

# АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В УСЛОВИЯХ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ К КАРБАПЕНЕМАМ

**Т.В. Черненкокая**

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

**Контактная информация:** Татьяна Витальевна Черненкокая, кандидат медицинских наук, заведующая научной лабораторией клинической микробиологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы. E-mail: chernenkayat@rambler.ru

## РЕЗЮМЕ

В настоящее время устойчивость грамотрицательных бактерий к карбапенемам приобретает глобальные масштабы. В случае развития заболеваний, вызванных такими возбудителями, отмечается неэффективность стандартных схем антибактериальной терапии. Следствие этого – значительное увеличение длительности госпитализации, затрат на лечение и летальности. В обзоре литературы представлены возможности антибактериальной терапии для лечения инфекций, вызванных резистентными к карбапенемам возбудителями.

## Ключевые слова:

карбапенемы, резистентность, антибиотики, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*.

БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра  
FDA — *Food and Drug Administration U.S.* (Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)

IDSA — *Infectious Diseases Society of America*  
(Американское общество инфекционных болезней)

Антибиотики применяют в клинической практике уже более 70 лет. Многие достижения современной медицины стали возможны во многом благодаря их использованию. Однако гнойно-септические осложнения продолжают оставаться одними из наиболее частых у госпитализированных больных. С каждым годом все большее распространение в стационарах всего мира получают штаммы возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью. Проблему резистентности микроорганизмов к антибиотикам в настоящее время считают одной из самых серьезных угроз для человечества. Она находится в одном ряду с глобальным потеплением и терроризмом [1, 2].

Возникновение устойчивости микроорганизмов является естественным биологическим ответом на использование противомикробных средств. Антибиотики создают селективное давление на популяции бактерий, тем самым способствуя выживанию и дальнейшему размножению резистентных штаммов. Первый антибиотик — пенициллин стал широко применяться в клинической практике с 1942 г. Уже в 1944 г. были описаны случаи выделения устойчивых к пенициллину стафилококков, а уже в 1948 г. доля таких штаммов составила 65–85% [3]. Появление устойчивых возбудителей стимулировало ученых к поиску и созданию других противомикробных препаратов. Однако спустя несколько лет после начала клинического применения новых антибиотиков выделяли штаммы бактерий, не чувствительные к ним.

Внедрение в практику в 1985 г. имипенема, первого антибиотика из класса карбапенемов, позволило врачам надеяться, что проблема лечения инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, наконец решена [4]. Но начиная с 1990-х г. в печати появились сообщения о выделении клинических

штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к препаратам этой группы [5]. Тем не менее, на протяжении последующего десятилетия в большинстве клиник мира карбапенемы по-прежнему рассматривались как препараты высокоэффективной противомикробной терапии. К 2010 г. устойчивые к карбапенемам грамотрицательные бактерии были выделены практически во всех странах [6]. В настоящее время в некоторых клиниках доля штаммов карбапенем-резистентных грамотрицательных бактерий превышает 90% [7–9]. В случае развития заболеваний, вызванных такими возбудителями, значительно увеличиваются сроки пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии, общая длительность госпитализации и атрибутивная летальность [7, 10].

Основной механизм формирования устойчивости грамотрицательных патогенов к карбапенемам такой же, как и к другим бета-лактамам (бета-лактамазы расширенного спектра — БЛРС) антибиотикам — продукция микроорганизмами ферментов (бета-лактамаз), разрушающих бета-лактамно кольцо препарата. В факте появления штаммов бактерий, устойчивых к определенной группе антибиотиков, нет ничего нового. Еще в 1953 г. Г.Ф. Гаузе писал: «Приобретенная устойчивость микробов к лекарственным веществам является частным случаем общебиологической закономерности привыкания микроорганизмов к вредным для них внешним факторам» [11]. Однако в случае с карбапенемами ситуация выглядит гораздо сложнее. Микроорганизмы с приобретенной резистентностью к карбапенемам устойчивы ко всем бета-лактамам антибиотикам и часто — к препаратам других классов противомикробных средств. Это связано с тем, что большинство генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, распространяется между разными видами

грамотрицательных бактерий с помощью плазмид. А они в своем составе часто несут детерминанты устойчивости к антибиотикам разных групп. Так очень быстро происходит одномоментная передача фенотипа множественной лекарственной устойчивости [12, 13].

Таким образом, резистентность к карбапенемам можно рассматривать как маркер множественной лекарственной устойчивости бактерий, и, следовательно, неэффективности стандартных схем антибактериальной терапии. В связи с этим представляется актуальным обсуждение имеющихся терапевтических возможностей в лечении инфекций, вызванных резистентными к карбапенемам возбудителями.

#### НОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

В 2009 г. Американское общество инфекционных болезней (*Infectious Diseases Society of America — IDSA*) анонсировало «инициативу 10x20», в рамках которой к 2020 г. предполагается разработать десять новых антибиотиков [14].

В 2014 г. Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration U.S. — FDA*) одобрены четыре антибиотика: далбаванцин (*dalbavancin*), тедизолид (*tedizolid*), оритаванцин (*oritavancin*) и цефтолозан/тазобактам (*ceftolozane/tazobactam*) [15]. В 2015 г. был одобрен цефтазидим/авибактам (*ceftazidime/avibactam*) [16]. Первые три препарата обладают преимущественной активностью против грамположительных возбудителей.

Спектр активности цефтолозан/тазобактама включает грамотрицательные бактерии, в том числе БЛРС-продуцирующие энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa*. Но препарат не ингибирует большинство сериновых карбапенемаз и металлобета-лактамаз, и, следовательно, в случае инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам возбудителями, он будет неэффективен [17].

