

Научно-информационный центр ООО «АБОЛмед»

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

(по материалам клинических и
экспериментальных исследований)

Информационное пособие для практических врачей

2009

**Настоящее информационное пособие составлено
Научно-информационным центром
фармацевтической компании ООО «АБОЛмед»**

Используемые сокращения:

C_{max} – максимальные (пиковые) концентрации

$C_{средние}$ – средние концентрации

$T_{1/2}$ – период полувыведения

ГЭБ – гемато-энцефалический барьер

ПФК – площадь под фармакокинетической кривой

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

МВП – мочевыводящие пути

ИМВП – инфекция мочевыводящих путей

ИНДП – инфекция нижних дыхательных путей

ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

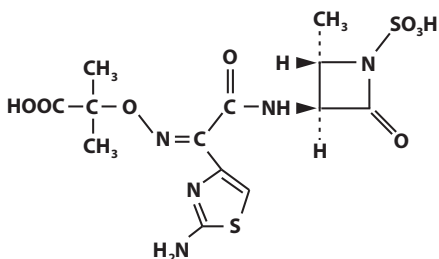
в/в – внутривенно

в/м – внутримышечно

ВВЕДЕНИЕ

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

Структурная формула азтреонама представлена на рис. 1.



$C_{13}H_{17}N_5O_8S_2$ Молекулярная масса 435.44

Рис. 1. Структурная формула азтреонама

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

Механизм действия, в принципе, аналогичен другим бета-лактамам.

Азтреонам избирательно связывается, в основном, с пенициллинсвязывающим белком-3 (РВР 3), который является ферментом – транс-пептидазой, участвующим в завершающем этапе синтеза клеточной стенки бактерий и соединяющим пептидогликаны в единую структуру биополимера. За счет блокирования синтеза биополимера в бактериальной стенке появляются бреши и, из-за высокого осмотического давления цитоплазмы, наступает разрушение клетки [48, 145, 152].

Для азтреонама характерна избирательная активность в отношении грамотрицательных аэробных бактерий. Область клинического применения, несмотря на «узость» спектра, довольно велика. Из-за активности в отношении полирезистентных бактерий, продуцентов бета-лактамаз, разрушающих цефалоспорины и пенициллины, азтреонам демонстрирует высокую клиническую эффективность в лечении нозокомиальных инфекций, вызванных 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 против грамотрицательных аэробных бактерий и стабильность к гидролизу продуцируемыми ими бета-лактамазами. Поэтому, резистентные к цефалоспорином и аминогликозидам возбудители, как правило, чувствительны к препарату. По данным N. Jacobus с соавт., азтреонам был активен

против резистентных к тобрамицину и другим аминогликозидам *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp. (индол-позитивные), *P.aeruginosa* [67].

Бактерицидная активность антибиотика сохраняется в диапазоне рН от 6 до 8, а также в анаэробных условиях. В таблице 1 представлен спектр действия азтреонама в отношении важнейших аэробных и анаэробных бактерий.

Таблица 1. Спектр активности азтреонама

Чувствительные	Резистентные
<i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (чувствительные к ампициллину) <i>Haemophilus influenzae</i> (резистентные к ампициллину) <i>Yersinia</i> spp. (в т.ч. <i>Y. enterocolitica</i>)	<i>Staphylococcus aureus</i> [164] <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Leptospira</i> spp. <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Nocardia asteroides</i> <i>Nocardia farcinica</i> <i>Acinetobacter</i> spp.* <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides</i> spp. Анаэробные грамположительные кокки <i>Clostridium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. <i>Mycobacterium</i> spp. <i>Coxiella burnetii</i> <i>Rickettsia</i> spp. <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
С промежуточной чувствительностью	
<i>Burkholderia cepacia</i>	

* - некоторые штаммы *Acinetobacter calcoaceticus* умеренно чувствительны к азтреонаму [67].

Для большинства энтеробактерий МПК азтреонама не превышают 0,1 мг/л, однако для некоторых штаммов *Enterobacter* spp. и *Citrobacter* spp. МПК \geq 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 [133].

В отношении ряда штаммов стрептококков групп В и D отмечен синергизм действия в комбинациях азтреонам + клиндамицин, азтреонам + ампициллин и азтреонам + цефокситин.

