

К оценке роли новых антибиотиков в алгоритмах фармакотерапии осложненных интраабдоминальных инфекций (обзор литературы)

Эдуард Анатольевич Ортенберг¹✉, Динара Фаруховна Хабибрахманова²

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

² Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

Аннотация. Цель. Проанализировать актуальные проблемы в использовании новых антибиотиков при осложненных абдоминальных инфекциях. **Материал и методы.** Проанализированы наиболее масштабные (как правило) публикации, преимущественно 2019–2023 гг., посвященные рассматриваемой проблеме. Поиск проводился по ключевым словам в информационной базе Pubmed ([ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)). **Выводы.** Современные защищенные цефалоспорины и карбапенемы, а также эравацилин представляются ценными инструментами в лечении хирургической интраабдоминальной инфекции, вызванной, в частности, резистентной микрофлорой, особенно – с учетом локальных данных. Ценность тигециклина при данной нозологии представляется менее очевидной.

Ключевые слова: интраабдоминальные инфекции, микробная резистентность, новые антибиотики

On the assessment of the role of new antibiotics in pharmacotherapy algorithms for complicated intra-abdominal infections (literature review)

Eduard A. Ortenberg¹✉, Dinara F. Khabibrakhmanova²

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

Abstract. The goal: To analyze the topical problems in the use of the newest antibiotics in abdominal surgical interventions and approaches to their solution. **Material and methods:** The large-scale (as a rule) publications mostly of 2019–2023 on the issue were analyzed. The searching had been executed according to keywords in Pubmed ([ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)). **Findings:** Modern protected cephalosporins and carbapenems, as well as eravacycline, appear to be valuable tools in the treatment of surgical intra-abdominal infection, caused in particular by resistant microflora, especially when taking into account local data. The value of tigecycline in this nosology seems less obvious.

Keywords: Intra-abdominal infections, antimicrobial resistance, new antibiotics

Рациональное использование антибиотиков в абдоминальной хирургии, наряду со своевременным диагнозом, эффективным хирургическим вмешательством и адекватной стабилизацией функционального состояния важнейших органов и систем, является ключевым фактором успешного лечения таких пациентов, что отражено в ряде международных и национальных клинических рекомендаций последнего десятилетия [1, 2, 3, 4], часть из которых создана на базе консенсуса нескольких хирургических ассоциаций.

При этом классическим алгоритмом назначения антибиотиков пациентам указанного профиля (как и в случаях тяжело протекающих инфекций других локализаций) является стартовая эмпирическая терапия с последующей коррекцией по результатам клинического ответа и полученных в дальнейшем

микробиологических данных, а основным «вызовом» в этой ситуации представляется наличие у пациента причинно-значимой микрофлоры, резистентной к традиционным антибиотикам [5], такой как *Enterobacterales* – продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), в частности, карбапенемаз, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб), энтерококки, некоторые представители анаэробной микрофлоры [4], хотя первоочередное внимание в абдоминальной хирургии уделяется все-таки грамотрицательной аэробной микрофлоре [1].

Антибиотиками выбора при осложненных интраабдоминальных инфекциях (оИАИ), определяемых как «инфекции за счет нарушения целостности пищеварительного тракта, распространяющиеся на перитонеальную полость и сопровождающиеся формированием

абсцессов или перитонитом» [6], во многом остается группа бета-лактамов: пенициллины (ПЕН), цефалоспорины (ЦС), карбапенемы (КП), в несколько меньшей степени – монобактамы (МБ). Эта группа бета-лактамов наименее токсичная и высокоэффективная, «ахиллесовой пятой» которой, однако, как уже сказано, является нарастающая частота выявления причинно-значимых микроорганизмов, способных вырабатывать различные бета-лактамазы – основной механизм резистентности у грамотригативных бактерий, что ведет к селекции поли- и панрезистентных штаммов.

Традиционно (Ambler) эти ферменты классифицируются на четыре молекулярных класса: группа А (например, карбапенемазы, иницирующие резистентность к ЦС, КП и частично – МБ, а также БЛРС – источник резистентности к ЦС); группа В (металло-бета-лактамазы, например, NDM, VIM, IMP) ведущая к резистентности ко всем карбапенемам (но не к монобактамам); группа С (например, AmpC, обычно хромосомного, реже – плазмидного происхождения), ведущая к резистентности к ЦС; группа D (например, варианты OXA), сообщающая резистентность в основном к КП [7]. Позднее была предложена схема (Bush – Jacoby – Medeiros), основанная на «функциональных» параметрах бета-лактамаз: группа 1 (класс С) – цефалоспорины, группа 2 (классы А и D) – БЛРС и сериновые карбапенемазы, группа 3 (класс В) – металло-бета-лактамазы [8].

