maio Carrilho C.M.D., Marques de Oliveira L., Gaudereto J. et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections and risk factors associated with outcome. BMC Infect Dis 2016;16:629. DOI: 10.1186/s12879-016-1979-z.
16. Tumbarello M., Trecarichi E.M., De Rosa F.G. et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. J Antimicrob Chemother 2015;70(7):2133–43. DOI: 10.1093/jac/dkv086.

17. Gutiérrez-Gutiérrez B., Salamanca E., de Cueto M. et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;7:726–34. DOI: 10.1016/S14733099(17)302281.
18. Akova M., Daikos G.L., Tzouveleki L., Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(5):439–48. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x.
19. Daikos G.L., Tsaoi S., Tzouveleki L.S. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(4):2322–8. DOI: 10.1128/AAC.02166-13.
20. Endimiani A., Perez F., Bajaksouzian S. et al. Evaluation of updated interpretative criteria for categorizing *Klebsiella pneumoniae* with reduced carbapenem susceptibility. *J Clin Microbiol* 2010;48(12):4417–25. DOI: 10.1128/JCM.02458-09.
21. Daikos G.L., Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (When) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect* 2011;17(8):1135–41. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03553.x.
22. Белобородов В.Б., Грувер К.П. Карбапенемы в современной клинической практике. Русский медицинский журнал 2012;18(17):1037–42. [Beloborodov V.B., Gruver K.P. Carbapenems in modern clinical practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = Russian Medical Journal 2012;18(17):1037–42. (In Russ.)].
23. Sheu C.C., Chang Y.T., Lin S.Y. et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: an update on therapeutic options. *Front Microbiol* 2019;30:10:80. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00080.
24. Tsuji B.T., Pogue J.M., Zavaski A.P. et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* 2019;39(1):10–39. DOI: 10.1002/phar.2209.
25. Bassetti M., Giacobbe D.R., Giamarelou H. et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(2):133–44. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.08.030.
26. Mashni O., Nazer L., Le J. Critical review of double-carbapenem therapy for the treatment of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Pharmacother* 2019;53(1):70–81. DOI: 10.1177/1060028018790573.
27. Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Davis J.S. et al. Continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):681–91. DOI: 10.1164/rccm.201601-0024OC.
28. Vardakas K.Z., Voulgaris G.L., Malinos A. et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Lancet Infect Dis* 2018;18(1):108–20. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30615-1.
29. Bulik C.C., Nicolau D.P. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(6):3002–4. DOI: 10.1128/AAC.01420-10.
30. De Pascale G., Martucci G., Montini L. et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study. *Crit Care* 2017;21(1):173. DOI: 10.1186/s13054-017-1769-z.
31. Oliva A., Scorzolini L., Castaldi D. et al. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp). *J Infect* 2017;74(1):103–6. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.10.002.
32. Monaco M., Giani T., Raffone M. et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill* 2014;23(19(42)):20939. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.42.20939.
33. Falagas M.E., Bliziotis I.A., Tam V.H. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):9–25. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.024.
34. Nation R.L., Garonzik S.M., Thamlikitkul V. et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2017;1;64(5):565–71. DOI: 10.1093/cid/ciw839.
35. Елисеев Е.В., Азизов И.С., Зубарева Н.А. Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019;21(4):282–309. DOI: 10.36488/cm.2019.4.282-309. [Eliseev E.V., Azizov I.S., Zubareva N.A. Review of the international consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2019;21(4):282–309. (In Russ.)].
36. Falagas M.E., Giannopoulou K.P., Kokolakis G.N., Rafailidis P.I. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:1069–77. DOI: 10.1086/527442.
37. Samonis G., Maraki S., Karageorgopoulos D.E. et al. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:695–701. DOI: 10.1007/s10096-011-1360-5.
38. Parker S., Lipman J., Koulenti D. et al. What is the relevance of fosfomycin pharmacokinetics in the treatment of serious infections in critically ill patients? A systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:289–93. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.05.018.
39. Le J., McKee B., Srisupha-Olarn W., Burgess D.S. *In vitro* activity of carbapenems alone and in combination with amikacin against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Med Res* 2011;3:106–10. DOI: 10.4021/jocmr551w.
40. Tanaseanu C., Milutinovic S., Calistru P.I. et al. Efficacy and safety of tigecycline versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med* 2009;9:44. DOI: 10.1186/1471-2466-9-44.
41. Ramirez J., Dartois N., Gandjini H. et al. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1756–62. DOI: 10.1128/AAC.01232-12.
42. De Pascale G., Montini L., Pennisi M. et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care* 2014;5;18(3):R90. DOI: 10.1186/cc13858.
43. Moreno B.B., Simón I.F., García V.P. et al. Tigecycline therapy for infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients. *Scand J Infect Dis* 2014;46(3):175–80. DOI: 10.3109/00365548.2013.861608.
44. Sbrana F., Malacarne P., Viaggi B. et al. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K. pneumoniae in intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2013;56(5):697–700. DOI: 10.1093/cid/cis969.
45. Di Carlo P., Gulotta G., Casuccio A. et al. KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone infection in postoperative abdominal