В таблице 2 представлены эффекты комбинаций различных антибиотиков с азтреонамом. В

большинстве, это синергидный и аддитивные эффекты в отношении штаммов грамотрицательных энтеробактерий. Антагонизм действия наблюдался в комбинации азтреонам + цефокситин в отношении *Enterobacter* spp. [82, 140]. Отчасти этот феномен объясняется индукцией синтеза хромосомных бета-лактамаз цефокситином [122]. По данным A.D. Russell [118], устойчивость к азтреонаму полирезистентных штаммов *Enterobacter* spp. обусловлена не гидролизом антибиотика, а его связыванием с бета-лактамазами и нарушением пенетрации в бактериальную клетку. О подобном же механизме, лежащем в основе устойчивости к азтреонаму среди *Serratia* spp. и *Pseudomonas* spp., сообщает C.C. Sanders с соавт. [121].

Таблица 2. Эффекты комбинаций антибиотиков различных групп с азтреонамом

Антибиотик	Микроорганизм	Эффект
Амикацин	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Alcaligenes</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Pseudomonas stutzeri</i>	S-A [18, 19, 49, 137] S-A S-A S-A S-A [55]
Нетилмицин	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S-A [158]
Тобрамицин	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S [140]
Ампициллин	<i>Salmonella</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp., группы В и D	S [140] I-S [140]
Пиперациллин	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S-A-I [18] S-A-I
Тикарциллин	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A-I [140]
Цефпиром	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S-A [144]
Цефотаксим	<i>Enterobacteriaceae</i>	S-A-I [18]

Таблица 2 (продолжение). Эффекты комбинаций антибиотиков различных групп с астреономом

Антибиотик	Микроорганизм	Эффект
Цефоперазон	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S-A-I [55] S-A-I [18]
Цефтазидим	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S-A [19, 137]
Цефепим	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S-A [19, 137]
Клавулановая кислота (1:1)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	S [59, 157]
Имипенем	<i>Enterobacteriaceae</i>	S [119]
Ципрофлоксацин	<i>P.mirabilis</i> <i>E.cloacae</i> <i>B.cepacia</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	S-A S-A S-A [30] S-A-I [22]
Моксифлоксацин	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>P.mirabilis</i> <i>E.cloacae</i>	S-A S S [30]
Тровафлоксацин	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S [160]
Гатифлоксацин	<i>E.cloacae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S [30] S-A [30, 160]
Исепамицин	<i>Enterobacteriaceae</i>	S [33]
Аминогликозиды	Грамотрицательные неферментирующие бактерии: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Stenotrophomonas</i> spp. Грамположительные аэробные кокки	S-A S-A S-A S-I [69]
Нафциллин	<i>S.aureus</i>	S-I [166]
Клиндамицин	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp., группы В и D	S S S S I-S [123, 140]
Цефокситин	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp., группы В и D	S S S-AT [82, 140] S-AT S S [140] I-S
Хлорамфеникол	<i>Klebsiella</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Serratia</i> spp.	S S S [111]
S – синергидный эффект; A – аддитивный эффект; I – индифферентность; AT – антагонизм		

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Существуют два стандартных метода определения чувствительности выделенных возбудителей

к азтреонаму: метод разведения и диск-диффузионный метод.

Интерпретацию результатов метода разведений проводят согласно критериям, представленным в таблице 3.

Таблица 3. Значения МПК азтреонама для чувствительных, умеренно-чувствительных и резистентных бактерий

МПК, мг/л	Чувствительность
≤8*	S (чувствительные)
16	I (с промежуточной чувствительностью)
≥32	R (резистентные)

* - МПК для чувствительных *H.influenzae* не превышает 2 мг/л.

Диск-диффузионный метод – один из простых и недорогих, но информативных тестов. Для его проведения используют стандартные диски, содержащие 30 мкг аз-

треонама и агар Мюллера-Хинтон. Интерпретацию результатов проводят согласно критериям, представленным в таблице 4.

Таблица 4. Диаметры зон задержки роста для чувствительных, умеренно-чувствительных и резистентных бактерий

Зона задержки роста, мм	Чувствительность
≥22*	S (чувствительные)
16-21	I (с промежуточной чувствительностью)
≤15	R (резистентные)

* - для чувствительных *H.influenzae* зона задержки роста ≥ 26 мм; тест проводят на специальной среде – *Haemophilus Test Medium* (НТМ).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Азтреонам – антибиотик для парентерального использования [151]. После внутривенного и внутримышечного введений бактерицидные концентрации препарата определяются во многих тканях и органах. Связь с белками плазмы

крови (альбуминами) составляет 56% [148]. Этот относительно низкий, по сравнению с другими бета-лактамами, показатель благоприятствует скорейшему распределению антибиотика в тканях.

