Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова
2019, №12, с. 74-83
https://doi.org/10.17116/hirurgia201912174

Pirogov Journal of Surgery
2019, №12, pp. 74-83
https://doi.org/10.17116/hirurgia201912174

Новые возможности антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций, вызванных полирезистентной микробной флорой

© М.Д. ДИБИРОВ[1], Н.Н. ХАЧАТРЯН[1], А.И. ИСАЕВ[1], Г.С. КАРСОТЬЯН[1], Э.Э. АЛИМОВА[2], Е.А. КОСТЮК[2]

[1]Кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (зав. — проф. М.Д. Дибиров), Москва, Россия;
[2]Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — определить место новых препаратов с активностью против полирезистентных штаммов микроорганизмов в лечении осложненных интраабдоминальных инфекций.

Материал и методы. Проведен анализ структуры микрофлоры, выделенной из очагов инфекции у больных с интраабдоминальной инфекцией и чувствительности выделенных штаммов в современных условиях, по данным литературы и ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого.

Результаты. Проанализирована современная ситуация по росту резистентных штаммов, вызывающих интраабдоминальные инфекции. Представлены новые комбинированные препараты для лечения полирезистентных инфекций — цефтолозан/тазобактам и цефтазидим/авибактам в комбинации с метронидазолом. Определено их место в эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии осложненных интраабдоминальных инфекций.

Выводы. Возможно использование в качестве стартовой эмпирической терапии при наличии факторов риска присутствия резистентной флоры и с учетом данных локального мониторинга комбинированный препарат цефтолозан/тазобактам в сочетании с метронидазолом. В связи с высокой активностью цефтазидима/авибактама на карбапенем резистентные штаммы *Klebsiella pneumonia* и отсутствием альтернатив в этой ситуации целесообразно препарат использовать в качестве этиотропной терапии при установленном диагнозе.

Ключевые слова: интраабдоминальная инфекция, микробная резистентность, карбапенемы, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, полирезистентные штаммы, Enterobacteriales, Pseudomonas aeruginosa.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дибиров М.Д. — https://orcid.org/0000-0002-1836-9071
Хачатрян Н.Н. — https://orcid.org/0000-0002-9532-0116; e-mail: nanakh@yandex.ru
Исаев А.И. — https://orcid.org/0000-0003-2202-185X
Карсотьян Г.С. — https//orcid.org/0000-0002-0329-4185
Алимова Э.Э. — https://orcid.org/0000-0002-4103-1642
Костюк Е.А. — https://orcid.org/0000-0001-5653-3429
Автор, ответственный за переписку: Хачатрян Н.Н. — e-mail: nanakh@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Исаев А.И., Карсотьян Г.С., Алимова Э.Э., Костюк Е.А. Новые возможности антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций, вызванных полирезистентной микробной флорой. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;12:74-83. https://doi.org/10.17116/hirurgia201912174

New possibilities in antibacterial treatment of intra-abdominal infections caused by multiresistant microflora

© M.D. DIBIROV[1], N.N. KHACHATRYAN[1], A.I. ISAEV[1], G.S. KARSOTYAN[1], E.E. ALIMOVA[2], E.A. KOSTYUK[2]

[1]Department of Surgery and Clinical Angiology at Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia;
[2]Moscow city hospital named after S.I. Spasokukotskiy, Moscow, Russia

ABSTRACT

Aim — to determine the place of new drugs with activity against multidrug resistant strains of microorganisms in the treatment of complicated intraabdominal infections.

Material and methods. The incidence and distribution of pathogens isolated from intra-abdominal specimens in patients with intra-abdominal infections are analyzed.

Results. The current situation on the growth of resistant strains among pathogens causing intra-abdominal infections is rewied. New combined drugs for the treatment of multidrug resistant infections — ceftolozane/tazobactam and ceftazidim/avibactam plus metronidazole, has been suggested. Their potential role in empiric and targeted antibacterial treatment of complicated intraabdominal infections is defined.

Conclusion. Taking into consideration local monitoring data and risk factors of multi resistant strains Ceftolozane/tazobactam in combination with metronidazole can be used in empiric regime of treatment. Due to the high activity on carbapenem resistant strains of *Klebsiella pneumonia* and the lack of alternatives, it is advisable to use Ceftazidim/avibactam for the targeted therapy.

Keywords: intra-abdominal infections, microbial resistance, carbapenems, ceftolozane/tazobactam, ceftazidim/avibactam, multi-drug resistant strains, Enterobacteriales, Pseudomonas aeruginosa.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Dibirov M.D. — https://orcid.org/0000-0002-1836-9071
Khachatryan N.N. — https://orcid.org/0000-0002-9532-0116; e-mail: nanakh@yandex.ru
Isaev A.I. — https://orcid.org/0000-0003-2202-185X
Karsotyan G.S. — https//orcid.org/0000-0002-0329-4185
Alimova E.E. — https://orcid.org/0000-0002-4103-1642
Kostyuk E.A. — https://orcid.org/0000-0001-5653-3429
Corresponding author: Khachatryan N.N. — e-mail: nanakh@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Dibirov MD, Khachatryan NN, Isaev AI, Karsotyan GS, Alimova EE, Kostyuk EA. New possibilities in antibacterial treatment of intra-abdominal infections caused by multiresistant microflora. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;12:74-83. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia201912174

Список сокращений

KPC — карбапенемаза продуцирующая *Klebsiella pneumoniae*
MBL — металло-β-лактамаза
БЛРС — β-лактамазы расширенного спектра
SMART — Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends

Введение

Лечение больных с осложненными формами интраабдоминальной инфекции остается одной из основных проблем хирургии. Успех лечения зависит от комплекса лечебных пособий, в котором ведущее место, безусловно, занимает адекватная санация очага инфекции [1, 17, 27, 32].

При неадекватной санации очага инфекции летальность возрастает в несколько раз [14, 17, 28, 32].

Однако в клинической практике мы зачастую сталкиваемся с прогрессированием воспалительного процесса и развитием полиорганной недостаточности и при адекватном хирургическом вмешательстве.

Американская коллегия хирургов в 2015 г. признала, что, хотя не устраненный источник инфекции традиционно — вина хирурга, у больных с высоким риском неблагоприятного течения заболевания не устраненный источник инфекции — результат неспособности организма элиминировать патогены и обеспечить заживление [19].

Неблагоприятный исход заболевания в значительной степени связан с растущей микробной резистентностью [1, 5, 26, 27].