Цефтазидим/авибактам — первый цефалоспорин, обладающий активностью в отношении большинства карбапенемаз, за исключением металлобета-лактамаз [18]. В России он пока не зарегистрирован.

Еще несколько препаратов с потенциальной активностью против полирезистентных грамотрицательных бактерий в настоящее время находятся на 2–3-й стадиях клинических испытаний. Но все они принадлежат к уже длительно применяемым классам антибиотиков:

- Аминогликозиды
  - плазомицин (*plazomicin*) [19].
- Тетрациклины
  - эравациклин (*eravacycline*) [19].
- Фторхинолоны
  - финафлоксацин (*finafloxacin*) [20].
- Бета-лактамы антибиотиков, комбинированные с ингибиторами бета-лактамаз
  - меропенем+PRX7009 [21]
  - цефтаролин+авибактам [22]
  - имипенем/целастатин+МК-7655 [23].

Насколько эти препараты будут эффективны в лечении инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам штаммами грамотрицательных бактерий, покажут проводимые исследования.

#### «СТАРЫЕ» АНТИБИОТИКИ

На сегодняшний день в рутинной клинической практике недоступны новые антибиотики, эффективные против карбапенем-резистентных бактерий, а

больные с тяжелыми гнойно-септическими заболеваниями и осложнениями нуждаются в экстренной помощи. Поэтому целесообразно провести ревизию имеющихся потенциально активных препаратов, пересмотреть режимы их дозирования и возможные комбинации.

#### КАРБАПЕНЕМЫ

В настоящее время в России доступны несколько препаратов этой группы: эртапенем, имипенем/целастатин, меропенем и дорипенем. Первый препарат высокоактивен в отношении энтеробактерий, но не действует на *Acinetobacter spp.* и *Paeruginosa*. Остальные характеризуются как «антисинежнойные» карбапенемы.

Несмотря на то что речь идет о лечении инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам возбудителями, ряд исследователей считают целесообразным включать эти препараты в состав комбинированной терапии [7, 24, 25]. Такой подход рекомендуется применять при невысоком уровне устойчивости к карбапенемам (минимальная подавляющая концентрация — 4,0–8,0 мкг/мл). При этом карбапенемы следует назначать в максимальных суточных дозах в виде продолженных инфузий. Например, режим назначения меропенема в составе такой комбинированной терапии: меропенем 2 г — внутривенные инфузии в течение 3 ч через каждые 8 ч [25]. В составе комбинированной терапии вместе с карбапенемами чаще используют полимиксин (колистин) или тигециклин. Имеют место сообщения о более эффективном использовании комбинации из трех антибиотиков [7].

В настоящее время обсуждается возможность одновременного назначения двух карбапенемов для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими карбапенемазы. В экспериментальной работе *in vitro* и в опыте на мышах была показана эффективность подобной комбинации [26]. Теоретическое обоснование такой схемы лечения заключается в следующем: эртапенем легче, чем дорипенем гидролизует карбапенемазами энтеробактерий. Поэтому при назначении вначале эртапенема все карбапенемазы, вырабатываемые микробами, «тратятся» на его гидролиз. Назначенный затем в максимальной суточной дозе дорипенем не разрушается карбапенемазами и воздействует на возбудителя заболевания. Уже опубликованы результаты нескольких клинических наблюдений успешной терапии комбинациями эртапенема с меропенемом или дорипенемом [27, 28]. Применявшийся режим дозирования: эртапенем 1 г внутривенно каждые 24 ч; затем через 1 ч после него — дорипенем (или меропенем) 2 г — внутривенные инфузии в течение 4 ч через каждые 8 ч. Однако поскольку клинический опыт подобной терапии в настоящее время ограничен, требуются дополнительные исследования с участием большего количества пациентов.

#### ТИГЕЦИКЛИН

Препарат разработан в 1990-х гг. Имеет структурное сходство с тетрациклинами, обладает широким спектром активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Может проявлять активность в отношении штаммов *Acinetobacter spp.* и энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы. По данным многоцентрового исследования, проведенного в Испании, более 80% штаммов *Acinetobacter spp.*

и энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, чувствительны к тигециклину [29]. Препарат не активен в отношении *P. aeruginosa*. Разрешен к применению при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях, внебольничной пневмонии.

Тигециклин активно распределяется в организме и имеет высокие тканевые концентрации. При использовании препарата в дозах, рекомендованных производителем, его концентрация в плазме крови и моче низкая, что не позволяет применять препарат для лечения инфекций кровотока и уроинфекций.

С учетом высокой активности в отношении полирезистентных возбудителей препарат интенсивно использовали в клинике, в том числе и для лечения заболеваний, не зарегистрированных в показаниях к применению (внутрибольничная пневмония, бактериемия, инфекции диабетической стопы). Проанализировав результаты клинических испытаний, в 2010 г. FDA сообщило, что лечение тигециклином ассоциируется с увеличением риска смерти у пациентов с тяжелыми инфекциями, которым препарат назначали по незарегистрированным показаниям. В 2013 г. FDA внесло в инструкцию по применению тигециклина предостережение о повышенном риске смерти, связанном с применением этого препарата. Предупреждение по безопасности на упаковке ("boxed warning"), самое строгое предупреждение FDA, утверждает, что тигециклин «должен быть зарезервирован для использования в ситуациях, когда альтернативное лечение не применимо» [30].

