



# Цефтазидим / авибактам в лечении обострения хронической респираторной инфекции у больных муковисцидозом: динамика клинических, микробиологических и функциональных показателей

Е.Л.Амелина<sup>1,2</sup>, С.А.Красовский<sup>1,2</sup>, О.Г.Мелихов<sup>3,4</sup> ✉

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

<sup>3</sup> Региональная общественная организация «Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка»: 119590, Россия, Москва, ул. Улофа Пальме, 1

<sup>4</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Институт клинических исследований»: 119590, Россия, Москва, ул. Улофа Пальме, 1

## Резюме

Полирезистентность возбудителей легочной инфекции у пациентов с муковисцидозом (МВ) требует поиска новых терапевтических решений. **Целью** исследования явилась оценка влияния терапии цефтазидимом / авибактамом (цеф / ави) на клинические исходы обострения легочной инфекции при МВ. **Материалы и методы.** Проведено открытое наблюдательное проспективное неинтервенционное исследование в одной группе в рутинной медицинской практике. После решения лечащего врача о назначении цеф / ави в протокол включались пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом МВ и обострением легочной инфекции. Обследование проводилось исходно, затем на 5–7-й, 21-й и 30-й дни. **Результаты.** Анализировались данные 32 пациентов: 12 (38 %) мужчин, 20 (63 %) женщин; средний возраст – 31,6 года. На 5–7-й день терапии признаки обострения сохранялись у 97 % пациентов, к 21-му дню – у 3 %. На 21-й день исследования улучшились показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированной жизненной емкости легких и насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) при  $p < 0,001$ . Доля пациентов с уровнем С-реактивного белка (СРБ), превышавшим 10 мг / мл, снизилась с 71 до 9 %. Средняя плотность обсемененности мокроты снизилась с 7,2 до 5,5 КОЕ / мл. Улучшилось качество жизни (КЖ), согласно Пересмотренному опроснику по муковисцидозу (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* – CFQ-R). **Заключение.** У пациентов с МВ обострение респираторной инфекции ассоциировано с полирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, иногда в сочетании с *Staphylococcus aureus*. В этой группе больных сохраняется высокая чувствительность к цеф / ави – до 91 % случаев, что подтверждает показания к применению данного антибактериального препарата в терапии обострения легочной инфекции при МВ. Курс цеф / ави приводил к купированию проявлений обострения легочной инфекции у 97 % пациентов с МВ, а также к достоверному улучшению показателей функции внешнего дыхания и SpO<sub>2</sub>, снижению уровня СРБ, уменьшению плотности обсемененности мокроты и улучшению КЖ. На фоне терапии цеф / ави не наблюдались случаи смерти, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также серьезные нежелательные лекарственные реакции.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, антибиотикотерапия, легочная инфекция, цефтазидим / авибактам.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Этическая экспертиза.** Протокол исследования одобрен 23.10.20 Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (125468, Россия, Москва, Ленинградский пр., 51). Перед началом исследования все пациенты подписали информированное добровольное согласие.

**Финансирование.** Исследование проводилось при поддержке независимого медицинского гранта компании «Пфайзер».

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Светлане Игоревне Ельковой за общее руководство проектом и Екатерине Владимировне Макаровой за помощь в подготовке статьи.

Для цитирования: Амелина Е.Л., Красовский С.А., Мелихов О.Г. Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19 Цефтазидим / авибактам в лечении обострения хронической респираторной инфекции у больных муковисцидозом: динамика клинических, микробиологических и функциональных показателей. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 737–744. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-737-744

# Ceftazidime/avibactam in the treatment of exacerbation of a chronic respiratory infection in patients with cystic fibrosis: dynamics of clinical, microbiological, and functional parameters

Elena L. Amelina<sup>1,2</sup>, Stanislav A. Krasovskiy<sup>1,2</sup>, Oleg G. Melikhov<sup>3,4</sup> ✉

<sup>1</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 28 Orehovyy bul'var, Moscow, 115682, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution "Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center": ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

<sup>3</sup> Non-commercial social foundation "The League of Clinical Research": ul. Ulofa Pal'me 1, Moscow, 119590, Russia

<sup>4</sup> Institute of Clinical Research LLC: ul. Ulofa Pal'me 1, Moscow, 119590, Russia

