

## АЗТРЕОНАМ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКА-МОНОБАКТАМА

А.А. Муконин

ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия" Росздрава, Смоленск

Азтреонам – антибиотик-монобактам, обладающий селективным бактерицидным действием в отношении аэробных грамотрицательных бактерий. Спектр активности включает такие проблемные возбудители, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella spp.* Характерной особенностью является синергизм действия с антибиотиками других групп. Клиническая эффективность азтреонама хорошо изучена. Монобактам с успехом применяется для лечения среднетяжелых и тяжелых грамотрицательных инфекций самых различных локализаций, в т. ч. инфекций ЦНС, дыхательных путей, брюшной полости, почек и мочевыводящих путей, мягких тканей, фебрильной нейтропении и др. Особо подчеркиваются возможность применения азтреонама у пациентов с аллергией на другие β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины), а также хорошая переносимость терапии взрослыми и детьми с минимальным риском развития побочных лекарственных реакций. С 2009 г. азтреонам под торговым наименованием Азтреабол® доступен в России.

**Ключевые слова:** азтреонам, грамотрицательные инфекции, антибактериальная терапия, лекарственные взаимодействия

### Введение

Азтреонам – единственный разрешенный к клиническому применению β-лактамный антибиотик из группы монобактамов, был впервые выделен из культуры *Cromobacterium violaceum*. В настоящее время азтреонам получают исключительно путем химического синтеза.

Препарат уникален прежде всего спектром активности, а также стабильностью к β-лактамазам, особой фармакокинетикой и низкой токсичностью.

Механизм действия в принципе аналогичен таковому других β-лактамов. Азтреонам избирательно взаимодействует с пенициллинсвязывающим белком-3, который является ферментом – транспептидазой, участвующей в завершающем этапе синтеза клеточной стенки бактерий и соединяющей пептидогликаны в единую структуру биополимера [1, 2].

Для азтреонама характерна избирательная активность в отношении грамотрицательных аэробных бактерий. Область клинического применения довольно велика, несмотря на "узость" спектра. Из-за активности в отношении полирезистентных микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы, которые разрушают цефалоспорины и пенициллины, азтреонам демонстрирует высокую клиническую эффективность в лечении инфекций, вызван-

ных грамотрицательными бактериями, включая *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Низкая токсичность предупреждает развитие ряда серьезных нежелательных реакций и делает возможным использование антибиотика в педиатрии.

### Спектр активности

Для азтреонама характерна селективная активность в отношении грамотрицательных аэробных бактерий, в т. ч. резистентных к цефалоспорином и аминогликозидам. Он демонстрирует выраженный бактерицидный эффект в отношении устойчивых к тобрамицину *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.* (индолположительных) и *P. aeruginosa* [3]. Бактерицидная активность антибиотика сохраняется в диапазоне pH от 6 до 8, а также в анаэробных условиях. В табл. 1 представлен спектр действия азтреонама в отношении важнейших аэробных и анаэробных бактерий.

Для большинства энтеробактерий минимальная подавляющая концентрация (МПК) азтреонама не превышает 0,1 мг/л, однако для некоторых штаммов *Enterobacter spp.* и *Citrobacter spp.* МПК > 8 мг/л.

Несмотря на то что спектр действия азтреонама не распространяется на грамположительные кокки (МПК > 100 мг/л), антагонизма в комбинациях

с другими антимикробными препаратами, активными в отношении этой группы микроорганизмов, не наблюдается [5]. К ряду штаммов стрептококков групп В и D отмечен синергизм действия в комбинациях азтреонам + клиндамицин, азтреонам + ампициллин и азтреонам + цефокситин.

В табл. 2 представлены эффекты комбинаций различных антибиотиков с азтреонамом. В основном наблюдались синергидный и аддитивные эффекты. Антагонизм действия в отношении *Enterobacter spp.* описан при сочетании азтреонама с цефокситином [6]. Отчасти этот феномен объясняется индукцией синтеза хромосомных β-лактамаз цефокситином.

### Фармакокинетика

Азтреонам вводится внутримышечно или внутривенно [16]. После внутривенного и внутримышечного введения бактерицидные концентрации препарата определяются во многих тканях и органах. Степень связывания с альбуминами плазмы крови составляет 56 % (табл. 3). Этот относительно низкий по сравнению с другими β-лактамами показатель благоприятствует скорейшему распределению антибиотика в тканях.

После внутримышечной инъекции максимальные концентрации в сыворотке после введения 0,5 г препарата

Таблица 1. Спектр активности азтреонама [2–7]

Чувствительные	Резистентные
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Providencia rettgeri</i>	<i>Leptospira</i> spp.
<i>Providencia stuartii</i>	<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Morganella morganii</i>	<i>Nocardia farcinica</i>
<i>Providencia stuartii</i>	<i>Acinetobacter</i> spp. *
<i>Shigella</i> spp.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Salmonella</i> spp.	<i>Legionella</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Neisseria meningitidis</i>	Анаэробные грамположительные кокки
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Clostridium</i> spp.
<i>Haemophilus influenzae</i> (чувствительные к ампициллину)	<i>Prevotella</i> spp.
<i>Haemophilus influenzae</i> (резистентные к ампициллину)	<i>Mycobacterium</i> spp.
<i>Yersinia</i> spp. (в т. ч. <i>Y. enterocolitica</i> )	<i>Coxiella burnetti</i>
<b>С промежуточной чувствительностью</b>	<i>Rickettsia</i> spp.
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Chlamydia</i> spp.
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>

\* Некоторые штаммы *Acinetobacter calcoaceticus* умеренно чувствительны к азтреонаму [3].

наблюдаются через час и составляют  $21,0 \pm 1,3$  мг/л. Через 4 часа концентрации снижаются до 8,6 мг/л. Период полувыведения равен  $1,7 \pm 0,1$  часа (табл. 4).

Согласно Swabb E. и соавт. [16], при многократных внутривенных и внутримышечных введениях кумуляции препарата не наблюдалось.

Большая часть от введенной дозы антибиотика – от 62 до 74 % – выводится в течение первых 8 часов путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в неизменном виде. Высокие – в 10–300 раз превышающие МПК для чувствительных микроорганизмов – концентрации антибиотика в моче в течение 24 часов после однократной инъекции являются фармакокинетическими предпосылками к эффективной эрадикации уропатогенов при инфекциях мочевыводящих путей (МВП). Элиминация с желчью составляет около 12 % от введенной дозы. В печени часть препарата трансформируется в неактивную субстанцию с открытым β-лактамным кольцом –

SQ 26.992, а часть выводится с желчью в неизменном виде [19].

Creasey W.A. и соавт. [20] не отметили каких-либо особенностей в распределении и элиминации азтреонама у пожилых лиц. Naber K. и соавт. [21] сообщают о более продолжительном  $T_{1/2}$ , равном 2,7 часа, у больных старше 70 лет.

Фармакокинетика азтреонама у детей от 2 до 12 лет с нормальной функцией почек практически не отличается от таковой у взрослых. Для новорожденных и детей первого года жизни характерны увеличение периода полувыведения (от  $2,56 \pm 0,20$  часа у новорожденных с массой тела более 2,5 кг до  $5,71 \pm 1,63$  часа у новорожденных с массой тела менее 2,5 кг) и значения AUC, относительно низкие показатели общего клиренса и более высокие показатели объема распределения. Как и у взрослых, основной путь элиминации азтреонама у детей – почечный, путем гломерулярной фильтрации и канальцевой секреции (69–74 % от введенной дозы). Неактивный метаболит SQ 26.992 частично выводится с

желчью, частично с мочой; содержание его в моче в среднем составляет 4–5 % от введенной дозы [22].

Азтреонам хорошо проникает в различные органы и ткани. Скорость и степень диффузии зависят от структуры и гидрофильности тканей [23]. Через час после 30-минутной инфузии 2 г антибиотика здоровым добровольцам в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) обнаруживали от 0,14 до 0,69 мг/л препарата.  $C_{max}$ , определяемая через 4,0–4,5 часа, варьировалась от 0,83 до 1,28 мг/л [24]. Всего через гематоэнцефалический барьер проникает до 1,5 % от введенной дозы. При воспалении пенетрация азтреонама в ЦСЖ повышается. Через час после внутривенного введения концентрации антибиотика в ЦСЖ у больных с менингитом превышают таковые в группе без воспаления мозговых оболочек в 4 раза ( $1,98 \pm 3,44$  мг/л).  $C_{max}$  составляет  $3,22 \pm 2,99$  мг/л. Пенетрация препарата достоверно выше у больных бактериальным менингитом, чем на фоне вирусной этиологии воспаления. У детей через час после внутривенного введения антибиотика в дозах 34 и 71 мг/кг концентрации азтреонама в ЦСЖ составляли 0,31 и 0,42 мг/л соответственно при асептическом и 6,9 мг/л – при гнойном менингите (после введения в дозе 100 мг/кг). В фазу разрешения гнойного воспаления пенетрация антибиотика снижается [25].