«Защищенные» от разрушающего действия бета-лактамаз ПЕН и ЦС (например, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам – П/Т, цефоперазон/сульбактам) используются в течение десятилетий, в том числе и при оИАИ, однако в последнее время пристальное внимание уделяется роли относительно новых сочетаний такого рода [9, 10] (что расширяет возможности контроля абдоминальной инфекционной патологии), одобренных FDA [11, 12] и включенных в актуальные клинические рекомендации [3, 13].

В частности, активно изучается комбинация цефтазида (полусинтетический ЦС третьей генерации с антисинегнойной активностью) с авибактамом (А) – новым небета-лактамым («несуицидным») ингибитором бета-лактамаз (цефтазидим/авибактам – ЦЗ/А). Анализ объединенных данных 5 исследований III фазы (клиническая программа изучения ЦЗ/А), включавших 2512 пациента, разделенных на основную и контрольную группы, продемонстрировал высокую эффективность препарата при оИАИ, вызванных *Enterobacterales* и *P.aeruginosa*, причем их полирезистентные штаммы составляли соответственно 47 и 35 %. Три исследования, включенные в этот анализ, (RECLAIM 1-3) включали пациентов только с оИАИ, а четвертое – REPRIZE – частично. Пациенты контрольной группы получали КП, в группе ЦЗ/А больные получали также метронидазол. Конечными

точками служили уровень бактериальной эрадикации и клиническое выздоровление. При этом в опыте и контроле получены примерно равные высокие результаты, в частности, частота клинического выздоровления на фоне наличия полирезистентной микрофлоры, соответственно 82,2 и 87,9 % ($P > 0,05$), что, по мнению авторов, делает ЦЗ/А приемлемой терапевтической альтернативой КП в описанной клинической ситуации [14].

Аналогично высокая протективная эффективность ЦЗ/А в отношении мультирезистентных грамотригативных возбудителей (карбапенем-резистентные энтеробактерии (CRE) и *Pseudomonas spp.*, соответственно у 58 и 31% участников) в дальнейшем подтверждена в многоцентровом ретроспективном когортном исследовании (США, 203 пациента, у 18,3 % из которых диагностированы оИАИ, комбинированная конечная точка – 30-дневная летальность от всех причин, отсутствие за этот же период бактериологического ответа, выздоровления либо улучшения симптоматики): OR = 0.409; 95% CI = 0.180–0.930 [15].

Потенциал ЦЗ/А в отношении полирезистентных штаммов *P.aeruginosa*, в том числе и при оИАИ, с клинических и микробиологических позиций, как минимум, не уступающий другим бета-лактамам с антисинегнойной активностью, амикацину и фторхинолонам, отмечен и в последующих публикациях [16]. Одновременно, однако, регистрируется рост резистентных к ЦЗ/А штаммов, в первую очередь, за счет генетических мутаций карбапенемаз, продуцируемых клебсиеллами (blaKPC мутации), а также активного эффлюкса, что, естественно, может снизить общую эффективность препарата [17].

Применение ЦЗ/А при выявлении CRE, NDM и OXA-48 и *Enterobacterales* – продуцентов БЛРС (в рамках «КП-сберегающей» терапии) при оИАИ у пациентов в критическом состоянии предлагается рассматривать как алгоритм, имеющий достаточно серьезную доказательную базу [18, 19].

Не менее высоко оценивается и антимикробный потенциал комбинации цефтолазана (ЦС 5 поколения) с тазобактамом (Т) (цефтолазан/тазобактам – ЦТ/Т), также одобренной как FDA, так и ЕМА, в частности, для лечения оИАИ. Отмечается высокая активность препарата в отношении грамотригативной микрофлоры, включая поли- и панрезистентные (в том числе – к КП) штаммы *Enterobacterales* – продуцентов БЛРС, а также *P.aeruginosa*, однако, наряду с этим, ограниченная – против *Acinetobacter spp.*, *C.difficile* и грампозитивных штаммов [20].