По нашим данным, в 2019 г. в посевах из брюшной полости выделяется преимущественно грамотрицательная микробная флора с преобладанием кишечной палочки — 40,9%. Существенный удельный вес в общей структуре занимает и *Klebsiella pneumoniae* — 18,5%. Уровень *Pseudomonas* — 9,4%.

Эти данные согласуются с данными и других авторов [20, 21, 26, 27, 36].

У больных с послеоперационным перитонитом имеются некоторые отличия в микробном спектре [34].

По данным анализа 504 штаммов, выделенных у больных с послеоперационной интраабдоминальной инфекцией, наиболее частыми возбудителями были *E. coli* и *Enterococcus faecalis*. Выявлен высокий удельный вес *MRSA, B. fragilis* и *Pseudomonas*, а также *Enterococcus cloacae* и *K. pneumoniae*.

Таким образом, микробный спектр при послеоперационных интраабдоминальных инфекциях характеризуется большим удельным весом *Pseudomonas* и *Enterococcus* в структуре. Лидирующее место также занимает кишечная палочка.

По данным разных авторов и исследований в различных странах, удельный вес *Pseudomonas* в этиологической структуре интраабдоминальных инфекций неуклонно повышается [15, 22, 26, 27, 34].

Одним из ведущих факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением послеоперационного периода, являются резистентные штаммы энтеробактерий и неферментирующих бактерий.

По данным Института антимикробной химиотерапии Смоленска, основанном на анализе чувствительности штаммов, выделенных из брюшной полости в различных городах России, среди негоспитальных штаммов *Pseudomonas* сохраняется высокая чувствительность только к карбапенемам второго поколения и цефтазидиму [4]. Чувствительность нозокомиальных штаммов резко снижена ко всем классам препаратов, кроме колистина. Чувствительность к карбапенемам снижена до 29,4 (имипенем) и 35,4 (меропенем). Примечательно, что среди негоспиталь-

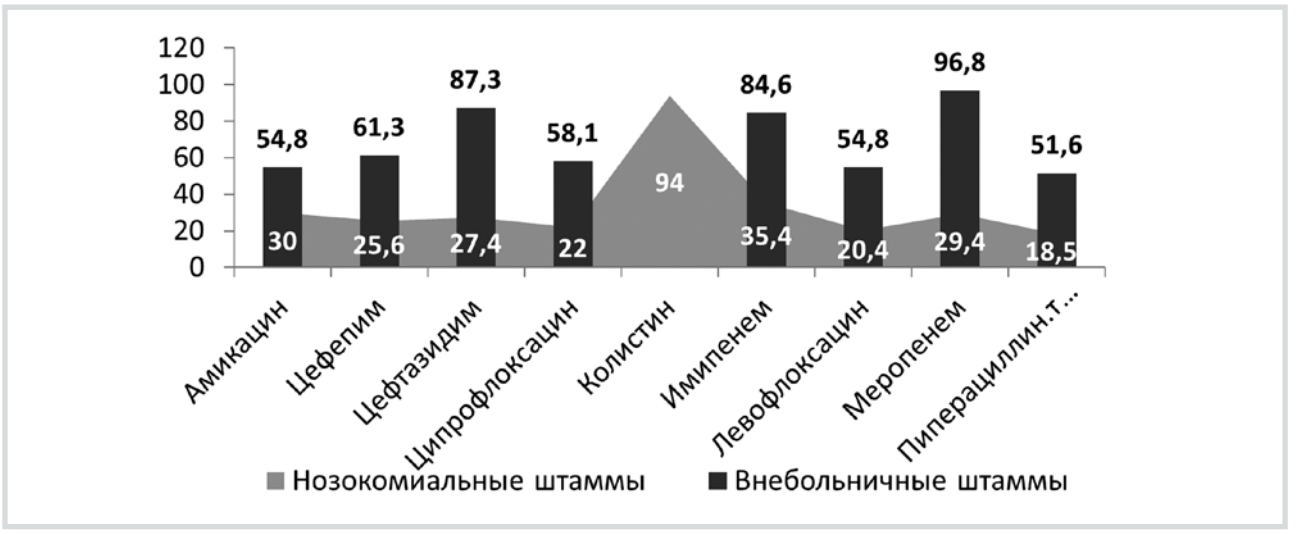

Рис. 1. **Чувствительность негоспитальных и нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к антибактериальным препаратам в России.**

Fig. 1. **Sensitivity of community-acquired and nosocomial strains of Pseudomonas aeruginosae to antibacterial drugs in Russia.**

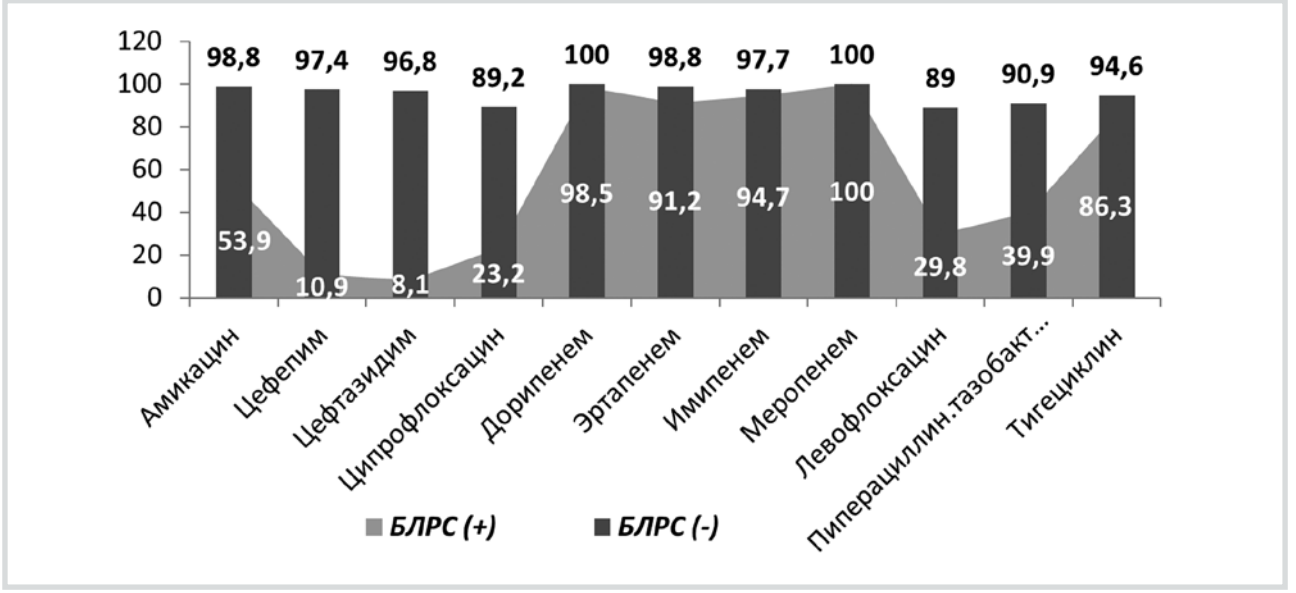

Рис. 2. **Чувствительность БЛРС продуцирующих и БЛРС не продуцирующих штаммов *Enterobacter* при интраабдоминальной инфекции в России.**

Fig. 2. **Sensitivity of ESBL-releasing and non-ESBL-producing strains of enterobacteria in intra-abdominal infection in Russia.**

ных штаммов чувствительность выше к меропенему, а среди нозокомиальных — к имипенему, хотя клинического значения это различие не имеет **(рис. 1)**.

