

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-44-60>

Современные подходы к лечению инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам Что должен знать практикующий врач

Н.Ю. Епифанова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Наталья Юрьевна Епифанова ne_nato2007@mail.ru

Рост устойчивости к антимикробным препаратам – актуальная проблема во всем мире. Пациенты онкологического профиля относятся к группе риска развития инфекций, вызванных бактериями с множественной устойчивостью к антибиотикам, что связано с частыми обращениями пациентов в стационары для проведения курсов химиотерапии, длительными периодами нейтропении у пациентов онкогематологического профиля и перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, а также получением неоднократных курсов антибактериальной терапии, хирургическими вмешательствами и пр.

Цель работы – ознакомить врачей с механизмами устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) к антимикробным препаратам, возможностями и ограничениями новых антибиотиков с антисинегнойной активностью и помочь с выбором антибактериальной терапии при инфекциях, вызванных мультирезистентными (multidrug-resistant) *P. aeruginosa*, и инфекциях, трудно поддающихся лечению в связи с резистентностью (difficult-to-treat resistance) *P. aeruginosa*.

В статье представлены обобщенные данные российской онлайн-платформы по изучению резистентности к антимикробным препаратам AMRmap о чувствительности и резистентности *P. aeruginosa* в России за период 2020–2022 гг. Проанализированы рекомендации по лечению инфекций, вызванных мультирезистентными *P. aeruginosa*, а также трудно поддающихся лечению в связи с резистентностью *P. aeruginosa*, Американского общества по инфекционным заболеваниям (2024 г.), Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (2022 г.) и Российские методические рекомендации по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (2024 г.). Рассмотрены возможности преодоления механизмов устойчивости *P. aeruginosa* у новых β-лактамов и отдельных антибиотиков с антисинегнойной активностью.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотикорезистентность, полирезистентность, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, цефидерокол, карбапенемы

Для цитирования: Епифанова Н.Ю. Современные подходы к лечению инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам. Что должен знать практикующий врач. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(2):44–60.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-44-60>

Modern approaches to the treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* with multiple antimicrobial resistance. What a practicing physician should know

Natalia Yu. Epifanova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Natalia Yuryevna Epifanova ne_nato2007@mail.ru

The rise of antimicrobial resistance is a pressing problem worldwide. Oncology patients are at risk of developing infections caused by multidrug-resistant bacteria. This is associated with frequent visits of patients to hospitals

for chemotherapy courses, long periods of neutropenia in oncohematologic patients and after hematopoietic stem cell transplantation, repeated courses of antibiotic therapy, surgical interventions, etc.

Aim of this work – to familiarize physicians with the mechanisms of antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), the possibilities and limitations of new antibiotics with antipseudomonal activity, and to help with the choice of antibiotic therapy for infections caused by multidrug-resistant *P. aeruginosa* and infections difficult to treat due to *P. aeruginosa* resistance.

The summarized data of the Russian online antimicrobial resistance research platform AMRmap on the sensitivity and resistance of *P. aeruginosa* in Russia for the period 2020–2022 is presented. Recommendations on treatment of infections caused by multidrug-resistant *P. aeruginosa* and infections difficult to treat due to *P. aeruginosa* resistance of the Infectious Diseases Society of America (2024), the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2022) and Russian guidelines on diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant microorganisms (2024) were analyzed. The possibilities of overcoming the mechanisms of *P. aeruginosa* resistance in new beta-lactams and selected antibiotics with antipseudomonal activity are considered.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance, multidrug resistance, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, ceftabiprole, cefiderocol, carbapenemase

For citation: Epifanova N.Yu. Modern approaches to the treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* with multiple antimicrobial resistance. What a practicing physician should know. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(2):44–60. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-44-60>

Введение

Рост устойчивости к антимикробным препаратам (АМП) — актуальная проблема во всем мире. Наиболее угрожающие масштабы она приняла за последние 2 десятилетия, и, к сожалению, ожидается дальнейший

рост резистентности патогенных микроорганизмов. Оценка на основе прогностических статистических моделей показала, что в 2019 г. в мире 1,27 млн смертей были напрямую связаны с бактериями, резистентными к АМП. На рис. 1 в порядке убывания указаны бакте-

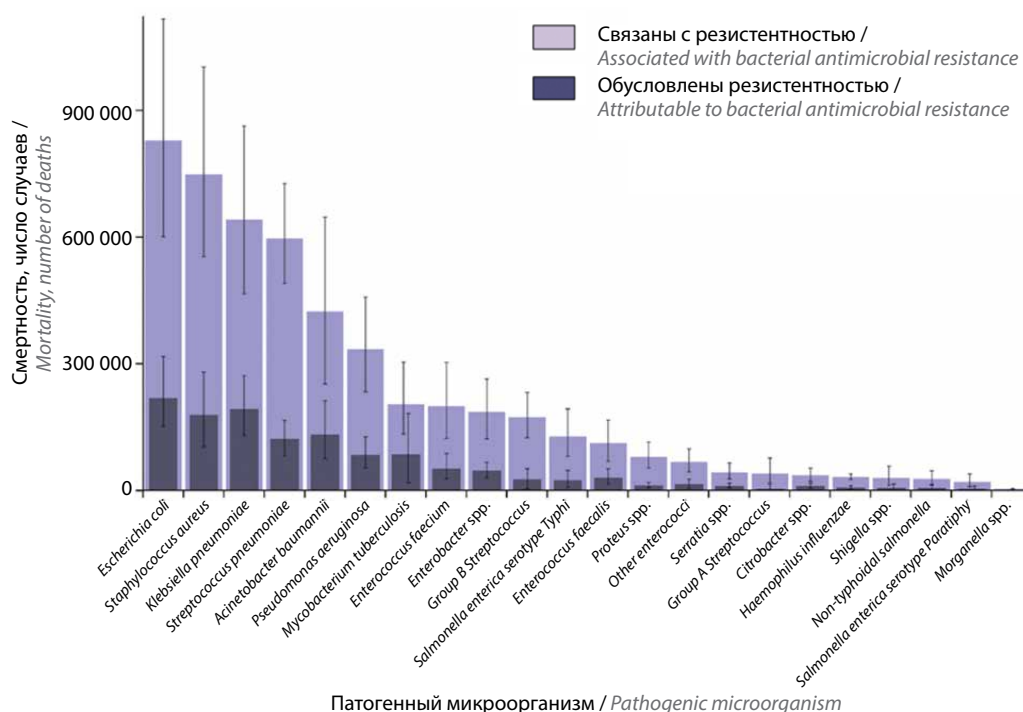


Рис. 1. Глобальное число смертей, обусловленных устойчивостью бактерий к противомикробным препаратам и связанных с такой устойчивостью, в зависимости от патогенов в 2019 г. Оценки суммированы по всем препаратам с учетом одновременного возникновения резистентности к нескольким препаратам. Планки погрешностей показывают 95 % доверительный интервал [1]

Fig. 1. Global number of deaths attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by pathogen, in 2019. Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95 % confidence interval [1]

рии, способные привести к летальному исходу, связанному с устойчивостью к антибиотикам. Ведущими патогенами являются *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* [1].

Устойчивость ко всем антибиотикам 1-й линии может потребовать использования более токсичных «резервных» препаратов, нередко уступающих препаратам выбора по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам. Например, аминогликозиды и колистин/полимиксин В являются нефротоксичными и плохо проникают в брюшную полость и легкие.

«Новые» β -лактамы (цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам, цефтолозан/тазобактам, имипенем/циластатин + релебактам, цефидерокол) совершили настоящий прорыв в лечении инфекций, вызванных карбапенемрезистентными грамотрицательными бактериями. Они характеризуются безопасным профилем, но имеют высокую стоимость и не всегда доступны, каждый из этих препаратов обладает особенностями в спектре активности. Треть всех пациентов с инвазивной инфекцией, вызванной карбапенемрезистентными штаммами *P. aeruginosa* (carbapenem-resistant *P. aeruginosa*, CRPA), погибают [2].

P. aeruginosa способна вызывать инфекции различной локализации: инфекции кожи и мягких тканей у пациентов с ожогами и послеоперационными ранами, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, «поздние» вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП), интраабдоминальные инфекции (ИАИ), инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у пациентов урологического профиля с длительно стоящими мочевыми катетерами, нефростомами, эпицистостомой [3].

Доля *P. aeruginosa* в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций в России, по данным AMRmap, за период 2020–2022 гг. среди пациентов старше 18 лет ($n = 8312$) составляла 14,09 %. В отделениях реанимации и интенсивной терапии на долю инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, приходилось 19,23 % [4].

Резистентность *P. aeruginosa* к отдельным группам АМП при нозокомиальных инфекциях в зависимости от локальных условий может достигать почти 100 % [5]. Все это говорит о важности проведения микробиологического мониторинга на уровне стационара и его различных отделений [6].

По обобщенным данным, представленным на онлайн-платформе AMRmap (<https://amrmap.ru/>), анализирующей резистентность к АМП в России [7, 8], за период 2020–2022 гг. чувствительность *P. aeruginosa* к «старым» препаратам с антисинегнойной активностью, таким как цефтазидим, цефепим, ципрофлоксацин, имипенем/циластатин, пиперациллин/тазобактам, в среднем составляла $55,54 \pm 5,045$ %, а к цефтазидиму/авибактаму и цефтолозану/тазобактаму — 74,44 и 75,15 % соответ-

ственно. На рис. 2 представлены обобщенные данные по чувствительности и резистентности к антибактериальным препаратам нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у взрослых пациентов (в возрасте 18–104 лет) в России за период 2020–2022 гг.