В основополагающем масштабном многоцентровом РКИ ASPECT-cIAI (ЦТ/Т + метронидазол vs меропенем (М) в течение 14 дней у госпитализированных пациентов с оИАИ (соответственно 487 и 506 участников) была продемонстрирована в целом

равная эффективность обоих подходов с одинаковой частотой неудач в лечении (8,2 %). Вместе с тем, у пациентов с резистентной микрофлорой (продуценты БЛРС либо бета-лактамаз класса СТХ) ЦЛ/Т в сочетании с метронидазолом проявил существенно более высокую активность [21]. Заключение о высокой эффективности ЦЛ/Т при оИАИ поддержано как данными опубликованного несколько позднее масштабного обзора [22], так и последующими работами иного дизайна.

Так, в открытом несравнительном многоцентровом исследовании 100 японских пациентов с оИАИ (внутривенная инфузия ЦЛ/Т – 1,5 г каждые 8 часов на протяжении 4–14 дней в сочетании с метронидазолом) клинический ответ к 28-му дню составил в среднем 92 %, при холецистите – 92,3 %, абсцессах печени – 100 %, интраабдоминальных абсцессах – 93,5 %, перитоните – 90,2 %. Уровень эрадикации также был выше 90 %. В 10 % случаев использования незначительно возростала активность трансаминаз, серьезных НР не зарегистрировано [23].

В многоцентровом РКИ III фазы (Китай, 268 участников с оИАИ, рандомизированных в соотношении 1:1 на группу, получавшую ЦЛ/Т – 1,5 г с метронидазолом и группу, получавшую М – 1 г по схеме и формату контроля, описанным выше) в качестве основных патогенов выявлены Enterobacterales (124 изолята): *E.coli* и *K.pneumoniae*. Подавляющее большинство штаммов исходно было чувствительным к обоим антибиотикам. Выздоровление зафиксировано соответственно в 95,2 и 93,1 % случаев. Авторы делают вывод о равной эффективности (noninferiority) ЦЛ/Т в сравнении с М и о его возможности служить альтернативой КП при оИАИ [24].

В систематическом обзоре [25], включившем 83 исследования различного дизайна – «реальная клиническая практика» (всего 3701 пациент обычно с тяжелым течением основного заболевания и множественной сопутствующей патологией, 10,1 % которых – с диагнозом оИАИ, основной возбудитель – *P.aeruginosa*), ЦЛ/Т, который больные получали от 7 до 56 дней также оценен позитивно: уровень летальности в большинстве исследований был ниже 20 %, в исследованиях сравнительного дизайна эффективность препарата не уступала либо превосходила таковую при режимах, основанных на использовании аминогликозидов или полимиксина. Более того, существует мнение, что ЦЛ/Т – наиболее активный из существующих препаратов в отношении *P.aeruginosa* [26].

Успешное использование ЦЛ/Т у взрослого контингента, очевидно, явилось стимулом для начала изучения его и в педиатрической практике. В частности, в РКИ II фазы исследовали безопасность и переносимость препарата (в стандартной комбинации с метронидазолом) в сравнении с М у больных моложе 18 лет

на сравнительно небольшом контингенте. Основным патогеном была *E.coli*, основной нозологией – осложненный аппендицит. Уровень клинического излечения составил соответственно 80 и 95,2 %, серьезных НР, требовавших прекращения терапии, не зафиксировано [27]. Авторы делают заключение об эффективности и безопасности ЦЛ/Т для детей, что, по-видимому, должно уточняться в дальнейших исследованиях.

Серьезное внимание начало позднее уделяться и сочетаниям, где ингибиторы бета-лактамаз (наиболее часто – релобактам (Р) либо ваборбактам (В) защищают КП, чья общепринятая роль в качестве «жизнеспасающих» антибиотиков поколеблена распространением штаммов (в том числе и при оИАИ), продуцирующих карбапенемазы различных классов (см. выше).

Р по структуре сходен с авибактамом, а В представляет собой борсодержащую оригинальную структуру. Оба ингибитора активны в отношении класса штаммов – продуцентов бета-лактамаз класса А, включая БЛРС и карбапенемазы *K.pneumoniae*, а также класса С (AmpC).

