

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ АНТИБИОТИКОВ В ОТНОШЕНИИ ИНВАЗИВНЫХ ШТАММОВ

### KLEBSIELLA PNEUMONIAE



Е. В. Тимошкова, Д. В. Тапальский, В. Г. Балашова, З. А. Цейко

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

*Введение.* Комбинированная антибиотикотерапия – основной способ лечения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями.

*Цель исследования* – выявить комбинации антибиотиков с синергидной активностью в отношении инвазивных экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы.

*Материал и методы.* Для 12 инвазивных штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы КРС, ОХА-48 и NDM, определены минимальные подавляющие концентрации антибиотиков. Определение чувствительности к комбинациям антибиотиков выполнено модифицированным диско-диффузионным методом.

*Результаты.* Отмечен эффект потенцирования колистина азтреонамом (58,3% штаммов), азитромицином (33,3%), кларитромицином (41,7%), рифампицином (33,3%), доксициклином (50,0%). Показана высокая микробиологическая эффективность цефтазида/авибактама в отношении всех продуцентов карбапенемаз КРС и ОХА-48. Для продуцентов MBL NDM выявлен синергидный эффект комбинации цефтазида/авибактама и азтреонама с восстановлением чувствительности.

*Выводы.* Полученные результаты открывают перспективы для комбинированной терапии инфекций кровотока, вызванных XDR-штаммами *K.pneumoniae*.

**Ключевые слова:** *Klebsiella pneumoniae*, карбапенемазы, азтреонам, авибактам.

*Для цитирования:* Микробиологическая эффективность комбинаций антибиотиков в отношении инвазивных штаммов *Klebsiella pneumoniae* / Е. В. Тимошкова, Д. В. Тапальский, В. Г. Балашова, З. А. Цейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 3. С. 274-279. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-3-274-279>.

### Введение

В современных условиях энтеробактерии – наиболее частые возбудители инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Клиническая значимость *K.pneumoniae* связана как с широкой распространенностью в госпитальной среде, так и с исключительной способностью быстрого формирования приобретенной резистентности к антибиотикам разных классов (входит в группу наиболее проблемных возбудителей – ESKAPE) [1]. В Беларуси инвазивные штаммы *K.pneumoniae* обладают ассоциированной устойчивостью к карбапенемам. Резистентность клебсиелл к карбапенемам, как правило, опосредована продукцией карбапенемаз разных типов – сериновых карбапенемаз ОХА-48 и КРС, металло-β-лактамазы NDM (MBL NDM) и ассоциирована с устойчивостью к большинству β-лактамовых и не β-лактамовых антибиотиков [2]. По данным международных сетей по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам EARS-Net и CAESAR, уровень резистентности инвазивных штаммов *K.pneumoniae* к карбапенемам в 2018 г. в Беларуси был самым высоким среди европейских стран и составил 78% нечувствительных штаммов [3, 4].

Распространение в госпитальной среде *K.pneumoniae* с XDR-фенотипом (XDR – extensively drug resistance) и появление отдельных панрезистентных штаммов значительно затрудняет проведение антибактериальной терапии и требует назначения комбинаций из двух и более антибиотиков. Описаны разные комбинации антибиотиков, *in vitro* обладающие синер-

гидным действием в отношении карбапенеморезистентных энтеробактерий [5].

*Цель исследования* – выявление комбинаций антибиотиков с синергидной активностью в отношении инвазивных экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы разных типов.

### Материал и методы

Из рабочей коллекции микроорганизмов отобраны 12 штаммов *K.pneumoniae*, выделенных в 2016-2020 гг. из крови госпитализированных пациентов в 5 городах Беларуси (Минск, Гомель, Витебск, Жлобин, Калинковичи). Все штаммы продуцировали карбапенем-гидролизующие ферменты разных типов (карбапенемазу КРС – 4 штамма, карбапенемазу ОХА-48 – 4 штамма, MBL NDM – 4 штамма) и обладали экстремальной антибиотикорезистентностью. На втором этапе в исследование были дополнительно включены 10 штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих MBL NDM. Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) пяти антибиотиков (меропенема, колистина, пиперациллина/тазобактама, цефтолозана/тазобактама, цефтазида/авибактама) выполнено методом микроразведений в бульоне Мюллер-Хинтон с использованием диагностической системы Sensititre (Thermo Fisher Scientific, США) на планшетах EURGNOL в соответствии с инструкцией производителя. Для учета МПК использовали камеру визуального считывания Thermo V4007, результаты интерпретировали в соответствии с критериями EUCAST [6].