На долю CRPA, продуцирующей карбапенемазы, в России приходится 21,38 %, преимущественно это продуценты металло- β -лактамаз (М β Л) — VIM, NDM, IMP.

Металло- β -лактамазы VIM-типа остаются наиболее распространенными (76,25 %) на территории России, реже встречаются карбапенемазы GES-5 (12,5 %) (<https://amrmap.ru/>). В рутинной клинической практике выявление GES-5 недоступно. Более 79 % изолятов CRPA имели устойчивость, не связанную с продукцией карбапенемаз.

В России большинство изолятов *P. aeruginosa*, продуцирующих карбапенемазы, относятся к 2 доминирующим эпидемическим клоном высокого риска — CC235 и CC654, которые ассоциированы с множественной (multidrug-resistant, MDR) и экстремальной (extensively drug-resistant, XDR) устойчивостью к АМП [3].

К MDR-*P. aeruginosa* относятся изоляты, устойчивые к ≥ 1 антибиотику в ≥ 3 различных классах противомикробных препаратов [9], для которых обычно ожидается чувствительность *P. aeruginosa*: пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам, аминогликозидам и карбапенемам [10].

В 2018 г. в отношении *P. aeruginosa* введен новый термин — *P. aeruginosa*, трудно поддающаяся лечению в связи с резистентностью (difficult-to-treat resistance, DTR). Для DTR-*P. aeruginosa* характерна устойчивость ко всем следующим препаратам: цефтазидим, цефепим, пиперациллин/тазобактам, азтреонам, ципрофлоксацин, левофлоксацин, меропенем, имипенем/циластатин [11].

Также в 2018 г. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) изменил трактовку «промежуточной» категории (intermedium, I) с «условно-резистентный» на «чувствительный при повышенной экспозиции» (susceptible, increased exposure). Оптимизация режима дозирования АМП (повышение разовой дозы, продолженная 3-часовая инфузия, увеличение кратности введения) повышает в таких случаях вероятность достижения клинического успеха [3].

P. aeruginosa является одним из самых опасных оппортунистических патогенов, что связано:

- с прогрессирующей устойчивостью к АМП, для формирования, которой микроорганизм использует разнообразные приемы для нейтрализации антибактериальных препаратов;
- прямым повреждением тканей за счет наличия адгезинов, ферментов, токсинов, факторов ускользания от иммунных эффекторов;

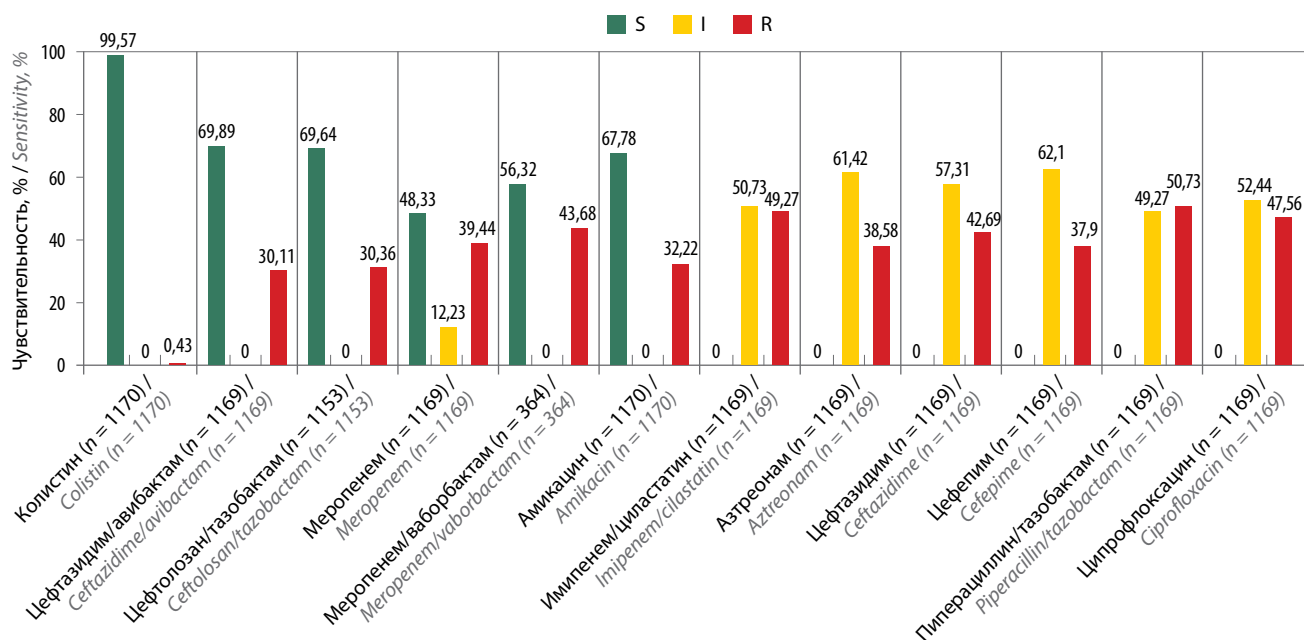


Рис. 2. Чувствительность к антибактериальным препаратам нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у взрослых пациентов (в возрасте 18–104 лет) в России за период 2020–2022 гг., по данным AMRmap. S – чувствительные при стандартном режиме дозирования (susceptible, standard dosing regimen) – микроорганизм оценивается как «чувствительный при стандартном режиме дозирования» при высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования; I – чувствительные при увеличенной экспозиции антимикробного препарата (susceptible, increased exposure) – микроорганизм оценивается как «чувствительный при увеличенной экспозиции» при высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата путем коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции; R – резистентные (resistant) – микроорганизм оценивается как «резистентный» при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата. Экспозиция отражает зависимость влияния антимикробного препарата на возбудителя в очаге инфекции от пути введения, дозы, интервала дозирования, продолжительности инфузии препарата, а также его распределения и пути выведения

Fig. 2. Sensitivity of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* to antibacterial drugs, according to AMRmap data. *Pseudomonas aeruginosa* was isolated from adult patients (age 18–104 years) in Russia for the period 2020–2022. S – susceptible, standard dosing regimen: a microorganism is categorized as “susceptible, standard dosing regimen”, when there is a high likelihood of therapeutic success using a standard dosing regimen of the agent; I – susceptible, increased exposure: a microorganism is categorized as “susceptible, increased exposure” when there is a high likelihood of therapeutic success because exposure to the agent is increased by adjusting the dosing regimen or by its concentration at the site of infection; R – resistant: a microorganism is categorized as “resistant” when there is a high likelihood of therapeutic failure even when there is increased exposure. Exposure is a function of how the mode of administration, dose, dosing interval, infusion time, as well as distribution and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection

- способностью к образованию биопленок и развитию хронической инфекции, а также инфекций, связанных с имплантируемыми медицинскими устройствами;
- генетической пластичностью за счет дополнения соге-генома большим количеством добавочного генетического материала, а также наличия большого количества регуляторных генов (до 8,4 % от общего объема хромосомы) [12], что дает *P. aeruginosa* возможность быстро приобретать новые признаки, позволяющие ей в короткие сроки адаптироваться к внешним воздействиям окружающей среды [2].

Устойчивость к АМП связана с множественными механизмами резистентности, часто имеет место их комбинация. К ним относятся:

- формирование множественных изменений в белках наружной мембраны (поринах) *P. aeruginosa*, что приводит к потере белка OprD и, как следствие,

снижению проникновения АМП в периплазматическое пространство. На долю этого механизма приходится 94,5 %;

- гиперэкспрессия систем эффлюкса (выведение АМП из микробной клетки), таких как MexAB-OprM (20,1 %), MexCD-OprMJ, MexXY и др. [13];
- мутации в генах топоизомеразы II и IV (*gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE*) – устойчивость к фторхинолонам;
- модификация мишеней: липополисахаридов клеточной стенки (устойчивость к полимиксину В и колистину) и пенициллинсвязывающего белка (устойчивость к β-лактамам);
- мутации в генах регуляторной системы *ParS* и *ParR*: приводят к устойчивости одновременно к 4 группам АМП (полимиксины, карбапенемы, аминогликозиды и фторхинолоны) [2];
- мутации в системе транспорта железа TonB (устойчивость к цефидероколу);

- ферментативная инактивация АМП за счет продукции: 1) β -лактамаз, прежде всего за счет избыточной экспрессии AmpC (44,4 %) и продукции карбапенемаз, преимущественно за счет карбапенемазы класса B — М β Л VIM — 25,6 % (IMP, SPM, GIM и др.), карбапенемазы класса A GES-5 (реже GES-2, KPC), карбапенемазы класса D (OXA-24/40; OXA-198); 2) аминогликозидацетаттрансферазы, разрушающей аминогликозиды;
- повышенная продукция и изменения на генетическом уровне в ферментах AmpC (аминокислотные замены, вставки, делеции). Данный механизм устойчивости характерен для цефтазидима/авибактама и цефтолозана/тазобактама [14, 15].