Через 5 мин. после внутривенной болюсной инъекции 0,5 г анти-

биотика в сыворотке достигается максимальная сывороточная концентрация (C_{max}), равная $56,3 \pm 3,8$ мг/л. Через час концентрация снижается вдвое и составляет $20,0 \pm 1,0$ мг/л, а через 12 часов содержание азтреонама не превышает 0,1 мг/л. Период полувыведения $T_{1/2}$ после внутривенного введения 0,5 г, в среднем, $1,59 \pm 0,03$ часа [148].

Одно из первых исследований фармакокинетики азтреонама

как в крови, так и в тканях было проведено R. Wise с соавт. в 1982 году. Согласно представленным данным, после внутривенной болюсной (в течение 2 мин.) инъекции 1 г антибиотика C_{max} достигалась через 15 мин. и составляла $72,5 \pm 12,6$ мг/л; через 1 час сывороточная концентрация снижалась до $42,1 \pm 6,1$ мг/л, а через 8 часов – до $2,6 \pm 0,7$ мг/л [163]. $T_{1/2}$ составлял $1,92 \pm 0,14$ часов.

Таблица 5. Основные фармакокинетические параметры азтреонама у взрослых после внутривенного болюсного введения 0,5 г и 1 г

	Доза (в/в)	
	0,5 г	1 г
Время, час.	Концентрация, (мг/л)	
0,08	$53,6 \pm 3,8$	82, 24
0,17	$45,6 \pm 2,6$	55,91
0,25	н/д *	$72,5 \pm 12,6$
0,5	$31,6 \pm 2,2$	$53,5 \pm 4,9$
1	$20,0 \pm 1,0$	$42,1 \pm 6,1$
1,5	$15,0 \pm 0,7$	$30,1 \pm 2,9$
2	$12,6 \pm 0,7$	$24,1 \pm 3,5$
3	$8,0 \pm 0,6$	$24,1 \pm 3,5$
6	$2,2 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,7$
8	$0,8 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,7$
12	$0,1 \pm 0,0$	н/д*
$T_{1/2}$, час	$1,59 \pm 0,03$	$1,93 \pm 0,14$
Объем распределения, V_d (л)	16,3	$17,2 \pm 3,1$
Площадь под фармакокинетической кривой, AUC_{0-6} (мг•час./л)	130	295 ± 13
Связь с белками плазмы крови, (%)	56^1 ($69,5^2$)	56^3
Клиренс, Cl (мл/мин.):		
общий	$111,7 \pm 3,2$	$89,0 \pm 7,1$
почечный	$75,2 \pm 3,2$	$65,9 \pm 10,5$
Почечная экскреция (%)	$67,3 \pm 2,0$	$73,7 \pm 6,41$

* - нет данных

¹ - Swabb E.A., Sugerman A.A., Plant T.B., et al. Single-dose pharmacokinetics of the monobactam azthreonam (SQ 26,776) in healthy subjects. Antimicrob. Agents Chemother. 1982; 21:944-949.

² - Swabb E.A., Singhvi S., et al. Metabolism and pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983; 24(3):394-400.

³ - Swabb E.A., Sugerman A., et al. Multiple-Dose Pharmacokinetics of the Monobactam Azthreonom (SQ 26,776) in Healthy Subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983; 23(1):125-132.

Некоторые особенности имеет фармакокинетика препарата при внутривенной инфузии. По данным В.Е. Scully с соавт. [130], C_{max} после получасовой внутривенной инфузии 0,5 г, 1 г и 2 г азтреонама, равные 65,5 мг/л, 164 мг/л и 255 мг/л, соответственно, наблюдаются через 30

мин. от начала введения. Через два часа средние концентрации выше, чем после болюсной инъекции (см. табл. 6); даже через 12 часов после инфузии 0,5 г, 1 г и 2 г в сыворотке можно обнаружить антибиотик в концентрациях 0,17 мг/л, 0,92 мг/л и 1,87 мг/л, соответственно.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры после 30-минутной внутривенной инфузии 0,5 г, 1 г и 2 г азтреонама