Для оценки характера воздействия комбинаций антибиотиков использовали модифицированный диско-диффузионный метод. Из чистых субстанций антибиотиков готовили их базовые растворы с концентрацией 10 мг/мл. В расплавленный и остуженный до 45°C агар Мюллер-Хинтон (МХА) вносили базовый раствор антибиотика для достижения его фармакокинетической/фармакодинамической (ФК/ФД) концентрации, указанной в EUCAST [6]. Для антибиотиков с отсутствующими в EUCAST сведениями о ФК/ФД концентрациях (азитромицин, кларитромицин, рифампицин, ванкомицин, клиндамицин, доксициклин) использовали приведенные в EUCAST пограничные концентрации для *Staphylococcus aureus*. Сведения о вносимых в МХА антибиотиках указаны в таблице 1. В качестве растворителя для приготовления базового раствора рифампицина использовали метанол, для остальных антибиотиков – дистиллированную воду.

**Таблица 1.** – Антибиотики и их концентрации, используемые для исследования

**Table 1.** – Antibiotics and their concentrations used for study

	Антибиотик	Обозначение	Концентрация в среде, мг/л
1	Эртапенем	ЭРТ 0,5	0,5
2	Азтреонам	АЗТ 8	8
3	Амикацин	АМК 1	1
4	Азитромицин	АЗИ 2	2
5	Кларитромицин	КЛА 2	2
6	Рифампицин	РИФ 0,5	0,5
7	Ванкомицин	ВАН 2	2
8	Линезолид	ЛИН 2	2
9	Клиндамицин	КЛИ 0,5	0,5
10	Доксициклин	ДОК 2	2

Полученные среды перемешивали в шейкере-инкубаторе 15 минут при 45°C и 200 об/мин, разливали по 20 мл в полистироловые чашки Петри (90 мм). В качестве контроля использовали чашки с МХА без добавления антибиотиков.

Опытные и контрольные чашки инокулировали бактериальными суспензиями (0,5 Мак-Фарланд) исследуемых штаммов и автоматическим диспенсером наносили по 8 дисков с антибиотиками (BD Sensi-Disc Susceptibility Test Discs, Becton Dickinson, США): меропенем – 10 мкг, цефтазидим – 10 мкг, цефепим – 30 мкг, колистин – 10 мкг, амикацин – 30 мкг, ципрофлоксацин – 5 мкг, тигециклин – 15 мкг, ампициллин/сульбактам – 10 мкг/10 мкг. Дополнительно в центр чашки наносили диск цефтазидим/авибактам – 10 мкг/4 мкг (Oxoid, Великобритания).

Чашки инкубировали 18 ч при 35°C, измеряли диаметры зон подавления роста вокруг дисков. При уменьшении на 3 мм и более диаметра зоны подавления роста вокруг диска на МХА с

добавлением антибиотика по сравнению с диаметром зоны подавления роста на МХА без антибиотика эффект взаимодействия считали антагонистическим, при увеличении на 3 мм и более – синергидным.