Рост перемещения населения по всему миру, в том числе с целью получения высокоспециализированной медицинской помощи, плазмидно-опосредованная природа передачи механизмов устойчивости, а также кишечное носительство резистентных грамотрицательных бактерий способствуют неконтролируемому распространению устойчивости к АМП, в том числе связанной с продукцией карбапенемаз и с М β Л в частности [16]. Инвазивные инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями, продуцирующими М β Л, ассоциированы с высокими показателями летальности (>30 %) [17]. Продуценты М β Л в основном устойчивы ко всем β -лактамам, включая карбапенемы, цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам, цефтолозан/тазобактам и имипенем/циластатин + релебактам. Исключение составляют цефидерокол и азтреонам [18]. Азтреонам, к сожалению, может разрушаться другими ферментами, а также подвергаться действию иных механизмов устойчивости. Резистентность *P. aeruginosa* к азтреонаму, по данным исследования «МАРАФОН» 2013–2014 гг., достигала 54,4 % [19].

Новые антимикробные препараты с антисинегнойной активностью: их возможности и ограничения

Цефтазидим/авибактам. Цефтазидим и имипенем/циластатин не активны против DTR-*P. aeruginosa*, но ингибиторы авибактам и релебактам расширяют их активность, в основном за счет ингибирования ферментов [20]. Цефтазидим/авибактам активен *in vitro* против карбапенемаз класса A (KPC, GES-2, GES-5) и некоторых классов D (OXA-48), но не активен против продуцентов М β Л. Комбинация цефтазидима/авибактама и азтреонама, которая показала высокую эффективность против карбапенемрезистентных *Enterobacterales*, продуцирующих М β Л, в отношении карбапенемрезистентных *P. aeruginosa* с продукцией М β Л (CRPA_{М β Л}) не представляет значимой дополнительной опции по сравнению с одним азтреонамом [21, 22]. Это связано с тем, что многие штаммы CRPA_{М β Л} одновременно способны вырабатывать ферменты, которые

могут гидролизовать азтреонам — AmpC, β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Авибактам помогает снизить активность этих ферментов, но множество других неферментативных механизмов, присутствующих у CRPA_{М β Л}, препятствуют азтреонаму в достижении эффективной цели.

Экстраполируя данные по азтреонаму/авибактаму, предполагают, что комбинация цефтазидима/авибактама и азтреонама обладает активностью против <10 % CRPA_{М β Л}. Большинство этих штаммов были устойчивы к азтреонаму/авибактаму вследствие непроницаемости (потери порина), а также продукции модифицированных ферментов цефалоспоринаяз (AmpC) в результате замен аминокислот в ферментах AmpC (*Pseudomonas*-derived cephalosporinase (PDC)), продукции ферментов OXA (отличных от OXA-48) или гиперэкспрессии систем эффлюкса (MexAB-OprM) [21].

Имипенем/циластатин + релебактам. Ингибитор релебактам обладает дозозависимым синергизмом с имипенемом и высокой активностью против карбапенемрезистентных энтеробактерий, продуцирующих KPC, AmpC, БЛРС, но слабо активен против продуцентов OXA-48 [23, 24] и GES [25, 26]. Способность релебактама снижать минимальную подавляющую концентрацию (МПК) имипенема среди устойчивых и восприимчивых к нему штаммов *P. aeruginosa* приводит к более высокому достижению целевого показателя %fT_{>МПК} для имипенема (%fT_{>МПК} — процент времени, в течение которого концентрация не связанного с белками крови антибиотика в организме превышает МПК для конкретного микроорганизма). Это может объяснять его эффективность в условиях увеличенного почечного клиренса (клиренс креатинина >130 мл/мин/1,73 м²) у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Имипенем/релебактам — эффективный, хорошо переносимый вариант лечения инфекций, вызванных CRPA, по данным рандомизированного контролируемого исследования RESTORE-IMI₁, в котором имипенем/релебактам был протестирован у пациентов с нозокомиальной пневмонией (НП), ВАП, осложненными ИМП и осложненными ИАИ против карбапенемрезистентных грамотрицательных бактерий, из которых была наиболее распространена *P. aeruginosa* (77 %). Общий ответ на лечение оценивали централизованно и определяли по-разному для каждого типа инфекции: НП/ВАП — 28-дневная смертность от всех причин; осложненные ИАИ — клинический ответ (разрешение исходных признаков и симптомов) на 28-й день; осложненные ИМП — комплексный клинический (разрешение исходных признаков и симптомов) и микробиологический ответ (эрадикация исходно выделенных уропатогенов). По результатам исследования положительный общий ответ наблюдался у 71 % пациентов, получавших имипенем/релебактам, и у 70 % пациентов, получавших колистин + имипенем (90 % доверительный

интервал (ДИ) для разницы –27,5; 21,4 %). Положительный общий ответ против *P. aeruginosa* наблюдался у 13/16 (81 %) пациентов, получавших имипенем/релебактам и у 5/8 (63 %) пациентов, получавших колистин + имипенем. Разрешение исходных признаков и симптомов на 28-й день было отмечено у 71 и 40 % пациентов (90 % ДИ 1,3; 51,5), а 28-дневная смертность – у 10 и 30 % (90 % ДИ –46,4; 6,7) соответственно. Нежелательные явления, связанные с приемом антибиотиков, имели место у 16 и 31 % пациентов (летальных исходов, связанных с приемом препарата, не зафиксировано), а нефротоксичность – у 10 и 56 % ($p = 0,002$) соответственно [27]. Имипенем/циластатин + релебактам в дозе 1,25 г (500 мг/500 мг + 250 мг) 4 раза в сутки внутривенно с продолжительностью терапии 14 дней для пациентов с инфекциями, вызванными *P. aeruginosa*, устойчивой к карбапенемам, являлся эффективным и безопасным вариантом лечения, в том числе пациентов с НП/ВАП, включая больных в критическом состоянии с высоким риском летального исхода, а также имеющих увеличенный почечный клиренс [28, 29]. У пациентов с клиренсом креатинина <90 мл/мин дозирование требует коррекции. Механизмы, способствующие устойчивости *P. aeruginosa* к имипенему/циластатину + релебактаму, обычно связаны с потерей белка OprD и сверхэкспрессией эффлюксных насосов (MexAB-OprM и/или MexEF-OprN) [30].

Меропенем/ваборбактам. Ваборбактам – циклический ингибитор бороновой кислоты, который восстанавливает активность меропенема против продуцентов многочисленных β-лактамаз класса А и С (AmpC), неактивен против продуцентов МβЛ и OXA-48 [31]. Ваборбактам в незначительной степени восстанавливает активность меропенема против изолятов DTR-*P. aeruginosa* [26]. Большинство доказательств активности меропенема/ваборбактама и его роли в терапии сосредоточены на энтеробактериях, продуцирующих KPC [32].

Цефтолозан/тазобактам в настоящее время является наиболее активным антипсевдомонадным препаратом, включая штаммы *P. aeruginosa* с MDR- и DTR-фенотипами устойчивости. Цефтолозан отличается от других β-лактамов способностью преодолевать механизмы утраты белка OprD, проникая в клетку через неспецифические порыны, которыми не могут «пользоваться» другие антибиотики. Проникнув в клетку, он не подвергается гидролизу рядом β-лактамаз, включая AmpC, также он не имеет родства к эффлюксным насосам, что дает ему возможность оставаться внутри клетки.

Цефтолозан проявляет бактерицидные свойства за счет ингибирования биосинтеза клеточной стенки бактерий через пенициллинсвязывающие белки (penicillin-binding proteins, PBPs). Он является мощным ингибитором PBP3 и обладает более высоким родством к белкам PBP1b и PBP1c, присутствующим у *P. aeruginosa*, по сравнению с другими β-лактамами

антибиотиками. Цефтолозан характеризуется независимой активностью против DTR-*P. aeruginosa* и не нуждается в ингибиторе β-лактамаз для поддержания этой активности [33]. Цефтолозан/тазобактам не активен против продуцентов карбапенемаз, в том числе МβЛ.

Цефидерокол обладает широким спектром активности, однако имеющиеся клинические данные противоречивы и не дают специалистам по инфекционным заболеваниям четкого понимания того, когда следует назначать этот препарат в клинической практике [34]. Цефидерокол представляет собой синтетический конъюгат, состоящий из цефалоспоринового фрагмента и сидерофора катехольного типа [34]. Цефидерокол образует хелатирующий комплекс с железом, который активно транспортируется в клетки бактерий через транспортеры железа, что приводит к мощной антибактериальной активности препарата. Проникнув внутрь периплазматического пространства, он диссоциирует от железа, а цефалоспориновый фрагмент связывается в первую очередь с PBP3, ингибируя синтез клеточной стенки *P. aeruginosa* [35, 36]. Уникальная химическая структура и механизм проникновения цефидерокола в клетку обеспечивают ему повышенную защиту от потери пориновых каналов, сверхэкспрессии эффлюксных насосов и инактивации ферментами (класса А: KPC, БЛРС; класса В: МβЛ (IMP, NDM, VIM); класса С: AmpC; класса D: OXA-48 у энтеробактерий и OXA-23, OXA-24 у *Acinetobacter baumannii*) [37, 38].

Образование биопленки является неотъемлемой частью функционирования *P. aeruginosa*. Свободное железо может либо напрямую транспортироваться в бактерию с помощью активных транспортных систем, либо косвенно – через молекулы, поглощающие железо (например, пиовердин, пиохелин, PQS и т. д.). В этих условиях бактерии сохраняют способность образовывать зрелые биопленки. Препятствие усвоению железа бактериями подавляет образование биопленки [39]. Описаны случаи успешного применения цефидерокола при лечении осложненных инфекций, связанных с медицинскими устройствами. При лечении цефидероколом наблюдалось уменьшение биомассы биопленки *P. aeruginosa* (93 %, $p < 0,0001$), при использовании других антибиотиков (цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, цефтазидим, пиперациллин/тазобактам, имипенем/тобрамицин) влияние на биопленку было менее выражено (от 49 до 82 %) [40]. На сегодняшний день отмечены низкая частота устойчивости к цефидероколу и отсутствие перекрестной резистентности между цефидероколом и другими цефалоспоридами [36]. Описан ряд разнообразных механизмов устойчивости *P. aeruginosa* к цефидероколу, включая мутации в системе транспорта железа, зависящей от TonB, аминокислотные изменения в PDC, а также модификации в мишени PBP3 [41].