В настоящее время большинство исследователей осторожно относятся к тигециклину и в виде монотерапии назначать его не рекомендуют. Изучается целесообразность применения препарата в повышенной дозе (100 мг каждые 12 ч) [31].

Сохраняющаяся *in vitro* активность тигециклина против полирезистентных патогенов способствует продолжению его использования в клинике. В настоящее время доказано, что комбинированная терапия и высокодозная схема назначения тигециклина эффективнее, чем монотерапия и стандартный режим дозирования [32]. При этом частота побочных эффектов существенно не увеличивается.

#### ДОКСИЦИКЛИН

Антибиотик из группы тетрациклинов, обладает широким спектром противомикробной активности. В опытах *in vitro* показано, что доксициклин может обладать активностью в отношении *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы. Клиническая эффективность доксициклина была получена при лечении инфекций мочевыводящих путей, вызванных полирезистентными штаммами. Однако у препарата отсутствует синергизм с другими антибиотиками и поэтому возможности его применения в терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, ограничены [33].

#### СУЛЬБАКТАМ

В настоящее время доступны только комбинированные препараты, в состав которых входит сульбактам: цефоперазон/сульбактам; амоксициллин/сульбактам и ампициллин/сульбактам. Как самостоятельный лекарственный препарат сульбактам не выпускают.

Сульбактам является ингибитором бета-лактамаз. Структурно это полусинтетическое производное пени-

цилловой кислоты. Обладает самостоятельной бактерицидной активностью в отношении *Acinetobacter spp.* [34]. Показана высокая эффективность сульбактама в лечении инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, как в монотерапии (ампициллин/сульбактам), так и в комбинации с препаратами других групп [35]. В условиях нарастающей резистентности возбудителей большинство исследователей рекомендуют включать сульбактам в состав комбинированной терапии. Оптимальная доза сульбактама для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *Acinetobacter spp.*, составляет 6–9 г в сутки [9].

#### РИФАМПИЦИН

Применяют в клинической практике с 1965 г., обладает широким спектром действия. Длительное время рифампицин рассматривали преимущественно как препарат первой линии в лечении туберкулеза. Учитывая быстрое развитие устойчивости к данному препарату, его рекомендуют назначать только в составе комбинированной терапии [36].

В связи с увеличением устойчивости возбудителей к карбапенемам и потенциальной активностью рифампицина в отношении полирезистентных бактерий его стали включать в схемы лечения госпитальных инфекций [37]. Однако убедительных данных относительно его эффективности пока не получено [38]. Кроме того, рифампицин обладает выраженной гепатотоксичностью, и его не следует применять одновременно с такими препаратами, как иммуносупрессоры, варфарин, вориконазол. Поэтому в настоящее время рифампицин не рекомендуют для рутинного использования в лечении госпитальных инфекций [37].

#### ПОЛИМИКСИНЫ

К этой группе относятся антибиотики, образующие *Bacillus polymyxa*, открытые в 1950-х гг. [36]. Данные препараты характеризуются преимущественной активностью в отношении грамотрицательных возбудителей, включая *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* Широкое практическое применение нашли полимиксин В и полимиксин Е (колистин). Однако в 1970-х гг. от использования полимиксинов практически отказались вследствие их высокой нейро- и нефротоксичности.

Возобновление интереса к полимиксинам связано с повсеместным распространением полирезистентных возбудителей и отсутствием альтернативных антибиотиков.

Колистин и полимиксин В различаются только по одной аминокислоте в своем составе и обладают идентичной противомикробной активностью [39]. В литературе преобладают данные о применении колистина, так как он доступен в большем количестве стран.

В настоящее время колистин остается наиболее активным препаратом против возбудителей, устойчивых к карбапенемам. Экспертами рекомендована как монотерапия колистином, так и комбинированное назначение с карбапенемами, фторхинолонами, тигециклином и фосфомицином [38, 40, 41]. Неожиданный синергизм был обнаружен у колистина с даптомицином в отношении *Acinetobacter spp.* [42].

Для уменьшения вероятности развития побочных эффектов колистина применяют альтернативные пути его введения. Ингаляционное применение колистина широко используется при лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии и гнойного трахеобронхита [43]. Его интратекальное и интравентрикулярное вве-

дение эффективно при лечении менингитов и вентрикулитов [44].

#### ФОСФОМИЦИН

Фосфомидин получен в Испании в 1969 г. Выпускают в пероральной и парентеральной формах. Пероральную форму широко применяют для лечения уроинфекций.

Спектр активности препарата включает грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Из числа «проблемных» полирезистентных грамотрицательных возбудителей фосфомидин активен в отношении энтеробактерий и *P. aeruginosa*, тогда как штаммы *Acinetobacter spp.* практически не чувствительны к этому препарату [45].

В связи с тем, что при монотерапии к фосфомидину быстро развивается резистентность, многие эксперты считают рациональным применение его в сочетании с другими антибиотиками [46].

#### ХЛОРАМФЕНИКОЛ (ЛЕВОМИЦЕТИН)

Левомидецин — антибиотик широкого спектра действия, активно применявшийся в клинической практике в 1950-х гг. В связи с токсическим действием левомидецина на кроветворение и появлением более безопасных антибиотиков его использование во многих странах было прекращено в 1970-х гг. В развивающихся странах в связи с доступностью и низкой стоимостью этот препарат продолжают использовать для лечения брюшного тифа и анаэробной инфекции. В некоторых клиниках его применяют при аспирационной пневмонии и менингите у больных с аллергией к пенициллинам [47].