### Результаты и обсуждение

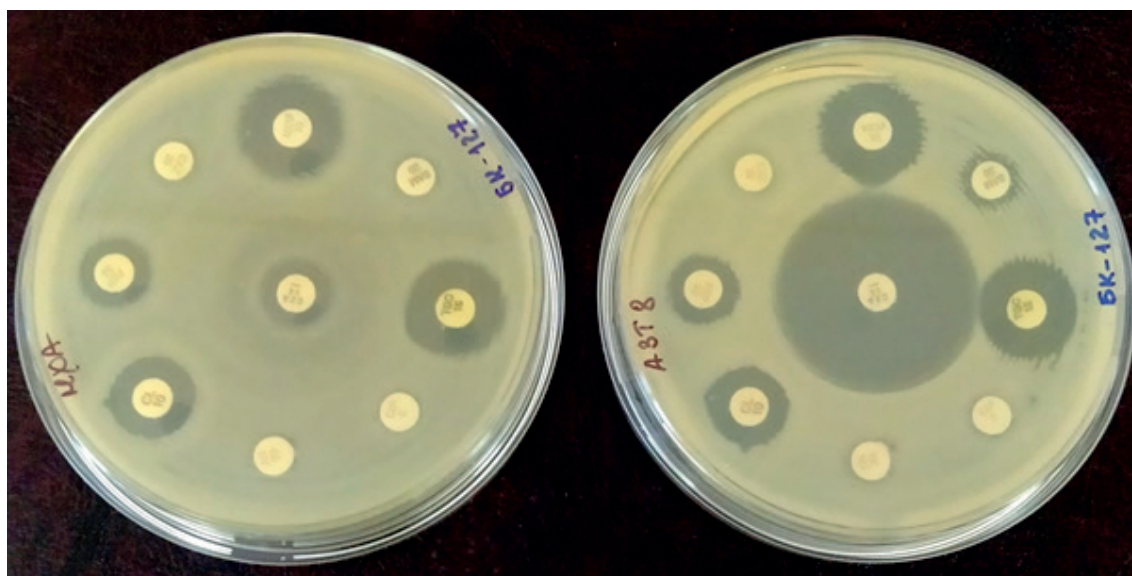
Все штаммы были нечувствительны к меропенему (МПК<sub>50</sub> ≥64 мг/л, МПК<sub>90</sub> ≥64 мг/л), пиперациллину/тазобактаму (МПК ≥64 мг/л для всех штаммов), цефтазолану/тазобактаму (МПК ≥16 мг/л для всех штаммов). Только 4 штамма (33,3%) сохраняли чувствительность к колистину (МПК<sub>50</sub> – 4 мг/л, МПК<sub>90</sub> ≥16 мг/л). Устойчивость к цефтазидиму/авибактаму выявлена только у 4 штаммов – продуцентов MBL NDM (МПК ≥16 мг/л), все продуценты сериновых карбапенемаз КРС и ОХА-48 сохраняли чувствительность (МПК<sub>50</sub> ≤1 мг/л, МПК<sub>90</sub> – 4 мг/л).

Результаты определения сочетанного воздействия антибиотиков представлены в таблице 2. Синергидный эффект меропенема с азтреонамом проявлялся в отношении 5 штаммов (41,7%), 3 из них являлись продуцентами MBL NDM, 2 – карбапенемазы ОХА-48. Антибактериальная активность колистина потенцировалась азтреонамом (синергидный эффект в отношении 58,3% штаммов), азитромицином (33,3%), кларитромицином (41,7%), рифампицином (33,3%), доксициклином (50,0%).

Выраженная синергидная активность полимиксинов с макролидами и рифампицином ранее была выявлена в отношении XDR-штаммов *K.pneumoniae*, выделенных в разных регионах Беларуси [7]. В исследовании С. R. MacNair et al. обнаружено многократное снижение МПК кларитромицина и азитромицина в присутствии ФК/ФД концентрации колистина, а также показана терапевтическая эффективность комбинированной терапии колистином и кларитромицином инфекций, вызванных колистинорезистентными штаммами *K.pneumoniae* в мышинной модели [8].

Синергидный эффект комбинации тигециклина с доксициклином развивался в отношении 50,0% штаммов. Напротив, эффект комбинации тигециклина с азтреонамом был антагонистическим для 83,3% штаммов, что может быть обусловлено несовместимостью бактериостатического (тигециклин) и бактерицидного (азтреонам) типов воздействия на микробную клетку.

Отмечен синергидный эффект комбинации азтреонам+цефтазидим/авибактам в отношении 83,3% штаммов *K.pneumoniae*, в том числе в отношении всех штаммов, продуцирующих MBL NDM. В дополнительном эксперименте с включением 10 штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих MBL NDM, для всех штаммов отмечено значительное (на 19-31 мм) увеличение диаметра зоны подавления роста на МХА с добавлением 8 мг/л азтреонама по сравнению с МХА без добавления антибиотика (рис.). Цефтазидим/авибактам не активен в отношении MBL NDM-продуцирующих штаммов *K.pneumoniae*, что подтверждается результатами настоящего исследования. Выявленный синергидный



**Рисунок** – Синергидное действие комбинации цефтазидим/авибактама и азтреонама на экстремально-антибиотикорезистентный штамм *Klebsiella pneumoniae* БК-127 – продуцент металло-β-лактамазы NDM. Увеличение диаметра зоны подавления роста вокруг диска с 10 мкг-4 мкг цефтазидимом/авибактамом (в центре чаши) с 10 мм до 34 мм в присутствии 8 мг/л азтреонама