	Доза (в/в)		
	0,5 г	1 г	2 г
Время (от начала инфузии), час.	Концентрация, мг/л		
0,5	65,5	164	255
0,75	42,5	117	200
1,0	32,5	72,9	155
1,5	23,1	48,8	111
2,0	17,7	47,3	76,8
2,5	13,8	35,1	66,9
4,5	6,97	16,2	35,5
6,5	3,49	8,48	14,6
8,5	1,75	3,02	8,54
12,5	0,17	0,92	1,87
$T_{1/2}$, час	1,98±0,43	1,90±0,21	2,16±0,38
Объем распределения, V_d (л/кг)	0,18±0,04	0,15±0,02	0,18±0,05
Площадь под фармакокинетической кривой, AUC_{0-6} (мг·час/л)	109,6±15,5	271,2±24,3	511,2±91
Клиренс, общий			
Cl (мл/мин. на кг)	1,08±0,14	0,91±0,006	0,98±0,14
Почечная экскреция (%)	62	67	61

На основании полученных данных, в сыворотке крови в течение как минимум 6 часов после инфузии поддерживаются концентрации, превышающие МПК для

P.aeruginosa и *Enterobacter* spp., и более 12 часов – для *E.coli*, *Proteus* spp., *Providentia* spp., *Haemophylus* spp. и *Neisseria* spp. (см. рис. 2).

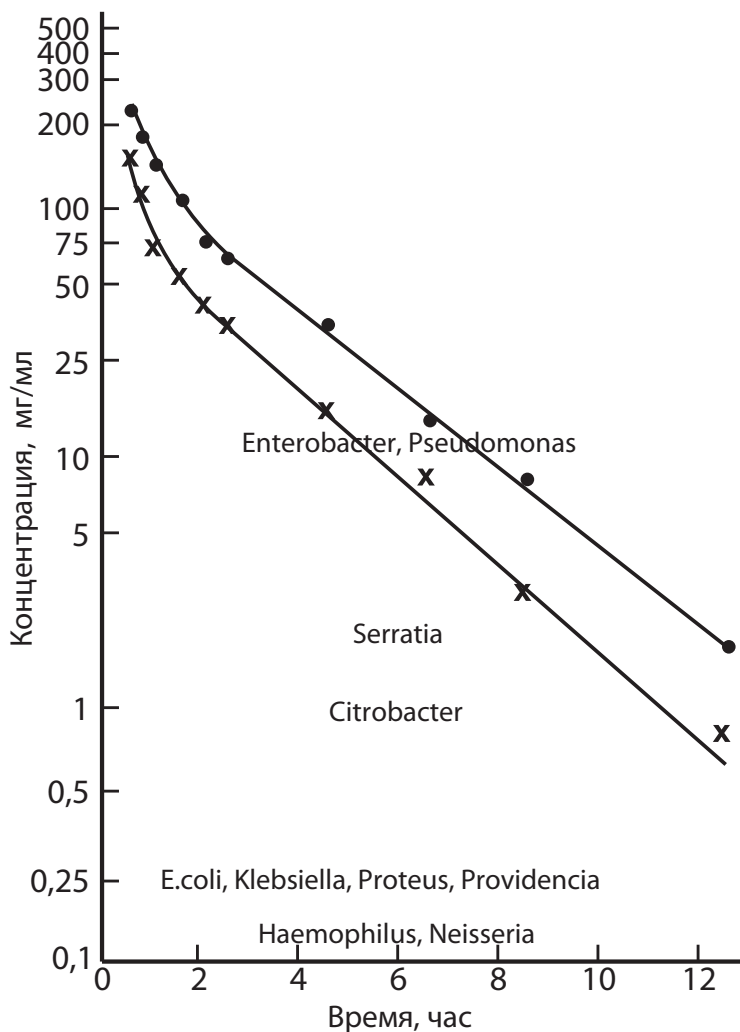


Рис. 2. Отношение концентраций азтреонама в сыворотке крови после внутривенной инфузии к МПК некоторых грамотрицательных бактерий (x – 1 г, • – 2 г) [130]

По данным Е.А. Swabb с соавт. [150], биодоступность антибиотика после внутримышечной инъекции составляет 100%. Максимальные концентрации в сыворотке после

введения 0,5 г наблюдаются через 1 час и составляют $21 \pm 1,3$ мг/л. Через 4 часа концентрации снижаются до 8,6 мг/л. Период полувыведения составляет $1,7 \pm 0,1$ часа (см. табл. 7).