## Abstract

Multidrug resistance of pulmonary pathogens in patients with cystic fibrosis (CF) requires new therapeutic solutions. **The aim.** To assess the effect of ceftazidime/avibactam (cef/avi) on clinical outcomes of pulmonary exacerbation of cystic fibrosis. **Methods.** This open single-group observational prospective non-interventional study was conducted in the routine clinical practice settings. Patients over 18 years with a confirmed diagnosis of CF and an exacerbation of a pulmonary infection were included into the study after physician's decision to prescribe cef/avi. The examinations were performed at baseline and on Days 5 to 7, 21, and 30. **Results.** The analysis included data from 32 patients, 12 (38%) males and 20 (63%) females. The mean age was 31.6 years. Symptoms of exacerbation persisted in 97 % of patients on Days 5 to 7 of therapy and only in 3% at Day 21. FEV<sub>1</sub>, FVC, SpO<sub>2</sub> also improved by Day 21 of the study (all –  $p < 0.001$ ). By Day 21, proportion of patients with CRP above 10 mg/ml grew from 71 to 9%. The average density of sputum contamination decreased from 7.2 to 5.5 CFU/ml. Quality of life according to Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) questionnaire also improved. **Conclusion.** In patients with CF, exacerbation of lung infection in most cases is caused by multidrug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* sometimes in combination with *Staphylococcus aureus*. Infectious agents (*P. aeruginosa*) remain highly sensitive to cef/avi (up to 91%) in this population so this justifies the use of cef/avi in treatment of a CF exacerbation. cef/avi administration led to relief of the exacerbation symptoms in 97% CF patients, as well as to significant improvement in spirometry parameters, increase in the oxygenation index, decrease in CRP and density of sputum contamination, and improved the quality of life. cef/avi administration was not associated with lethal outcomes, ICU admission, or serious adverse drug reactions.

**Keywords:** cystic fibrosis, antibiotic therapy, lung infection, ceftazidime/avibactam.

**Conflict of interests.** All authors declare that there is no potential conflict of interest that has to be disclosed in this article.

**Ethical expertise.** The study was approved on 23 October 2020 by Independent Interdisciplinary Ethics Committee (Leningrandskiy pr. 51, Moscow, 125468, Russia). The written informed consent was obtained from all study subjects (patients) before inclusion into the study.

**Funding.** The study was supported by an independent medical grant from Pfizer.

**Acknowledgements.** We acknowledge the kind help of Svetlana I. El'konina (project management) and Ekaterina V. Makarova (manuscript writing).

For citation: Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Melikhov O.G. Ceftazidime/avibactam in the treatment of exacerbation of a chronic respiratory infection in patients with cystic fibrosis: dynamics of clinical, microbiological, and functional parameters. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 737–744 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-737-744

Муковисцидоз (МВ) – неизлечимое аутосомно-рецессивное заболевание, влияющее на качество жизни (КЖ) и ограничивающее ее продолжительность [1]. Ранним проявлением заболевания является формирование бронхоэктазов, что способствует развитию хронической бактериальной инфекции дыхательных путей [2, 3]. Эффективность антибактериальной терапии респираторных инфекций при МВ с течением времени снижается, поскольку частое применение массивной терапии антибиотиками широкого спектра действия вызывает формирование множественной лекарственной устойчивости [4].

Известно, что для взрослых больных МВ характерно инфицирование штаммами грамотрицательных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa* и комплекса *Burkholderia cepacia complex* (ВСС) [5]. Колонизация этих бактерий в организме пациента с МВ ассоциирована с негативными клиническими исходами и требует особых подходов к лечению. Стоит отметить, что выбор антимикробной терапии таких инфекций очень ограничен; необходимы поиск и внедрение новых лекарственных препаратов [4–6].

Цефтазидим / авибактам (цеф / ави) представляет собой противомикробный препарат, сочетающий цефалоспорин 3-го поколения с не-β-лактамым ингибитором β-лактамаз [7, 8]. Изначально данное лекарственное средство одобрено в следующих случаях: при осложненных интраабдоминальных инфекциях (в комбинации с метронидазолом), осложненных инфекциях мочевыводящих путей, включая пиелонефрит; при грамотрицательной внутрибольничной и вентилятор-ассоциированной пневмонии; при инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии [2]. Впоследствии отмечена эффективность цеф / ави у лиц с МВ [8, 9].

Существенным преимуществом цеф / ави является низкая резистентность инфекционных агентов к данной комбинации и хорошая активность в отношении полирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий. Это подтверждается данными *in vitro* [6] и *in vivo* [9–16].

Применение цеф / ави для лечения респираторных инфекций, вызванных *P. aeruginosa* у пациентов с МВ, оценивалось в нескольких работах [10–12].

По данным *M.B.Ekkelenkamp et al.*, при микробиологическом исследовании мокроты больных МВ процент резистентности к антибактериальным препаратам составлял: к цефепиму – 14 %, цефтазидиму – 11 %, цеф / ави – 7 %, цефтолозану / тазобактаму – 3 %; пиперациллину / тазобактаму – 12 %, меропенему – 18 %; имипенему – 32 %, азтреонаму – 23 %, ципрофлоксацину – 30 %, гентамицину – 30 %, тобрамицину – 12 %, амикацину – 18 %, колистину – 4 % [13].