**Figure** – Synergistic effect of the combination of ceftazidime/avibactam with aztreonam against extensively drug-resistant *K.pneumoniae* strain BK-127 possessing metallo-β-lactamase NDM. Increasing the diameter of the growth inhibition zone around the disc with 10 µg-4 µg ceftazidime/avibactam (in the center of the plate) from 10 mm to 34 mm in the presence of 8 mg/L aztreonam

**Таблица 2.** – Эффекты сочетанного воздействия антибиотиков на экстремально-антибиотикорезистентные штаммы *K.pneumoniae*, модифицированный диско-диффузионный метод  
**Table 2.** – Effects of the combined influence of antibiotics on extensively drug resistant strains of *K. pneumoniae*, modified disk-diffusion method

		Антибиотик 1 (в составе среды)									
		Эртапенем	Азтреонам	Амикацин	Азитромицин	Кларитромицин	Рифампицин	Ванкомицин	Линезолид	Клиндамицин	Доксициклин
Антибиотик 2 (в составе диска)	Меропенем		С* (41,7)		С (33,3)						С (25,0)
	Цефтазидим										
	Цефепим		С (33,3)	С (25,0)							С (25,0)
	Колистин		С (58,3)		С (33,3)	С (41,7)	С (33,3)				С (50,0)
	Амикацин		С (41,7)								
	Ципрофлоксацин										
	Тигециклин		А (91,7)								С (50,0)
	Ампициллин/сульбактам										
	Цефтазидим/авибактам		С (83,3)								С (25,0)

\*Примечание – С – синергидный эффект, А – антагонистический эффект; в скобках указан % штаммов

эффект комбинации азтреонам+ цефтазидим/авибактам в отношении NDM-продуцирующих штаммов *K.pneumoniae* связан с тем, что азтреонам устойчив к гидролизу MBL NDM, но

инактивируется бета-лактамазами расширенного спектра, сериновыми карбапенемазами и цефалоспориноазами. Указанные ферменты часто встречаются у бактерий, продуцирующих MBL.



Добавление авибактама ингибирует бета-лактамазы разных классов и защищает азтреонам от гидролиза [9].

Похожие результаты получены в исследовании M. Falcone et al. Выявлена устойчивость NDM-продуцирующих штаммов *K. pneumoniae*, выделенных при инфекциях кровотока, к цефалоспорином III-IV поколений, карбапенемам, цефтазидиму/авибактаму, меропенему/ваборбактаму. Все штаммы сохраняли чувствительность к цефтазидиму/авибактаму. Комбинированная терапия цефтазидимом/авибактамом (2,5 г каждые 8 ч) и азтреонамом (2 г каждые 8 ч) снижало 30-дневную летальность с 64,3 до 16,7% [10]. Комбинация азтреонама с авибактамом находится в III фазе клинических испытаний и в настоящее время недоступна на фармацевтическом рынке [11].

В российском многоцентровом исследовании «МАРАФОН 2015-2016» комбинация азтреонама с авибактамом была наиболее эффективной в отношении карбапенемазопродуцирующих штаммов энтеробактерий (МПК<sub>50</sub> 0,25 мг/л, МПК<sub>90</sub> 0,5 мг/л, резистентные штаммы не выявлены). Вместе с тем резистентность к азтреона-

му выявлена у 88,3% штаммов, к цефтазидиму/авибактаму – у 20,5% штаммов [12].

### Заключение

Показана высокая микробиологическая эффективность цефтазидима/авибактама в отношении продуцирующих сериновые карбапенемазы инвазивных штаммов *K. pneumoniae*, продуценты MBL NDM сохраняли устойчивость. Активность цефтазидима/авибактама потенцировалась добавлением азтреонама в ФК/ФД концентрации, при этом для продуцентов MBL NDM выявлен значительный синергидный эффект с восстановлением чувствительности. Отмечен эффект потенцирования колистина азтреонамом, макролидами, рифампицином и доксициклином. Полученные результаты открывают перспективы для клинического использования альтернативных схем комбинированной терапии инфекций кровотока, вызванных XDR-штаммами *K. pneumoniae*.