В ряде лабораторных исследований 60–70% штаммов полирезистентных бактерий были чувствительны к хлорамфениколу [48–49]. Однако данные о клинической эффективности левомидецина носят противоречивый характер. В большинстве случаев не получено преимуществ в терапии хлорамфениколом в сравнении с другими антибиотиками [50].

#### ДИОКСИДИН

Диоксидин — отечественный препарат, разработанный во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (Центр по химии лекарственных средств — ЦХЛС ВНИХФИ) в 1960-х гг. Выпускается только в России, в нескольких лекарственных формах: для местного, внутривенного и внутривенного введения. Спектр активности включает аэробные и анаэробные грамположительные и грамотрицательные бактерии. В клиниках нашей страны диоксидин на протяжении длительного времени применяют как для местного лечения гнойно-воспалительных заболеваний, так и для терапии тяжелых внутрибольничных инфекций [51–52].

Особенностью диоксида является отсутствие корреляции эффектов *in vitro* и в организме человека. Это затрудняет разработку критериев определения чувствительности бактерий к препарату [52].

Диоксидин отличается узкой терапевтической широтой и целым рядом нежелательных токсических действий при системном применении (мутагенное, тератогенное и эмбриотоксическое действие, дистрофические изменения в корковом слое надпочечников). Поэтому внутривенное назначение диоксида возможно только по жизненным показаниям при неэф-

фективности или непереносимости других антибактериальных средств [52].

Единичные лабораторные данные [53–54] демонстрируют наличие чувствительности к диоксидину возбудителей госпитальных инфекций. Тем не менее, в Российских национальных рекомендациях указано, что «внутривенное введение диоксида для лечения тяжелых генерализованных инфекций в настоящее время следует признать нерациональным и неприемлемым» [55].

#### АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Аминогликозиды применяют в клинической практике на протяжении 70 лет. Они характеризуются широким спектром антимикробной активности. Однако в последние годы в России отмечается увеличение устойчивости возбудителей госпитальных инфекций к препаратам этой группы [56–58].

Основным механизмом устойчивости к аминогликозидам является их ферментативная инактивация за счет модификации молекулы антибиотика. Модифицированный антибиотик теряет способность связываться с рибосомами и подавлять биосинтез белка [36]. Способность микробов продуцировать ферменты, инактивирующие аминогликозиды, в большинстве случаев детерминирована плазмидами. Это обеспечивает быстрое распространение устойчивости к аминогликозидам [59]. Для клинических штаммов микроорганизмов характерна перекрестная резистентность к различным препаратам этой группы. Доступные в настоящее время аминогликозиды не применяют для лечения инфекций, вызванных возбудителями, резистентными к карбапенемам.

#### ФТОРХИНОЛОНЫ

Это большая группа синтетических противомикробных препаратов с широким спектром действия. Применяют в клинической практике с 1980-х гг. Неоправданно широкое и часто необоснованное применение фторхинолонов, особенно в амбулаторной практике, привело в нашей стране к значительному увеличению резистентности микроорганизмов к препаратам этой группы. Так, по данным многоцентровых эпидемиологических исследований, проведенных в 2011–2012 гг., в стационарах России устойчивыми к фторхинолонам были около 70% штаммов энтеробактерий и *P. aeruginosa* [56, 57], и более 90% — *Acinetobacter spp.* [58]. В связи с высоким уровнем резистентности возбудителей фторхинолоны не применяют для лечения тяжелых внутрибольничных инфекций.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно, ни один из доступных на сегодняшний день антибиотиков не может обеспечить эффективное лечение всех случаев инфекций, вызванных штаммами энтеробактерий, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* с множественной лекарственной устойчивостью. Пророческими оказались слова З.В. Ермолевой: «В настоящее время нет таких новых антибиотиков, к которым по мере внедрения их в практику не развивалась бы устойчивость микроорганизмов... Ключ к рациональной терапии в наших руках: умелое комбинирование антибиотиков в разнообразных лекарственных формах, применяемых избирательно в каждом отдельном случае» [60].

Для лечения заболеваний, вызванных устойчивыми к карбапенемам штаммами, наиболее эффективными являются двух- или трехкомпонентные комбинации препаратов, потенциально активных против полирезистентных бактерий. В состав таких комбинаций могут входить тигециклин, полимиксины, фосфоми-

цин, сульбактам и карбапенемы. Препараты рекомендуется назначать в максимальных суточных дозах. Выбор антибиотиков для комбинированной терапии должен определяться локализацией инфекционного процесса и набором возбудителей в каждом конкретном клиническом случае.