По данным Winslade N.E. и соавт. [27], у больных абдоминальным сепсисом отношение концентраций азтреонама в перитонеальном экссудате к сывороточным составило 0,95 : 1,00, тогда как для тобрамицина данный показатель был достоверно ниже – 0,46 : 1,00. Еще одно положительное свойство азтреонама связано с хорошей пенетрацией через капсулу абсцессов брюшной полости и способностью поддерживать в их содержимом эффективные бактерицидные концентрации в течение 8–12 часов после парентерального введения [28].

$C_{max}$  азтреонама в желчи из общего желчного протока, достигаемая через час после внутривенного введения 2 г, составляет в среднем 362,5 мг/л. В желчи, взятой из желчного пузыря,

$C_{max}$ , равная  $292,2 \pm 125,6$  мг/л, определяется через 4 часа. В стенке желчного пузыря значения концентраций через 1, 2 и 4 часа составили 27,1, 11,7 и 2,8 мг/л соответственно [29, 30]. У больных механической желтухой содержание азтреонама в желчи значительно ниже —  $C_{max}$  в среднем 42,9 мг/л. В стенке тонкого кишечника (2 г азтреонама внутривенно болюсно) концентрации через 1, 2 и 4 часа составляли соответственно 5,2, 7,5 и 11,2 мг/л; в стенке толстого кишечника через 1 и 2 часа — 13,1 и 11,7 мг/л соответственно [30]. Достаточно высокое содержание препарата определялось в печени (до 65,4 мг/л) и большом сальнике (32,9 мг/л) [30].

Азтреонам быстро проникает в кожу — через час после внутривенного введения 1 г антибиотика его концентрации в дерме составляли половину от сывороточных [18].  $C_{max}$  в дерме, равная  $25,4 \pm 5,9$  мг/л, достигается через 1,8 часа после инъекции, а  $T_{1/2}$  равен  $2,4 \pm 0,14$  часа [18].

Азтреонам хорошо проникает в синовиальную оболочку, синовиальную жидкость и кости. По данным MacLeod С.М. и соавт. [31], после внутривенного введения 2 г препарата его концентрация в синовиальной жидкости составляла в среднем  $83,0 \pm 9,2$  мг/л (99 % от сывороточной), а в губчатой кости —  $16,0 \pm 4,3$  мг/л (20 % от сывороточной).

По данным Veam T.R. и соавт. [26] и Berthelot G. и соавт. [32], высокая пенетрация азтреонама в органы репродуктивной системы у женщин обеспечивает бактерицидные концентрации по крайней мере в течение 3–4 часов после инъекции.

Азтреонам проникает через плаценту. Трансплацентарный переход, определяемый как отношение концентраций антибиотика в венозной крови из пупочного канатика к концентрациям в материнской крови, составляет от 27 до 33 % (через 30 минут после внутривенного введения 1 г) [32]. Характерно, что концентрации в амниотической жидкости достоверно выше, чем в крови из пупочного канатика, медленно нарастают и через определенный промежуток времени превышают содержание препарата в

сыворотке матери. Через 2 часа после внутривенного болюсного введения 1 г азтреонама в крови и тканях плода, находящегося на ранних сроках гестации, концентрации антибиотика были за пределом минимальной разрешающей способности жидкостного хроматографа.

Диффузия азтреонама в грудное молоко у женщин в период лактации сравнительно мала — через два часа после внутривенной инъекции 1 г препарата концентрации не превышали 0,2 мг/л, а через 6 часов колебались от < 0,4 до 1,0 мг/л [33].

#### Особенности фармакокинетики у тяжелых больных

По данным McKindley D.S. и соавт. [34], у тяжелых больных с политравмой и вентилятор-ассоциированной пневмонией отмечен более высокий объем распределения азтреонама, из чего следует необходимость в более высокой дозе антибиотика для поддержания бактерицидных концентраций как в сыворотке, так и в ткани легкого.

У тяжелых ожоговых больных также отмечено увеличение объема распределения антибиотика примерно на 30 % по сравнению с аналогичными показателями у здоровых добровольцев, что приводит к более быстрому снижению сывороточных концентраций. По мнению Friedrich L.V. и соавт. [35], у ожоговых больных необходимо увеличивать разовую дозу, но не интервал между введениями.

#### Клиническое применение

Спектр клинического применения азтреонама чрезвычайно широк. Прежде всего это инфекционные процессы любой локализации, в этиологии которых преобладают грамотрицательные аэробы: инфекции МВП и нижних дыхательных путей (НДП), интраабдоминальные и гинекологические инфекции, инфекции мягких тканей, костей и суставов, сепсис.

По данным Smith G. и соавт. [36], эффективность азтреонама в лечении тяжелой грамотрицательной инфекции (из 38 случаев 23 — бактериемии) составила 92 %.

Norrby R. [37] представил метаанализ 20 клинических исследований

по оценке эффективности азтреонама в лечении инфекций МВП (165 случаев) и НДП (99 случаев), бактериемии (40 случаев). Сообщается о высокой общей клинической эффективности — 91,5 % (в частности, при инфекции НДП — 86 %). Причиной суперинфекции в основном были грамположительные кокки (37 случаев).

По результатам другого, более обширного мета-анализа, включившего 2821 пациента с грамотрицательными инфекциями, из которых 2117 получали азтреонам, а 704 — другие антибиотики, эффективность терапии азтреонамом составила: при инфекциях МВП — 82 %, инфекциях НДП — 79 %, септицемии — 98 %, инфекциях кожи и мягких тканей — 88 %, интраабдоминальной инфекции — 85 %, гинекологических инфекциях — 100 %, неосложненной гонорее — 97 %, при инфекциях костей и суставов — 100 % [38].

Доказано, что не только внебольничные, но и нозокомиальные грамотрицательные инфекции самой различной локализации и тяжести, в т. ч. у больных с нарушениями иммунного статуса, являются показанием к терапии азтреонамом. Согласно Cristiano P. и соавт. [39], при использовании препарата в режиме 4–6 г внутривенно каждые 8–12 часов его клиническая и бактериологическая эффективность у пациентов с нозокомиальной инфекцией на фоне иммунодефицита составила 80 и 88 % соответственно; в ходе лечения отмечены хорошая переносимость антибиотика и отсутствие серьезных нежелательных реакций.

Очевидны преимущества азтреонама в лечении нозокомиальных грамотрицательных инфекций МВП, поскольку монобактам не оказывает нефротоксического действия, а его микробиологическая эффективность выше, чем у традиционных аминогликозидов [40].

#### Инфекции ЦНС

Эффективность препарата в лечении бактериального менингита, вызванного грамотрицательными аэробами, у детей и взрослых подтверждена результатами клинического исследования. Согласно Lentnek A.L. и соавт.