Цефтобипрола медокарил представляет собой цефалоспорин 5-го поколения (или анти-MRSA-цефем)

с широким спектром действия [42], является пролекарством. Механизм его действия связан с ингибированием различных пенициллинсвязывающих белков (PBP1, PBP2a и PBP2хм, PBP3, PBP4, PBP5), что приводит к нарушению синтеза клеточной стенки бактерий [43]. Цефтобипрол имеет быстрый бактерицидный эффект, благоприятный профиль безопасности, низкий риск межлекарственных взаимодействий. Он активен против стафилококков, включая метициллинчувствительные (MSSA) и метициллинрезистентные (MRSA) изоляты *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки (CoNS), и пенициллинрезистентного *Streptococcus pneumoniae* (PRSP). *In vitro* цефтобипрол активен против *P. aeruginosa* и энтеробактерий, не продуцирующих БЛРС, AmpC и карбапенемазы. Изоляты *P. aeruginosa*, чувствительные к цефтазидиму, сохраняют свою активность и к цефтобипролу. Активность цефтобипрола против широкого круга патогенов дает теоретические преимущества для его использования в качестве эмпирической антибактериальной терапии у пациентов без факторов риска наличия полирезистентных грам-отрицательных бактерий. В апреле 2024 г. цефтобипрол был одобрен в России для лечения внебольничной пневмонии и НП, за исключением ассоциированной с искусственной вентиляцией легких [44–46].

Цефтобипрол рекомендован в качестве стартовой терапии у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией в тяжелом состоянии [47] с факторами риска *P. aeruginosa*, MRSA, PRSP. У пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазами значимым является наличие в спектре антисинегнойной активности. Цефтобипрол *in vitro* проявляет синергизм против *P. aeruginosa* с амикацином и левофлоксацином [48].

Среди карбапенемов антисинегнойной активностью обладают меропенем, имипенем/циластатин, доприпенем и биापенем. Относительно новым является биापенем. Все остальные карбапенемы, в частности их спектр активности, механизмы устойчивости и другие характеристики, хорошо известны практикующим врачам разных специальностей.

Биапенем — антибиотик из группы карбапенемов, имеет большую устойчивость к дегидропептидазе-1 человека (за счет 1β-метильной группы в положении C1) по сравнению с имипенемом и меропенемом. Биапенем оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра патогенов, включая *P. aeruginosa*, ингибирует синтез муреина (пептидогликана), формирующего клеточную стенку бактерий, и вызывает гибель бактериальной клетки.

In vitro активность биапенема в отношении российских изолятов *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. сравнима с таковой имипенема и меропенема. Все карбапенемы, включая биапенем, обладали низкой актив-

ностью в отношении карбапенемазопродуцирующих изолятов *P. aeruginosa* [49].

Режим дозирования биапенема в виде длительной 3-часовой внутривенной инфузии 600 мг каждые 12 ч продемонстрировал возможность достижения эффективных концентраций препарата в плазме крови, превышающих МПК (2 мг/л) у пациентов в критических состояниях. При необходимости ведения пациентов с инфекциями, вызванными резистентными штаммами с МПК 4–16 мг/л, необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на изучение фармакокинетических параметров биапенема в более высоких дозах, что может послужить инструментом преодоления устойчивости возбудителей [50].

При выборе эмпирической терапии важно учитывать факторы риска развития инфекций, вызванных полирезистентной флорой, поскольку наличие ферментов МβЛ и других карбапенемаз невозможно определить заранее, а в большинстве случаев заключение о наличии или отсутствии карбапенемаз у изолятов грамотрицательных бактерий получают спустя несколько дней, когда становятся доступны результаты посевов, антибиотикограммы.

Факторы риска развития инфекций, вызванных полирезистентной *P. aeruginosa*: 1) длительное нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии; 2) предшествующая терапия цефалоспоридами, фторхинолонами и карбапенемами; 3) искусственная вентиляция легких длительностью >4 сут; 4) стернотомия; 5) наличие бронхоэктазов; 6) муковисцидоз; 7) наличие уретрального катетера [51].

Лечение инфекций, вызванных *P. aeruginosa* с множественной устойчивостью

Подходы к лечению инфекций, вызванных MDR-*P. aeruginosa* (на основе данных антибиотикограммы) [10]:

1. Инфекции, вызванные изолятами *P. aeruginosa*, чувствительными (S/I) к традиционным некарбапенемным β-лактамам (т. е. пиперациллину/тазобактаму, цефепиму, цефтазидиму, азтреонаму) и карбапенемам: рекомендуется отдать предпочтение традиционным β-лактамам. Такой подход продиктован необходимостью сохранения активности карбапенемов для будущих инфекций, которые становятся все более устойчивыми к лекарственным препаратам.
2. Инфекции, вызванные изолятами *P. aeruginosa*, резистентными (R) к меропенему и имипенему, но сохранившими чувствительность (S/I) к традиционным антисинегнойным β-лактамам: такой фенотип устойчивости обусловлен отсутствием или ограниченной выработкой белка OprD, который облегчает проникновение карбапенемов через

внешнюю мембрану *P. aeruginosa* в периплазматическое пространство, но при этом не нарушается проникновение других β-лактамов [52–54]. Рекомендуется назначение традиционного некарбапенемного β-лактама. Все препараты назначают в высокой дозе в виде продленной 3-часовой инфузии (например, цефепим 2 г внутривенно в течение 3 ч каждые 8 ч или пиперациллин/тазобактам 4,5 г внутривенно в течение 3 ч каждые 6 ч).

- Инфекции у пациентов, находящихся в критическом состоянии, или при плохом контроле над очагом инфекции, вызванным изолятами *P. aeruginosa*, резистентными к карбапенемам, но сохранившими чувствительность к традиционным β-лактамам: рекомендуется назначение новых β-лактамов, если к ним подтверждена чувствительность *P. aeruginosa*.

В табл. 1 представлены современные подходы к лечению инфекций, вызванных MDR-*P. aeruginosa*, рекомендуемые Американским обществом по инфек-

ционным заболеваниям (Infectious Diseases Society of America, IDSA), в 2024 г. [10].

В табл. 2 отражены подходы к лечению инфекций, вызванных DTR-*P. aeruginosa*, в зависимости от локализации очага инфекции (IDSA, 2024) [10, 55–58].

В рекомендациях Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) [59] также отдается предпочтение цефтолозану/тазобактаму как препарату выбора для лечения DTR-CRPA (не продуцирующей МБЛ и другие карбапенемазы). В случае проведения терапии по схемам на основе полимиксинов, аминогликозидов или фосфомицина рекомендуется назначение комбинированных схем из числа активных антибиотиков (табл. 3). Для панрезистентных изолятов, устойчивых даже к полимиксинам, рекомендуется назначение АМП с наименьшими значениями МПК. Выбор препарата осуществляют на основе МПК относительно погранич-

Таблица 1. Современные подходы к лечению инфекций, вызванных MDR *P. aeruginosa* (IDSA, 2024) [10]

Table 1. Current approaches to the treatment of infections caused by MDR *P. aeruginosa* (IDSA, 2024) [10]

Чувствительность изолятов <i>P. aeruginosa</i> Sensitivity of <i>P. aeruginosa</i> isolates	Препарат выбора Drug of choice	Примечание Comment
S/I – к традиционным некарбапенемным β-лактамам (пиперациллин/тазобактам, цефтазидим, цефепим, азтреонам) или фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин), карбапенемам (меропенем, имипенем/циластатин) S/I to traditional noncarbapenem β-lactams (piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam) or fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin), carbapenems (meropenem, imipenem/cilastatin)	Пиперациллин/тазобактам (МПК ≤16/4) Цефтазидим (МПК ≤8) Цефепим (МПК ≤8) Азтреонам (МПК ≤8) Piperacillin/tazobactam (MIC ≤16/4) Ceftazidime (MIC ≤8) Cefepime (MIC ≤8) Aztreonam (MIC ≤8)	Традиционные некарбапенемные АМП предпочтительнее терапии карбапенемами Traditional noncarbapenem antibiotics are preferred to carbapenem therapy
R – к меропенему, имипенему S/I – к традиционным β-лактамам R – to meropenem, imipenem S/I – to traditional β-lactams	После подтверждения результата теста на чувствительность к АМП предлагают назначение активного традиционного антибиотика After confirmation of the result of antibiotic sensitivity test, prescription of traditional antibiotic is proposed	Традиционные некарбапенемные АМП назначают в виде продленной 3-часовой инфузии в высоких дозах Traditional noncarbapenem antibiotics are prescribed as continuous 3-hour high-dose infusion
Тяжелые инфекции или инфекции с плохим контролем над источником (очагом) инфекции R – к меропенему, имипенему S/I – к традиционным β-лактамам Severe infections or infections with poor control of the source of infection R – to meropenem, imipenem S/I – to traditional β-lactams	«Новый» β-лактаменный антибиотик: цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам “New” β-lactam antibiotic: ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam	Тщательное наблюдение за пациентом, так как <i>P. aeruginosa</i> способна приобретать дополнительные механизмы устойчивости в процессе лечения Careful observation of the patient as <i>P. aeruginosa</i> can develop additional mechanisms of tolerance during treatment

Примечание. MDR – множественная устойчивость к антибиотикам (multidrug resistant); МПК – минимальная подавляющая концентрация; АМП – антимикробные препараты; S/I – чувствительность при стандартном режиме дозирования/при увеличенной экспозиции антимикробного препарата; R – резистентность (см. пояснения к рис. 2); IDSA – Американское общество по инфекционным заболеваниям.