## ЛИТЕРАТУРА

- Antibiotics resistance 'as big a risk as terrorism' [Электронный ресурс]. URL: <http://www.bbc.com/news/health-21737844>.
- Блейзер М. Жизнь после антибиотиков: чем нам грозит устойчивость бактерий к антибиотикам и нарушение микрофлоры. М.: Изд-во Э, 2016. 240 с.
- Jawetz E., Melnick J.L., Adelberg E.A. Review of medical microbiology. 17th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall Inc., 1987. 595 p. (A Lange Medical Book).
- Lyon J.A. Imipenem/cilastatin: the first carbapenem antibiotic. Drug. Intell. Clin. Pharm. 1985; 19(12): 895–899. PMID: 3910385.
- Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile betalactamases. Clin. Microbiol. Rev. 2007; 20(3): 440–458. PMID: 23202428. DOI: 10.3233/ISB-2012-0443.
- Grundmann H., Livermore D.M., Giske C.G., et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts [Электронный ресурс]. URL: [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19711](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19711)
- Tumbarello M., Viale P., Viscoli C., et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. Clin. Infect. Dis. 2012; 55(7): 943–950. PMID: 22752516. DOI: 10.1093/cid/cis588.
- Senbayrak Akcay S., Inan A., Cevan S., et al. Gram-negative bacilli causing infections in an intensive care unit of a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. J. Infect. Dev. Ctries. 2014; 8(5): 597–604. PMID: 24820463. DOI: 10.3855/jidc.4277.
- Viehman J.A., Nguyen M.H., Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infections. Drugs. 2014; 74(12): 1315–1333. PMID: 25091170. DOI: 10.1007/s40265-014-0267-8.
- Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg. Infect. Dis. 2014; 20(7): 1170–1175. PMID: 24959688. DOI: 10.3201/eid2007.121004.
- Гаузе Г.Ф. Лекции по антибиотикам. 2-е изд. М.: Медгиз, 1953. 250 с.
- Walsh T.R., Toleman M.A., Poirel L., Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin. Microb. Rev. 2005; 18(2): 306–325. PMID: 15831827. DOI: 10.1128/CMR.18.2.306-325.2005.
- Bennett P.M. Integrons and gene cassettes: a genetic construction kit for bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 1999; 43(1): 1–4. PMID: 10381094.
- Antimicrobial Resistance [Электронный ресурс]. URL: <http://www.idsociety.org/10x20/>
- FDA approves new antibacterial drug Zerbaxa. Fourth new antibacterial drug approved this year. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427534.htm>
- FDA approves new antibacterial drug Avycaz. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm435629.htm>
- Cho J.C., Fiorenza M.A., Estrada S.J. Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination. Pharmacotherapy. 2015; 35(7): 701–715. PMID: 26133315. DOI: 10.1002/phar.1609.
- Zhanel G.G., Lawson C.D., Adam H., et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination. Drugs. 2015; 75(2): 159–177. PMID: 26948862. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.01.018.
- Karpiuk I., Tyski S. Looking for new preparations for antibacterial therapy. IV. New antimicrobial agents from the aminoglycoside, macrolide and tetracycline groups in clinical trials. Przegl. Epidemiol. 2015; 69(4): 723–729, 865–870. PMID: 27139351.
- Karpiuk I., Tyski S. Looking for the new preparations for antibacterial therapy III. New antimicrobial agents from the quinolones group in clinical trials. Przegl. Epidemiol. 2013; 67(3): 455–460, 557–561. PMID: 24340560.
- Lapuebla A., Abdallah M., Olafisoye O., et al. Activity of Meropenem Combined with RPX7009, a Novel  $\beta$ -Lactamase Inhibitor, against Gram-Negative Clinical Isolates in New York City. Antimicrob. Agents Chemother. 2015; 59(8): 4856–4860. PMID: 26033723. DOI: 10.1128/AAC.00843-15.
- Bhalodi A.A., Crandon J.L., Williams G., Nicolau D.P. Supporting the ceftaroline fosamil/avibactam Enterobacteriaceae breakpoint determination using humanised in vivo exposures in a thigh model. Int. J. Antimicrob. Agents. 2014; 44(6): 508–513. PMID: 25278330. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.021.
- 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): 2286–2290. PMID: 23696619. DOI: 10.1093/jac/dkt178.
- Tumbarello M., Trearichi E.M., De Rosa F.G., et al. Infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae: differences in therapy and mortality in a multicentre study. J. Antimicrob. Chemother. 2015; 70(7): 2133–2143. PMID: 25900159. DOI: 10.1093/jac/dkv086.
- Levy Hara G., Gould I., Endimiani A., et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: recommendations from an International Working Group. J. Chemother. 2013; 25(3): 129–140. PMID: 23783137. DOI: 10.1179/1973947812Y.0000000062.
- Bulik C.C., Nicolau D.P. Double-Carbapenem Therapy for Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae. Antimicrob. Agents Chemother. 2011; 55(6): 3002–3004. PMID: 21422205. DOI: 10.1128/AAC.01420-10.
- Giamarellou H., Galani L., Baziaka F., Karaiskos I. Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant Klebsiella pneumoniae. Antimicrob. Agents Chemother. 2013; 57(5): 2388–2390. PMID: 23439655. DOI: 10.1128/AAC.02399-12.
- Oliva A., Mascellino M.T., Cipolla A., et al. Therapeutic strategy for pandrug-resistant Klebsiella pneumoniae severe infections: short-course treatment with colistin increases the in vivo and in vitro activity of double carbapenem regimen. Int. J. Infect. Dis. 2015; 33: 132–134. PMID: 25597275. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.01.011.
- Marco F., Dowzicky M.J. Antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in Spain, 2004–2014. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2016; 6: 50–56. PMID: 27530839. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.02.005.
- FDA Drug Safety Podcast: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning [Электронный ресурс]. URL: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetypodcasts/ucm370626.htm>
- Maseda E., Suárez-de-la-Rica A., Anillo V., et al. A practice-based observational study identifying factors associated with the use of high-dose tigecycline in the treatment of secondary peritonitis in severely ill patients. Rev. Esp. Quimioter. 2015; 28(1): 47–53. PMID: 25690145.
- Ni W., Han Y., Liu J., et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016; 95(11): e3126. PMID: 26986165. DOI: 10.1097/MD.00000000000003126.
- Qureshi Z.A., Syed A., Clarke L.G., et al. Epidemiology and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteriuria. Antimicrob. Agents Chemother. 2014; 58(6): 3100–3104. PMID: 24637691. DOI: 10.1128/AAC.02445-13.
- Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. Clin. Microbiol. Rev. 2008; 21(3): 538–582. PMID: 18625687. DOI: 10.1128/CMR.00058-07.
- Chu H., Zhao L., Wang M., et al. Sulbactam-based therapy for Acinetobacter baumannii infection: a systematic review and meta-analysis. Braz. J. Infect. Dis. 2013; 17(4): 389–394. PMID: 23602463. DOI: 10.1016/j.bjid.2012.10.029.
- Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982. 495 с.
- Drapeau C.M.J., Grilli E., Petrosillo N. Rifampicin combined regimens for Gram-negative infections: data from the literature. Int. J. Antimicrob. Agents. 2010; 35(1): 39–44. PMID: 19815392. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.08.011.
- Durante-Mangoni E., Signoriello G., Andini R., et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii: a multicenter, randomized clinical trial. Clin. Infect. Dis. 2013; 57(3): 349–358. PMID: 23616495. DOI: 10.1093/cid/cit253.
- Bergen P.J., Landersdorfer C.B., Zhang J., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2012; 74(3): 213–223. PMID: 22959816. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.07.010.
- Hu Y., Li L., Li W., et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. Int. J. Antimicrob. Agents. 2013; 42(6): 492–496. PMID: 24139926. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.002.