*H.S.Sader et al.* также оценивали чувствительность *P. aeruginosa* на основании данных пациентов с МВ из нескольких стран [10]. Цеф / ави был наиболее активным препаратом (чувствительность – 96,0 %), за ним следовали цефтолозан / тазобактам (90,5 %), цефтазидим (80,6 %), пиперациллин / тазобактам (80,2 %) и тобрамицин (76,6 %). Цеф / ави сохранял активность в отношении бактерий, нечувствительных к меропенему, пиперациллину / тазобактаму или цефтазидиму, а также продемонстрировал значительную активность широкого спектра против *P. aeruginosa*, выделенной у пациентов с МВ по всему миру [10].

*A.Soriano et al.* провели ретроспективный анализ исследований с участием пациентов, получивших как минимум один курс терапии цеф / ави по поводу обострения легочной инфекции и не отвечавших на традиционную антибактериальную терапию [9]. Клиническая эффективность варьировалась в диапазоне от 100 до 45 %, резистентность к цеф / ави отмечалась

редко. Терапия сопровождалась снижением маркеров воспаления и улучшением функции легких. Не наблюдалось случаев острого почечного повреждения или повышения уровня трансаминаз [9].

Ряд исследователей отмечают положительный опыт использования цеф / ави у тяжелых пациентов после пересадки легких [14–16] и в педиатрической практике [16].

Несмотря на существенные данные в пользу эффективности и безопасности, для подробного изучения роли данного нового комбинированного препарата при МВ необходимы дополнительные исследования. В условиях российской клинической практики подобная работа не проводилась.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния терапии цеф / ави на динамику клинико-функциональных показателей и исходы обострения легочной инфекции при МВ. При этом ставились задачи изучить воздействию терапии цеф / ави на респираторную функцию, микробиологический профиль и КЖ пациентов, а также собрать дополнительные данные по безопасности применения цеф / ави в рутинной медицинской практике.

## Материалы и методы

Открытое наблюдательное проспективное неинтервенционное исследование в одной группе госпитализированных лиц проводилось с января по сентябрь 2021 г. на базе пульмонологического отделения для больных муковисцидозом Городского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения Москвы».

Пациенты с МВ включены в протокол после решения лечащего врача о назначении цеф / ави.

*Критерии выбора терапии цеф / ави:*

- микробиологический анализ мокроты, подтверждающий полирезистентность грамотрицательного возбудителя;
- неэффективность предшествовавшей антибактериальной терапии;
- отсутствие доступа к лучшей терапевтической опции.

*Критерии включения в исследование:*

- возраст пациентов –  $\geq 18$  лет;
- диагноз МВ, подтвержденный медицинской документацией (история болезни, амбулаторная карта);
- обострение легочной инфекции при МВ, вызванной *P. aeruginosa*;
- назначение цеф / ави для лечения обострения легочной инфекции при МВ в соответствии со стандартной медицинской практикой;
- подписанное информированное согласие.

*Критерии исключения:*

- гиперчувствительность к цеф / ави в анамнезе;
- трансплантация легких в анамнезе;
- положительный анализ мокроты на наличие микроорганизмов с природной устойчивостью к цеф / ави (*Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*).

Препарат вводился каждые 8 ч по 2 500 мг, период инфузии составлял 2 ч. Дозировка корректировалась у пациентов с нарушением функции почек.

Исходно (1-й визит) собирались общая информация о пациенте (пол, возраст), анамнез заболевания, клинические данные, тяжесть состояния, показания к госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Также на данном этапе проводились спирометрия и микробиологическое исследование мокроты с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Кроме того, пациентам предлагалось заполнить Пересмотренный опросник по муковисцидозу (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised – CFQ-R*) для определения КЖ.

Во время 2-го (5-7-й день) и 3-го визитов (21-й день) оценивались клинические данные и критерии тяжести состояния, случаи госпитализации в ОРИТ, данные спирометрии, результаты заполнения CFQ-R, показатели микробиологического анализа мокроты, любые изменения в терапии и нежелательные явления.

Во время 4-го визита (30-й день) больных обследовали на предмет наличия обострения легочной инфекции. Также на 30-й день получали информацию о летальных исходах, если таковые имелись.