Note. MDR – multidrug resistance; MIC – minimal inhibitory concentration; S/I – sensitivity to standard dosing regimen/increased exposure of the antibiotic; R – resistance (see notes on Fig. 2); IDSA – Infectious Diseases Society of America.

Таблица 2. Рекомендуемая терапия инфекций, вызванных DTR *P. aeruginosa*, в зависимости от локализации очага инфекции (IDSA, 2024) [10]
Table 2. Recommended therapy for infections caused by DTR *P. aeruginosa* depending on the localization of the focus of infection (IDSA, 2024) [10]

Инфекционное осложнение Infectious complication	Препарат выбора Drug of choice	Альтернатива Alternative	Не рекомендуется Not recommended
Неосложненный цистит Uncomplicated cystitis	Цефтолозан/тазобактам Цефтазидим/авибактам Имипенем/циластатин + релебактам	Однократная инфузия амикацина* Колистиметат натрия** Single amikacin infusion* Sodium colistimethate**	Фосфомицин <i>per os</i> *** Полимиксин В Fosfomycin <i>per os</i> *** Polymyxin B
Пиелонефрит или острые инфекции мочевыводящих путей Pyelonephritis or acute urinary tract infections	Цефидерокол Ceftolozane/tazobactam, Ceftazidime/avibactam imipenem/cilastatin + relebactam Cefiderocol	Курс терапии (7 дней) [55] амикацином внутривенно 1 раз в сутки, если нет острого повреждения почек A course (7 days) [55] of therapy with amikacin intravenously once a day if there is no acute injury to the kidneys	—
Инфекции вне мочевыводящих путей Infections outside of the urinary tract	Цефтолозан/тазобактам Цефтазидим/авибактам Имипенем/циластатин + релебактам Ceftolozane/tazobactam, Ceftazidime/avibactam imipenem/cilastatin + relebactam	Цефидерокол Cefiderocol	—

*Пограничные значения для амикацина против *P. aeruginosa* доступны только для инфекций мочевыводящих путей (МПК ≤ 16 мкг/мл) (2025 г.) [56]. **Колистиметат натрия преобразуется в активную форму в мочевыводящих путях [57].

***Для фосфомицина высока вероятность клинической неудачи вследствие наличия гена *fosA* в геноме почти у всех изолятов *P. aeruginosa* [58].

Примечание. MDR — множественная устойчивость к антибиотикам (multidrug resistant); МПК — минимальная подавляющая концентрация; IDSA — Американское общество по инфекционным заболеваниям.

*Breakpoints for amikacin against *P. aeruginosa* are available only for urinary tract infections (MIC ≤ 16 μ g/mL) (2025) [56]. **Sodium colistimethate is transformed into its active form in the urinary tract [57]. ***For fosfomycin, probability of clinical failure is high due to the presence of the *fosA* gene in genomes of almost all *P. aeruginosa* isolates [58].

Note. MDR — multidrug resistance; MIC — minimal inhibitory concentration; IDSA — Infectious Diseases Society of America.

ных значений. Информация о пограничных значениях на сайте EUCAST обновляется ежегодно [60], она также включена в Российские рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам», с электронной версией которых можно ознакомиться на сайте <https://www.antibiotic.ru/>.

На основании имеющихся данных отмечают, что возникновение устойчивости *P. aeruginosa* к новым β -лактамам более характерно для цефтолозана/тазобактама и цефтазидима/авибактама, что связывают с более частым назначением этих препаратов в клинической практике, чем имипенема/циластатина + релебактама* и цефидерокола*. Из-за структурного сходства между цефтолозаном/тазобактамом и цефтазидимом/авибактамом высока способность развития перекрестной резистентности между ними. Если пациент недавно проходил лечение цефтолозаном/тазобактамом

или цефтазидимом/авибактамом и обращается за медицинской помощью с симптомами рецидивирующей инфекции, следует рассмотреть назначение имипенема/циластатина + релебактама или цефидерокола, особенно если к одному из препаратов имеется чувствительность (по крайней мере до тех пор, пока не появятся результаты микробиологического исследования). В настоящее время рутинная диагностика чувствительности к этим препаратам в России не проводится.

Рекомендуется определять чувствительность к новым β -лактамам, а также выявлять продукцию карбапенемаз или способность к ней любым доступным способом (Carba-NP, mCIM/eCIM-test, молекулярно-генетическими методами и др.). При невозможности проведения тестирования в местной микробиологической лаборатории также рекомендуется отправить материал на тестирование в коммерческую лабораторию,

*Не зарегистрированы в России.

*Not registered in Russia.

Таблица 3. Рекомендации ESCMID (2022) по ведению пациентов с инфекцией, вызванной карбапенемрезистентной *P. aeruginosa*, с трудно излечимой резистентностью (DTR-CRPA) [60]Table 3. ESCMID (2022) recommendations for the management of patients with carbapenem-resistant *P. aeruginosa* infections with difficult-to-treat resistance (DTR-CRPA) [60]

Клиническая ситуация Clinical situation	Рекомендуемая терапия Recommended therapy	Рекомендация/ доказательства Recommendation/ evidence	Примечание Comment
Тяжелые инфекции (сепсис, септический шок), вызванные DTR-CRPA Severe infections (sepsis, septic shock) caused by DTR-CRPA	Препарат выбора против DTR-CRPA (не продуцирующей МβЛ и другие карбапенемазы): цефтолозан/тазобактам, если он активен <i>in vitro</i> Drug of choice against DTR-CRPA (not producing MβL and other carbapenemases): ceftolozane/tazobactam if its active <i>in vitro</i>	Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств Conditional recommendation, very low level of evidence	Цефтолозан/тазобактам одобрен FDA и ЕМА для лечения оИМП, ИАИ, НП и ВАП Нет рекомендаций «за» или «против» комбинированной терапии с использованием цефтазидима/авибактама и цефтолозана/тазобактама или цефидерокола Ceftolozane/tazobactam is approved by FDA and EMA for treatment of cUTI, IAI, HAP, VAP No recommendations for or against combination therapy with ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam or cefiderocol
	Комбинированная терапия двумя активными <i>in vitro</i> АМП (полимиксины, фосфомицин или аминогликозиды) Combination therapy with two antibiotics active <i>in vitro</i> (polymyxins, fosfomycin, or aminoglycosides)	Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств Conditional recommendation, very low level of evidence	Рекомендаций «за» или «против» конкретных комбинаций нет No recommendations for or against specific combinations
Нетяжелые инфекции CRPA Non-severe CRPA infections	Монотерапия «старыми» антисептичными АМП, выбранными из числа активных <i>in vitro</i> , на индивидуальной основе и в соответствии с источником инфекции Monotherapy with “old” antipseudomonal antibiotics selected individually from antibiotics active <i>in vitro</i> taking into account the source of infection	Хорошая клиническая практика Good clinical practice	В рамках рационального использования АМП In the framework of rational antibiotic use
Инфекции с низким риском летального исхода, вызванные CRPA* Infections with low risk of death caused by CRPA*			
Панрезистентные CR-GNB, устойчивые также к полимиксинам Panresistant CR-GNB with resistance against polymyxins	Лечение проводят на основе МПК антибиотиками, к которым имеется наименьшая устойчивость микроорганизмов по данным их МПК Treatment is performed based on MIC with antibiotics with the lowest resistance based on their MIC	Хорошая клиническая практика Good clinical practice	—

*Инфекции с низким риском летального исхода — инфекции (включая инфекции кровотока), возникающие из таких источников, как инфекции мочевыводящих путей или инфекции желчевыводящих путей после достижения контроля над очагом инфекции (все другие инфекции относятся к инфекциям высокого риска летального исхода) [60].

Примечание. CRPA — карбапенемрезистентные штаммы *P. aeruginosa*; МβЛ — металло-β-лактамазы; CR-GNB — карбапенемрезистентные грамотрицательные бактерии; оИМП — осложненные инфекции мочевыводящих путей; ИАИ — интраабдоминальные инфекции; НП — нозокомиальная пневмония; ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония; ЕМА — Европейское агентство по лекарственным препаратам; FDA — Управление по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств США; ESCMID — Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям.

*Infections with low risk of death are infections (including blood stream infections) from such sources as urinary tract infections or bile duct infections after achieving control of the source of infection (all other infections are considered high risk of death) [60].

Note. CRPA — carbapenem-resistant *P. aeruginosa* strains; MβL — metallo-β-lactamases; CRGNB — carbapenem-resistant Gram-negative bacteria; cUTI — complicated urinary tract infections; IAI — intra-abdominal infections; HAP — hospital-acquired pneumonia; VAP — ventilator-associated pneumonia; EMA — European Medicines Agency; FDA — Food and Drug Administration; ESCMID — European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

стационары местного департамента здравоохранения, где такие исследования могут быть выполнены. Отправка на тестирование может отсрочить начало эффективной антимикробной терапии, тем не менее это предпочтительнее, чем отсутствие тестирования, так как эти данные могут служить руководством для лечения хронических и рецидивирующих инфекций. Рекомендуется всегда повторять тестирование на чувствительность к АМП для новых β -лактамов, если пациент ранее был инфицирован DTR-*P. aeruginosa* [10].