41. Bergen P.J., Bulman Z.P., Landersdorfer C.B., et al. Optimizing Polymyxin Combinations Against Resistant Gram-Negative Bacteria. *Infect. Dis. Ther.* 2015; 4(4): 391–415. PMID: 26645096. DOI: 10.1007/s40121-015-0093-7.
42. Galani I., Orlandou K., Moraitou H., et al. Colistin/daptomycin: an unconventional antimicrobial combination synergistic in vitro against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2014; 43(4): 370–374. PMID: 24560919. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.12.010.
43. Lu Q., Luo R., Bodin L., et al. Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology.* 2012; 117(6): 1335–1347. PMID: 23132092. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de.
44. Karaiskos I., Galani L., Bazziaka F., Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013; 41(6): 499–508. PMID: 23507414. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.006.
45. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G., Vardakas K.Z. Fosfomycin. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29(2): 321–347. PMID: 26960938. DOI: 10.1128/CMR.00068-15.
46. Evren E., Azap O.K., Colakoglu S., Arslan H. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 76(3): 335–338. PMID: 23726147. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.004.
47. Nitzan O., Kennes Y., Colodner R., et al. Chloramphenicol use and susceptibility patterns in Israel: a national survey. *Isr. Med. Assoc. J.* 2015; 17(1): 27–31. PMID: 25739173.
48. Nitzan O., Suponitzky U., Kennes Y., et al. Is chloramphenicol making a comeback? *Isr. Med. Assoc. J.* 2010; 12(6): 371–374. PMID: 20928993.
49. Sood S. Chloramphenicol — A Potent Armament Against Multi-Drug Resistant (MDR) Gram Negative Bacilli? *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10(2): DC01–3. PMID: 27042458. DOI: 10.7860/JCDR/2016/14989.7167.
50. Eliakim-Raz N., Lador A., Leibovici-Weissman Y., et al. Efficacy and safety of chloramphenicol: joining the revival of old antibiotics? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015; 70(4): 979–996. PMID: 25583746. DOI: 10.1093/jac/dku530.
51. Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Кузнецова С.М. Проблема лечения гнойно-воспалительных осложнений, обусловленных *Acinetobacter*. *Анестезиология и реаниматология.* 2014; (1): 26–32.
52. Падейская Е.Н. Антибактериальный препарат Диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции. *Инфекции и антимикробная терапия.* 2001; (5): 150–155.
53. Попов Д.А., Анучина Н.М., Терентьев А.А. и др. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе // *Антибиотики и химиотерапия.* 2013; 58(3–4): 37–42.
54. Федянин С.Д., Шилин В.Е. Определение минимальной подавляющей концентрации диоксида для ведущих возбудителей хирургических инфекций. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2015; 14(5): 73–77.
55. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В. (ред.) Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации / под ред. М., 2012. 96 с.
56. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; (4): 254–265.
57. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; (4): 273–279.
58. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; (4): 266–272.
59. Doi Y., Arakawa Y. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides // *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45(1): 88–94.
60. Ермольева З.В. (ред.) Антибиотики: экспериментально-клиническое изучение. М.: Медгиз, 1959. 434 с.