Р используется в качестве «защитника» имипенема – И (И/Р), а В – М (М/В). *In vitro* И/Р способен снизить минимально ингибирующую концентрацию (МИК) для Enterobacterales в 2–128 раз, а М/В – до 1024 раз, в сравнении, соответственно, с И и М; для *P.aeruginosa* И/Р снижает МИК в 8 раз [28]. Вместе с тем, оИАИ пока что являются утвержденным показанием для использования из двух упомянутых сочетаний только И/Р на основании, в том числе, приведенного ниже ряда данных.

В частности, одно из первых многоцентровых исследований (II фаза, 347 пациентов с оИАИ, в основном – осложненный аппендицит либо холецистит, 13 % с исходно резистентной к И флорой), где совместно с И изучались 2 дозы Р (250 и 125 мг) продемонстрировало равную эффективность использованных комбинаций (75 %) по итоговым бактериологическим и клиническим показателям [29].

В масштабном европейском предрегистрационном исследовании SMART Surveillance Europe 2015–2017 (22 страны) резистентные штаммы Enterobacterales (исключая *Proteus spp.*) и *P.aeruginosa*, полученные от пациентов с ИАИ (соответственно более 10465 и 1245 изолятов), включая И-резистентные, КРС-позитивные, полирезистентные, в 2/3 случаев были чувствительны к И/Р, при этом резистентность к И/Р была связана с наличием металло-β-лактамаз и/или карбапенемаз ОХА-48. Отмечено, что показатели резистентности к И/Р для разных стран существенно различаются, что, по мнению авторов, отражает необходимость систематического контроля локальных данных [30].

В исследовании (правда, небольшого объема) RESTORE-IMI 1 (пациенты с тяжелыми инфекциями

различных локализаций, включая оИАИ, вызванными имипенемрезистентной микрофлорой, конечные точки – благоприятный клинический ответ и итоговая летальность), И/Р сравнили с комбинацией И и колистина при введении от 5 до 21 дня. Благоприятный клинический ответ к 28-му дню наблюдения получен соответственно в 71,4 и 40 % случаев [31].

Аналогичные данные (позитивный результат у 85,7 % пациентов с оИАИ, включая вторичный сепсис, лечившихся И/Р – 1,5 г через 6 часов в течение 5–14 дней) получены в Японии в несравнительном исследовании III фазы. НР включали в основном тошноту и рвоту, серьезных НР, связанных с применением препарата, не зарегистрировано [32].

В США и Европейском союзе И/Р одобрен, в частности, при оИАИ у взрослых при отсутствии альтернативных возможностей антибиотикотерапии, отмечена его эффективность в случаях нечувствительности к И и хорошая переносимость, в том числе – у пациентов высокого риска и в критическом состоянии [33].

В недавно опубликованном обзоре [34] подчеркивается, что И/Р, наряду с упомянутыми выше новыми защищенными ЦС, высокоэффективен в отношении устойчивых штаммов как *Enterobacterales*, так и *P.aeruginosa*. Этот вывод представляется особенно существенным в свете данных метаанализа [35], основанного на результатах 10 РКИ (1983–2013 гг., 2377 пациентов), где авторы не выявили преимуществ в эффективности собственно КП перед антибиотиками других групп при оИАИ (хотя число НР в группе КП было достоверно ниже).

Что касается комбинации М/В, то пока что утвержденное показание к ее использованию – осложненные инфекции мочевых путей (одно из базовых исследований – Tango-I, где М/В сравнивали с П/Т) [36].

Вместе с тем, в многоцентровое РКИ Tango-II, где эффективность и безопасность М/В у больных с CRE микрофлорой сравнивалась с «наилучшим» альтернативным лечением: КП, полимиксины, аминогликозиды, тигециклин (ТГЦ) – была включена небольшая группа пациентов с оИАИ и, согласно выбранным критериям (излечение, летальность), у них получен 100%-й позитивный результат [37], что позволяет думать о расширении показаний к применению М/В, разумеется, после соответствующих исследований.

Многочисленные показания к применению единственного представителя группы МБ азтреонама включают также и оИАИ, а его модификация, защищенная А, эффективна в отношении широкого круга полирезистентных возбудителей, упомянутых ранее [38, 39].

Вместе с тем, в небольшом открытом исследовании II фазы REJUVENATE в качестве вторичной точки (наряду с оценкой фармакокинетики при использовании различных режимов введения и безопасности) была оценена эффективность сочетания азтреонама

с А при оИАИ [40]. В результате уровень клинического излечения пациентов составил 58,8 %, микробиологического – 60,9 %, что в целом ниже, чем у сочетаний, описанных ранее. К тому же НР (в форме повышения трансаминаз) наблюдались в 26,5 % случаев. Данные по результатам III фазы пока недоступны.