При интраабдоминальных инфекциях, вызванных БЛРС не продуцирующими штаммами *Enterobacter*, выбор режима антибактериальной терапии не представляет особую проблему. Широкий спектр препаратов сохраняет активность выше 89% против БЛРС, не продуцирующих грамотрицательных *Enterobacter*.

При инфекциях, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами *Enterobacter*, активность выше 90% сохраняют лишь карбапенемы и тигециклин **(рис. 2)**.

Уровень чувствительности *Enterobacter* и неферментирующих бактерий различается в стационарах, в связи с этим необходим локальный мониторинг обстановки в стационаре.

Так, по нашим данным, среди общего количества штаммов, выделенных из очагов инфекции при интраабдоминальной инфекции у 3144 больных, вы-

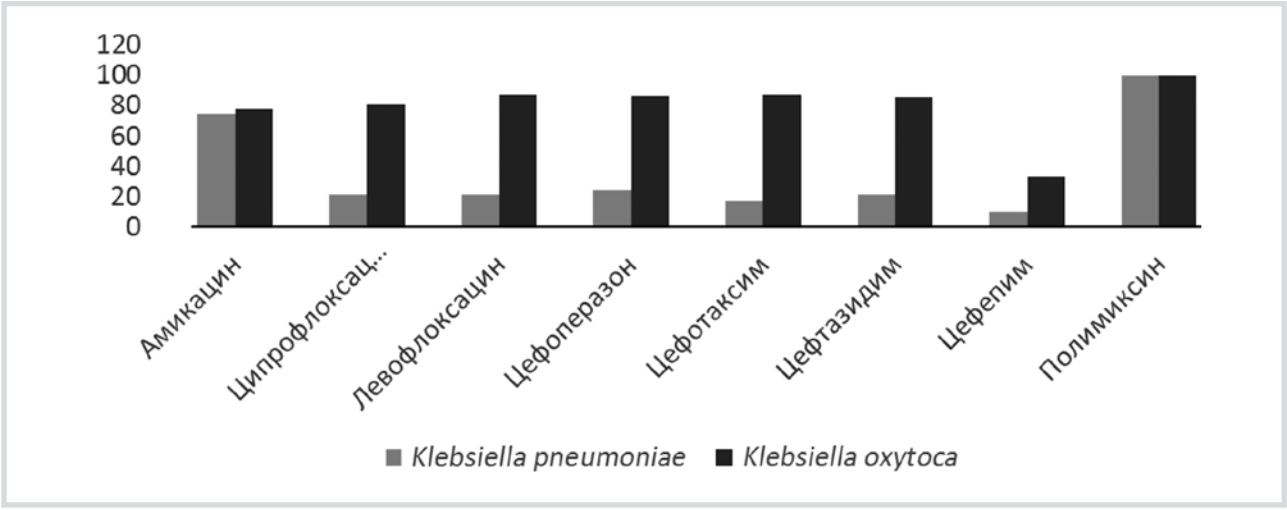

Рис. 3. **Чувствительность штаммов *Klebsiella pneumoniae и Klebsiella oxytoca*, выделенных из брюшной полости, у больных с интраабдоминальной инфекцией, по данным локального мониторинга в ГКБ №50 за 2019 г.**

Fig. 3. **Sensitivity of strains of Klebsiella pneumonia and Klebsiella oxytoca isolated from the abdominal cavity in patients with intra-abdominal infection (local monitoring data in Municipal Hospital №50 for 2019).**

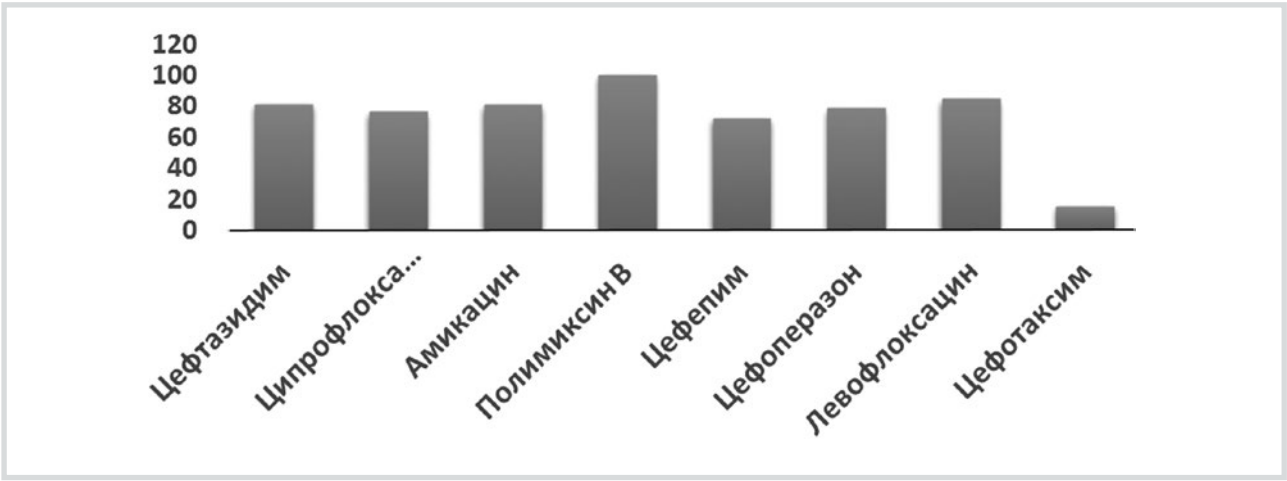

Рис. 4. **Чувствительность штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из брюшной полости, у больных с интраабдоминальной инфекцией, по данным локального мониторинга в ГКБ №50 за 2019 г.**

Fig. 4. **Sensitivity of strains of Pseudomonas aeruginosa isolated from the abdominal cavity in patients with intra-abdominal infection (local monitoring data in Municipal Hospital №50 for 2019).**

сокая чувствительность к карбапенемам 2-го поколения сохранялась у штаммов кишечной палочки, *Enterobacter*, *Enterococcus faecalis* и *Proteus*. Высокая резистентность у *Klebsiella*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* **(рис. 3, 4)**.