Данные обрабатывались статистически посредством стандартных библиотек языка R. Количественные переменные при нормальном распределении представлены как  $M \pm \sigma$  (*min–max*), где  $M$  – выборочное среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение, *min* и *max* – минимальное и максимальное значения. Количественные переменные при распределении, отличном от нормального (в большинстве случаев это временной интервал между событиями), представлены в виде *Me* (*min–max*), где *Me* – медиана. Для проверки переменных на соответствие нормальному распределению использовался тест Шапиро–Уилка. Дискретные величины (дихотомические, порядковые и категориальные переменные) представлены в виде абсолютных значений и процентов –  $n$  (%). Внутригрупповое сравнение проводилось с помощью парного критерия Стьюдента либо критерия Вилкоксона для связанных выборок при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализировались данные 32 госпитализированных пациентов с МВ и обострением легочной инфекции: 12 (38 %) мужчин, 20 (63 %) женщин; средний возраст – 31,6 (18–60) года. Средний ИМТ составил 19,0 кг / м<sup>2</sup>.

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Назначение цеф / ави приводило к успешному купированию обострения легочной инфекции при МВ у большинства пациентов. Если на 5–7-й день терапии признаки обострения сохранялись у 31 (97 %) пациента, то к 21-му дню – только у 1 (3 %) больного. Подобная картина наблюдалась и во время 4-го визита (30-й день). Ни одного случая смерти не зафиксировано (табл. 2).

Цеф / ави назначался в 1-й день госпитализации по 2 500 мг 3 раза в день. На момент включения в исследование ни один пациент не получал антибактериальную терапию. Длительность приема цеф / ави

**Таблица 1**  
**Исходные характеристики пациентов (n = 32)**  
**Table 1**  
**Patient baseline characteristics (n = 32)**

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
• мужской	12 (38)
• женский	20 (63)
Возраст, годы	31,6 ± 9,7 (18–60)
Масса тела, кг	53,4 ± 9,8 (40–76)
Рост, см	167,2 ± 8,1 (150–187)
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	19,0 ± 2,25 (14,7–25,1)
Период между обострениями легочной инфекции, мес.	3 (1–13)
<b>Сопутствующие заболевания (МКБ-10), n (%)</b>	
B20 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека, проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней	1 (3)
B44 Аспергиллез	1 (3)
I1 Гипертоническая болезнь	1 (3)
J45 Бронхиальная астма	2 (6)
K74 Фиброз и цирроз печени	2 (6)
R16 Гепатомегалия и спленомегалия, не классифицированные в других рубриках	2 (6)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра.

**Таблица 2**  
**Основные клинические исходы в рамках исследования (n = 32); n (%)**

**Table 2**  
**Main clinical outcomes during the study period (n = 32); n (%)**

Клинические исходы	5–7-й день	21-й день	30-й день
Наличие обострения легочной инфекции при МВ	31 (97)	1 (3)	1 (3)
Смерть	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание: МВ – муковисцидоз.

**Таблица 3**  
**Фармакоэпидемиологические характеристики к 21-му дню терапии (n = 32); n (%)**

**Table 3**  
**Pharmacoepidemiological characteristics by Day 21 of treatment, n = 32; n (%)**

Окончание лечения и отмена цеф / ави	30 (94)
Преждевременное прекращение терапии цеф / ави	0 (0)
Продолжение терапии цеф / ави	2 (6)

Примечание: цеф / ави – цефтазидим / авибактам.

составила 16 (12–23) дней. Одному пациенту в качестве сопутствующей антибактериальной терапии был добавлен меропенем, 18 пациентов со *Staphylococcus aureus* дополнительно получали котримоксазол. Решения по использованию цеф / ави, принятые к 21-му дню терапии, представлены в табл. 3.

При анализе спирометрии выявлено улучшение функции внешнего дыхания на фоне терапии цеф / ави. В сравнении с исходными значениями, на 21-й день объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) увеличился на 0,228 (11,8 %) л, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – на 0,37 (11,5 %) л, уровень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) – на 3,7 % (для всех показателей  $p < 0,001$ ). Изменения параметров спирометрии представлены в табл. 4.

Улучшение на фоне терапии цеф / ави выявлено и при оценке тяжести состояния. На 21-й день уменьшилась доля пациентов, у которых исходно определялся уровень С-реактивного белка (СРБ) >10 мг / мл, сократилась с 71 до 9 %. Госпитализация в ОРИТ и искусственная вентиляция легких не потребовались ни в одном случае.

При микробиологическом исследовании мокроты *P. aeruginosa* выделена у 32 (100 %) пациентов. У 18 (56 %) больных также обнаружен *S. aureus*, у 9 (28 %) обследованных выявлены иные возбудители.