Таблица 2. Эффекты комбинаций антибиотиков различных групп с азтреонамом [2–15]

Антибиотик	Микроорганизм	Эффект
Амикацин	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
	<i>Acinetobacter</i> spp.	S-A
	<i>Alcaligenes</i> spp.	S-A
	<i>Citrobacter</i> spp.	S-A
	<i>P. stutzeri</i>	S-A
Нетилмицин	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
Тобрамицин	<i>P. aeruginosa</i>	S
Ампициллин	<i>Salmonella</i> spp.	S
	Стрептококки групп В и D	I-S
Пиперациллин	<i>Enterobacteriaceae</i>	S-A-I
	<i>P. aeruginosa</i>	S-A-I
Тикарциллин	<i>P. aeruginosa</i>	A-I
Цефпиром	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
Цефотаксим	<i>Enterobacteriaceae</i>	S-A-I
Цефоперазон	<i>Enterobacteriaceae</i>	S-A-I
	<i>P. aeruginosa</i>	S-A-I
Цефтазидим	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
Цефепим	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
Клавулановая кислота (1 : 1)	<i>S. maltophilia</i>	S
Имипенем	<i>Enterobacteriaceae</i>	S
Ципрофлоксацин	<i>P. mirabilis</i>	S-A
	<i>E. cloacae</i>	S-A
	<i>B. cepacia</i>	S-A
	<i>A. calcoaceticus</i>	S-A-I
Моксифлоксацин	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
	<i>P. mirabilis</i>	S
	<i>E. cloacae</i>	S
Гатифлоксацин	<i>E. cloacae</i>	S
	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
Аминогликозиды	Грамотрицательные неферментирующие бактерии:	
	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
	<i>Acinetobacter</i> spp.	S-A
	<i>Stenotrophomonas</i> spp.	S-A
	Грамположительные аэробные кокки	S-I
Нафциллин	<i>S. aureus</i>	S-I
Клиндамицин	<i>E. coli</i>	S
	<i>Klebsiella</i> spp.	S
	<i>Enterobacter</i> spp.	S
	<i>Shigella</i> spp.	S
	Стрептококки групп В и D	I-S
Цефокситин	<i>E. coli</i>	S
	<i>Klebsiella</i> spp.	S
	<i>Enterobacter</i> spp.	S-AT
	<i>S. marcescens</i>	S-AT
	<i>Shigella</i> spp.	S
	<i>Salmonella</i> spp.	
	Стрептококки групп В и D	I-S
Хлорамфеникол	<i>Klebsiella</i> spp.	S
	<i>Enterobacter</i> spp.	S
	<i>Serratia</i> spp.	S

Примечание. S – синергидный эффект; A – аддитивный эффект; I – индифферентность; AT – антагонизм.

[41], при использовании азтреонама в следующих режимах: 2 г внутривенно 4 раза в сутки у взрослых, 50 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки у детей старше 2 лет и 30 мг/кг 4 раза в сутки – у детей до 2 лет, клинический эффект достигнут у всех 122 пациентов (100 %); эрадикация возбудителей (*H. influenzae*,

*Pseudomonas* spp., *N. meningitides*, *Enterobacteriaceae*) наблюдалась в 97 % случаев.

#### Инфекции НДП

По данным одного из первых рандомизированных проспективных исследований, клиническая эффективность

азтреонама в лечении тяжелых нозокомиальных пневмоний у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 93 % (для сравнения: тобрамицин был эффективным только в половине случаев). Отмечена высокая микробиологическая эффективность: в 92 % достигнута эрадикация возбудителей [42].

Согласно Swabb E.A. и соавт. [43], в лечении 226 пациентов с инфекцией НДП, в т. ч. 181 – с пневмонией различной тяжести, клиническая и микробиологическая эффективность азтреонама (1–2 г внутривенно каждые 8 часов) составила 93 и 78 % соответственно.

Отмечены минимум сходные результаты лечения тяжелых нозокомиальных пневмоний комбинациями азтреонам + цефотаксим и амикацин + цефотаксим [44].

По данным Polk H.C. и соавт. [45], положительная динамика и меньшее число побочных эффектов более отчетливо прослеживались в группе пациентов с политравмой и нозокомиальной пневмонией, получавших азтреонам + клиндамицин, в сравнении с группой, получавшей имипенем + циластатин. Результаты сравнительного рандомизированного исследования различных режимов в лечении нозокомиальной пневмонии у онкологических больных, представленные Raad I. и соавт. [46], демонстрируют сходную эффективность азтреонама с клиндамицином (86 %) и пиперацилина/тазобактама (83 %)

На основании данных, полученных в ходе сравнительного контролируемого рандомизированного исследования, подтвердивших эффективность и хорошую переносимость азтреонама (в комбинациях с клиндамицином или антистафилококковыми антибиотиками), Vjornson H.S. и соавт. [47] рекомендуют включать данный антибиотик в схемы терапии инфекций НДП, вызванных грамотрицательными бактериями.

Помимо пневмоний азтреонам следует рассматривать как антибиотик резерва для лечения других бактериальных инфекций НДП: обострений хронических бронхитов, бронхолитов и бронхоэктатической болезни [48].

### Инфекции МВП

С момента начала широкого клинического применения азтреонам вызывает интерес у специалистов, занимающихся лечением инфекций МВП. Основными возбудителями осложненных и неосложненных инфекций МВП являются патогенные энтеробактерии — *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. Высокие концентрации препарата в моче и активность в отношении большинства энтеробактерий, в т. ч. устойчивых к другим антибиотикам, обеспечивают быструю эрадикацию микроорганизмов и высокую клиническую эффективность монотерапии [49]. В ранних исследованиях, как правило, оценивали клинико-бактериологическую эффективность азтреонама в лечении самых различных инфекций МВП — от острого цистита до пиелонефрита — у больных с различными фоновыми урологическими заболеваниями. Сообщается, что выздоровление с эрадикацией возбудителей наблюдалось в 80–100 % среди больных с осложненным циститом, 83–100 % —

с пиелонефритом и 63 % — с простатитом [50]. Все авторы отмечали хорошую переносимость терапии, отсутствие нефротоксического действия антибиотика и других нежелательных реакций, которые бы требовали отмены препарата. В основном использовали азтреонам в режиме 1 г внутримышечно 2 раза в сутки в течение 14–28 дней.

Опираясь на результаты клинического исследования, Сох С.Е. [49] считает, что парентеральная терапия азтреонамом в режиме 1 г внутривенно или внутримышечно 3 раза в сутки является оптимальной при осложненной инфекции МВП, вызванной полирезистентными бактериями.

Согласно Childs S.J. [51], азтреонам показан к лечению нозокомиальных инфекций МВП. Аргументами в пользу выбора антибиотика-монобактама явились высокая бактериологическая эффективность: в целом эрадикация грамотрицательных возбудителей наблюдалась у 91 % пациентов (в случаях, вызванных *P. aeruginosa* инфекций,

этот показатель составил 93 %), а также отличная переносимость терапии.

По данным мета-анализа, проведенного Swabb E.A. и соавт. [52] и включившего 8 рандомизированных исследований, а также 681 больного, самыми «популярными» схемами лечения инфекций МВП с использованием азтреонама были однократная внутримышечная инъекция при неосложненном остром цистите, а также 5-дневные и более длительные курсы, предусматривающие внутривенное или внутримышечное введение антибиотика в дозе 1 г дважды или трижды в сутки при терапии пиелонефритов, орхоэпидидимитов и простатитов. В целом микробиологическая эффективность одно- и многодозовых режимов составила 85 и 84 % соответственно. Анализ данных многоцентрового исследования, проведенный Martelli A. и соавт. [53], демонстрирует еще более высокие показатели: в 93,6 % случаев использования азтреонама для антибиотикотерапии инфекций МВП была достигнута эрадикация патогенных бактерий, в т. ч. она составила 93,9 %



**Первый российский антибиотик-монобактам для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями**

# Азтреабол®

азтреонам в/в, в/м



**Исключительная помощь в исключительной ситуации**

**Азтреабол® — это:**

- ✓ Высокая активность против грамотрицательных аэробов
- ✓ Возможность использования при аллергии на бета-лактамы
- ✓ Отличная переносимость терапии



ООО «АБОЛмед»  
 Производство лекарственных средств по стандарту отрасли GMP

Центральный офис:  
 Россия, 127055, Москва, ул. Лесная, д. 59, стр. 3,  
 тел.: (495) 660-91-10, 660-91-11, (800) 200-33-77,  
 факс: (495) 660-91-06,  
 e-mail: abolmed@abolmed.ru

РУ № ПСР-000123/09





Таблица 3. Основные фармакокинетические параметры азтреонама у взрослых после внутривенного болюсного введения 0,5 и 1,0 г [17, 18]

Параметр	Доза (в/в), г	
	0,5	1,0
C <sub>max</sub> , мг/л	56,3 ± 3,8	72,5 ± 12,6
T <sub>1/2</sub> , ч	1,59 ± 0,03	1,93 ± 0,14
Объем распределения, л	16,3	17,2 ± 3,1
AUC <sub>0-6</sub> , мг ч/л	130	295 ± 13
Связь с белками плазмы крови, %	56 <sup>1</sup> (69,5 <sup>2</sup> )	56 <sup>3</sup>
Клиренс, мл/мин: общий, почечный	111,7 ± 3,2	89,0 ± 7,1
	75,2 ± 3,2	65,9 ± 10,5
Почечная экскреция, %	67,3 ± 2,0	73,70 ± 6,41

Примечание. C<sub>max</sub> – максимальная концентрация, T<sub>1/2</sub> – период полувыведения, AUC – площадь под фармакокинетической кривой; <sup>1</sup> [17]; <sup>2</sup> [19]; <sup>3</sup> [16].