Наряду с «защищенными» бета-лактамами, внимание исследователей роли новых антибиотиков при оИАИ привлекают препараты на основе тетрациклиновой структуры, в частности, ТГЦ – глицилциклин и эравациклин (ЭРЦ) – флюороциклин.

К преимуществам ТГЦ, включенного в отечественные рекомендации [3] в качестве альтернативного препарата при оИАИ, относят его способность «избегать» эффлюкса (основного защитного механизма бактерий от тетрациклинов) с соответствующим влиянием на резистентные штаммы, а также эффективность в отношении *C.difficile* [41]. Вместе с тем, его оценка в этой ситуации представляется неоднозначной.

В одном из первых метаанализов (15 исследований, 6 745 участников) эффективность и безопасность ТГЦ при оИАИ оценивалась в сравнении с 5 КП, обладающими антисинегнойной активностью, включая биापенем и И/Р. Соотношение шансов и доверительный интервал рассчитывали с использованием парных сравнений и Марковской модели. При этом статистически достоверных различий в эффективности каждого из режимов лечения обнаружено не было, однако по кумулятивному рангу вероятности позитивного клинического эффекта, включая летальность, ТГЦ оказался на предпоследнем месте, а по эрадикационному эффекту и безопасности – на последнем. Лидирующую позицию по результатам анализа авторы отвели дорипенему, справедливо заметив при этом, что окончательный выбор препарата должен базироваться на локальных бактериологических данных [42].

Метаанализ (10 исследований различного дизайна, преимущественно обсервационные, 593 пациента), оценивавший эффективность ТГЦ при различных нозологиях в сравнении с КП, защищенными ЦС, аминогликозидами, полимиксином, в целом выявил его достоверное преимущество. Однако, именно в отношении оИАИ, позитивного результата достигнуто не было: (OR = 2,04, 95% CI = 0.80–5.23, $p = 0,14$) [43].

Напротив, в небольшом (56 пациентов с абдоминальными опухолями) открытом сравнительном РКИ (ТГЦ vs М, внутривенное введение от 3 до 14 дней) клинические результаты (эффективность и безопасность) в основной группе оказались не хуже (noninferiority), чем в контроле [44]. Таким образом, хотя оИАИ являются утвержденным показанием к применению ТГЦ, окончательная ценность его в данной ситуации требует, видимо, дальнейшего изучения.

Флюороциклин ЭРЦ, отличающийся наличием фтора в кольце D структуры тетрациклина и вошедший в клиническую практику существенно позднее ТГЦ, демонстрирует, как и родоначальники группы, свойства препарата широкого спектра действия (Гр+ и Гр- аэробные и анаэробные бактерии, включая резистентные штаммы), что определяет его ценность с учетом полимикробной этиологии оИАИ. Препарат хорошо переносится: основные НР (тошнота, рвота, диспепсические расстройства) встречаются нечасто и не ведут к тяжелым расстройствам, при этом профиль переносимости лучше, чем у ТГЦ [45].

Масштабные исследования ЭРЦ III фазы (IGNITE I и IGNITE 4) примерно однотипного дизайна (многоцентровые проспективные РКИ) были посвящены его оценке, в сравнении с КП, именно при оИАИ.

В первом из них (541 пациент, требующий хирургического вмешательства, 2 равных группы, ЭРЦ в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки vs эртапенем – 1 г 1 раз в сутки в течение как минимум 4 дней с фиксацией результатов в течение примерно месяца) уровень клинического излечения оказался практически одинаковым (соответственно, 86,8 и 87,6%) с хорошей переносимостью препаратов в обеих группах [46].

Во втором (466 участников, ЭРЦ в той же дозе в сравнении с М – 1 г 3 раза в сутки, длительность использования 4 – 14 дней) в целом положительный результат был достигнут, соответственно, в 95 и 96,1 % случаев, а при наличии у пациентов *Enterobacteriales* – продуцентов БЛРС – в 87,5 и 84,6 %, что также отражает практически равную эффективность. НР, характерные для класса тетрациклинов – тошнота и диарея – были зафиксированы, соответственно, у 5,4 и 3 % получавших ЭРЦ пациентов [47].