Комбинированная антибиотикотерапия не рекомендуется при инфекциях, вызванных DTR-*P. aeruginosa*, если подтверждена чувствительность к цефтолозану/тазобактаму, цефтазидиму/авибактаму, имипенему/циластатину + релебактаму или цефидероколу. Данные не указывают на то, что продолжение комбинированной терапии после того, как β -лактамный препарат продемонстрировал активность *in vitro*, дает какие-либо дополнительные преимущества в выживаемости по сравнению с монотерапией новым β -лактамным антибиотиком. Продолжение использования 2-го препарата в данном случае увеличивает вероятность побочных эффектов, связанных с антибиотиками [61]. Также не получено клинических данных, указывающих на то, что комбинированная терапия предотвращает возникновение резистентности [10].

Высокие показатели MDR- и DTR-*P. aeruginosa*, развитие перекрестной резистентности между β -лактамами и отсутствие в наличии препаратов выбора неизбежно увеличивают использование полимиксинов и аминогликозидов. К сожалению, эти антибиотики характеризуются субоптимальной фармакокинетикой, узким терапевтическим индексом и высокими показателями нефротоксичности [62, 63], а также нейротоксичностью у полимиксинов [64–66].

Полимиксины и аминогликозиды продемонстрировали меньшую эффективность и рекомендуются к применению только при невозможности назначить препараты выбора. Сравнение результатов лечения цефтолозаном/тазобактамом продемонстрировало более высокие показатели клинического излечения (81 %), чем при применении схем на основе полимиксинов (колистин/полимиксин В) (66 %, $p = 0,05$) и аминогликозидов (тобрамицин или амикацин) (55 %, $p = 0,002$). Различия в показателях клинического излечения между группами, получающими полимиксин и аминогликозиды, не были очевидны ($p = 0,30$). Комбинированная терапия чаще использовалась у пациен-

тов, получавших полимиксин/аминогликозиды, чем у тех, кто получал цефтолозан/тазобактам (72 % против 15 %, $p < 0,001$). Цефтолозан/тазобактам был связан с более низкими показателями острой почечной недостаточности, чем терапия на основе полимиксинов (6 % против 43 %, $p = 0,0001$) и аминогликозидов (6 % против 23 %, $p = 0,007$). В 7 случаях в группе полимиксина/аминогликозида пациентам потребовалось проведение заместительной почечной терапии. Частота острой почечной недостаточности была выше в группе полимиксинов, чем в группе аминогликозидов (43 % против 23 %, $p = 0,0549$) [67].

Оптимальное лечение инфекций, вызванных продуцирующими МБЛ *P. aeruginosa*, не определено вследствие ограниченного клинического опыта и небольшого числа терапевтических опций (колистин, фосфомицин, цефидерокол). В ретроспективном исследовании, оценивающем данные пациентов с НП/ВАП ($n = 114$) с выделением XDR-*P. aeruginosa*, колистин, назначаемый в монорежиме или в комбинации с антибиотиком, к которому была выявлена резистентность, был связан с более высокой смертностью, чем колистин в сочетании с другим активным антибиотиком (скорректированное отношение шансов 6,63, 95 % ДИ 1,99–22,05) [68].

Включение карбапенема в схему комбинированной терапии для лечения карбапенем-резистентных инфекций является давним предметом споров. Результаты двух рандомизированных контролируемых исследований (AIDA и OVERCOME), оценивающих эффективность монотерапии колистином по сравнению с комбинированной терапией колистин + меропенем у пациентов с тяжелыми инфекциями (НП/ВАП и инфекции кровотока), вызванными карбапенемрезистентными грамотрицательными бактериями, показали отсутствие существенных различий в 28-дневной летальности в подгруппах пациентов с инфекциями *P. aeruginosa* [69, 70]. Также были получены данные в пользу преимущества полимиксина в сочетании с другим активным антибиотиком по сравнению с полимиксином в монорежиме или в сочетании с неактивными антибиотиками (очень низкая степень доказательности).

При выборе дозы АМП рекомендуется ссылаться на рекомендации по дозированию EUCAST (https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

В табл. 4 представлены данные о дозировании АМП при терапии инфекций, вызванных MDR- и DTR-*P. aeruginosa*, у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени [71, 72].

Таблица 4. Дозирование антибиотиков при терапии инфекций, вызванных MDR- и DTR-P. aeruginosa, у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени [72]**Table 4.** Dosing of antibiotics in the treatment of MDR- and DTR-P. aeruginosa infections in adult patients with normal renal and hepatic function [72]

Антибиотик Antibiotic	Дозирование Dosing	Путь введения Route of administration	Продолжительность инфузии Duration of infusion
β-лактамы (чувствительность категории intermedium) β-lactams (intermedium sensitivity category)			
Пиперациллин + тазобактам Piperacillin + tazobactam	4,5 г 4 раза в сутки 4.5 g 4 times a day	в/в инфузия IV infusion	3 ч 3 h
Цефепим Cefepime	2 г 3 раза в сутки 2 g 3 times a day	в/в IV	4 ч 4 h
Цефтазидим Ceftazidime	2 г 3 раза в сутки 2 g 3 times a day	в/в IV	4 ч 4 h
Имипенем/циластатин Imipenem/cilastatin	1 г (по имипенему) 4 раза в сутки 1 g (per imipenem) 4 times a day	в/в инфузия IV infusion	30 мин 30 min
Меропенем Meropenem	2 г 3 раза в сутки 2 g 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	3 ч 3 h
Биапенем Biapenem	0,6 г 2 раза в сутки (в 1-е сутки перед инфузией вводят дополнительную нагрузочную дозу 0,6 г в течение 30 мин) [71] 0.6 g 2 times a day (at day 1 prior to infusion, additional loading dose of 0.6 g is infused for 30 minutes) [71]	в/в инфузия IV infusion	3 ч 3 h
Азтреонам Aztreonam	2 г 4 раза в сутки 2 g 4 times a day	в/в инфузия IV infusion	—
«Новые» β-лактамы “New” β-lactams			
Цефтазидим/авибактам Ceftazidime/avibactam	2 г цефтазидима + 0,5 г авибактама 3 раза в сутки 2 g ceftazidime + 0.5 g avibactam 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	2 ч 2 h
Цефтолозан/тазобактам (ИАИ и оИМП) Ceftolozane/tazobactam (IAI and oUTI)	1 г цефтолозана + 0,5 г тазобактама 3 раза в сутки 1 g ceftolozane + 0.5 g tazobactam 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	1 ч 1 h
Цефтолозан/тазобактам (НП/ВАП) Ceftolozane/tazobactam (HAP/VAP)	2 г цефтолозана + 1 г тазобактама 3 раза в сутки 2 g ceftolozane + 1 g tazobactam 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	1 ч 1 h
Имипенем/релебактам Imipenem/relebactam	500 мг имипенема/500 мг циластатина + 250 мг релебактама 4 раза в сутки 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam 4 times a day	в/в инфузия IV infusion	30 мин 30 min
Цефтобипрол Ceftobiprole	500 мг 3 раза в сутки 500 mg 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	2 ч 2 h
Меропенем/ваборбактам Meropenem/vaborbactam	2 г меропенема + 2 г ваборбактама 3 раза в сутки 2 g meropenem + 2 g vaborbactam 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	3 ч 3 h
Азтреонам/авибактам Aztreonam/avibactam	2 г азтреонама + 0,67 г авибактама 1 раз в сутки, затем 1,5 г азтреонама + 0,5 г авибактама 4 раза в сутки (EUCAST, v.15, 2025) 2 g aztreonam + 0.67 g avibactam once a day, then 1.5 g aztreonam + 0.5 g avibactam 4 times a day (EUCAST, v.15, 2025)	в/в инфузия IV infusion	3 ч 3 h

Антибиотик Antibiotic	Дозирование Dosing	Путь введения Route of administration	Продолжительность инфузии Duration of infusion
Фторхинолоны (чувствительность категории intermedium) Fluoroquinolones (intermedium sensitivity category)			
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	750 мг 2 раза в сутки 750 mg 2 times a day	Per os	—
	400 мг 3 раза в сутки 400 mg 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	1 ч 1 h
Левифлоксацин Levofloxacin	500 мг 2 раза в сутки 500 mg 2 times a day	Per os	—
		в/в инфузия IV infusion	1 ч 1 h
Аминогликозиды Aminoglycosides			
Амикацин Amikacin	20—30 мг/кг* 1 раз в сутки 20—30 mg/kg* once a day	в/в инфузия IV infusion	30 мин 30 min
Гентамицин Gentamicin	6—7 мг/кг 1 раз в сутки 6—7 mg/kg once a day	в/в инфузия IV infusion	1 ч 1 h
Полимиксины Polymyxins			
Колистиметат натрия Sodium colistimethate	Нагрузочная доза 9 млн ЕД, затем 4,5 млн ЕД 2 раза в сутки Loading dose 9 million IU, then 4.5 million IU 2 times a day	в/в инфузия IV infusion	1 ч 1 h
Полимиксин В Polymyxin B	2—2,5 мг/кг/сут в 2 введения 2—2.5 mg/kg/day in 2 infusions	в/в инфузия IV infusion	60—80 капель/мин 60—80 drops/min
Фосфомицин внутривенный Intravenous fosfomycin			
Фосфомицин Fosfomycin	16 г/сут в 3—4 введения 16 g/day in 3—4 infusions	в/в инфузия IV infusion	1—3 ч 1 —3 h

*Дозы 20–30 мг/кг — off-label, максимальные дозы для взрослых — 15 мг/кг/сут, но не более 1,5 г/сут (https://www.vidal.ru/drugs/amikacin__21717).