Таблица 4. Фармакокинетические параметры азтреонама после внутримышечной инъекции 0,5 г [19]

Параметр	Показатель
C <sub>max</sub> , мг/л	21,0 + 1,3
T <sub>max</sub> , ч	1,0
T <sub>1/2</sub> , ч	1,70 + 0,09
Объем распределения, л/кг	0,21 + 0,01
Клиренс, общий, мл/мин/кг	0,94 + 0,03

Примечание. T<sub>max</sub> – время достижения максимальной концентрации.

для *E. coli* (n = 415), 86,3 % – для *Pseudomonas* spp. (n = 207), 91,6 % – для *Proteus* spp. (n = 192), 89,8 % – для *Providencia* spp. (n = 59), 96,2 % – для *Klebsiella* spp. (n = 56) и 98,1 % – для *Serratia* spp. (n = 56).

По данным Рурро Р. и соавт. [54], в терапии цистита и пиелонефрита азтреонам оказался более эффективным (выздоровление – 97,5 %, эрадикация бактерий – 100,0 %), чем норфлоксацин (выздоровление – 71,4 %, эрадикация бактерий – 50,0 %).

Примечательно, что азтреонам (1 г внутривенно или внутримышечно 2 раза в сутки) и амикацин (500 мг внутривенно или внутримышечно 2 раза в сутки) демонстрировали сходную клиническую и микробиологическую эффективность при лечении осложненной инфекции МВП, вызванной грамотрицательными бактериями [53]. Это особенно важно при курации пожилых больных с инфекциями МВП на фоне тяжелой сопутствующей патологии, в т. ч. нефропатии и сахарного диабета, когда все преимущества имеет препарат с наименьшим количеством нежелательных реакций.

#### Акушерские и гинекологические инфекции

Принимая во внимание полимикробную этиологию гинекологических

инфекций с преобладанием помимо грамположительных кокков и неспорообразующих анаэробов бактерий из семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) и *N.gonorrhoeae*, азтреонам является препаратом резерва для комбинированной антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), пельвиоперитонита, инфекционных осложнений после родов (послеродовый эндометрит) и гинекологических операций [55]. По мнению Dodson M.G. и Faro S. [56], азтреонам в комбинации с клиндамицином – одна из наиболее безопасных и эффективных схем лечения острых ВЗОМТ. Chimura T. и соавт. [96] указывают на высокую (96 %) клиническую эффективность азтреонама (2 г внутривенно каждые 8 часов) в комбинации с клиндамицином (600 мг внутривенно каждые 6 часов), использовавшегося в терапии самых различных инфекций в акушерстве и гинекологии, в т. ч. послеродового эндометрита.

#### Интраабдоминальная инфекция

По результатам рандомизированного сравнительного клинического исследования, включившего 66 больных с вторичным перитонитом, в т. ч. послеоперационным, клиническая эффективность сочетания азтреонам +

клиндамицин (92 %) превысила аналогичный показатель в группе, леченной тобрамицином с клиндамицином (87 %) [57]. Согласно Williams R.R. и соавт. [58], бактериологическая эффективность азтреонама в отношении грамотрицательных возбудителей абдоминального сепсиса составила 93 против 86 % для тобрамицина.

Комбинированная терапия интраабдоминальной инфекции азтреонамом (1 г 3 раза внутривенно) и клиндамицином (600 мг 3 раза внутривенно) по эффективности достоверно не отличалась от лечения имипенемом/циластатинном (1 г 4 раза внутривенно) [59].

Sawyer R.G. и соавт. [60] экспериментально обосновали эффективность азтреонама при интраабдоминальной инфекции. В условиях гипоксии и ацидоза МПК гентамицина для *E. coli* составила 8 мг/л, тогда как в сходных условиях МПК азтреонама в отношении того же патогена не превышал 0,25 мг/л. Помимо этого при использовании комбинации азтреонам + клиндамицин удается не только добиться 100 %-ной эрадикации энтеробактерий из полостей абсцессов, но и предупредить формирование новых гнойных полостей (0 против 33 % подобных осложнений, имевших место в группе, леченной гентамицином и клиндамицином).

Другая актуальная проблема – рациональная антибиотикотерапия у больных с проникающими ранениями брюшной полости. По результатам рандомизированного двойного слепого исследования, клиническая эффективность азтреонама (с клиндамицином) составила 97 % и была достоверно выше, чем в группе, леченной гентамицином (с клиндамицином; 81 %); средний койко-день у пациентов, получавших азтреонам, составил 8,1 дня против 12 – в группе, получавшей гентамицин [61]. Важно также, что азтреонам имеет фармакодинамические и фармакокинетические преимущества – отпадает необходимость в расчете дозы и лекарственном мониторинге.

Pedretti G. и соавт. [62] сообщают о высокой клинической и бактериологической эффективности азтреонама в лечении острого холецистита и различных форм холангитов, в т. ч. послеоперационного.

Berne T.V. и соавт. [63] на основании результатов рандомизированного контролируемого клинического исследования раскрывают преимущества комбинации азтреонам + клиндамицин перед классическим сочетанием гентамицина с клиндамицином в лечении местного перитонита, осложнившего перфоративный или гангренозный аппендицит.

Ariza J. и соавт. [64] предлагают использовать азтреонам в режиме 1 г внутривенно каждые 8 часов для лечения спонтанного бактериального перитонита, объясняя выбор как высокой чувствительностью грамотрицательных бактерий к препарату, так и фармакокинетическими/фармакодинамическими предпосылками — концентрации препарата в асцитической жидкости были на уровне 32,7 мг/л, что обеспечило 100 %-ную эрадикацию патогенных микроорганизмов из брюшной полости.

Согласно мета-анализу 5 рандомизированных контролируемых исследований, проведенному Holzheimer R.G. и Dralle H. [65], клиническая эффективность азтреонама (в комбинации с клиндамицином) в лечении интраабдоминальных инфекций самой различной локализации составила 89 %.

Исследования фармакокинетики азтреонама у больных, находящихся на перитонеальном диализе, доказали высокую (более 90 %) биодоступность антибиотика, находящегося в брюшной полости; причем концентрации в сыворотке и брюшной полости превышали МПК для основных возбудителей перитонита [66]. Brown J. и соавт. [67] на основании доказанной высокой клинической эффективности предлагают использовать следующий режим терапии перитонита: 3 г азтреонама вместе с 500 мг ванкомицина 1 раз в сутки интраперитонеально вместе с диализирующим раствором. По мнению Dratwa M. и соавт. [68], вполне приемлема также монотерапия азтреонамом (интраперитонеально), по эффективности превосходящая аминогликозиды и ко-тримоксазол: разрешение перитонита наблюдалось в 84 % случаев.

Из-за возможности развития серьезных нежелательных реакций при

использовании и роста устойчивости среди микроорганизмов аминогликозиды постепенно утрачивают свою значимость; предпочтение отдается менее токсичным и более эффективным препаратам. Азтреонам практически лишен этих недостатков, поэтому может быть наилучшей альтернативой аминогликозидам при среднетяжелых и тяжелых интраабдоминальных инфекциях.

### Тяжелые инфекции у больных ОРИТ

Представляется довольно интересной сравнительная оценка азтреонама и аминогликозидов, в частности амикацина, в терапии тяжелых грамотрицательных инфекций у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, находящихся в ОРИТ. По данным Rabinad E. и соавт. [69], эффективность монотерапии азтреонамом тяжелых и очень тяжелых грамотрицательных инфекций (нозокомиальная пневмония, септицемия, осложненные инфекции МВП, перитонит) превосходит стандартные комбинации амикацина с цефалоспорином III поколения; наибольшее превосходство отмечено при лечении нозокомиальных инфекций НДП.

Опираясь на результаты рандомизированного сравнительного исследования, согласно которым клиническая эффективность азтреонама в сочетании с антистафилококковым пенициллином в лечении инфекций у больных в ОРИТ достоверно выше, чем у комбинации аминогликозида с цефалоспорином III поколения (80 против 51 %), Colardyn F. и соавт. [70] делают вывод о назревшей необходимости изменить стандартные режимы терапии на комбинации, включающие монобактам.