Таблица 7. Фармакокинетические параметры азтреонама после внутримышечной инъекции 0,5 г [150]

Время, час.	Концентрация, мг/л
0,08	6,7±2,5
0,17	11,7±3,3
0,33	16,6±2,8
0,50	19,0±2,0
1	21,0±1,3
1,5	19,7±0,6
2	17,2±0,8
3	12,6±0,5
4	8,6±0,5
6	3,8±0,3
8	1,5±0,2
12	0,2±0,0
16	0,0±0,0
0,08	6,7±2,5
0,17	11,7±3,3
0,33	16,6±2,8
T _{1/2} , час	1,70±0,09
Объем распределения, Vd (л/кг)	0,21±0,01
Клиренс, общий, Cl (мл/мин. на кг)	0,94±0,03

Е. Swabb с соавт. [151] изучили фармакокинетику азтреонама при многократных внутривенном и внутримышечных введениях. Отмечено, что для азтреонама не характерен эффект кумуляции препарата.

Распределение и элиминация при внутривенном и внутримышечном введениях были сходными (см. таблицу 8).

Таблица 8. Фармакокинетика азтреонама при многократном введении [151]

Путь введения и дни	0,5 г каждые 8 ч.			1 г каждые 8 ч.		
	Смах, мг/л	ПФК* 0-8 ч. (мг·час./л)	Почечная экскреция, % от дозы (0-8 ч.)	Смах, мг/л	ПФК* 0-8 ч. (мг·час./л)	Почечная экскреция, % от дозы (0-8 ч.)
Внутривенный						
1 (первая доза)	38,7±3,7	68,9±6,8	51,3±4,9	99,5±3,0	168,4±5,9	66,2±1,6
8 (посл. доза)	40,4±4,3	64,0±6,2	57,8±4,2	90,9±3,5	150,2±6,0	63,9±4,0
Внутримышечный						
1 (первая доза)	18,4±0,9	74,4±2,3	57,2±2,6	38,7±1,9	159,4±6,9	62,6±2,9
8 (посл. доза)	21,1±1,2	73,6±2,7	64,1±2,2	41,1±2,2	143,7±5,9	71,3±5,4

* - ПФК – площадь под фармакокинетической кривой.

Большая часть от введенной дозы антибиотика – от 62% до 74% – выводится в первые 8 часов путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в неизменном виде. Из экстраренальных механизмов изучена элиминация с желчью – около 12% от введенной дозы. Характерно, что в печени часть препарата трансформируется в неактивную субстанцию с открытым бета-лактамым кольцом – SQ 26.992, а часть выводится с желчью в неизменном виде [150].

По данным W.A. Creasey с соавт. [28], каких-либо особенностей в распределении и элиминации аз-

треонама у пожилых лиц отмечено не было. K. Naber с соавт. (94) сообщают о более высоком $T_{1/2}$, 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 фармакокинетики антибиотика у взрослых. Для новорожденных и детей первого года жизни характерно увеличение периода полувыведения и, как следствие, значения ПФК – площади под фармакокинетической кривой, относительно низкие показатели общего клиренса и более высокие показатели объема распределения (табл. 9).

Таблица 9. Основные показатели фармакокинетики азтреонама у новорожденных и детей до 12 лет (с нормальной функцией почек) после внутривенного введения в дозе 30 мг/кг [142]

	Концентрация в сыворотке (мг/мл)		Концентрация в моче (мг/мл)		$T_{1/2}$ (час.)	ПФК (мг·ч./мл)	V_d (л/кг)	Общий Cl (мл/мин·кг ⁻¹)
	15 мин.	6 часов	0-3 часа	18-24 часа				
Новорожденные <7 дней, массой < 2500 г	83,0±21,3	31,7±3,3	246-2141	26-129	5,71±1,63	325,2±18,5	0,36±0,04	0,94±0,14
Новорожденные <7 дней, массой > 2500 г	97,8±5,0	17,6±3,8	11-1430	32-712	2,56±0,20	306,7±23,7	0,26±0,02	1,41±0,15
Новорожденные от 1 нед. до 1 мес.	97,4±4,3	14,1±2,7	641-1450	5-114	2,43±0,35	256,8±17,8	0,30±0,02	1,68 ± 0,16*
Дети (от 1 мес. до 2 лет)	18,7±6,7	11,8±5,3	610-2235	3-495	1,70±0,16	228,9±20,4	0,20±0,03	1,87±0,31
Дети (от 2 до 12 лет)	96,9±16,2	5,8±1,2	1290-7190	7-334	1,67±0,21	189,4±14,2	0,29±0,07	2,50 ± 0,15

Примечательно, что 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 МВП.