## REFERENCES

1. *Antibiotics resistance 'as big a risk as terrorism'*. Available at: <http://www.bbc.com/news/health-21737844>. (Accessed 28 February 2017).
2. Bleyzer M. *Life after antibiotics: What we are facing resistance of bacteria to antibiotics and violation of the microflora*. Moscow: Publisher E, 2016. 240 p. (In Russian).
3. Jawetz E., Melnick J.L., Adelberg E.A. *Review of medical microbiology*. 17th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall Inc., 1987. 595 p. (A Lange Medical Book).
4. Lyon J.A. Imipenem/cilastatin: the first carbapenem antibiotic. *Drug Intell Clin Pharm.* 1985; 19(12): 895–899. PMID: 3910385.
5. Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile betalactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20(3): 440–458. PMID: 23202428. DOI: 10.3233/ISB-2012-0443.
6. Grundmann H., Livermore D.M., Giske C.G., et al. Carbapenem-nonsusceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Eurosurveillance.* 2010; 15(46). Available at: [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19711](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19711) (Accessed 28 February 2017).
7. Tumbarello M., Viale P., Viscoli C., et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(7): 943–950. PMID: 22752516. DOI: 10.1093/cid/cis588.
8. Senbayrak Akcay S., Inan A., Cevan S., et al. Gram-negative bacilli causing infections in an intensive care unit of a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. *J Infect Dev Ctries.* 2014; 8(5): 597–604. PMID: 24820463. DOI: 10.3855/jidc.4277.
9. Viehman J.A., Nguyen M.H., Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Drugs.* 2014; 74(12): 1315–1333. PMID: 25091170. DOI: 10.1007/s40265-014-0267-8.
10. Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20(7): 1170–1175. PMID: 24959688. DOI: 10.3201/eid2007.121004.
11. Gauze G.F. *Lectures on antibiotics*. 2nd ed. Moscow: Medgiz, 1953. 250 p.
12. Walsh T.R., Toleman M.A., Poirel L., Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microb Rev.* 2005; 18(2): 306–325. PMID: 15831827. DOI: 10.1128/CMR.18.2.306-325.2005.
13. Bennett P.M. Integrons and gene cassettes: a genetic construction kit for bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43(1): 1–4. PMID: 10381094.
14. Antimicrobial Resistance [Электронный ресурс]. URL: <http://www.id society.org/10x20/>
15. FDA approves new antibacterial drug Zerbaxa. Fourth new antibacterial drug approved this year. Available at: <http://www.fda.gov/News-Events/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427534.htm> (Accessed 28 February 2017).
16. FDA approves new antibacterial drug Avycaz. Available at: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm435629.htm> (Accessed 28 February 2017).
17. Cho J.C., Fiorenza M.A., Estrada S.J. Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(7): 701–715. PMID: 26133315. DOI: 10.1002/phar.1609.
18. Zhanel G.G., Lawson C.D., Adam H., et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination. *Drugs.* 2013; 73(2): 159–177. PMID: 26948862. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.01.018.
19. Karpiuk I., Tyski S. Looking for new preparations for antibacterial therapy. IV. New antimicrobial agents from the aminoglycoside, macrolide and tetracycline groups in clinical trials. *Przegl. Epidemiol.* 2015; 69(4): 723–729, 865–870. PMID: 27139351.
20. Karpiuk I., Tyski S. Looking for the new preparations for antibacterial therapy III. New antimicrobial agents from the quinolones group in clinical trials. *Przegl. Epidemiol.* 2013; 67(3): 455–460, 557–561. PMID: 24340560.
21. Lapuebla A., Abdallah M., Olafisoye O., et al. Activity of Meropenem Combined with RPX7009, a Novel  $\beta$ -Lactamase Inhibitor, against Gram-Negative Clinical Isolates in New York City. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(8): 4856–4860. PMID: 26033723. DOI: 10.1128/AAC.00843-15.
22. Bhalodi A.A., Crandon J.L., Williams G., Nicolau D.P. Supporting the ceftaroline fosamil/avibactam *Enterobacteriaceae* breakpoint determination using humanised in vivo exposures in a thigh model. *Int J Antimicrob. Agents.* 2014; 44(6): 508–513. PMID: 25278330. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.021.
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): 2286–2290. PMID: 23696619. DOI: 10.1093/jac/dkt178.
24. Tumbarello M., Treacchi E.M., De Rosa F.G., et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(7): 2133–2143. PMID: 25900159. DOI: 10.1093/jac/dkv086.
25. Levy Hara G., Gould I., Endimiani A., et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: recommendations from an International Working Group. *J Chemother.* 2013; 25(3): 129–140. PMID: 23783137. DOI: 10.1179/1973947812Y.0000000062.