Наблюдалась высокая резистентность *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам. У 4 (13 %) пациентов отмечалась низкая чувствительность данного

**Таблица 4**  
**Показатели спирометрии (n = 32)**

**Table 4**  
**Spirometry parameters (n = 32)**

Показатель	Исходно	21-й день	p
ОФВ <sub>1</sub> , л	1,323 ± 0,653 (0,51–2,70)	1,551 ± 0,808 (0,61–3,78)	< 0,001
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>доп.</sub>	38,44 ± 17,44 (17,0–72,6)	45,23 ± 20,29 (20,3–83,7)	< 0,001
ФЖЕЛ, л	2,540 ± 1,088 (1,12–5,84)	2,911 ± 1,130 (1,39–6,62)	< 0,001
ФЖЕЛ, % <sub>доп.</sub>	61,00 ± 24,48 (2,5–117,9)	72,59 ± 22,64 (32,6–124,8)	< 0,001
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, % <sub>доп.</sub>	51,4 ± 11,6 (36–83)	51,3 ± 12,3 (33–79)	0,4
СОС <sub>25–75</sub> , % <sub>доп.</sub>	30,41 ± 15,06 (8,6–57,5)	37,18 ± 25,90 (1,7–82,9)	0,4
SpO <sub>2</sub> , %	90,5 ± 5,6 (70–96)	94,2 ± 2,9 (85–98)	< 0,001

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СОС<sub>25–75</sub> – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких; SpO<sub>2</sub> – насыщение кислородом.

микроорганизма к цефтазидиму, у 3 (9 %) – к коли-стину, у 1 (3 %) больного – к фосфомицину. Чувствительность к амикацину и к меропенему определялась в 21 (66 %) случае. В сравнении с перечисленными лекарственными средствами, цеф / ави обладал лучшим профилем: чувствительность к нему фиксировалась у 29 (91 %) пациентов (табл. 5). Кроме того, на фоне терапии цеф / ави средняя плотность обсемененности мокроты *P. aeruginosa* снизилась с 7,2 до 5,5 КОЕ / мл на 21-й день исследования (см. табл. 5).

Исходно большинство пациентов связывали снижение КЖ с такими проявлениями, как прибавка в весе, заложенность носа, ушей и / или скопление слизи в горле, кашель с мокротой (в т. ч. приводящий к пробуждению ночью), «свистящее» дыхание, проблемы с дыханием, плохой аппетит (табл. 6).

В ходе исследования отмечалось улучшение КЖ, чему сопутствовал полный или частичный регресс всех симптомов. На 21-й день у подавляющего большинства пациентов беспокоящие их проявления сохранялись в «незначительной мере» или присутствовали «иногда» (табл. 6). Таким образом, благодаря применению цеф / ави у лиц с обострением легочной инфекции при МВ не только улучшались объективные клинические параметры, но и повышалось КЖ.

Безопасность цеф / ави оценивалась на 5–7-й и 21-й дни исследования. Ни у одного пациента не зафиксировано серьезных нежелательных лекарственных реакций.

**Таблица 5**  
**Микробиологическое исследование мокроты (n = 32); n (%)**  
**Table 5**  
**Microbiological examination of the sputum (n = 32); n (%)**

Чувствительность <i>P. aeruginosa</i> к антибактериальным препаратам, исходно		
Цеф / ави	29 (91)	
Цефтазидим	4 (13)	
Амикацин	21 (66)	
Меропенем	21 (66)	
Эртапенем	0 (0)	
Колистин	3 (9)	
Фосфомицин	1 (3)	
Идентифицированный возбудитель легочного обострения МВ	Исходно	21-й день
<i>P. aeruginosa</i>	32 (100)	27 (84)
<i>S. aureus</i>	18 (56)	4 (13)
<i>H. influenzae</i>	0 (0)	0 (0)
Другие	9 (28)	5 (16)
Не выявлены	1 (3)	1 (3)
Плотность обсемененности мокроты <i>P. aeruginosa</i> , КОЕ / мл	7,2 ± 1,3 (4–8)	5,5 ± 2,2 (0–8)

Примечание: цеф / ави – цефтазидим / авибактам; МВ – муковисцидоз.

**Таблица 6**  
**Оценка качества жизни (n = 32); n (%)**  
**Table 6**  
**Quality of life assessment (n = 32); n (%)**

Вопрос по CFQ-R, раздел V	Исходно	5–7-й день	21-й день
Укажите, как вы чувствовали себя в течение последних 2 нед.			
<b>У вас были проблемы с прибавкой в весе?</b>			
• В значительной мере	11 (34)	5 (16)	2 (6)
• Отчасти	9 (28)	10 (31)	6 (19)
• В незначительной мере	3 (9)	4 (13)	9 (28)
• Вообще нет	9 (28)	13 (41)	15 (47)
<b>У вас наблюдались заложенность носа, ушей и/или скопление слизи в горле, грудной клетке и т. п.?</b>			
• В значительной мере	19 (59)	1 (3)	0 (0)
• Отчасти	8 (25)	8 (25)	3 (9)
• В незначительной мере	4 (13)	16 (50)	16 (50)
• Вообще нет	1 (3)	7 (22)	13 (41)
<b>Вы кашляли в течение дня?</b>			
• В значительной мере	21 (66)	1 (3)	0 (0)
• Отчасти	10 (31)	18 (56)	5 (16)
• В незначительной мере	1 (3)	11 (34)	16 (50)
• Вообще нет	0 (0)	2 (6)	11 (34)
<b>Вы откашливали мокроту?</b>			
• В значительной мере	25 (78)	5 (16)	1 (3)
• Отчасти	4 (13)	15 (47)	6 (19)
• В незначительной мере	3 (9)	12 (38)	20 (63)
• Вообще нет	0 (0)	0 (0)	5 (16)