Крайне низкая чувствительность цефалоспоринов 3—4-х поколений и фторхинолонов не позволяет их рекомендовать для эмпирической терапии при наличии факторов риска полирезистентной флоры **(рис. 5)**.

Карбапенемы 2-го поколения по-прежнему остаются препаратами выбора при лечении тяжелых жизнеугрожающих инфекциях. Поскольку стартовая антибактериальная терапия интраабдоминальных инфекций носит эмпирический характер (без информации о патогенном агенте), крайне важным является назначение антибактериальных препаратов с учетом предполагаемого возбудителя на основании факторов риска присутствия полирезистентных штаммов. Факторы риска и режимы терапии изложены в Национальных клинических рекомендациях по абдоминальным хирургическим инфекциям от 2018 г. и Национальных рекомендациях по стратегии и тактике использования антимикробных препаратов в лечебных учреждениях России от 2012 г. [1, 3].

С ростом удельного веса больных пожилого и старческого возраста в структуре заболеваемости, давности

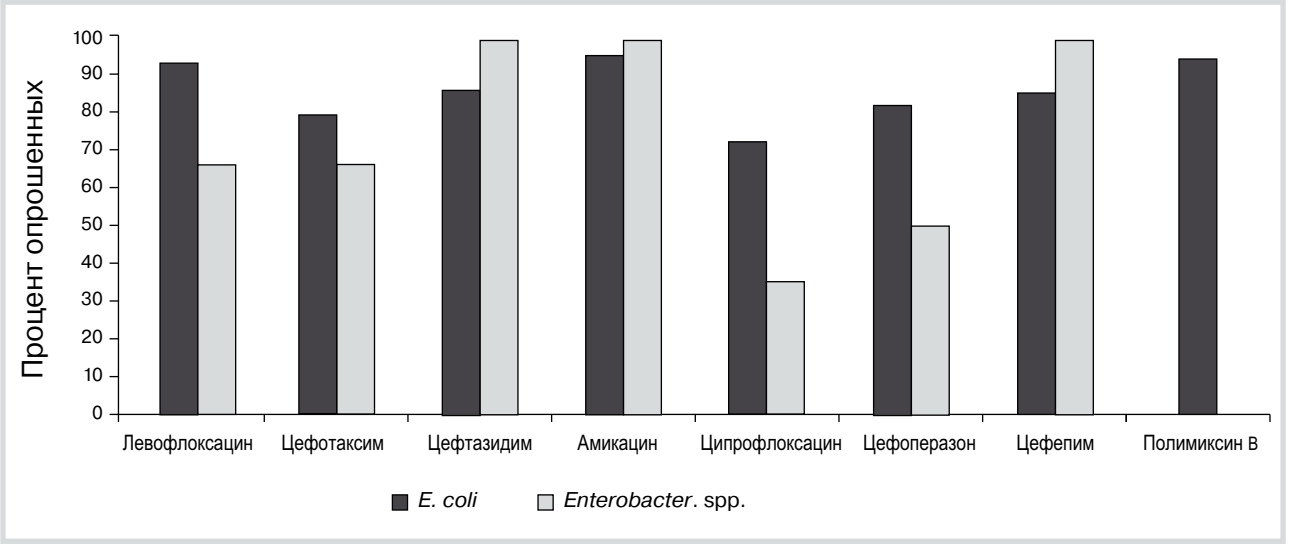

Рис. 5. **Чувствительность штаммов *E. coli* и *Enterobacter* spp., выделенных из брюшной полости, у больных с интраабдоминальной инфекцией, по данным локального мониторинга в ГКБ №50 за 2019 г.**

Fig. 5. **Sensitivity of strains of E.coli and Enterobacter sp. isolated from the abdominal cavity in patients with intra-abdominal infection (local monitoring data in Municipal Hospital №50 for 2019).**

заболевания и индекса коморбидности, расширяется необходимость использования карбапенемов в качестве стартовой антибактериальной терапии. Широкое использование карбапенемов приводит к селекции резистентных штаммов. Рост резистентных штаммов вызывает повышенное потребление карбапенемов. Таким образом, замыкается порочный круг.

В связи с этим особенно актуальным является поиск путей создания и внедрения в клиническую практику новых антимикробных препаратов с активностью против проблемных резистентных штаммов с тем, чтобы сохранить класс препаратов с наиболее широким спектром бактерицидной активности — карбапенемы 2-го поколения.

В последние годы появились два новых препарата с активностью против резистентных штаммов, вызывающих абдоминальные инфекции — цефтолозан/тазобактам и цефтазидим/авибактам [35, 37, 38], однако их роль и место в терапии недостаточно определены. Поскольку препараты со схожим спектром активности необходимо определить их место в терапии интраабдоминальных инфекций.

Новый препарат цефтолозан/тазобактам с активностью против БЛРС устойчивых штаммов *Enterobacter* и активностью против карбапенем-резистентных штаммов псевдомонас представляет собой комбинацию цефтолозана с ингибитором β-лактамаз тазобактамом.

Структурные отличия в молекуле цефтолозана от цефтазидима приводят к усилению антисинегнойной активности *in vitro*, а тазобактам расширяет спектр активности *in vitro* против БЛРС-продуцирующих *Enterobacter* [10—12, 24, 35].

Цефтолозан/тазобактам активен в отношении всех основных механизмов резистентности у *Pseudomonas* – OprD, AmpC. Mex XY, MexAB, а также в отношении многих БЛРС, в том числе, CTX-M, SHV, TEM. В отличие от цефтолозана/тазобактама, цефтазидим активен в отношении только MexXY и частично OprD **(табл. 1)**.

Хотя тазобактам существенно расширяет возможности терапии в отношении широкого спектра плазмиднокодируемых β-лактамаз расширенного спектра действия, он не обладает значимой активностью в отношении металло-β-лактамаз (MBL) и карбапенемаз *Klebsiella pneumoniae* (KPC).