Как и у взрослых, основной путь элиминации азтреонама у детей – почечный, путем гломерулярной фильт-

рации и канальцевой секреции (69-74% от введенной дозы). Неактивный метаболит, SQ 26.992, частично выводится с желчью, частично с мочой; содержание его в моче составляет, в среднем, 4-5% от введенной дозы.

Очевидно, особый интерес у неонатологов представляет фармакокинетика азтреонама у недоношенных новорожденных, основные показатели которой представлены в таблице 10.

Таблица 10. Основные показатели фармакокинетики азтреонама у недоношенных новорожденных после внутривенного введения в дозе 30 мг/кг [31]

Масса тела (г)	Гестацион. возраст (нед.)	T _{1/2} (ч.)	ПФК (мг·ч./л)	Vd (мл/кг)	Слобщ. (мл/мин./кг)
1,060	27,6	5,33±3,61	340,35±152,84	639,3±421,3	1,52±1,33
1,639	32,4	4,08±2,28	323,92±105,80	1012,2±578,2	2,41±2,10

Как видно из таблицы, относительно более медленная элиминация из плазмы, несмотря на высокие цифры общего клиренса (Cl), может быть объяснена увеличенным объемом распределения (Vd). Остальные же показатели практически сходны с таковыми у доношенных детей, даже несмотря на имеющиеся у недоношенных новорожденных нарушения функции почек. Отмечены хорошие переносимость антибиотика и отсутствие аккумуляции при многократном дозировании.

Азтреонам хорошо проникает в различные органы и ткани. Бактерицидные концентрации препарата обнаруживаются в легких и плевре, органах брюшной полости, костях, синовиальной оболоч-

ке, слюне и желчи. Скорость и степень диффузии зависят от структуры и гидрофильных свойств тканей [78].

- цереброспинальная жидкость

Азтреонам проникает через гематоэнцефалический барьер. Через час после 30-минутной инфузии 2 г антибиотика здоровым добровольцам в цереброспинальной жидкости обнаруживаются от 0,14 мг/л до 0,69 мг/л препарата. C_{max} от 0,83 мг/л до 1,28 мг/л определяются через 4-4,5 часа, затем кривая концентраций формирует «плато», и через 8 часов они составляют от 0,51 мг/л до 1,97 мг/л [39]. Всего через ГЭБ проникает до 1,5% от введенной дозы.

При воспалении пенетрация азтреонама в цереброспинальную жидкость повышается (см. табл. 11). Через час после введения концентрации в цереброспинальной жидкости больных с менин-

гитом превышают аналогичные показатели в группе без воспаления мозговых оболочек в 4 раза ($1,98 \pm 3,44$ мг/л). C_{max} , определяемая через 4 часа, составляет $3,22 \pm 2,99$ мг/л.

Таблица 11. Фармакокинетика азтреонама у взрослых пациентов без воспаления мозговых оболочек (А) и с бактериальным менингитом (В) [39]

Группа	Время (час.)	Концентрации в сыворотке (мг/л)	Концентрации в ЦСЖ (мг/л)
А	1	$97,7 \pm 18,2$	$0,5 \pm 0,2$
	4	$35,3 \pm 12,9$	$0,94 \pm 0,23$
	5	$26,9 \pm 4,1$	$1,03 \pm 0,2$
	6	$14,9 \pm 8,1$	$0,67 \pm 0,26$
	8	$8,5 \pm 1,3$	$0,94 \pm 0,6$
	9	3,2	1,19
В	1	$88,4 \pm 21,5$	$1,98 \pm 3,34$
	2	54,7	1,98
	4	18,0	$3,22 \pm 2,99$

Исходя из данных, представленных в таблице 11, после однократной внутривенной инфузии азтреонама в ЦСЖ больных бактериальным менингитом создаются концентрации антибиотика, превышающие МПК для большинства чувствительных энтеробактерий.

По данным R.L. Greenman с соавт. [57], через 2-4 часа после однократной внутривенной инъекции 2 г концентрации азтреонама в ЦСЖ на фоне воспаления мозговых оболочек колебались от 0,76 мг/л до 16,6 мг/л; отмечено также, что пенетрация препарата была достоверно выше у больных с бактериальным менингитом ($C_{\text{средние}}=7,2$ мг/л), чем на фоне вирусной этиологии воспаления ($C_{\text{средние}}=1,28$ мг/л). Через 8 часов после введения 2 г больным с бакте-

риальной инфекцией ЦНС концентрации в ЦСЖ были выше 1 мг/л.