Начало. Продолжение табл. 6 см. на стр. 742

Окончание табл. 6. Начало см. на стр. 741

<b>В большинстве случаев мокрота была:</b>			
• светлая	0 (0)	1 (3)	4 (13)
• светло-желтая	3 (0)	10 (31)	13 (41)
• желто-зеленая	16 (50)	20 (63)	11 (34)
• зеленая с примесью	13 (41)	1 (3)	0 (0)
• затрудняюсь с ответом	0 (0)	0 (0)	4 (13)
<b>Как часто в течение последних 2 нед.:</b>			
<b>У вас было «свистящее» дыхание</b>			
• Всегда	5 (16)	0 (0)	0 (0)
• Часто	8 (25)	3 (10)	1 (3)
• Иногда	14 (44)	12 (39)	8 (25)
• Никогда	5 (16)	16 (52)	23 (72)
<b>У вас были проблемы с дыханием</b>			
• Всегда	6 (19)	2 (6)	1 (3)
• Часто	14 (44)	2 (6)	1 (3)
• Иногда	11 (34)	19 (59)	11 (34)
• Никогда	1 (3)	9 (28)	19 (59)
<b>Вы просыпались ночью из-за кашля</b>			
• Всегда	5 (16)	1 (3)	0 (0)
• Часто	9 (28)	0 (0)	0 (0)
• Иногда	11 (34)	13 (41)	7 (22)
• Никогда	7 (22)	18 (56)	25 (78)
<b>У вас наблюдалось вздутие живота и / или излишнее выделение газов</b>			
• Всегда	0 (0)	0 (0)	0 (0)
• Часто	8 (25)	2 (6)	1 (3)
• Иногда	15 (47)	17 (53)	16 (50)
• Никогда	9 (28)	13 (41)	15 (47)
<b>У вас был понос</b>			
• Всегда	0 (0)	0 (0)	0 (0)
• Часто	1 (3)	3 (9)	2 (6)
• Иногда	15 (47)	13 (41)	10 (31)
• Никогда	16 (50)	16 (50)	20 (63)
<b>У вас болел живот</b>			
• Всегда	0 (0)	0 (0)	0 (0)
• Часто	4 (13)	3 (9)	2 (6)
• Иногда	14 (44)	8 (25)	10 (31)
• Никогда	14 (44)	21 (66)	20 (63)
<b>У вас был плохой аппетит</b>			
• Всегда	2 (6)	0 (0)	0 (0)
• Часто	9 (28)	1 (3)	0 (0)
• Иногда	15 (47)	13 (41)	10 (31)
• Никогда	6 (19)	18 (56)	22 (69)

Примечание: CFQ-R – Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Пересмотренный опросник по муковисцидозу).

## Заключение

У пациентов с МВ обострение респираторной инфекции ассоциировано с полирезистентными штаммами *P. aeruginosa*, иногда в сочетании с *S. aureus*. Высокая чувствительность возбудителей к цеф / ави реги-

стрируется у  $\approx 91\%$  таких больных, что подтверждает показания к применению этого антибактериального препарата для купирования упомянутого обострения.

Курс цеф / ави приводил к купированию проявлений обострения легочной инфекции у 97% пациентов с МВ, а также к достоверному улучшению параметров

спирометрии, повышению SpO<sub>2</sub>, снижению уровня СРБ, уменьшению плотности обсемененности мокроты *P. aeruginosa* и улучшению КЖ. На фоне терапии цеф / ави не регистрировались летальные исходы, случаи госпитализация в ОРИТ и серьезные нежелательные лекарственные реакции.