### Инфекции у больных с нарушениями иммунитета

Результаты исследований указывают на целесообразность включения азтреонама в схемы комбинированной антибиотикотерапии фебрильной нейтропении у гематологических больных [71].

По данным Spencer R.C. и соавт. [72], клиническая и бактериологическая эффективность азтреонама в комбинации с гликопептидами (ванкоми-

цин или тейкоплагин) в лечении больных с подтвержденной септицемией на фоне нейтропении превосходила или была сходной с эффективностью комбинаций пиперациллина с гентамицином или имипенема/циластатина с ванкомицином. Число нежелательных лекарственных реакций было достоверно ниже в группах больных, получавших монобактам.

Таким образом, азтреонам может быть с успехом использован в комбинированной (в основном) и монотерапии инфекций у иммунокомпрометированных больных как лучшая альтернатива аминогликозидам.

### Инфекции костей и суставов

Как правило, инфекции костей и суставов, вызванные грамотрицательными возбудителями, составляют особую проблему в травматологии и ортопедии ввиду злокачественности течения и склонности к рецидивам. В основном это нозокомиальные инфекции у пациентов после операций и тяжелых травматических повреждений (открытые переломы). Среди возбудителей чаще всего встречаются *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *M. morgani*, *C. freundii*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* и *A. calcoaceticus*. По данным Pribyl C. и соавт. [73], клинико-бактериологическая эффективность лечения остеомиелитов, гнойных артритов после эндопротезирования (17 больных) и гнойных осложнений после остеосинтеза (26 больных) комбинациями азтреонама с антибиотиками, активными в отношении грамположительных кокков, составила 100 %. Рецидив инфекций наблюдался в двух случаях. Длительность терапии колебалась от 5 до 52 дней; азтреонам вводился либо внутримышечно, либо внутривенно в суточной дозе 4–8 г. Аналогичные данные приводят Simons W.J. и соавт. [74]. Congrad D.A. и соавт. [75] провели анализ эффективности азтреонама в лечении септического артрита (n = 10) и остеомиелита (n = 18), вызванных *P. aeruginosa*: у 13 больных достигнуто клиническое выздоровление и эрадикация патогенов, у 5 — улучшение (в целом клиническая эффективность — 64 %); за 18-месячный период наблюдения

Таблица 5. Концентрации (среднее значение + SD) азтреонама в различных органах и тканях после однократной медленной внутривенной инъекции в дозе 2 г [26]

Ткань/жидкость	Время после инъекции, часы	Концентрации в тканях (мг/кг) или жидкостях (мг/л)	Концентрации в сыворотке, мг/л	Отношение концентраций в тканях (жидкостях) к сывороточным
Скелетные мышцы	0,25–0,68	16 ± 2	108 ± 18	0,20 ± 0,07
	0,75–1,03	14 ± 2	82 ± 7	0,17 ± 0,02
	1,05–1,60	10 ± 2	74 ± 3	0,14 ± 0,03
	1,66–2,66	9 ± 2	55 ± 5	0,15 ± 0,03
	2,91–3,83	5 ± 1	36 ± 8	0,17 ± 0,05
Ушко предсердия	0,91–1,58	22 ± 2	76 ± 5	0,29 ± 0,02
	1,60–2,08	19 ± 2	55 ± 5	0,36 ± 0,05
	2,11–4,03	13 ± 3	40 ± 6	0,32 ± 0,05
Легкие	1,20–2,08	22 ± 7	61 ± 3	0,35 ± 0,11
	2,13–4,58	19 ± 3	41 ± 5	0,46 ± 0,08
Грудина	0,46–0,78	3 ± 3	105 ± 5	0,03 ± 0,03
	0,80–1,05	6 ± 3	79 ± 13	0,07 ± 0,02
	1,06–1,70	5 ± 2	78 ± 8	0,08 ± 0,04
	1,85–3,83	3 ± 2	43 ± 10	0,07 ± 0,02
Перикардиальная жидкость	0,35–0,95	23 ± 3	76 ± 7	0,32 ± 0,05
	1,00–1,13	33 ± 6	87 ± 5	0,38 ± 0,08
	1,21–1,85	24 ± 5	70 ± 6	0,38 ± 0,08
	2,00–3,83	27 ± 7	41 ± 7	0,64 ± 0,18
Плевральная жидкость	1,08–2,96	51 ± 31	64 ± 12	0,69 ± 0,32

зарегистрирован только один рецидив. Продолжительность парентерального курса составила 4 недели у пациентов с септическим артритом и 40 дней – у больных остеомиелитом.

**Лечение инфекций кожи и мягких тканей**

Особое значение антибиотикотерапия инфекций кожи и мягких тканей приобретает в комбустиологии, где этиология инвазивной инфекции ассоциируется с грамотрицательной флорой, а использование, например, аминогликозидов сопряжено с риском поражения почек. Как показали результаты клинических исследований, азтреонам показал высокую – от 84 до 100 % – клиническую эффективность среди пациентов с гнойными процессами мягких тканей [76, 77]. В случае эмпирического выбора целесообразно комбинировать азтреонам с антибиотиком, активным в отношении грамположительной кокковой флоры, например цефазолином или ванкомицином.

**Гонорея**

Предпосылками к пересмотру классических схем лечения гонореи являются широкая распространенность устойчивости среди гонококков к пенициллину, фторхинолонам (ципрофлоксацину), спектиномицину

и тетрациклином. Азтреонам с избирательной активностью в отношении грамотрицательных бактерий может рассматриваться как альтернатива цефалоспорином и фторхинолоном в лечении как неосложненной, так и осложненных форм. Согласно Mohanty K.C. и соавт. [78], а также Gottlieb A. и соавт. [79], с использованием азтреонама в режиме 1 г внутримышечно однократно для лечения гонореи у женщин и в смешанной популяции выздоровления удалось достичь в 100 % случаев. МПК азтреонама в отношении *N. gonorrhoeae* составило менее 0,5 мг/л.

По данным Stoberl C. и соавт. [80], среди 99 больных с неосложненной гонореей (в т. ч. 64 мужчин и 35 женщин) однократное введение азтреонама было эффективным в 95,9 % случаев. Резистентных к монобактаму штаммов гонококков не определено; МПК в отношении *N. gonorrhoeae* колебалось от 0,0075 до 3,906 мг/л.

**Инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, у больных муковисцидозом**

*P. aeruginosa* – основной возбудитель инфекционных осложнений у больных муковисцидозом. Самой частой локализацией инфекционного процесса являются легкие. Высокая частота лекарственной устойчивости среди возбудителей и необходимость в длительном курсе антипсевдомо-

надной терапии предполагают руководствоваться в выборе антибиотиков не только комплаенсом, но в первую очередь доказанными клинико-бактериологической эффективностью и безопасностью. По данным Schaad U.V. и соавт. [81], клиническая эффективность азтреонама и цефтазидима у данной категории больных эквивалентна. Авторы предлагают высокие суточные дозы азтреонама (300 мг/кг/сут внутривенно, максимальная доза – 12 г/сут) в комбинации с амикацином (36 мг/кг/сут внутривенно, максимальная доза – 1,5 г/сут) [81]. Сообщается о хорошей переносимости двухнедельного курса, в т. ч. у подростков. Очевидны перспективы использования азтреонама у больных с аллергией на цефалоспорины и пенициллины [82].

**Антибиотикопрофилактика гнойно-септических послеоперационных осложнений**

Грамотрицательные аэробные бактерии, в основном представители семейства *Enterobacteriaceae*, являются одними из основных возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений в урологии, абдоминальной хирургии, колопроктологии и в меньшей степени – в гинекологии. Сегодня имеется достаточное коли-



чество рандомизированных клинических исследований, доказывающих эффективность азтреонама в плане снижения частоты инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ) и послеоперационных инфекций МВП.

Результаты плацебо-контролируемых проспективных рандомизированных исследований указывают на возможность использования азтреонама в режиме 1 г внутривенно для периоперационной профилактики у больных, подвергающихся операциям на предстательной железе; сообщается о клинической эффективности метода от 88,7 % и выше (учитывались как послеоперационные инфекции МВП, так и послеоперационная лихорадка, бактериурия и катетер-ассоциированные осложнения) [83–85].