Новый ингибитор авибактам, входящий в комбинацию нового препарата цефтазидима/авибактама, обладает активностью против широкого спектра β-лактамаз, в том числе и KPC, кроме металлолактамаз [18] **(табл. 2)**.

Проведен анализ чувствительности 6553 штаммов грамотрицательных бактерий в 41 клинике в различных странах Европы в рамках Программы оценки чувствительности к цефтолозану/тазобактаму (PACTS). Выявлено, что при $МИК_{90}$ активность цефтолозана/тазобактама против штаммов *Pseudomonas* в 2 раза превышала активность меропенема, в 4 раза — цефепима, в 6 раз — цефтазидима и более 32 раз — пиперациллина/тазобактама [11].

По данным работ, представленных на ASM в 2016 г. антимикробная активность цефтолозана/тазобактама против *P. aeruginosa* значительно превышала активность цефтазидима/авибактама, в том числе против карбапенемрезистентных и панрезистентных штаммов [8, 23, 31].

Таблица 1. **Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к различным антибактериальным препаратам**

Table 1. **Resistance mechanisms of Pseudomonas aeruginosa to various antibacterial drugs**

Механизм резистентности	Утрата OprD	Фермент β-лактамазы	Эффлюксный насос	Эффлюксный насос
	OprD	AmpC	MexXY	MexAB
Цефтолозан/тазобактам	●	●	●	●
Цефтазидим	◐	○	●	○
Цефепим	●	○	○	○
Пиперациллин/тазобактам	●	○	●	○
Имипенем	○	●	●	●
Меропенем	◐	●	○	◐

Таблица 2. **Активность различных ингибиторов в отношении β-лактамаз**

Table 2. **Activity of various inhibitors against β-lactamases**

	AmpC	CTX-M	SEV	TEM	KPC	MBL
Тазобактам	○	●	●	●	○	○
Сульбактам	◐	●	●	●	○	○
Клавулановая кислота	○	●	●	●	○	○
Авибактам	●	●	●	●	●	○

По данным исследования SMART, представленного в 2019 г., при анализе 6178 штаммов из 31 клинической лаборатории США и Канады, удельный вес *P. aeruginosa* составил 18,4% [16]. Чувствительность всех штаммов *Pseudomonas* к цефтолозану составила 96%, к цефтазидиму/авибактаму — 93,8%, к цефепиму и цефтазидиму — 76,6%, к имипенему и меропенему — 67 и 74% соответственно. Среди штаммов, резистентных к остальным β-лактамам, чувствительность к цефтолозану/тазобактаму составила 83,5%, к цефтазидиму/авибактаму — 74,4%.

В течение 2 лет в 32 медицинских центрах США была проанализирована чувствительность 1971 штамма *P. aeruginosa* (в том числе, отдельно полирезистентных и панрезистентных штаммов) к различным антибактериальным препаратам [11].

Результаты представленных исследований показывают, что в настоящее время нет антибактериального препарата или комбинации препаратов, которые бы позволили полностью перекрыть спектр резистентных *Enterobacter* и *Pseudomonas*. Цефтолозан/тазобактам продемонстрировал наибольший потенциал в отношении нозокомиальных штаммов *Enterobacter* и *Pseudomonas*, циркулирующих в США, уступая лишь колистину. Однако высокая нефротоксичность колистина стимулирует поиск других возможностей.

В России данные еще не готовы. По оценке российских экспертов, чувствительность к цефтолозану/тазобактаму может составить 70%, однако достоверных данных по России пока нет [2].

Клиническая эффективность и безопасность цефтолозана/тазобактама в лечении больных с интраабдоминальной инфекцией доказана в рандомизированном двойном слепом исследовании 3 фазы ASPECT-cIAI (Assesment of the Safety Profile and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam in Complicated Intraabdominal Infections), при сравнении с меропенемом [33]. При анализе результатов лечения 993 больных с интраабдоминальной инфекцией в различных клиниках Европы, Америки и других регионов (487 больных получали цефтолозан/тазобактам + метронидазол и 506 больных — меропенем) выявлено, что частота побочных эффектов была практически одинакова (44,0 и 42,7%), частота серьезных побочных эффектов была невысокой в обеих группах — 8,1 и 7,2% соответственно).

Клиническая эффективность оценивалась в конце терапии, через 24—32 и 38—45 дней после начала терапии **(рис. 6)**.

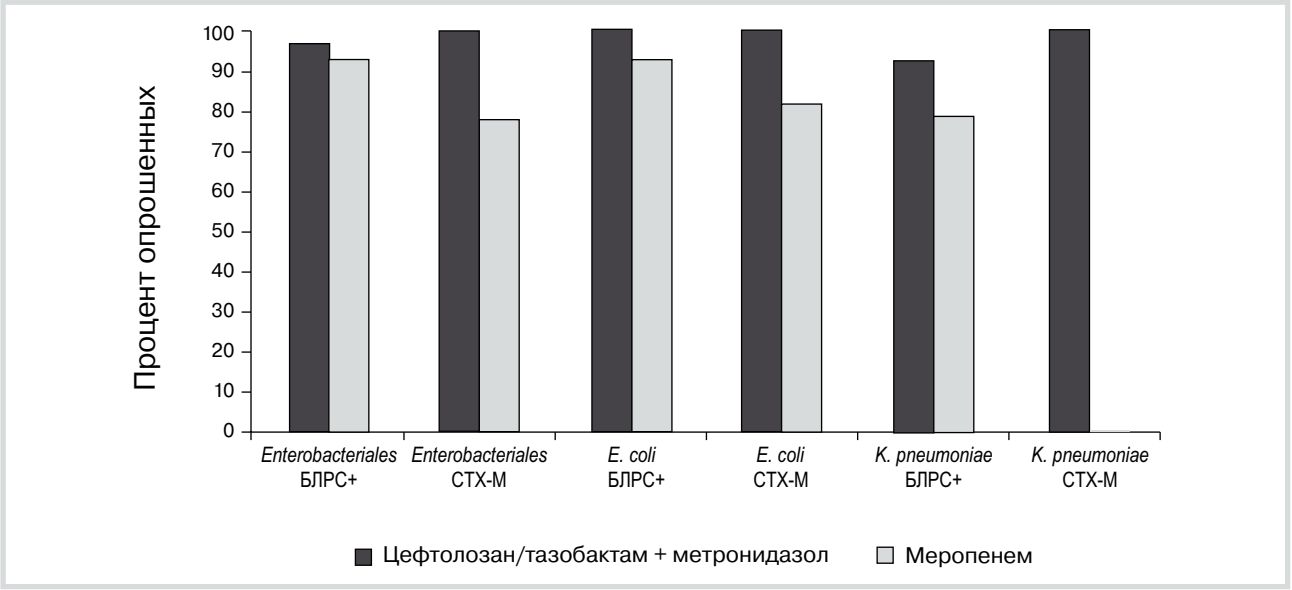

Рис. 6. **Сравнительная клиническая эффективность цефтолозана/тазобактама с метронидазолом и меропенемом.**