В опубликованном вскоре метаанализе сравнительно небольшого объема (3 РКИ, 1128 участников с оИАИ) подтверждены как равная КП эффективность ЭРЦ, так и несколько большая частота характерной для него тошноты [48].

Препарат активен и в отношении ряда штаммов *Acinetobacter spp.*, рекомендован к использованию при оИАИ как в США, так и в ЕС и рассматривается как перспективная опция, в частности, при наличии полирезистентной микрофлоры [45].

В недавнем метаанализе (25 РКИ, 9 372 пациента) эффективность и безопасность ЭРЦ сравнили с 7 другими режимами, широко используемыми в Китае при оИАИ, а именно: ТГЦ, ими-, меро- и эртапенем, П/Т, ЦЗ/А+метронидазол, наконец, цефтриаксон+метронидазол. Почти все варианты лечения при этом расценены как равнозначные, за исключением ТГЦ, чья бактериологическая эффективность оказалась достоверно ниже, чем у ЭРЦ [49].

В еще более масштабном метаанализе (45 РКИ, 14267 пациентов с оИАИ, 21 вариант антибиотикоте-

рапии, в том числе ЭРЦ) [50] приоритет отдан комбинации цефепим/метронидазол, оказавшейся более эффективной, чем, в частности, ТГЦ. При этом подтверждена лучшая переносимость ЭРЦ в сравнении с ТГЦ. Правда, у подавляющего большинства лиц, включенных в метаанализ, заболевание протекало в нетяжелой форме, что сами авторы считают ограничением исследования.

Таким образом, данные работ, в первую очередь – последнего пятилетия, подтверждают значимую роль защищенных бета-лактамов нового поколения (цефалоспорины, карбапенемы), а также эрациклина как альтернативных инструментов успешной антибиотикотерапии осложненных интраабдоминальных инфекций, особенно при наличии резистентных штаммов. Значимость тигециклина в этой клинической ситуации нуждается в дальнейшем уточнении. При этом одним из ключевых факторов успеха представляется получение и оперативное использование данных по локальной антибиотикорезистентности, вплоть до конкретного стационара [17, 30, 42], а также разумное ограничение использования антибиотиков [51], что является важной частью распространенных в мире программ оптимизации антиинфекционной терапии [52, 53].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Sartelli M., Weber D.G., Ruppé E. et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg.* 2016;11:33. doi: 10.1186/s13017-016-0089-y.
2. Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F.M. et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2017;12:29. doi: 10.1186/s13017-017-0141-6.
3. Abdominal surgical infection. Russian National Recommendations. B.R. Gelfand, A.I. Kiriyeenko, N.N. Khachatryan (eds.). 2nd ed., rev. and add. Moscow, OOO “Medical Information Agency”, 2018. 168 p. (In Russ).
4. Sartelli M., Coccolini F., Kluger Y. et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):49. doi: 10.1186/s13017-021-00387-8.
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
6. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133–164. doi: 10.1086/649554.
7. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(10): doi: 10.1128/AAC.01076-18.