Многоцентровые рандомизированные клинические исследования демонстрируют преимущества комбинации азтреонам + клиндамицин (5,8 % ИОХВ) перед общепринятыми режимами, включающими аминогликозиды, в основном гентамицин (12,5 % ИОХВ), с точки зрения снижения числа послеоперационных инфекций в колоректальной хирургии [84, 86].

Достоверно более высокая эффективность монобактама определяется при сравнительной оценке азтреонама и гентамицина в профилактике послеоперационных инфекций в билиарной и желудочной хирургии (95,5 против

80,6 %) [87]. Очевидны фармакокинетические и фармакодинамические предпосылки этого: эффективные бактерицидные концентрации в мягких тканях, желчи и стенке кишки сохраняются минимум в течение 4 часов после предоперационного парентерального введения 2 г азтреонама [29]. Аналогичные результаты получены при сравнении азтреонама в комбинации с клиндамицином и цефотаксима в периоперационной профилактике ИОХВ в гинекологии: 1,2 % ИОХВ в группе, получавшей азтреонам, против 4,9 % в группе, получавшей цефотаксим [88].

#### Использование в педиатрии

Лечение грамотрицательной инфекции у детей представляет определенные трудности. Сложно подобрать антибиотик, отвечающий определенным требованиям, прежде всего обладающий доказанными эффективностью и безопасностью. Азтреонам имеет ряд достоинств, которые по праву делают его одним из ключевых антибиотиков для лечения инфекций самых различных локализаций, вызванных грамотрицательными аэробными бактериями, в педиатрии. Результаты рандомизированных клинических исследований, включающих тысячи детей с инфекциями МПВ, бактериемией, менингитом, инфекциями костей и суставов, пневмонией и перитонитом, демонстрируют высо-

кую эффективность моно- или комбинированной терапии монобактамом — от 92 до 100 %; рецидивы наблюдались в основном у пациентов с врожденными аномалиями МВП и дыхательных путей [89, 90]. В лечении сепсиса у новорожденных эффективность монобактама как минимум соответствовала таковой амикацина [91], а при легочной инфекции у больных муковисцидозом — традиционной комбинации антисинегнойных антибиотиков. По сводной статистике, нежелательные реакции при использовании азтреонама наблюдались менее чем в 2 % наблюдений. Сообщалось о единичных случаях изменений в биохимических тестах [92].

Оптимизация терапии фебрильной нейтропении у детей также возможна с использованием азтреонама (120–150 мг/кг/сут внутривенно) в сочетании с одним из антисинегнойных пенициллинов (пиперациллином) или цефалоспоринов (цефтазидимом). Эффективность указанных комбинаций составляла 74,3–76 %, а у пациентов с тяжелой нейтропенией (количество лейкоцитов периферической крови меньше 100/мм<sup>3</sup>) — 63 % [93].

#### Важные особенности

Клиницистам крайне необходимо иметь антибиотик, который по безопасности и переносимости соответствовал бы цефалоспорином и



XVII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

## «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

12–16 АПРЕЛЯ 2010 ГОДА • МОСКВА



**ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:** Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации • Министерство образования и науки Российской Федерации • Российская академия наук • Российская академия медицинских наук • Российская медицинская академия последипломного образования • Фонд «Здоровье»



**Адрес для переписки:**  
109153, Москва, а/я 52  
Секретариат Оргкомитета Конгресса «Человек и лекарство»  
Электронная почта :  
stend@medlife.ru  
Телефоны:  
+7 (499) 261-22-09  
+7 (499) 267-50-04  
Официальный сайт:  
www.medlife.ru

К XVII Российскому национальному конгрессу «Человек и лекарство» готовится издание XI выпуска Федерального руководства по использованию лекарственных средств (ФРЛ).

ФРЛ выпускается ежегодно с 2000 года под редакцией главного внештатного специалиста терапевта Минздравсоцразвития России академика РАНН Чучалина А.Г.

Успех, который сопровождает ФРЛ, основан на высоко профессиональном уровне информации, излагаемой в издании.

Формулярная система в России стала развиваться под влиянием медицины, основанной на доказательствах. Ведущие ученые страны живо откликнулись на создание российского варианта глобальных информационных изменений. Ежегодно накапливается научная информация, дополняющая наши представления о диагностическом и лечебном процессе при социально значимых заболеваниях, что требует от экспертов современного подхода к написанию разделов Руководства.

ФРЛ содержит 22 главы, в которых представлена объективная современная информация по рациональному использованию лекарственных средств (ЛС). В Приложениях изложены особенности

применения ЛС при наличии хронических заболеваний печени и почек, при беременности и кормлении грудью, представлены сведения о возможном взаимодействии лекарств, рациональном лечении пневмоний, анемий, заболеваний в стоматологии и другие вопросы. В Руководстве приведены только ЛС, включенные в «Государственный реестр лекарственных средств». Указаны препараты перечня «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», а также перечня «Лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».

ФРЛ рассчитано в первую очередь на врачей первичного звена. Значительная часть учреждений здравоохранения, оказывающих догоспитальную медицинскую помощь, широко и с большой эффективностью использует ФРЛ в своей повседневной работе.

Руководство будет также интересно для практикующих врачей всех специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей и студентов медицинских вузов, интернов, аспирантов и ординаторов.

пенициллинам, но не имел бы с ними перекрестной аллергии и микробной устойчивости. Как демонстрируют экспериментальные и клинические исследования, азтреонам не вызывает аллергических реакций у пациентов с непереносимостью других β-лактамов, в основном пенициллинов и цефалоспоринов [94]. Проблемы ото- и нефротоксичности, возникающие при назначении аминогликозидов, легко решаемы при назначении азтреонама: монобактам не вызывает изменений со стороны гломерулярного и тубулярного аппарата почек и не воздействует токсически на кортиев орган [95].

#### Безопасность и переносимость

Нежелательные реакции при использовании азтреонама встречаются менее

чем в 2 % случаев. Чаще всего это повышение уровня печеночных трансаминаз, клинически никак не проявляемое. Также встречаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — диспепсия, диарея и тошнота [38]. Отмечены, но редко встречаются местные реакции, преимущественно при внутримышечном введении (боли в месте инъекции). При длительной (свыше 3 недель) терапии встречались кожные проявления в виде сыпи, а также умеренная лейкопения [38].

Суперинфекция, вызванная в основном грамположительными кокками (*S. aureus*, *Enterococcus* spp.), — также редкое явление, наблюдаемое при длительной терапии ИМВП с частотой до 2 % [52].

Из-за неактивности в отношении анаэробных бактерий риск развития

псевдомембранозного колита при лечении азтреонамом минимален.