Fig. 6. **Comparative clinical efficacy of ceftolozane/tazobactam with metronidazole and meropenem.**

Анализ результатов исследования выявил высокую частоту клинического излечения при применении цефтолозана/тазобактама в комбинации с метронидазолом, сопоставимую с таковой при использовании меропенема в отношении штаммов *Enterobacterales*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), включая CTX-M-14 и CTX-M-15,

Кроме того, цефтолозан/тазобактам был активен против штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к карбапенемам, пиперациллину/тазобактаму, цефалоспоринам, фторхинолонам и аминогликозидам, включая полирезистентные штаммы, за исключением металло-β-лактамаз [7, 40].

Новый цефалоспорин расширенного спектра действия против *Enterobacterales* и *P. aeruginosa* представляет собой комбинацию β-лактама цефтазидима и нового не β-лактамного ингибитора β-лактамаз авибактама. Обладает активностью против OXA-48 и KPC-продуцирующих изолятов, а также против БЛРС и AmpC.

В отличие от других ингибиторов β-лактамаз авибактам не подвергается гидролизу и обратимо ингибирует β-лактамазы (несуицидальный механизм ингибирования) [18].

Двухчасовая инфузия цефтазидима/авибактама в дозе 2000/500 мг каждые 8 ч в сочетании с метронидазолом обеспечивает адекватное воздействие на клинически значимые грамотрицательные бактерии при интраабдоминальной инфекции [20, 25, 29, 39].

Цефтазидим/авибактам высоко активен против резистентных штаммов *Enterobacterales*.

Клиническая эффективность препарата и безопасность доказаны в 7 исследованиях II и III фазы у 2024 взрослых пациентов при сравнении с группой больных, получавших карбапенемы, или наилучшей доступной терапией.

Все исследования проведены по дизайну «не меньшей эффективности» [6, 20].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что цефтазидим/авибактам в сочетании с метронидазолом может быть альтернативой карбапенемам при лечении осложненных интраабдоминальных, инфекций, вызванных резистентными грамотрицательными патогенами.

В проведенных исследованиях резистентность к карбапенемам являлась критерием исключения, поэтому оценить эффективность цефтазидима/авибактама в отношении карбапенем-резистентных возбудителей не представлялось возможным.

Исследование REPRISE является первым патоген ориентированным клиническим исследованием, оценивающим эффективность и безопасность цефтазидима/авибактама, в сравнении с наилучшей доступной терапией у пациентов с интраабдоминальной инфекцией, вызванной резистентными к цефтазидиму грамотрицательными микроорганизмами [6]. Клиническая эффективность на визите оценки излеченности составила 91%, так же как и в группе доступной комбинации, включая карбапенемы.

Проведено ретроспективное исследование эффективности цефтазидима/авибактама у 109 больных с подтвержденной бактериемией, вызванной карбапенем устойчивыми штаммами *Klebsiella pneumoniae*, в период с 2009 по 2017 г. [29].

Уровень клинического излечения достоверно выше у больных, получавших цефтазидим/авибактам — 85% (карбапенем+аминогликозид — 48%, карбапенем+колистин — 40%, другие комбинации — 37%).

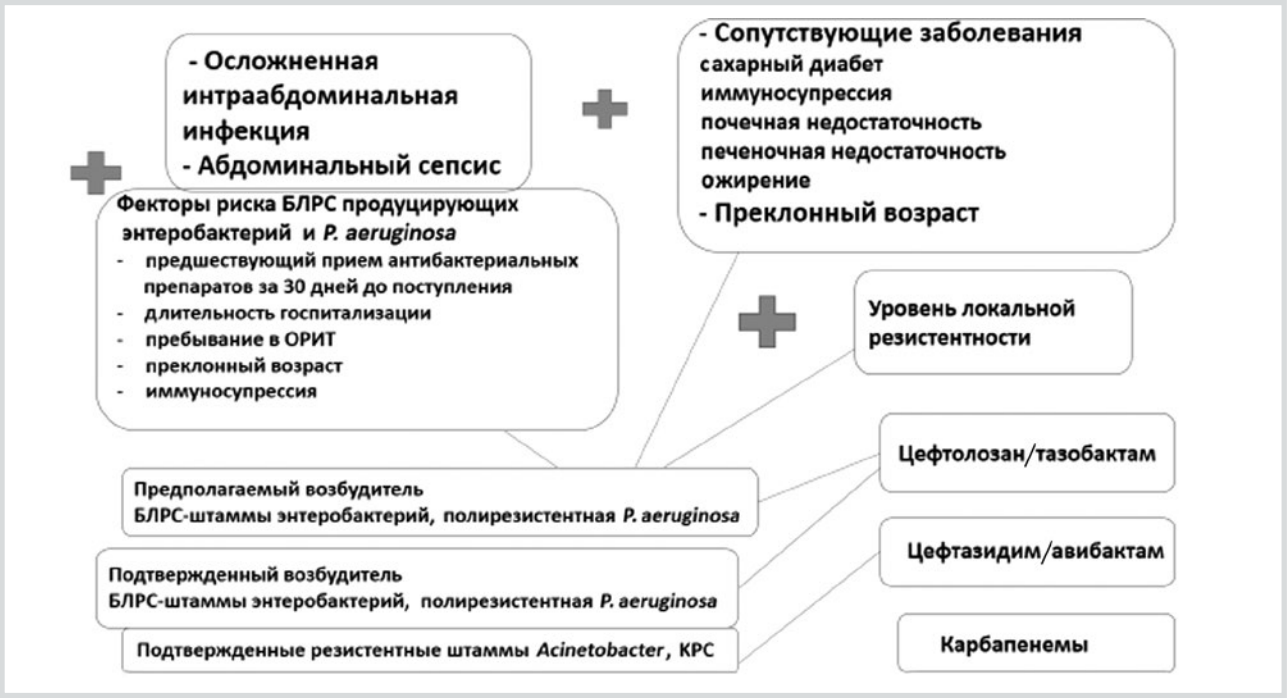

Рис. 7. **Алгоритм выбора режима антибактериальной терапии больных с интраабдоминальной инфекцией, вызванной резистентной микробной флорой.**