8. Bush K., Jacoby G.A. Updated Functional Classification of beta-Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:969–976. doi: 10.1128/AAC.01009-09
9. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных штаммов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018;20(1):24–34. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tseftazidim-avibaktam-novyey-pravila-igry-protiv-polirezistentnyh-gramotritsatelnyh-bakteriy/viewer>.
10. Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Исаев А.И. и др. Новые возможности антибактериальной терапии интра-абдоминальных инфекций, вызванных полирезистентной микробной флорой. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.* 2019;12:74–83. doi.org/10.17116/hirurgia201912174.
11. Yusuf E., Vax H.I., Verkaik N.J. et al. An Update on Eight "New" Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Clin Med.* 2021;10(5):1068. doi: 10.3390/jcm10051068.
12. Kanj S.S., Bassetti M., Kiratisin P. et al. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;60(3):106633. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106633.
13. Yoon Y.K., Moon C., Kim J. et al. Korean Guidelines for Use of Antibiotics for Intra-abdominal Infections in Adults. *Infect Chemother.* 2022; 54(4):812–853. doi: 10.3947/ic.2022.0156.
14. Stone G.G., Newell P., Gasink L.B. et al. Clinical activity of ceftazidime/avibactam against MDR Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: pooled data from the ceftazidime/avibactam Phase III clinical trial programme. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(9):2519–2523. doi: 10.1093/jac/dky204.
15. Jorgensen S.C., Trinh T.D., Zasowski E.J. et al. Real-World Experience With Ceftazidime-Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(12):ofz522. doi: 10.1093/ofid/ofz522.
16. Daikos G.L., da Cunha C. A., Rossolini G.M. et al. Review of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(9):1126. doi: 10.3390/antibiotics10091126.
17. Xiong L., Wang X., Wang Y. et al. Molecular mechanisms underlying bacterial resistance to ceftazidime/avibactam. *WIREs Mech Dis.* 2022; 14(6):e1571. doi: 10.1002/wsbm.1571.
18. Gatti M., Viaggi B., Rossolini G.M. et al. An Evidence-Based Multidisciplinary Approach Focused at Creating Algorithms for Targeted Therapy of BSIs, cUTIs, and cIAIs Caused by Enterobacterales in Critically Ill Adult Patients. *Infect Drug Resist.* 2021;14:2461–2498. doi: 10.2147/IDR.S314241.
19. Isler B., Ezure Y., García-Fogeda Romero J.L. et al. Is Ceftazidime/Avibactam an Option for Serious Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase- and AmpC-Producing Enterobacterales?: a Systematic Review and Meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;65(1):e01052–20. doi: 10.1128/AAC.01052-20.
20. Lizza B.D., Betthausen K.D., Ritchie D.J. et al. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Ceftolozane-Tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(7):e0231820. doi: 10.1128/AAC.02318-20.
21. Solomkin J., Hershberger E., Miller B. et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1462–1471. doi: 10.1093/cid/civ097.
22. Escolà-Vergé L., Pigrau C., Almirante B. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal and urinary tract infections: current perspectives and place in therapy. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1853–1867. doi: 10.2147/IDR.S180905.
23. Mikamo H., Monden K., Miyasaka Y. et al. The efficacy and safety of tazobactam/ ceftolozane in combination with metronidazole in Japanese patients with complicated intra-abdominal infections. *J Infect Chemother.* 2019;25(2):111–116. doi: 10.1016/j.jiac.2018.10.012.
24. Sun Y., Fan J., Chen G. et al. A phase III, multicenter, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole versus meropenem in Chinese participants with complicated intra-abdominal infections. *Int J Infect Dis.* 2022;123:157–165. doi: 10.1016/j.ijid.2022.08.003.
25. Puzniak L., Dillon R., Palmer T. et al. Real-world use of ceftolozane/tazobactam: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021;10(1):68. doi: 10.1186/s13756-021-00933-8.
26. Jackson C.A., Newland J., Dementieva N. et al. Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole Versus Meropenem From a Phase 2, Randomized Clinical Trial in Pediatric Participants With Complicated Intra-abdominal Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(7):557–563. doi: 10.1097/INF.0000000000003911
27. Montesinos I.L., Montero M., Sorlí L., Horcajada J.P. Ceftolozane-tazobactam: When, how and why using it? *Rev Esp Quimioter.* 2021;34Suppl 1(Suppl1):35–37. doi: 10.37201/req/s01.10.2021.
28. Zhanel G.G., Lawrence C.K., Adam H. et al. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs.* 2018; 78(1):65–98. doi: 10.1007/s40265-017-0851-9.
29. Lucasti C., Vasile L., Sandesc D. et al. Phase 2, Dose-Ranging Study of Relebactam with Imipenem-Cilastatin in Subjects with Complicated Intra-abdominal Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):6234–6243. doi: 10.1128/AAC.00633-16.
30. Lob S.H., Karlowsky J.A., Young K. et al. *In vitro* activity of imipenem-relebactam against resistant phenotypes of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from intraabdominal and urinary tract infection samples - SMART Surveillance Europe 2015–2017. *J Med Microbiol.* 2020;69(2):207–217. doi: 10.1099/jmm.0.001142.