#### Заключение

Азтреонам имеет как фармакологические, так и клинические предпосылки стать одним из основных антибиотиков для лечения грамотрицательных и смешанных инфекций. Ввиду хорошей переносимости и минимальной частоты побочных лекарственных реакций монобактам можно использовать у детей и взрослых для терапии среднетяжелых, тяжелых, а также угрожающих жизни инфекций. На сегодняшний день азтреонам — одна из лучших альтернатив аминогликозидам. Поэтому, несмотря на кажущуюся “узость” спектра активности, азтреонам обладает самым широким потенциалом клинического применения.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Georgopapadaku NH, Liu FY. Penicillin binding proteins in bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother* 1980;18:148–157.
- Swabb EA. Review of the clinical pharmacology of the monobactam antibiotic aztreonam. *Am J Med* 1985;78(2):11–18.
- Jacobus N, Ferreira M, Barza M. In Vitro Activity of Azthreonom, a monobactam antibiotic. *Antimicrob Agent Chemother* 1982;4:832–38.
- Wise R, Andrews JM, Hancox J. SQ 26,766, a novel beta-lactam: an in vitro comparison with other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1981;(E):39–47.
- Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. A pharmacokinetic evaluation of concomitant administration of linezolid and aztreonam. *J Clin Pharmacol* 1999;39(12):1277–82.
- Stutman HR, Welch DF, Scribner RK, et al. In vitro antimicrobial activity of aztreonam alone and in combination against bacterial isolates from pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25(2):212–15.
- Buesing MA, Jorgensen JH. In vitro activity of aztreonam in combination with newer beta-lactams and amikacin against multiply resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25(2):283–85.
- Greenberg RN, Bollinger M, Compton J. Synergistic activity of amikacin with aztreonam against *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative organisms. *Clin Ther* 1986;8(3):354–58.
- Tumah H, Velonaki A, Michalitsianos D, et al. In vitro effect of combinations of netilmicin with aztreonam against *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemioterapia* 1987;6(2):128–29.
- Chen YH, Peng CF, Lu P, et al. In vitro activities of antibiotic combinations against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Kaohsiung J Med Sci* 2004;20(6):261–67.
- Critchley IA, Sahn DF, Kelly LJ, et al. In vitro synergy studies using aztreonam and fluoroquinolone combinations against six species of Gram-negative bacilli. *Chemotherapy* 2003;49(1–2):44–8.
- Chow AW, Wong J, Bartlett KH. Synergistic interactions of ciprofloxacin and extended spectrum beta-lactams or aminoglycosides against *Acinetobacter calcoaceticus* ss. anitatus. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1988; 9(4):213–17.
- Just HM, Phillips E, Bassler M, Daschner FD. Combination effect of azthreonom with four aminoglycosides on nosocomial gram-positive cocci and non-fermenting gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol.* 1982; 1(6):371–74.
- Zinner SH, Ampel NM, Moon-McDermott L, et al. Program Abstr. Intersci. Conf. *Antimicrob. Agents Chemother* 1982;(22):133.
- Reeves DS, Bywater MJ, Holt HA. Antibacterial activity of the monobactam SQ 26,776 against antibiotic resistant enterobacteria, including *Serratia* spp. *J Antimicrob Chemother* 1981;8(E):57–68.
- Swabb EA, Sugerman A, et al. Multiple Dose Pharmacokinetics of the Monobactam Azthreonom (SQ 26,776) in Healthy Subjects. *Antimicrob. Agents Chemother* 1983;23(1):125–32.
- Swabb EA, Sugerman AA, Platt TB, et al. Single-dose pharmacokinetics of the monobactam azthreonom (SQ 26,776) in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21(6):944–49.
- Wise R, Dyas A, Hegarty A, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of azthreonom. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22(6):969–71.
- Swabb EA, Singhvi S, et al. Metabolism and pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother* 1983;24(3):394–400.
- Creasey WA, Platt TB, Frantz M, et al. Pharmacokinetics of aztreonam in elderly male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19(2):233–37.
- Naber KG, Dette GA, Kees F, et al. Pharmacokinetics, in-vitro activity, therapeutic efficacy and clinical safety of aztreonam vs. cefotaxime in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1986;17(4):517–27.
- Cuzzolin L, Fanos V, Zambri D, et al. Pharmacokinetics and renal tolerance of aztreonam in premature infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(9):1726–28.
- Mattie H. Clinical pharmacokinetics of aztreonam. An update. *Clin Pharmacokin*

- 1994;26(2):99–106.
24. Duma RJ, Berry AJ, Smith SM, et al. Penetration of aztreonam into cerebrospinal fluid of patients with and without inflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26(5):730–33.
  25. Okada T, Furukawa S. Clinical evaluation on aztreonam in pediatric field and fundamental study on its penetration into cerebrospinal fluid. *Jpn J Antibiot* 1985;38(11):3323–33.
  26. Beam TR Jr, Galask RP, Friedhoff LT, et al. Aztreonam concentrations in human tissues obtained during thoracic and gynecologic surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30(3):505–07.
  27. Winslade NE, Smith IL, Simons GW, et al. Pharmacokinetics and extravascular penetration of aztreonam in patients with abdominal sepsis. *Rev Infect Dis* 1985;7(4):716–23.
  28. Youngs DJ, Burdon DW, Keighley MR. The penetration of aztreonam, a monobactam antibiotic, into intra-abdominal abscesses. *J Antimicrob Chemother* 1989;24(3):425–29.
  29. Mosley JG, Chaudhuri AK, Desai AL, et al. The distribution of aztreonam in serum, bile, skin and subcutaneous tissues in patients undergoing cholecystectomy. *J Hosp Infect* 1990;15(4):389–92.
  30. Condon RE, Friedhoff LT, Edmiston CE, et al. Aztreonam concentration in abdominal tissues and bile. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29(6):1101–03.
  31. MacLeod CM, Bartley EA, Galante JO, et al. Aztreonam penetration into synovial fluid and bone. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29(4):710–12.
  32. Berthelot G, Bergogne-Berezin E, Vernant D, et al. Diffusion of aztreonam in the tissues and biological fluids of the female genital tract. *Pathol Biol* 1986;34(5):339–41.
  33. Ito K, Hirose R, Tamaya T, et al. Pharmacokinetic and clinical studies on aztreonam in the perinatal period. *Jpn J Antibiot* 1990;43(4):719–26.
  34. McKindley DS, Boucher BA, Hess MM, et al. Pharmacokinetics of aztreonam and imipenem in critically ill patients with pneumonia. *Pharmacotherapy* 1996;16(5):924–31.
  35. Friedrich LV, White RL, Kays MB, et al. 3rd. Aztreonam pharmacokinetics in burn patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(1):57–61.
  36. Smith G, Bunney RG, Farrell ID, et al. The use of aztreonam in serious gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 1988;21(2):233–41.
  37. Norrby SR. Clinical experience with aztreonam in Europe: a summary of studies in Belgium, England, Finland, Ireland, the Netherlands, Norway, Portugal, and Sweden. *Rev Infect Dis* 1985;7(4):836–39.
  38. Henry SA, Bendush CB. Aztreonam: worldwide overview of the treatment of patients with gram-negative infections. *Am J Med* 1985;78(2A):57–64.
  39. Cristiano P, Iovene MR, Paradisi F. Aztreonam in the therapy of nosocomial infections in patients with impaired host defenses. *Chemioterapia* 1985;4(2):182–85.
  40. DeMaria A Jr, Treadwell TL, Saunders CA, et al. Randomized clinical trial of aztreonam and aminoglycoside antibiotics in the treatment of serious infections caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33(8):1137–43.
  41. Lentnek AL, Williams RR. Aztreonam in the treatment of gram-negative bacterial meningitis. *Rev Infect Dis* 1991;13(7):586–90.
  42. Schentag JJ, Vari AJ, Winslade NE, et al. Treatment with aztreonam or tobramycin in critical care patients with nosocomial gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1985;78(2A):34–41.
  43. Swabb EA, Cone CO, Muir JG. Summary of worldwide clinical trials of aztreonam in patients with lower respiratory tract infections. *Rev Infect Dis* 1985;7(4):675–78.
  44. Torres A, de Celis R, Rabinad E, et al. Therapeutic efficacy of the combination of aztreonam with cefotaxime in the treatment of severe nosocomial pneumonia. Comparative study against amikacin combined with cefotaxime. *Chemotherapy* 1989;35(1):15–24.
  45. Polk HC Jr, Livingston DH, Fry DE, et al. Treatment of pneumonia in mechanically ventilated trauma patients. Results of a prospective trial. *Arch Surg* 1997;132(10):1086–92.
  46. Raad I, Hachem R, Hanna H, et al. Treatment of nosocomial postoperative pneumonia in cancer patients: a prospective randomized study. *Ann Surg Oncol* 2001;8(2):179–86.
  47. Bjornson HS, Ramirez-Ronda C, Saavedra S, et al. Comparison of empiric aztreonam and aminoglycoside regimens in the treatment of serious gram-negative lower respiratory infections. *Clin Ther* 1993;15(1):65–78.
  48. Shimokata K, Totani Y, Morishita M, et al. Clinical study of aztreonam on respiratory tract infections caused by gram-negative pathogens. *Jpn J Antibiot* 1985;38(11):3415–33.
  49. Cox CE. Aztreonam therapy for complicated urinary tract infections caused by multidrug-resistant bacteria. *Rev Infect Dis* 1985;7(4):767–71.
  50. Guibert J, Acar JF, Mieg M. Clinical evaluation of aztreonam in severe urinary tract infections. *Pathol Biol* 1984;32(5):446–49.
  51. Childs SJ. Aztreonam in the treatment of urinary tract infection. *Am J Med* 1985;78(2A):44–6.
  52. Swabb EA, Jenkins SA, Muir JG. Summary of worldwide clinical trials of aztreonam in patients with urinary tract infections. *Rev Infect Dis* 1985;7(4):772–77.
  53. Martelli A, Cortecchia V, Ventriglia L. Aztreonam in the treatment of urinary tract infections: a multicenter trial. *Chemotherapy* 1989;35(1):8–14.
  54. Puppo P, Germinale F, De Rose AF. Aztreonam vs norfloxacin: a comparative study of the treatment of urinary tract infections in ambulatory and hospitalized patients. *Clin Ter* 1989;129(2):113–21.
  55. Dodson MG. Optimum therapy for acute pelvic inflammatory disease. *Drugs* 1990;39(4):511–22.
  56. Dodson MG, Faro S. The polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease and treatment regimens. *Rev Infect Dis* 1985;7(4):696–702.
  57. Birolini D, Moraes MF, de Souza OS. Aztreonam plus clindamycin vs. tobramycin plus clindamycin for the treatment of intraabdominal infections. *Rev Infect Dis* 1985;7(4):724–28.
  58. Williams RR, Hotchkiss D. Aztreonam plus clindamycin versus tobramycin plus clindamycin in the treatment of intraabdominal infections. *Rev Infect Dis* 1991;13(7):629–33.
  59. de Groot HG, Hustinx PA, Lampe AS, et al. Comparison of imipenem/cilastatin with the combination of aztreonam and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(3):491–500.
  60. Sawyer RG, Adams RB, Pruett TL. Aztreonam vs. gentamicin in experimental peritonitis and intra-abdominal abscess formation. *Am Surg* 1994;60(11):849–53.
  61. Fabian TC, Hess MM, Croce MA, et al. Superiority of aztreonam/clindamycin compared with gentamicin/clindamycin in patients with penetrating abdominal trauma. *Am J Surg* 1994;167(3):291–96.
  62. Pedretti G, Magnani G. Evaluation of the clinical effectiveness of aztreonam in gram-negative infections of the biliary tract. *G Ital Chemioter* 1988;35(1–3):45–8.
  63. Berne TV, Yellin AE, Appleman MD, et al. Surgically treated gangrenous or perforated appendicitis. A comparison of aztreonam and clindamycin versus gentamicin and clindamycin. *Ann Surg* 1987;205(2):133–37.
  64. Ariza J, Gudiol F, Dolz C, et al. Evaluation of aztreonam in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1986;6(5):906–10.
  65. Holzheimer RG, Dralle H. Antibiotic therapy in intraabdominal infections: a review of