**Благодарность.** Авторы благодарят ОДО «ХимХром», г. Минск, за предоставленные для исследований диагностические системы SENSITITRE.

### Литература

1. Pendleton, J. N. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens / J. N. Pendleton, S. P. Gorman, B. F. Gilmore // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2013. – Vol. 11 (3). – P. 297-308. – doi: 10.1586/eri.13.12.
2. Металло-бета-лактамазы и карбапенемазы экстремально-антибиотикорезистентных энтеробактерий: распространение в Беларуси / Д. В. Тапальский [и др.] // *Здравоохранение.* – 2017. – № 3. – С. 40-47.
3. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018 : Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [Electronic resource] / European Centre for Disease Prevention and Control. – Stockholm : ECDC, 2019. – 110 p. – doi: 10.2900/22212. – Mode of access: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>
4. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance : Annual report 2019 [Electronic resource] / World Health Organization, Regional Office for Europe. – Copenhagen : WHO, 2019. – 172 p. – Mode of access: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/418863/53373-WHO-CAESAR-annual-report-2019.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/418863/53373-WHO-CAESAR-annual-report-2019.pdf)
5. Zavascki, A. P. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria / A. P. Zavascki, J. B. Bulitta, C. B. Landersdorfer // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2013. – Vol. 11 (12). – P. 1333-1353. – doi: 10.1586/14787210.2013.845523.
6. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 11.0, 2021 [Electronic resource] / European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). – Mode of access: [www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints). – Date of access: 28.01.2021.
7. Потенцирование антибактериальной активности колистина в отношении множественно- и экстремально-резистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* антибиотиками разных групп /

- Д. В. Тапальский [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 128-136. – doi: 10.36488/cmasc.2020.2.128-136.
8. Overcoming mcr-1 mediated colistin resistance with colistin in combination with other antibiotics / C. R. MacNair [et al.] // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 458. – doi: 10.1038/s41467-018-02875-z.
9. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome  $\beta$ -Lactam resistance conferred by metallo- $\beta$ -lactamases in enterobacteriaceae? / S. Marshal [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 4. – Art. e02243-16. – doi: 10.1128/AAC.02243-16.
10. Clinical features and outcomes of bloodstream infections caused by New Delhi metallo- $\beta$ -Lactamase-producing Enterobacterales during a regional outbreak / M. Falcone [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 7, № 2. – Art. ofaa011. – doi: 10.1093/ofid/ofaa011.
11. Pharmacokinetics and safety of aztreonam/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the rejuvenate study / O. A. Cornely [et al.] ; COMBACTE-CARE consortium/ REJUVENATE Study Group // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2020. – Vol. 75, № 3. – P. 618-627. – doi: 10.1093/jac/dkz497.
12. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2015-2016 / М. В. Сухорукова [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 147-159. – doi: 10.36488/cmasc.2019.2.147-159.

### References

1. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2013;11(3):297-308. doi: 10.1586/eri.13.12.
2. Tapalsky DV, Osipov VA, Yevseyenko EO, Saveliyeva AK, Kozlovskaya IV, Kozik AP, Levshina NN, Osipkina OV, Solovey NV, Karpov IA. Metallo-beta-laktamazy i karbapenemazy jekstremalno-antibiotikorezistentnyh