У детей через 1 час после внутривенного введения антибиотика в дозах 34 мг/кг и 71 мг/кг концентрации азтреонама в ЦСЖ составляли 0,31 мг/л и 0,42 мг/л, соответственно, при асептическом менингите и 6,9 мг/л – при гнойном менингите (после введения в дозе 100 мг/кг). В фазу разрешения гнойного воспаления пенетрация антибиотика снижается, о чем свидетельствуют более низкие концентрации в ликворе – 0,98 мг/л [100].

В таблице 12 представлены концентрации азтреонама у новорожденных и детей первого года жизни с бактериальным менингитом после внутривенного введения препарата в дозе 30 мг/кг.

Таблица 12. Концентрации азтреонама у новорожденных и детей первого года жизни с бактериальным менингитом (доза антибиотика – 30 мг/кг, способ введения – внутривенная медленная инъекция) [142]

Возраст	Дни от начала заболевания	Время после инъекции (час.)	Концентрации в ЦСЖ (мг/л)	Отношение концентраций в ЦСЖ к сывороточным (%)
7 дней	1	1,3	13,3	18,8
7 мес.	2	0,75	20,8	24,1
8 мес.	2	4,3	2,1	18,3
3 мес.	3	3,0	10,1	19,2
22 дня	14	0,75	2,4	3,1

- органы грудной полости, миокард предсердий и грудина

Исчерпывающие данные о пентрации азтреонама в различные

ткани и органы приводятся Т.Р. Veam с соавт. [8]. Результаты исследования представлены в таблице 13.

Таблица 13. Концентрации (среднее значение + SD) азтреонама в различных органах и тканях после однократной медленной внутривенной инъекции в дозе 2 г [8]

Ткань/Жидкость	Время после инъекции (час.)	Концентрации в тканях (мг/кг) или жидкостях (мг/л)	Концентрации в сыворотке	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
Перикардальная 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

Как видно из таблицы 13, пенетрация азтреонама в легкие, полость плевры и перикарда, миокард (ушко предсердия) превышают 30%. Тканевые концентрации антибиотика в 3-33 раза превышали МПК для чувствительных бактерий, а степень пенетрации превышала аналогичные показатели для цефалоспоринов и пенициллинов.

- органы брюшной полости

По данным N.E. Winslade с соавт. [162], у больных с абдоминальным сепсисом отношение концентраций азтреонама в перитонеальном экссудате к сывороточным составили 0,95:1, тогда как для тобрамицина данный показатель был достоверно ниже – 0,46:1.

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 [165].

Учитывая важность энтеробактерий в этиологии инфекций желчевыводящих путей, необходимо отметить, что C_{max} азтреонама в желчи из общего желчного протока, наблюдаемая через 1 час после внутривенного введения 2 г, составляет, в среднем, 362,5 мг/л. В желчи, взятой из желчного пузыря, C_{max} , равные $292,2 \pm 125,6$ мг/л, определяются через 4 часа. В стенке желчного пузыря значения

концентраций через час, 2 часа и 4 часа составили 27,1 мг/л, 11,7 мг/л и 2,8 мг/л, соответственно [24, 89]. У больных с механической желтухой вследствие холедохолитиаза и опухолей поджелудочной железы (или большого дуоденального сосочка) содержание азтреонама в желчи значительно ниже – C_{max} , в среднем, 42,9 мг/л и 18 мг/л [75].

В стенке тонкого кишечника (2 г азтреонама в/в болюсно) концентрации через 1, 2 и 4 часа составляли, соответственно, 5,2 мг/л, 7,5 мг/л и 11,2 мг/л; в стенке толстого кишечника через 1 и 2 часа – 13,1 мг/л и 11,7 мг/л, соответственно (24). Достаточно высокое содержание препарата определялось в печени (до 65,4 мг/л) и большом сальнике (32,9 мг/л) [24].

- органы малого таза у женщин

T.R. Veam с соавт. [8] также определяли пенетрацию азтреонама в органы малого таза у женщин – матку (миометрий и эндометрий) и придатки (яичники и фаллопиевы трубы). В таблице 14 представлены данные о концентрациях в различные отрезки времени после внутривенной инъекции в дозе 2 г.