- surgery patients in an intensive care setting: analysis of a case series of 30 patients. *BMC Anesthesiol* 2013;3;13(1):13. DOI: 10.1186/1471-2253-13-13.
46. Geng T.T., Xu X., Huang M. High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(8):e9961. DOI: 10.1097/MD.00000000000009961.
 47. Ni W., Han Y., Liu J. et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(11):e3126. DOI: 10.1097/MD.00000000000003126.
 48. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(1):24–34. DOI: 10.36488/смач.2018.1.24-34. [Kozlov R.S., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2018;20(1):24–34. (In Russ.)].
 49. Karlowsky J.A., Kazmierczak K.M., Bouchillon S.K. et al. *In vitro* activity of ceftazidime-avibactam against clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* collected in Latin American countries: results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;27;63(4):e01814–8. DOI: 10.1128/AAC.01814-18.
 50. De Jonge B.L.M., Karlowsky J.A., Kazmierczak K.M. et al. *In vitro* susceptibility to ceftazidime-avibactam of carbapenem-nonsusceptible *Enterobacteriaceae* isolates collected during the INFORM global surveillance study (2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother* 2016;22;60(5):3163–9. DOI: 10.1128/AAC.03042-15.
 51. Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P. et al. 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;59:118–23. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.03.021.
 52. Tumbarello M., Trecarichi E.M., Corona A. et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019;68(3):355–64. DOI: 10.1093/cid/ciy492.
 53. Guimarães T., Nouér S., Martins R. et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* co-resistant to carbapenems and polymyxins. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;23;63(10):e00528–19. DOI: 10.1128/AAC.00528-19.
 54. van Duin D., Lok J.J., Earley M. et al. Colistin *versus* ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2018;66(2):163–71. DOI: 10.1093/cid/cix783.
 55. De la Calle C., Rodríguez O., Morata L. et al. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53(4):520–4. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015.
 56. Sousa A., Pérez-Rodríguez T., Soto A. et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:3170–5. DOI: 10.1093/jac/dky295.
 57. Wenzler E., Deraedt M.F., Harrington A.T., Danizger L.H. Synergistic activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam against serine and metallo- β -lactamase-producing gram-negative pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;88(4):352–4. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.009.
 58. Shaw E., Rombauts A., Tubau F. et al. 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;1;73(4):1104–6. DOI: 10.1093/jac/dkx496.
 59. Falcone M., Daikos G.L., Tiseo G. et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2020;19;ciaa586. DOI: 10.1093/cid/ciaa586.
 60. Micozzi A., Gentile G., Minotti C. et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):203. DOI: 10.1186/s12879-017-2297-9.
 61. Girmenia C., Bertina A., Piciocchi A. et al. Incidence, risk factors and outcome of pre-engraftment gram-negative bacteremia after allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation: An Italian prospective multicenter survey. *Clin Infect Dis* 2017;13;65(11):1884–96. DOI: 10.1093/cid/cix690.
 62. Forcina A., Baldan R., Marasco V. et al. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(1):114–9. DOI: 10.1038/bmt.2016.234.
 63. Viale P., Tumietto F., Giannella M. et al. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in a large teaching hospital in northern Italy. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:242–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.10.020.

ORCID автора / ORCID of author

Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Конфликт интересов и финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Conflict of interest and financing. This article was prepared with the financial support of Pfizer. The article expresses the position of the author, which may differ from the position of Pfizer.

Статья поступила: 19.05.2020. Принята к публикации: 22.06.2020.

Article submitted: 19.05.2020. Accepted for publication: 22.06.2020.