Примечание. MDR — множественная устойчивость к антибиотикам (multidrug resistant); DTR — трудно поддающиеся лечению в связи с резистентностью (difficult-to-treat resistance); в/в — внутривенно/внутривенный; оИМП — осложненные инфекции мочевыводящих путей; ИАИ — интраабдоминальные инфекции; НП — нозокомиальная пневмония; ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония.

*Doses 20–30 mg/kg are off-label, maximal doses for adults are 15 mg/kg/day, but no more than 1.5 g/day (https://www.vidal.ru/drugs/amikacin__21717).

Note. MDR — multidrug resistant; DTR — difficult-to-treat resistance; IV — intravenous/intravenously; cUTI — complicated urinary tract infections; IAI — intra-abdominal infections; HAP — hospital-acquired pneumonia; VAP — ventilator-associated pneumonia.

Заключение

Лечение инфекций, вызванных MDR- и DTR-*P. aeruginosa*, представляет собой сложную задачу. Антисинегнойные препараты имеют различия в способности преодоления отдельных механизмов устойчивости *P. aeruginosa*, которые необходимо учитывать, назначая терапию при разных клинических ситуациях. Осложняют выбор терапии ограничения в доступности ряда новых β-лактамов вследствие отсутствия регистрации в России

(цефидерокол), логистики движения антибиотика от производителя к потребителю как на глобальном уровне, так и на уровне стационара при необходимости экстренной закупки/доставки АМП и, конечно, экономическая составляющая, так как все препараты резерва имеют крайне высокую стоимость. Представленные подходы применимы как для взрослых, так и для детей; предлагаемые дозировки антибиотиков указаны только для взрослых с нормальной функцией почек и печени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399(10325):629–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
2. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;4:308–19. Chebotar I.V., Bocharova Yu.A., Mayanskiy N.A. Mechanisms of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics and their regulation. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2017;4:308–19. (In Russ.).
3. Скленова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А. и др. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомальных патогенов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(3):164–71. Skleenova E.Yu., Azizov I.S., Shek E.A. et al. *Pseudomonas aeruginosa* in the Russian Federation: the history of one of the most successful nosocomial pathogens. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2018;20(3):164–71. (In Russ.).
4. Бутранова О.И., Зырянов С.К., Горбачева А.А., Пуцман Г.А. Анализ структуры и показателей антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у пациентов в отделениях интенсивной терапии многопрофильного стационара. Качественная клиническая практика 2023(4):4–14. DOI: 10.37489/2588-0519-2023-4-4-14 Butranova O.I., Zyryanov S.K., Gorbacheva A.A., Putzman G.A. Analysis of the structure and indicators of antibiotic resistance of infectious agents in patients in intensive care units of a multidisciplinary hospital. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = Qualitative Clinical Practice 2023(4):4–14. (In Russ.). DOI: 10.37489/2588-0519-2023-4-4-14
5. Safaei H.G., Moghim S., Isfahani B.N. et al. Distribution of the strains of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from burn patients. *Adv Biomed Res* 2017;6:74. DOI: 10.4103/abr.abr_239_16
6. Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях. Методические рекомендации МР 3.1.0346–24. Утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 26.04.2024. Organization and conduct of microbiological monitoring in medical organizations. Methodological recommendations MR 3.1.0346–24. Approved by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare on 26.04.2024. (In Russ.).
7. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В. и др. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021;23(2):198–204. DOI: 10.36488/cmac.2021.2.198–204 Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V. et al. AMRmap is an antibiotic resistance monitoring system in Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2021;23(2):198–204. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2021.2.198–204
8. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019;21(2):181–6. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.181–186 Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Practical application of AMRmap: elements of the “from general to particular” approach using *Klebsiella pneumoniae* as an example. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2019;21(2):181–6. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2019.2.181–186
9. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available at: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Date of access: 17.03.2019.
10. Tamma P.D., Heil E.L., Justo J.A. et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Version 4.0. *Clin Infect Dis* 2024;ciae403. Online ahead of print. DOI: 10.1093/cid/ciae403
11. Kadri S.S., Adjemian J., Lai Y.L. et al. Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clin Infect Dis* 2018;67(12):1803–14. DOI: 10.1093/cid/ciy378
12. Stover C.K., Pham X.Q., Erwin A.L. et al. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO₁, an opportunistic pathogen. *Nature* 2000;406(6799):959–64. DOI: 10.1038/35023079. PMID: 10984043
13. Wu W., Huang J., Xu Z. Antibiotic influx and efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: regulation and therapeutic implications. *Microb Biotechnol* 2024;17(5):e14487. DOI: 10.1111/1751-7915.14487
14. Skoglund E., Abodakpi H., Rios R. et al. *In vivo* resistance to ceftolozane/tazobactam in *Pseudomonas aeruginosa* arising by AmpC- and non-AmpC-mediated pathways. *Case Rep Infect Dis* 2018;2018:9095203. DOI: 10.1155/2018/9095203
15. Ruedas-López A., Alonso-García I., Lasarte-Monterrubio C. et al. Selection of AmpC β -lactamase variants and metallo- β -lactamases leading to ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam resistance during treatment of MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66(2):e0206721. DOI: 10.1128/AAC.02067-21
16. Khan A.U., Maryam L., Zarrilli R. Structure, genetics and worldwide spread of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health. *BMC Microbiol* 2017;17(1):101–12. DOI: 10.1186/s12866-017-1012-8
17. Falcone M., Tiseo G., Antonelli A. et al. Clinical features and outcomes of bloodstream infections caused by New Delhi metallo- β -lactamase-producing *Enterobacterales* during a regional outbreak. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(2):ofaa011. DOI: 10.1093/ofid/ofaa011
18. Ramsey C., MacGowan A.P. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(10):2704–12. DOI: 10.1093/jac/dkw231
19. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю. и др., исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;19(1):37–41. Edelstein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu. et al. and “MARATHON” study group. Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON” 2013–2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2017;19(1):37–41. (In Russ.).
20. Bush K., Bradford P.A. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(5):295–306. DOI: 10.1038/s41579-019-0159-8
21. Mauri C., Maraolo A.E., Di Bella S. et al. The revival of aztreonam in combination with avibactam against metallo- β -lactamase-producing gram-negatives: a systematic review of *in vitro* studies and clinical cases. *Antibiotics (Basel)* 2021;10(8):1012. DOI: 10.3390/antibiotics10081012
22. Karlowsky J.A., Kazmierczak K.M., de Jonge B.L.M. et al. *In vitro* activity of aztreonam-avibactam against *Enterobacteriaceae*