## Литература

- Adeboyeke D., Jones A.L., Hodson M.E. Twice vs three-times daily antibiotics in the treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (1): 25–30. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.09.003.
- Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 Suppl. 2 (Suppl. 2): S27–S72. DOI: 10.1086/511159.
- Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 135–147. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
- Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017; 19 (4): 308–319. Доступно на: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/4/cm-ac-2017-t19-n4-p308/cm-ac-2017-t19-n4-p308.pdf>
- Atkin S.D., Abid S., Foster M. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from sputum of patients with cystic fibrosis demonstrates a high rate of susceptibility to ceftazidime-avibactam. *Infect. Drug Resist.* 2018; 11: 1499–1510. DOI: 10.2147/IDR.S173804.
- Papp-Wallace K.M., Becka S.A., Zeiser E.T. et al. Overcoming an extremely drug resistant (XDR) pathogen: avibactam restores susceptibility to ceftazidime for *Burkholderia cepacia* complex isolates from cystic fibrosis patients. *ACS Infect. Dis.* 2017; 3 (7): 502–511. DOI: 10.1021/acsinfecdis.7b00020.
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Лекманов А.У., Хайкина Е.В. Цефтазидим-авибактам в педиатрии — «портрет» пациента: кому и когда? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021; 23 (2): 173–183. DOI: 10.36488/cm-ac.2021.2.173-183.
- Spoletini G., Etherington C., Shaw N. et al. Use of ceftazidime/avibactam for the treatment of MDR *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* complex infections in cystic fibrosis: a case series. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019; 74 (5): 1425–1429. DOI: 10.1093/jac/dky558.
- Soriano A., Carmeli Y., Omrani A.S. et al. Ceftazidime-avibactam for the treatment of serious gram-negative infections with limited treatment options: a systematic literature review. *Infect. Dis. Ther.* 2021; 10 (4): 1989–2034. DOI: 10.1007/s40121-021-00507-6.
- Sader H.S., Duncan L.R., Doyle T.B., Castanheira M. Antimicrobial activity of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam and comparator agents against *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *JAC Antimicrob. Resist.* 2021; 3 (3): dlab126. DOI: 10.1093/jacmr/dlab126.
- Okoliegbe I.N., Hijazi K., Cooper K. et al. Trends of antimicrobial resistance and combination susceptibility testing of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients: a 10-year update. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65 (6): e02483-20. DOI: 10.1128/AAC.02483-20.
- Lasko M.J., Huse H.K., Nicolau D.P., Kuti J.L. Contemporary analysis of ETEST for antibiotic susceptibility and minimum inhibitory concentration agreement against *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2021; 20 (1): 9. DOI: 10.1186/s12941-021-00415-0.
- Ekkelenkamp M.B., Cantón R., Díez-Aguilar M. et al. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* recovered from cystic fibrosis patients to Murepavadin and 13 comparator antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64 (2): e01541-19. DOI: 10.1128/AAC.01541-19.
- Cantón-Bulnes M.L., Hurtado Martínez Á., López-Cerero L. et al. A case of pan-resistant *Burkholderia cepacia* complex bacteremic

pneumonia, after lung transplantation treated with a targeted combination therapy. *Transpl. Infect. Dis.* 2019; 21 (2): e13034. DOI: 10.1111/tid.13034.

- Los-Arcos I., Len O., Martín-Gómez M.T. et al. Lung transplantation in two cystic fibrosis patients infected with previously pandrug-resistant *Burkholderia cepacia* complex treated with ceftazidime-avibactam. *Infection.* 2019; 47 (2): 289–292. DOI: 10.1007/s15010-018-1261-y.
- Tamma P.D., Fan Y., Bergman Y. et al. Successful treatment of persistent *Burkholderia cepacia* complex bacteremia with ceftazidime-avibactam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018; 62 (4): e02213-17. DOI: 10.1128/AAC.02213-17.