- jenterobakterij: rasprostranenie v Belarusi [New deli metallo-beta-lactamase and other carbapenemases among extreme antibiotic-resistant klebsiella pneumoniae: occurrence in Belarus]. *Zdravoochranenie* [Health Care]. 2017;3:40–47. (Russian).
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018: Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)* [Internet]. Stockholm: ECDC; 2019. 110 p. doi: 10.2900/22212. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>
  - World Health Organization, Regional Office for Europe. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance: Annual report 2019 [Internet]. Copenhagen: WHO; 2019. 172 p. Available from: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/418863/53373-WHO-CAESAR-annual-report-2019.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/418863/53373-WHO-CAESAR-annual-report-2019.pdf)
  - Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2013;11(12):1333-1353. doi: 10.1586/14787210.2013.845523.
  - European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 11.0, 2021 [Internet]. Available from: [www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints)
  - Tapalski DV, Petrovskaya TA, Kozlova AI, Edelstein MV. Potencirovanie antibakterialnoj aktivnosti kolistina v otnoshenii mnozhestvenno- i jekstremalno-rezistentnyh klinicheskikh izolatov Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii i Pseudomonas aeruginosa antibiotikami raznyh grupp [Potentiation of antimicrobial activity of colistin with antibiotics of different groups against multidrug and extensively drugresistant strains of Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* [Clinical Microbiology and antimicrobial Chemotherapy]. 2020;22(2):128–136. doi: 10.36488/cmac.2020.2.128136. (Russian).
  - MacNair CR, Stokes JM, Carfrae LA, Fiebig-Comyn AA, Coombes BK, Mulvey MR, Brown ED. Overcoming mcr-1 mediated colistin resistance with colistin in combination with other antibiotics. *Nat. Commun.* 2018;9(1):458. doi: 10.1038/s41467-018-02875-z.
  - Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, Papp-Wallace KM, Humphries RM, Spellberg B, Hujer KM, Marshall EK, Rudin SD, Perez F, Wilson BM, Wasserman RB, Chikowski L, Paterson DL, Vila AJ, van Duin D, Kreiswirth BN, Chambers HF, Fowler VG Jr, Jacobs MR, Pulse ME, Weiss WJ, Bonomo RA. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome  $\beta$ -Lactam resistance conferred by metallo- $\beta$ -lactamases in enterobacteriaceae? *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017;61(4):e02243-16. doi: 10.1128/AAC.02243-16.
  - Falcone M, Tiseo G, Antonelli A, Giordano C, Di Pilato V, Bertolucci P, Parisio EM, Leonildi A, Aiezza N, Baccani I, Tagliaferri E, Righi L, Forni S, Sani S, Mechi MT, Pieralli F, Barnini S, Rossolini GM, Menichetti F. Clinical features and outcomes of bloodstream infections caused by New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales during a regional outbreak. *Open Forum Infect. Dis.* 2020;7(2):ofaa011. doi: 10.1093/ofid/ofaa011.
  - Cornely OA, Cisneros JM, Torre-Cisneros J, Rodríguez-Hernández MJ, Tallón-Aguilar L, Calbo E, Horcajada JP, Queckenberg C, Zettelmeyer U, Arenz D, Rosso-Fernández CM, Jiménez-Jorge S, Turner G, Raber S, O'Brien S, Luckey A; COMBACTE-CARE consortium/REJUVENATE Study Group. Pharmacokinetics and safety of aztreonam/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the REJUVENATE study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020;75(3):618-627. doi: 10.1093/jac/dkz497.
  - Sukhorukova MV, Edelstein MV, Ivanchik NV, Skleenova EYu, Shajdullina ER, Azyzov IS, Shek EA, Kuzmenkov AYu, Dekhnich AV, Kozlov RS, Semyonova NV, Slepakova SA, Shepotajlova NV, Strebkova VV, Rybina NA, Yaranceva NZ, Perevalova EYu, Rozanova SM, Nagovicina SG, Moldovanu MG, Nasybullova ZZ, Arkhipenko MV, Shakhmuradyan RM, Nizhegorodceva IA, Varibrus EV, et al. Antibiotikorezistentnost nozokomialnyh shtammov Enterobacteriaceae v stacionarah Rossii: rezultaty mnogocevtrivogo jepidemiologicheskogo issledovaniya „MARAFON” 2015-2016 [Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study „MARAFON” 2015-2016]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2019;21(2):147-159. doi: 10.36488/cmac.2019.2.147-159. (Russian).

## MICROBIOLOGICAL EFFICIENCY OF ANTIBIOTIC COMBINATIONS AGAINST INVASIVE KLEBSIELLA PNEUMONIAE STRAINS

*E. V. Timoshkova, D. V. Tapalski, V. G. Balashova, Z. A. Tseiko*  
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

*Background.* Combined antibiotic therapy is the main treatment for infections caused by antibiotic-resistant bacteria.

*The aim of this research was to identify the synergistic activity of antibiotic combinations against invasive extensively drug-resistant K. pneumoniae strains producing carbapenemases.*

*Material and methods.* For 12 invasive KPC-, OXA-48- and NDM-producing K. pneumoniae strains, the minimum inhibiting concentrations of antibiotics were determined. The susceptibility to antibiotic combinations was determined using the modified disk diffusion method.