- and *Pseudomonas aeruginosa* isolated by clinical laboratories in 40 countries from 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(9):e00472–17. DOI: 10.1128/AAC.00472-17.
23. Livermore D.M., Warner M., Mushtaq S. Activity of MK-7655 combined with imipenem against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(10):2286–90. DOI: 10.1093/jac/dkt178
 24. Heo Y.A. Imipenem/cilastatin/relebactam: a review in gram-negative bacterial infections. *Drugs* 2021;81(3):377–88. DOI: 10.1007/s40265-021-01471-8
 25. Hujer A.M., Bethel C.R., Taracila M.A. et al. Imipenem/relebactam resistance in clinical isolates of extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: inhibitor-resistant β -lactamases and their increasing importance. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66(5):e0179021. DOI: 10.1128/aac.01790-21
 26. Lee S.Y., Gill C.M., Nicolau D.P.; ERACE-PA Global Study Group. Activity of novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations against serine carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2023;78(12):2795–800. DOI: 10.1093/jac/dkad225
 27. Motsch J., Murta de Oliveira C., Stus V. et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1799–808. DOI: 10.1093/cid/ciz530
 28. Titov I., Wunderink R.G., Roquilly A. et al. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam *versus* piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI₂ Study). *Clin Infect Dis* 2021;73(11):e4539–e48. DOI: 10.1093/cid/ciaa803
 29. Roberts J.A., Nicolau D.P., Martin-Loeches I. et al. Imipenem/cilastatin/relebactam efficacy, safety and probability of target attainment in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia among patients with baseline renal impairment, normal renal function, and augmented renal clearance. *JAC Antimicrob Resist* 2023;5(2):dlad011. DOI: 10.1093/jacamr/dlad011
 30. Shields R.K., Stellfox M.E., Kline E.G. et al. Evolution of imipenem-relebactam resistance following treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Clin Infect Dis* 2022;75(4):710–4. DOI: 10.1093/cid/ciac097
 31. Petty L.A., Henig O., Patel T.S. et al. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Infect Drug Resist* 2018;11:1461–72. DOI: 10.2147/IDR.S150447
 32. Shoulders B.R., Casapao A.M., Venugopalan V. An update on existing and emerging data for meropenem-vaborbactam. *Clin Ther* 2020;42(4):692–702. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.01.023
 33. López Montesinos I., Montero M., Sorlí L., Horcajada J.P. Ceftolozane-tazobactam: when, how and why using it? *Rev Esp Quimioter* 2021;34 Suppl 1(Suppl1):35–7. DOI: 10.37201/req/s01.10.2021
 34. McCreary E.K., Heil E.L., Tamma P.D. New perspectives on antimicrobial agents: ceftiderocol. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65(8):e0217120. DOI: 10.1128/aac.02171-20
 35. Ito A., Sato T., Ota M. et al. *In vitro* antibacterial properties of ceftiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;62(1):e01454–17. DOI: 10.1128/AAC.01454-17
 36. Ito A., Nishikawa T., Matsumoto S. et al. Siderophore cephalosporin ceftiderocol utilizes ferric iron transporter systems for antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(12):7396–401. DOI: 10.1128/AAC.01405-16
 37. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2019;69(Suppl 7):S565–75. DOI: 10.1093/cid/ciz830
 38. Kayama S., Kawakami S., Kondo K. et al. *In vitro* activity of ceftiderocol against carbapenemase-producing and meropenem-nonsusceptible Gram-negative bacteria collected in the Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance. *J Glob Antimicrob Resist* 2024;38:12–20. DOI: 10.1016/j.jgar.2024.05.009
 39. Kang D., Kirienko N.V. Interdependence between iron acquisition and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Microbiol* 2018;56(7):449–57. DOI: 10.1007/s12275-018-8114-3
 40. Pybus C.A., Felder-Scott C., Obuekwe V., Greenberg D.E. Ceftiderocol retains antibiofilm activity in multidrug-resistant gram-negative pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65(2):e01194–20. DOI: 10.1128/AAC.01194-20
 41. Gomis-Font M.A., Sastre-Femenia M.A., Taltavull B. et al. *In vitro* dynamics and mechanisms of ceftiderocol resistance development in wild-type, mutator and XDR *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2023;78(7):1785–94. DOI: 10.1093/jac/dkad172
 42. Del Pozo J.L., Patel R. Ceftobiprole medocartil: a new generation beta-lactam. *Drugs Today (Barc)* 2008;44(11):801–25. DOI: 10.1358/dot.2008.44.11.1264007
 43. El Solh A. Ceftobiprole: a new broad spectrum cephalosporin. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(10):1675–86. DOI: 10.1517/14656560903048967
 44. Abbanat D., Shang W., Amsler K. et al. Evaluation of the *in vitro* activities of ceftobiprole and comparators in staphylococcal colony or microtitre plate biofilm assays. *Int J Antimicrob Agents* DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.013
 45. Рачина С.А., Федина Л.В., Стафеев А.Н. и др. Цефтобипрол медокарил: клинико-фармакологическая характеристика и возможности клинического применения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2024;26(3):302–10. DOI: 10.36488/cmasc.2024.3.302-31046
 46. Rachina S.A., Fedina L.V., Stafeev A.N. et al. Ceftobiprol medokartil: clinical and pharmacological characteristics and clinical application possibilities. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2024;26(3):302–10. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2024.3.302-310
 47. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> Дата доступа: 10.06.2024. State register of medicinal products. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Date of accessed: 10.06.2024. (In Russ.).
 48. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024. Доступно по: <https://spulmo.ru/upload/KR-vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslyh-2024.pdf> Community-acquired pneumonia in adults. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2024. Available at: <https://spulmo.ru/upload/KR-vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslyh-2024.pdf> (In Russ.).
 49. Kresken M., Körber-Irrgang B., Löffler J. et al. *In vitro* activities of ceftobiprole combined with amikacin or levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*: evidence of a synergistic effect using time-kill methodology. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(1):70–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.028
 50. Козлов Р.С., Азизов И.С., Дехнич А.В. и др. *In vitro* чувствительность к биапенему и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка *Enterobacteriales*, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(3):280–91. DOI: 10.36488/cmasc.2021.3.280-29150
 51. Kozlov R.S., Azizov I.S., Dehnic A.V. et al. *In vitro* sensitivity to biapenem and other carbapenems of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. and representatives of the order *Enterobacteriales* isolated from hospitalized patients in various regions of Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2021;23(3):280–91. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2021.3.280-291

50. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Казанова А.М. Фармакокинетика биапенема у пациентов в критических состояниях. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2023;25(3):260–5. DOI: 10.36488/смас.2023.3.260-265
Zyryanov S.K., Butranova O.I., Kazanova A.M. Pharmacokinetics of Biapenem in Patients in Critical Conditions. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2023;25(3):260–5. (In Russ.). DOI: 10.36488/смас.2023.3.260-265
51. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко и др. М.: Перо, 2018. 156 с. Доступно по: <http://antimicrob.net/wp-content/uploads/skat.pdf>
The SCAT program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care: Russian clinical guidelines. Ed. by S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko et al. Moscow: Pero, 2018. 156 p. (In Russ.). Available by: <http://antimicrob.net/wp-content/uploads/skat.pdf>
52. Khalili Y., Yekani M., Goli H.R., Memar M.Y. Characterization of carbapenem-resistant but cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*. Acta Microbiol Immunol Hung 2019;66(4):529–40. DOI: 10.1556/030.66.2019.036
53. Campana E.H., Xavier D.E., Petrolini F.V. et al. Carbapenem-resistant and cephalosporin-susceptible: a worrisome phenotype among *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Brazil. Braz J Infect Dis 2017;21(1):57–62. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.10.008
54. Zeng Z.R., Wang W.P., Huang M. et al. Mechanisms of carbapenem resistance in cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in China. Diagn Microbiol Infect Dis 2014;78(3):268–70. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.014
55. López Montesinos I., Gómez-Zorrilla S., Palacios-Baena Z.R. et al. Aminoglycoside or polymyxin monotherapy for treating complicated urinary tract infections caused by extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a propensity score-adjusted and matched cohort study. Infect Dis Ther 2022;11(1):335–50. DOI: 10.1007/s40121-021-00570-z
56. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Tables of breakpoints for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0, 2025. Available at: <https://www.eucast.org>
57. Sorli L., Luque S., Li J. et al. Colistin for the treatment of urinary tract infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: dose is critical. J Infect 2019;79(3):253–61. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.06.011
58. Ito R., Mustapha M.M., Tomich A.D. et al. Widespread fosfomycin resistance in gram-negative bacteria attributable to the chromosomal *fosA* gene. mBio 2017;8(4):e00749–17. DOI: 10.1128/mBio.00749-17
59. Paul M., Carrara E., Retamar P. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect 2022;28(4):521–47. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.025
60. EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 15.0, valid from 2025-01-01. Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_15.0_Breakpoint_Tables.pdf
61. Gutiérrez-Gutiérrez B., Salamanca E., de Cueto M. et al.; Investigators from the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Group. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Mayo Clin Proc 2016;91(10):1362–71. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.06.024
62. Tamma P.D., Cosgrove S.E., Maragakis L.L. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2012;25(3):450–70. DOI: 10.1128/CMR.05041-11
63. Oliota A.F., Penteado S.T., Tonin F.S. et al. Nephrotoxicity prevalence in patients treated with polymyxins: a systematic review with meta-analysis of observational studies. Diagn Microbiol Infect Dis 2019;94(1):41–9. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.008
64. Vidal L., Gaftier-Gvili A., Borok S. et al. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 2007;60(2):247–57. DOI: 10.1093/jac/dkm193
65. Сытов А.В., Епифанова Н.Ю., Юхина А.И., Гришенькин И.Ю. Нейротоксичность полимиксина В как проявление серьезной нежелательной реакции с угрозой для жизни: клинический случай. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;(1):59–64 DOI: 10.17650/3034-2473- 2024-1-1-59-64
Syrov A.V., Epifanova N.Yu., Yukhina A.I., Grishenkin I.Yu. Polymyxin B neurotoxicity as manifestation of a serious life-threatening adverse reaction: clinical case. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(1): 59–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/3034-2473- 2024-1-1-59-64
66. Falagas M.E., Kasiakou S.K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. Crit Care 2006;10(1):R27. DOI: 10.1186/cc3995
67. Soroudi S., Mousavi G., Jafari F., Elyasi S. Prevention of colistin-induced neurotoxicity: a narrative review of preclinical data. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2023;397(6):3709–27. DOI: 10.1007/s00210-023-02884-w
68. Pogue J.M., Kaye K.S., Vevé M.P. et al. Ceftolozane/tazobactam vs polymyxin или aminoglycoside-based regimens for the treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2020;71(2):304–10. DOI: 10.1093/cid/ciz816
69. Rigatto M.H., Vieira F.J., Antochévis L.C. et al. Polymyxin B in combination with antimicrobials lacking in vitro activity versus polymyxin B in monotherapy in critically ill patients with acinetobacter baumannii or *Pseudomonas aeruginosa* infections. Antimicrob Agents Chemother 2015;59(10):6575–80. DOI: 10.1128/AAC.00494-15
70. Kaye K.S., Marchaim D., Thamlikitkul V. et al. Results from the OVERCOME Trial: colistin monotherapy versus combination therapy for the treatment of pneumonia or bloodstream infection due to extensively drug resistant Gram-negative bacilli. 31st European congress of clinical microbiology & infectious diseases. European Society of Infectious Disease, Basel, 2021.
71. Paul M., Daikos G.L., Durante-Mangoni E. et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2018;18(4):391–400. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9
72. Белобородов В.Б., Голошапов О.В., Гусаров В.Г. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (обновление 2024 года). Вестник анестезиологии и реаниматологии 2025;22(2):149–89. DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189
Beloborodov V.B., Goloshchapov O.V., Gusarov V.G. et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms (updated 2024). Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Registration 2025;22(2):149–89. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189

ORCID автора / ORCID of author

Н.Ю. Епифанова / N.Yu. Epifanova: <https://orcid.org/0000-0001-8198-7131>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.05.2025. Принята к публикации: 18.06.2025. Опубликована онлайн: 01.07.2025.
Article submitted: 08.05.2025. Accepted for publication: 18.06.2025. Published online: 01.07.2025.