31. Kaye K.S., Boucher H.W., Brown M.L. Comparison of Treatment Outcomes between Analysis Populations in the RESTORE-IMI 1 Phase 3 Trial of Imipenem-Cilastatin-Relebactam versus Colistin plus Imipenem-Cilastatin in Patients with Imipenem-Nonsusceptible Bacterial Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5). doi: 10.1128/AAC.02203-19.
32. Kohno S., Bando H., Yoneyama F. et al. The safety and efficacy of relebactam/imipenem/cilastatin in Japanese patients with complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection: A multicenter, open-label, noncomparative phase 3 study. *J Infect Chemother.* 2021;27(2):262–270. doi: 10.1016/j.jiac.2020.09.032.
33. Heo Y-A. Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs.* 2021;81(3):377–388. doi: 10.1007/s40265-021-01471-8.
34. O'Donnell J.N., Lodise T.P. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Imipenem-Relebactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(7). doi: 10.1128/aac.00256-22.
35. Rebelo A., Schlicht L., Kleeff J. et al. Carbapenem Antibiotics Versus Other Antibiotics for Complicated Intra-abdominal Infections: a Systematic Review and Patient-Level Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (PROSPERO CRD42018108854). *J Gastrointest Surg.* 2023;27(6):1208–1215. doi: 10.1007/s11605-023-05651-7.
36. Kaye K.S., Bhowmick T., Metallidis S. et al. Effect of meropenem–vaborbactam vs. piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(8):788–799. doi: 10.1001/jama.2018.0438.
37. Wunderink R.G., Giamarellos-Bourboulis E.J., Rahav G. et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2018;7(4):439–455. doi: 10.1007/s40121-018-0214-1.
38. 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:e00472-17. doi: 10.1128/AAC.00472-17.
39. 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.
40. Cornely O.A., Cisneros J.M., Torre-Cisneros J. et al. Pharmacokinetics and safety of aztreonam/ avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the REJUVENATE study. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(3):618–627. doi: 10.1093/jac/dkz497.
41. Yaghoubi S., Zekiy A., Krutova M. et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(7):1003–1022. doi: 10.1007/s10096-020-04121-1.
42. Chen L., Liang X., Jiang J. et al. Carbapenems vs tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: A Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(40):e17436. doi: 10.1097/MD.00000000000017436.
43. Zha L., Pan., Guo J. et al. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020;37(3):1049–1064. doi: 10.1007/s12325-020-01235-y.
44. Wang H-J., Xing X-Z., Qu S-N. et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of tigecycline versus meropenem in the treatment of postoperative complicated intra-abdominal infections. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):1262–1275. doi: 10.21037/apm-20-907.
45. Scott L.J. Eravacycline: A Review in Complicated Intra-Abdominal Infections. *Drugs.* 2019;79(3):315–324. doi: 10.1007/s40265-019-01067-3.
46. Solomkin J., Evans D., Slepavicius A. et al. Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated with Eravacycline (IGNITE1) trial: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2017;152(3):224–232. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4237.
47. Solomkin J.S., Gardovskis J., Lawrence K. et al. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. *Clin Infect Dis.* 2019;69(6):921–929. doi: 10.1093/cid/ciy1029.
48. Eljaaly K., Ortwine J.K., Shaikhomer M. et al. Efficacy and safety of eravacycline: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resis.* 2021;24:424–428. doi: 10.1016/j.jgar.2021.02.009.
49. Meng R., Guan X., Sun L. et al. The efficacy and safety of eravacycline compared with current clinically common antibiotics in the treatment of adults with complicated intra-abdominal infections: A Bayesian network meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:935343. doi: 10.3389/fmed.2022.935343.
50. Kong W., Deng T., Li S. et al. Efficacy, safety, and tolerability of antimicrobial agents for complicated intra-abdominal infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):256. doi: 10.1186/s12879-023-08209-9.
51. Obst W., Esser T., Kaasch A.J. et al. The Need of Antimicrobial Stewardship in Post-Operative Infectious Complications of Abdominal Surgery. *Visc Med.* 2022;38(5):345–353. doi: 10.1159/000526785.
52. Dik J-W.H., Hendrix R., Poelman R. et al. Measuring the impact of antimicrobial stewardship programs. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(6):569–575. doi: 10.1080/14787210.2016.1178064.
53. Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M. et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51–e77. doi: 10.1093/cid/ciw118.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Э.А. Ортенберг – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; ✉ edort72@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7359-0238>

Д.Ф. Хабибрахманова – врач-бактериолог, Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия; okb@tokb.ru

Статья поступила в редакцию 29.02.2024; одобрена после рецензирования 03.05.2024; принята к публикации 04.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Е.А. Ortenberg – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; ✉ edort72@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7359-0238>

D.F. Khabibrakhmanova – Bacteriologist, Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen; okb@tokb.ru

The article was submitted 29.02.2024; approved after reviewing 03.05.2024; accepted for publication 04.06.2024.