- randomized clinical trial. *Eur J Med Res* 2001;6:277–91.
66. Nikolaidis P, Dombros N, Alexiou P, et al. Pharmacokinetics of aztreonam administered i.p. in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Perit Dial Int* 1989; 9(1):57–9.
67. Brown J, Altmann P, Cunningham J, et al. Pharmacokinetics of once daily intra-peritoneal aztreonam and vancomycin in the treatment of CAPD peritonitis. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25(1):141–47.
68. Dratwa M, Glupczynski Y, Lameire N, et al. Treatment of gram-negative peritonitis with aztreonam in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Rev Infect Dis* 1991;13(7):645–47.
69. Rabinad E, Bosch-Perez A. A multicenter comparative trial of aztreonam in the treatment of gram-negative infections in compromised intensive-care patients. *Chemotherapy* 1989;35(1):1–7.
70. Colardyn F, Gala JL, Verschraegen G, et al. Infections in patients in intensive care units: can the combination of a monobactam and a penicillin replace the classic combination of a beta-lactam agent and an aminoglycoside? *Rev Infect Dis* 1991;13(7):640–44.
71. Takemoto Y, Kanamaru A, Nagai K, et al. Randomized trial of combination antibiotic therapy in patients with hematological disorders. *Hanshin Study Group of Hematopoietic Disorders and Infection. Jpn J Antibiot.* 1990; 43(1):63–9.
72. Spencer RC, Taylor AK, Winfield DA. A comparative efficacy and safety study of teicoplanin plus aztreonam versus gentamicin plus piperacillin in haematology oncology patients with clinically diagnosed septicaemia. *Br J Haematol* 1990;76(2):30–4.
73. Pribyl C, Salzer R, Beskin J, et al. Aztreonam in the treatment of serious orthopedic infections. *Am J Med.* 1985;78(2A):51–6.
74. Simons WJ, Lee TJ. Aztreonam in the treatment of bone and joint infections caused by gram-negative bacilli. *Rev Infect Dis* 1985; 7(4):783–88.
75. Conrad DA, Williams RR, Couchman TL, et al. Efficacy of aztreonam in the treatment of skeletal infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis* 1991;13(7):634–39.
76. Brogden RN, Heel RC. Aztreonam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1986; 31(2):96–130.
77. Cone LA, Woodard DR. Aztreonam therapy for serious gram-negative bacillary infections. *Rev Infect Dis* 1985;7(4):794–802.
78. Mohanty KC, Deighton R, Strachan RG. Single intramuscular injection of aztreonam in the treatment of uncomplicated gonorrhoea in women. *Curr Med Res Opin* 1987; 10(9):634–37.
79. Gottlieb A, Mills J. Effectiveness of aztreonam for the treatment of gonorrhoea. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;27(2):270–71.
80. Stoberl C, Poitschek C, Soltz-Szots J. Aztreonam, a new approach in the therapy of gonorrhoea. *Wien Klin Wochenschr.* 1991;103(9):271–73.
81. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Guenin K, et al. Antipseudomonal therapy in cystic fibrosis: aztreonam and amikacin versus ceftazidime and amikacin administered intravenously followed by oral ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8(10):858–65.
82. Jensen T, Pedersen SS, Hoiby N, et al. Safety of aztreonam in patients with cystic fibrosis and allergy to beta-lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1991;13(7):594–97.
83. Millar MR, Inglis T, Ewing R, et al. Double-blind study comparing aztreonam with placebo for prophylaxis of infection following prostatic surgery. *Br J Urol* 1987;60(4): 345–48.
84. Mozzillo N, Dionigi R, Ventriglia L. Multicenter study of aztreonam in the prophylaxis of colorectal, gynecologic and urologic surgery. *Chemotherapy* 1989;35(1):58–71.
85. Romanelli G, Giustina A, Cravarezza P, et al. A single dose of aztreonam in the prevention of urinary tract infections in elderly catheterized patients. *J Chemother* 1990;2(3):178–81.
86. Dionigi R, Mozzillo N, Ventriglia L. Comparative multicenter study on efficacy and safety of aztreonam and gentamicin in prophylaxis of high-risk colorectal surgery. *J Chemother* 1989;1(2):22–7.
87. Rodolico G, Puleo S, Blandino G, et al. Aztreonam versus gentamicin for short-term prophylaxis in biliary and gastric surgery. *Rev Infect Dis* 1991;13(7):616–20.
88. Mangioni C, Bianchi L, Bolis PF, et al. Multicenter trial of prophylaxis with clindamycin plus aztreonam or cefotaxime in gynecologic surgery. *Rev Infect Dis* 1991;13(7):621–25.
89. Rusconi F, Assael BM, Boccazzi A, et al. Aztreonam in the treatment of severe urinary tract infections in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30(2):310–14.
90. Sunakawa K, Saito N, Ishizuka Y, et al. Fundamental and clinical studies on aztreonam in pediatrics. *Jpn J Antibiot* 1985; 38(11):3230–38.
91. Umana MA, Odio CM, Castro E, et al. Evaluation of aztreonam and ampicillin vs. amikacin and ampicillin for treatment of neonatal bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9(3):175–80.
92. Motohiro T, Kawakami A, Tanaka K, et al. Basic and clinical trials of aztreonam in the field of pediatrics. *Jpn J Antibiot* 1985; 38(11):3358–77.
93. Hirotsu T, Akatsuka J, Hoshi Y, et al. Clinical evaluation of aztreonam for infections accompanying febrile neutropenic children with hematologic disorders and solid tumors. A cooperative study. *Jpn J Antibiot* 1990;43(12):2069–77.
94. Saxon A, Hassner A, Swabb EA, et al. Lack of cross-reactivity between aztreonam, a monobactam antibiotic, and penicillin in penicillin-allergic subjects. *J Infect Dis* 1984;149(1):16–22.
95. Moore RD, Lerner SA, Levine DP. Nephrotoxicity and ototoxicity of aztreonam versus aminoglycoside therapy in seriously ill nonneutropenic patients. *J Infect Dis* 1992;165(4):683–88.
96. Chimura T, Satou S, Funayama T, et al. Clinical effect of the combined use of aztreonam, amikacin and clindamycin in infectious disease in obstetrics and gynecology. *Jpn J Antibiot* 1991;44(3):337–44.

Информация об авторе:

Мукошин А.А. — ГОУ ВПО “Смоленская государственная медицинская академия” Росздрава.

E-mail: malat@mail.ru