Fig. 7. **Algorithm for choosing antibacterial therapy in patients with intra-abdominal infection caused by resistant microbial flora.**

Таблица 3. **Режимы антибактериальной этиотропной терапии осложненных форм интраабдоминальной инфекции при выделении полирезистентных штаммов**

Table 3. **Options of antibacterial etiotropic therapy of complicated forms of intra-abdominal infection caused by multi-drug resistant strains**

MDR-Pseudomonas	*MDR-Acinetobacter*	БЛРС, AmpC, OXA-48	КРС
Цефтолозан/тазобактам	β-лактам + аминогликозид	Цефтолозан/ тазобактам (БЛРС+)	Цефтазидим/авибактам
Цефтазидим/авибактам	Колистин	Цефтазидим/ авибактам	
Антипсевдомонадный β-лактам + аминогликозид	Ампициллин/сульбактам + аминогликозид	Колистин	
Колистин	Тигециклин		

Таким образом, новые комбинированные препараты высоко эффективны в лечении интраабдоминальных инфекций, вызванных БЛРС продуцирующими штаммами *Enterobacterales* и *P. aeruginosa* [9, 13, 29, 30].

Цефтазидим/авибактам обеспечивает возможность сохранения карбапенемов 2-го поколения для лечения тяжелых форм интраабдоминальной инфекции и этиотропной терапии инфекций, вызванных штаммами *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующими карбапенемазы, в ситуации, когда другие возможности ограничены.

Выбор режима антибактериальной терапии основывается на факторах риска полирезистентной флоры. При определении риска наличия полирезистентных штаммов *Pseudomonas* и БЛРС продуцирующих энтеробактерий необходимо использовать стратификацию риска резистентной флоры [3]. При выборе режима эмпирической терапии также очень важен уровень локальной резистентности в стационаре.

Препаратами выбора в настоящее время являются карбапенемы.

С учетом спектра активности цефтолозана/тазобактама с наиболее высоким уровнем противомикробной активности против штаммов *Pseudomonas*, в том числе полирезистентных, в стационарах с высоким уровнем локальной резистентности к карбапенемам возможно использование цефтолозана/тазобактама в режиме эмпирической терапии. Это позволит сохранить и повысить противомикробную активность карбапенемов **(рис. 7)**.

С учетом возрастания роли резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* и отсутствием альтернатив, на наш взгляд, является целесообразным использование цефтазидима/авибактама только в качестве этиотропной терапии **(табл. 3)**.

Заключение

Полирезистентная микробная флора является одной из основных причин неблагоприятного течения интраабдоминальной инфекции даже при адекватной хирургической санации очага инфекции.

При выборе режима эмпирической антибактериальной терапии в современных условиях необходимо также ориентироваться на вероятность присутствия полирезистентных штаммов патогенов. В связи с этим целесообразно рассмотреть возможность использования в качестве стартовой эмпирической терапии при наличии факторов риска присутствия резистентной флоры и с учетом данных локального мониторинга терапию комбинированным препаратом цефтолозаном/тазобактамом в сочетании с метронидазолом. Это позволит сохранить карбапенемы 2-го поколения, которые являются препаратами выбора при тяжелых жизнеугрожающих инфекциях.

В связи с высокой активностью цефтазидима/авибактама на карбапенем резистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae* и отсутствием альтернатив в этой ситуации целесообразно препарат использовать в качестве этиотропной терапии при установленном диагнозе. Это позволит сохранить активность препарата.

Участие авторов:
Концепция и дизайн — М.Д., Н.Х.
Сбор и обработка материала — Г.К., А.И., Э.А., Е.К.
Подготовка иллюстраций — Г.К., Н.Х., Е.К.
Написание текста — Н.Х.
Редактирование — М.Д.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские Национальные клинические рекомендации. Под ред. Гельфанда Б.Р., Кириенко А.И., Хачатрян Н.Н. Москва: МИА, 2018;164.
Intra-abdominal surgical infections. Russian National guidelines. Eds. Gelfand BR, Kirienko AI, Khachatryan NN. Moscow: MIA, 2018;164. (In Russ.).
2. Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В. Pseudomonas aeruginosa в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(3):164-171.
Skleenova EYu, Azizov IS, Shek EA, Edelstein MV, Kozlov RS, Dekhnich AV. Pseudomonas aeruginosa: the history of one of the most successful nosocomial pathogens in Russian hospitals. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*.2018;20(3):164-171. (In Russ.). https://doi.org/10:36488
3. Стратегия и тактика использования антимикробных препаратов в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. Под ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р., Яковлева С.В. М. 2012;94.
Strategy and tactics of the use of antimicrobial drugs in medical institutions. Russian national guidelines. Eds. Savelyev VS, Gelfand BR, Yakovlev SV. M. 2012. (In Russ.).
ISBN 978-5-91482-024-1
4. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRMAP: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84-90.
Kusmenkov AYu, Trushin IV, Avramenko AA, Eydelshteyn MV, Dekhnich AV, Koslov RS. AMRMAP: Internet platform of monitoring the antibiotic resistance. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2017;19(2):84-90. (In Russ.).
5. Bassetti Matteo, Peghin Maddalena, Vena Antonio, Giacobbe Daniele Roberto Treatment of Infections Due to MDR Gram-negative Bacteria. *Frontiers in Medicine*. 2019 Apr, 6(74):1-10. https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00074
6. Carmelli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (RE-PRISE): a randomized, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016 April 20;1473-3099. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30004-4
7. Castanheira M, Mills JC, Farrell DJ, Jones RN. Mutation-driven β-lactam resistance mechanisms among contemporary ceftazidime-nonsusceptible Pseudomonas aeruginosa isolates from U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6844-6850. https://doi.org/10.1128/AAC.00825-15
8. Clowes A, Lam M, Hamula C, Dingle T. In vitro susceptibility of a collection of car-bapenem-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa to Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/tazobactam. *ASM Microbe*. 2016 (Boston, MA). Abstract 480.
9. Eckmann C, Solomkin J. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:271-280. https://doi.org/10.1517/14656566.2015.994504
10. Farrell DJ, Flamm RK, Castanheira M, Jones RN. Antimicrobial Activity of Ceftolozane/Tazobactam from the PACTS Programme Tested against Enterobacteriaceae Isolated from Patients Hospitalized in Intensive Care Units from 19 European Countries, Turkey and Israel (2013-2014). *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*. 2016;Poster P-0339.
11. Farrell DJ, Flamm RK, Castanheira M, Jones RN. Antimicrobial Activity of Ceftolozane/Tazobactam from the PACTS Programme Tested against Pseudomonas aeruginosa Isolated from Patients Hospitalised in Intensive Care Units in Europe, Turkey and Israel (2013-2014). *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*. 2016;Poster P-0340.
12. Ghady Haidar, Nathan J. Philips, Ryan K. Shields et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa infections: clinical effectiveness and evolution of resistance. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(1):110-120. https://doi.org/10.1093/cid/cix182
13. Giancola SE, Mahoney MV, Bias TE, Hirsch EB. Critical evaluation of ceftolozane-tazobactam for complicated urinary tract and intra-abdominal infections. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:787-797. https://doi.org/10.2147/TCRM.S83844
14. Grunau G, Heemken R, Hau T. Predictors of outcome in patients with postoperative intra-abdominal infection. *Eur J Surg*. 1996;162;619-625.
15. Sader HS, Farrell DJ, et al. Ceftolozane/tazobactam activity tested against aerobic Gram-negative organisms isolated from intra-abdominal and urinary tract infections in European and USA hospitals. *Journal of Infection*. 2014;69:266-277. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.04.004
16. Kazmierczak K, LOB Sibylle, Raddatz J, et al. Activity of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against clinical Paeruginosa isolates collected in United States and Canada — SMART 2018. IDWeek 2019 P718.

17. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg*. 2000;24:32-37. https://doi.org/10.1007/s002689910007

18. Lahiri SD, Johnstone MR, Ross P L., McLaughlin RE, Olivier NB, et al. Avibactam and Class C β-Lactamases: Mechanism of Inhibition, Conservation of the Binding Pocket, and Implications for Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:5704-5713. https://doi.org/10.1128/AAC.03057-14

19. May AK. PS204. The Bad Infections: Tools to Keep Ahead of Difficult Infections and Resistant Organisms Tuesday. 2015 October 6, FACS.

20. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1380-1389. https://doi.org/10.1093/cid/ciw133

21. Miller B, Popejoy MW, Hershberger E, Steenbergen JN, Alverdy J. Characteristics and outcomes of complicated intra-abdominal ingections involving Pseudomonas aeruginosa from a Randomized double-blind, Phase 3 Ceftolozane/Tazobactam study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016 July;60(7):4387-4390. https://doi.org/10.1128/AAC.03074-15

22. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6:1335-1346. https://doi.org/10.3390/ph6111335

23. Quarshie C, Bobbili K, Lawhorn J, Koirala J. Susceptibility of carbapenem-resistant Acinetobacter baumanii and Pseudomonas aeruginosa to cephalosporin and beta-lactamase inhibitor combinations. *ASM Microbe*. 2016 (Boston, MA), Abstract 253.

24. Sader HS, Farrell DJ, et al. Ceftolozane/tazobactam activity tested against aerobic Gram-negative organisms isolated from intraabdominal and urinary tract infections in European and USA hospitals. *Journal of Infection*. 2014;69:266-277. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.04.004

25. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, et al. Ceftazidim-avibactam Activity tested against aerobic gram-negative organisms isolated from intra-abdominal infections in United States Hospitals (2012-2014). *ICAAC*. 2015.

26. Sartelli Massimo, Chichom-Melife Alain, Labricciosa F, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017;12:29. https://doi.org/10.1186/s13017-017-0141-6

27. Sartelli Massimo, Catena Fausto, Ansaloni Luca, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: preliminary data from the first three months of the CIAO Study. *World journal of Emergency Surgery*. 2012;7-15. https://doi.org/10.1186/1749-7922-7-15

28. Seiler CA, Brugger L, Forssmann U, Baer HU, Buchler MW. Conservative surgical treatment of diffuse peritonitis. *Surgery*. 2000;127:178-184. (PubMed) https://doi.org/10.1067/msy.2000.101583

29. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, Doi Y, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e00883-17. https://doi.org/10.1128/AAC .00883-17

30. Skalweit MJ. Profile of ceftolozane/tazobactam and its potential in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Drug design, Development and therapy*. 2015;9:2919-2925. https://doi.org/10.2147/DDDT.S61436

31. Sneed D, Van Horn KG. Comparison of the in vitro activity of ceftolozane-tazobactam and Ceftazidime-avibactam against Ceftazidime nonsusceptible Pseudomonas aeruginosa. *ASM Microbe*. 2016 (Boston, MA), Abstract 255.

32. Solomkin JS, Ristagno RL, Das AF, Cone JB, Wilson SE, Rotstein OD, Murphy BS, Severin KS, Bruss JB. Source control review in clinical trials of anti-infective agents in complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1765-1773. https://doi.org/10.1093/cid/cit128

33. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/ tazobactam plus metronidazole for complicated intraabdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis*. 2015;60:1462-1471. https://doi.org/10.1093/cid/civ097

34. Takesue Yoshio, Shinya Kusachi, Hiroshige Mikamo, et al. Antimicrobial susceptibility of common pathogens isolated from postoperative intra-abdominal infection in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2018;24:330-340. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.02.011

35. Titelman E, Karlsson IM, Ge Y, Giske CG. In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14- and CTX-M-15-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70:137-141. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.02.004

36. Veeraraghavan Balaji, Mark Ranjan Jesudason, John Antony Jude Prakasah, Shalini Anandan, Rani Diana Sahni, Agila Kumari Pragasam, Yamuna Devi Bakthavatchalam, Rajesh Joseph Selvakumar, TN Dhole, Camilla Rodrigues, Indranil Roy, Sangeetha Joshi, Bhaskar Narayan Chaudhuri, DS Chitnis Antimicrobial susceptibility profiles of gram-negative bacteria causing infections collected across India during 2014-2016: Study for monitoring antimicrobial resistance trend report. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2018.

37. Zavicefta [Summary of Product Characteristics]. Södertälje, Sweden: AstraZeneca AB. Accessed August 24. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004027/WC500210234.pdf

38. ZERBAXA [Company Core Data Sheet] 2015. Kenilworth, NJ, USA: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

39. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PR, Denisuik A, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Lynch JP 3rd, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013;73:159-177. https://doi.org/10.1007/s40265-013-0013-7

40. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer F, Lagacé-Wiens PR, Rubinstein E, Gin AS, Walkty A, Hoban DJ, Lynch JP3rd, Karlowsky JA. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*. 2014;74:31-51. https://doi.org/10.1007/s40265-013-0168-2

Поступила 20.09.19
Received 20.09.19
Принята в печать 10.10.19
Accepted 10.10.19