*Results.* The effect of potentiating the activity of colistin with aztreonam (58.3% of strains), azithromycin (33.3%), clarithromycin (41.7%), rifampicin (33.3%) as well as doxycycline (50%) was noted. High microbiological efficiency of ceftazidime/avibactam against all producers of KPC and OXA-48-carbapenemases was demonstrated. For MBL NDM-producing strains, a synergistic effect of the combination of ceftazidime/avibactam and aztreonam with restoration of susceptibility was revealed.

*Conclusion. The obtained findings open up perspectives for combination therapy of bloodstream infections caused by XDR-strains of K. pneumoniae.*

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae, carbapenemases, aztreonam, avibactam.*

**For citation:** *Timoshkova EV, Tapalski DV, Balashova VG, Tseiko ZA. Microbiological efficiency of antibiotic combinations against invasive Klebsiella pneumoniae strains. Journal of the Grodno State Medical University. 2021;19(3):274-279. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-3-274-279>.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках задания «Изучение биологических и молекулярно-генетических механизмов формирования устойчивости к полимиксинам у экстремально-антибиотикорезистентных грамотрицательных бактерий и обоснование комбинированной антибиотикотерапии вызываемых ими инфекций» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», 2016-2020 гг.

**Financing.** The study was performed as part of the task «Study of biological and molecular-genetic mechanisms of the formation of resistance to polymyxins in extensively drug resistant gram-negative bacteria and the rationale for combined antibiotic therapy of infections caused by them» SPSR «Fundamental and applied sciences for medicine», 2016-2020.

**Об авторах/About the authors**

Тимошкова Елена Васильевна/Timoshkova Elena, e-mail: Lena\_2007\_23@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3952-6187

\*Тапальский Дмитрий Викторович/Tapalski Dmitry, e-mail: tapalskiy@gsmu.by, ORCID: 0000-0002-9484-7848

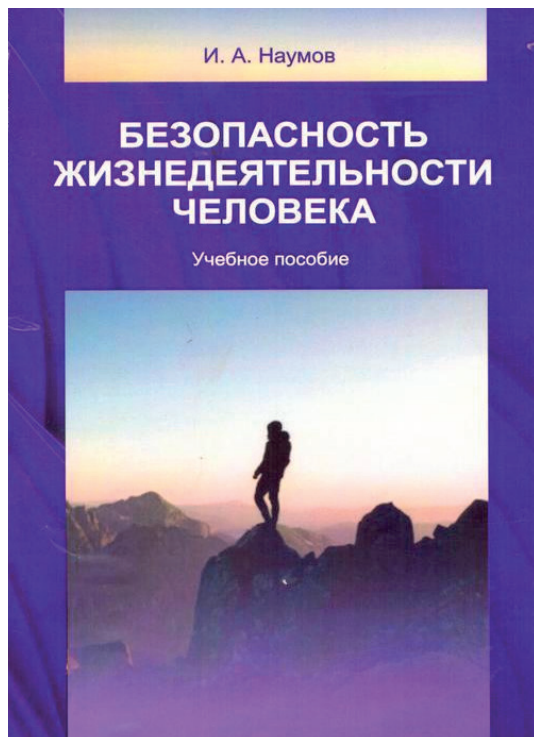
Балашова Валентина Григорьевна/Balashova Valentina, e-mail: balashovavalya2910@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1741-5555

Цейко Зинаида Анатольевна/Tseiko Zinaida, e-mail: tzeiko.zinaida@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0610-1422

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 01.03.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 20.05.2021



Наумов, И. А. Безопасность жизнедеятельности человека : учебное пособие для студентов учреждений высшего образования по специальностям "Лечебное дело", "Педиатрия", "Медико-диагностическое дело" : допущено Министерством образования Республики Беларусь / И. А. Наумов ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра общей гигиены и экологии. – Гродно : ГрГМУ, 2020. – on-line : рис., табл. – Библиогр.: с. 368-369. – ISBN 978-985-595-314-3.

*В данном издании изложен учебный материал по основным разделам учебной дисциплины «Безопасность жизнедеятельности человека» в соответствии с современными требованиями, которые предъявляются к уровню подготовки студентов медицинских специальностей. Пособие разработано для самостоятельной подготовки студентов к занятиям и зачету по учебной дисциплине.*

*Пособие предназначено для студентов, обучающихся в медицинских университетах.*