26. Bulik C.C., Nicolau D.P. Double-Carbapenem. Therapy for Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(6): 3002–3004. PMID: 21422205. DOI: 10.1128/AAC.01420-10.
27. Giamarellou H., Galani L., Baziaka F., Karaiskos I. Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(5): 2388–2390. PMID: 23439635. DOI: 10.1128/AAC.02599-12.
28. Oliva A., Mascellino M.T., Cipolla A., et al. Therapeutic strategy for pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* severe infections: short-course treatment with colistin increases the in vivo and in vitro activity of double carbapenem regimen. *Int J Infect Dis.* 2015; 33: 132–134. PMID: 25597275. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.01.011.
29. Marco F., Dowzicky M.J. Antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in Spain, 2004–2014. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016; 6: 50–56. PMID: 27530839. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.02.005.
30. FDA Drug Safety Podcast: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetypodcasts/ucm370626.htm> (Accessed 28 February 2017).
31. Maseda E., Suárez-de-la-Rica A., Anillo V., et al. A practice-based observational study identifying factors associated with the use of high-dose tigecycline in the treatment of secondary peritonitis in severely ill patients. *Rev Esp Quimioter.* 2015; 28(1): 47–53. PMID: 25690145.
32. Ni W., Han Y., Liu J., et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(11): e3126. PMID: 26986165. DOI: 10.1097/MD.00000000000003126.
33. Qureshi Z.A., Syed A., Clarke L.G., et al. Epidemiology and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(6): 3100–3104. PMID: 24637691. DOI: 10.1128/AAC.02445-13.
34. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(3): 538–582. PMID: 18625687. DOI: 10.1128/CMR.00058-07.
35. Chu H., Zhao L., Wang M., et al. Sulbactam-based therapy for Acinetobacter baumannii infection: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis.* 2013; 17(4): 389–394. PMID: 23602463. DOI: 10.1016/j.bjid.2012.10.029.
36. Navashin S.M., Fomina I.P. *Rational antibiotic therapy*. Moscow: Meditsina Publ., 1982. 495 p. (In Russian).
37. Drapeau C.M.J., Grilli E., Petrosillo N. Rifampicin combined regimens for Gram-negative infections: data from the literature. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35(1): 39–44. PMID: 19815392. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.08.011.
38. Durante-Mangoni E., Signoriello G., Andini R., et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(3): 349–358. PMID: 23616495. DOI: 10.1093/cid/cit253.
39. Bergen P.J., Landersdorfer C.B., Zhang J., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 74(3): 213–223. PMID: 22959816. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.07.010.
40. Hu Y., Li L., Li W., et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 42(6): 492–496. PMID: 24139926. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.02.
41. Bergen P.J., Bulman Z.P., Landersdorfer C.B., et al. Optimizing Polymyxin Combinations Against Resistant Gram-Negative Bacteria. *Infect Dis Ther.* 2015; 4(4): 391–415. PMID: 26645096. DOI: 10.1007/s40121-015-0093-7.
42. Galani I., Orlandou K., Moraitou H., et al. Colistin/daptomycin: an unconventional antimicrobial combination synergistic in vitro against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 43(4): 370–374. PMID: 24560919. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.12.010.
43. Lu Q., Luo R., Bodin L., et al. Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Acinetobacter baumannii. *Anesthesiology.* 2012; 117(6): 1335–1347. PMID: 23152092. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de.
44. Karaiskos I., Galani L., Baziaka F., Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 41(6): 499–508. PMID: 23507414. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.006.
45. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G., Vardakas K.Z. Fosfomicin. *Clin Microbiol. Rev.* 2016; 29(2): 321–347. PMID: 26960938. DOI: 10.1128/CMR.00068-15.
46. Evren E., Azap O.K., Colakoglu S., Arslan H. In vitro activity of fosfomicin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 76(3): 335–338. PMID: 23726147. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.004.
47. Nitzan O., Kennes Y., Colodner R., et al. Chloramphenicol use and susceptibility patterns in Israel: a national survey. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17(1): 27–31. PMID: 25739173.
48. Nitzan O., Suponitzky U., Kennes Y., et al. Is chloramphenicol making a comeback? *Isr Med Assoc J.* 2010; 12(6): 371–374. PMID: 20928993.
49. Sood S. Chloramphenicol – A Potent Armament Against Multi-Drug Resistant (MDR) Gram Negative Bacilli? *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(2): DC01-3. PMID: 27042458. DOI: 10.7860/JCDR/2016/14989.7167.
50. Eliakim-Raz N., Lador A., Leibovici-Weissman Y., et al. Efficacy and safety of chloramphenicol: joining the revival of old antibiotics? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(4): 979–996. PMID: 25583746. DOI: 10.1093/jac/dku530.
51. Bogomolova N.S., Bol'shakov L.V., Kuznetsova S.M. Problem of treatment for pyo-inflammatory complications caused by Acinetobacter. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2014; (1): 26–32. (In Russian).
52. Padeyskaya E.N. Antibacterial drug Dioxidine: particular biological activities and importance in the treatment of various forms of purulent infection. 2001; (5): 150–155. (In Russian).
53. Popov D.A., Anuchina N.M., Terent'ev A.A., et al. Dioxidin: Antimicrobial Activity and Prospects of Its Clinical Use at Present. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2013; 58(3–4): 37–42. (In Russian).
54. Fedyanin S.D., Shilin V.E. The determination of the minimum inhibitory concentration of Dioxidin for the leading causative agents of surgical infections. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015; 14(5): 73–77. (In Russian).
55. Savel'ev V.S., Gel'fand B.R., Yakovlev S.V., eds. *Strategy and tactics of application of antimicrobial agents in medical institutions of Russia*. Moscow, 2012. 96 p. (In Russian).
56. Sukhorukova M.V., Eydel'shteyn M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial Enterobacteriaceae Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study "MARATHON" 2011–2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2014; (4): 254–265. (In Russian).
57. Sukhorukova M.V., Eydel'shteyn M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study "MARATHON" 2011–2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2014; (4): 273–279. (In Russian).
58. Sukhorukova M.V., Eydel'shteyn M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial Acinetobacter spp. Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study "MARATHON" 2011–2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2014; (4): 266–272. (In Russian).
59. Doi Y., Arakawa Y. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(1): 88–94.
60. Ermol'eva Z.V., ed. *Antibiotics: experimental clinical study*. Moscow: Medgiz, 1959. 434 p. (In Russian).

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 07.09.2016

## ANTIBACTERIAL THERAPY OF SEPTIC COMPLICATIONS IN RESISTANCE OF PATHOGENS TO CARBAPENEMS

T.V. Chernenkaya

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

Contacts: Tatyana Vitalyevna Chernenkaya, Cand. Med. Sci., Head of the Scientific Laboratory of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department. E-mail: [chernenkayatar@rambler.ru](mailto:chernenkayatar@rambler.ru)

**ABSTRACT** Today, the resistance of Gram-negative bacteria to carbapenems becomes a global problem. Standard regimens of antibiotic treatments are noted to be ineffective in the development of diseases, caused by such pathogens, which resulted in a significant increase in hospital stay duration, cost of treatment and mortality rate. The review of literature describes therapeutic opportunities for treatment of diseases caused by pathogens resistant to carbapenems.

**Keywords:** carbapenems, resistance, antibiotics, Acinetobacter spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*.

DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-1-34-40