Поступила: 06.04.22

Принята к печати: 05.07.22

## References

- Adeboyeke D., Jones A.L., Hodson M.E. Twice vs three-times daily antibiotics in the treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (1): 25–30. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.09.003.
- Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 Suppl. 2 (Suppl. 2): S27–S72. DOI: 10.1086/511159.
- Kondrat'eva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. [Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis”, 2020]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 135–147. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
- Chebotar' I.V., Bocharova Yu.A., Mayanskiy N.A. [Mechanisms and regulation of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2017; 19 (4): 308–319. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/4/cm-ac-2017-t19-n4-p308/cm-ac-2017-t19-n4-p308.pdf> (in Russian).
- Atkin S.D., Abid S., Foster M. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from sputum of patients with cystic fibrosis demonstrates a high rate of susceptibility to ceftazidime-avibactam. *Infect. Drug Resist.* 2018; 11: 1499–1510. DOI: 10.2147/IDR.S173804.
- Papp-Wallace K.M., Becka S.A., Zeiser E.T. et al. Overcoming an extremely drug resistant (XDR) pathogen: avibactam restores susceptibility to ceftazidime for *Burkholderia cepacia* complex isolates from cystic fibrosis patients. *ACS Infect. Dis.* 2017; 3 (7): 502–511. DOI: 10.1021/acsinfecdis.7b00020.
- Stetsyuk O.U., Andreeva I.V., Lekmanov A.U., Khaikina E.V. [Ceftazidime-avibactam use in children and adolescents]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2021; 23 (2): 173–183. DOI: 10.36488/cm-ac.2021.2.173-183 (in Russian).
- Spoletini G., Etherington C., Shaw N. et al. Use of ceftazidime/avibactam for the treatment of MDR *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* complex infections in cystic fibrosis: a case series. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019; 74 (5): 1425–1429. DOI: 10.1093/jac/dky558.
- Soriano A., Carmeli Y., Omrani A.S. et al. Ceftazidime-avibactam for the treatment of serious gram-negative infections with limited treatment options: a systematic literature review. *Infect. Dis. Ther.* 2021; 10 (4): 1989–2034. DOI: 10.1007/s40121-021-00507-6.
- Sader H.S., Duncan L.R., Doyle T.B., Castanheira M. Antimicrobial activity of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam and comparator agents against *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *JAC Antimicrob. Resist.* 2021; 3 (3): dlab126. DOI: 10.1093/jacmr/dlab126.
- Okoliegbe I.N., Hijazi K., Cooper K. et al. Trends of antimicrobial resistance and combination susceptibility testing of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients: a 10-year update. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65 (6): e02483-20. DOI: 10.1128/AAC.02483-20.
- Lasko M.J., Huse H.K., Nicolau D.P., Kuti J.L. Contemporary analysis of ETEST for antibiotic susceptibility and minimum inhibitory concentration agreement against *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2021; 20 (1): 9. DOI: 10.1186/s12941-021-00415-0.

13. Ekkelenkamp M.B., Cantón R., Díez-Aguilar M. et al. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* recovered from cystic fibrosis patients to Murepavadin and 13 comparator antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64 (2): e01541-19. DOI: 10.1128/AAC.01541-19.
14. Cantón-Bulnes M.L., Hurtado Martínez Á., López-Cerero L. et al. A case of pan-resistant *Burkholderia cepacia* complex bacteremic pneumonia, after lung transplantation treated with a targeted combination therapy. *Transpl. Infect. Dis.* 2019; 21 (2): e13034. DOI: 10.1111/tid.13034.
15. Los-Arcos I., Len O., Martín-Gómez M.T. et al. Lung transplantation in two cystic fibrosis patients infected with previously pandrug-resistant *Burkholderia cepacia* complex treated with ceftazidime-avibactam. *Infection.* 2019; 47 (2): 289–292. DOI: 10.1007/s15010-018-1261-y.
16. Tamma P.D., Fan Y., Bergman Y. et al. Successful treatment of persistent *Burkholderia cepacia* complex bacteremia with ceftazidime-avibactam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018; 62 (4): e02213-17. DOI: 10.1128/AAC.02213-17.

Received: April 06, 2022

Accepted for publication: July 05, 2022

#### Информация об авторах / Authors Information

**Амелина Елена Львовна** — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: camelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

**Elena L. Amelina**, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Associate Professor, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: camelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

**Красовский Станислав Александрович** — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Фе-

дерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

**Stanislav A. Krasovskiy**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

**Мелихов Олег Геннадьевич** — к. м. н., директор ООО «Институт клинических исследований», председатель совета Региональной общественной организации «Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка»; тел.: (495) 967-16-15; e-mail: melikhov.oleg@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9442-7707>)

**Oleg G. Melikhov**, Candidate of Medicine, Director, Institute of Clinical Research LLC, Chairman of the Council, Non-commercial social foundation “The League of Clinical Research”; tel.: (495) 967-16-15; e-mail: melikhov.oleg@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9442-7707>)

#### Участие авторов

**Амелина Е.Л.** участвовала в разработке концепции исследования, сборе материала, доработке и редактировании статьи, в утверждении окончательного варианта статьи.

**Красовский С.А.** внес основной вклад в сбор материала исследования, участвовал в доработке и утверждении окончательного варианта статьи.

**Мелихов О.Г.** внес вклад в концепцию и дизайн исследования, в научную методологию исследования, в интерпретацию полученных данных и статистическую обработку материалов исследования, в написание и редактирование текста статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение научно-исследовательской работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Amelina E.L.** participated in the development of the study concept, collection of the material, revision and editing of the manuscript, and approval of the final version of the manuscript.

**Krasovskiy S.A.** contributed to the collection of data, participated in the revision and approval of the final version of the manuscript.

**Melikhov O.G.** contributed to the concept and design of the study, to the scientific methodology of the study, to the interpretation of the data and statistical analysis of the study materials, to writing and editing the text.

All authors have made a significant contribution to the research work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and took the responsibility for the integrity of all parts of the article.