Как видно из представленных результатов, азтреонам хорошо проникает в органы репродуктивной системы у женщин, обеспечивая бактерицидные концентрации, по крайней мере, в течение 3–4 часов после инъекции. Аналогичные результаты были получены I. Miyakawa с соавт. [85].

Таблица 14. Концентрации азтреонама в органах малого таза у женщин после однократной медленной внутривенной инъекции в дозе 2 г [8]

Ткань/ жидкость	Время после инъекции (час.)	Концентрации в тканях (мг/кг) или жидкостях (мг/л)	Концентрации в сыворотке	Отношение концентраций в тканях (жидкостях) к сывороточным
Эндометрий	0,73-1,92	9±3	63±11	0,13±0,05
	2,50-4,05	4±1	32±6	0,16±0,05
Миометрий	0,73-1,92	11±3	63±8	0,17±0,05
	2,50-4,05	6±1	32±5	0,20±0,04
Яичники	0,73-1,92	13±4	59±9	0,23±0,05
	2,5-4,5	7±3	35±9	0,22±0,09
Фаллопиевы трубы	0,73-1,92	12±3	62±9	0,20±0,06
	2,50-4,05	7±2	32±6	0,22±0,08

G. Berthelot с соавт. [10] в промежутке между первым и вторым часами после внутривенной инъекции 1 г азтреонама определяли еще более высокие концентрации антибиотика в эндометрии и миометрии – 18-30 мг/кг и 11-25 мг/кг, соответственно. В перитонеальной жидкости через $\frac{1}{2}$ и 1 час после введения содержалось 4,7 мг/л и 16 мг/л, соответственно. Пенетрация азтреонама в ткани составила более 50%.

- плацента

По данным G. Berthelot с соавт. [10], трансплацентарный переход, определяемый как отношение концентраций антибиотика в венозной крови из пупочного канатика к концентрациям в материнской крови, составил от 27% до 33% (через 30 мин. после внутривенного введения 1 г).

Характерно, что концентрации в амниотической жидкости достовер-

но выше, чем в крови из пупочного канатика, медленно нарастают и через определенный промежуток времени превышают содержание препарата в сыворотке матери [98].

Согласно результатам исследования S. Matsuda с соавт. [76], изучавшим фармакокинетику азтреонама в перинатальный период, через 1,2 часа после внутривенной инъекции 1 г препарата матери в крови плода, взятой из пупочного канатика, содержалось 16,5 мг/л антибиотика ($T_{1/2}=1,91$ ч), в амниотической жидкости (через 6 часов после введения) – 12,9 мг/л; примечательно, что $T_{1/2}$ азтреонама в амниотической жидкости составил 4,42 часа. 2 г препарата, введенные внутривенно, создавали достоверно более высокие концентрации в амниотической жидкости – через 10,5 часа после инъекции они были на уровне 27,1 мг/л, а через 20 часов – 6,9 мг/л [77].

Через 2 часа после в/в болюсного введения матери 1 г азтреонама в крови и тканях плода на ранних сроках гестации концентрации антибиотика были за пределом минимальной разрешающей способности жидкостного хроматографа [45].

- грудное молоко

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 [76], а через 6 часов колебались от <0,4 мг/л до 1 мг/л [65].

- кожа и подкожная клетчатка

Азтреонам быстро проникает в кожу – через час после внутривенного введения 1 г антибиотика его концентрации в дерме, измеряемые по содержанию препарата в жидкости из кожного волдыря (в исследовании применялся специальный пластырь с кантаридином), составляли половину от сывороточных [163]. Максимальная тканевая концентрация в значении $25,4 \pm 5,9$ мг/л достигалась через 1,8 часа после инъекции, а $T_{1/2}$ был равен $2,4 \pm 0,14$ часа [163].

В подкожно-жировой клетчатке и предбрюшинном жире концентрации азтреонама были ниже, чем в дерме, но превышали МПК для большинства чувствительных бактерий; их значения колебались от 5,1 мг/л до 5,8 мг/л в промежутке между первым и четвертым часами после внутривенного введения 2 г антибиотика [24].

По данным J.G. Mosley с соавт. [89] и R.E. Condon с соавт. [24], высокие концентрации азтреонама в коже и подкожной клетчатке, превышающие МПК для большинства чувствительных бактерий, сохраняются, как минимум, 4 часа после введения 2 г препарата.

- ЛОР-органы

Согласно результатам исследования S. Vaba с соавт. [4], через час после внутривенной инъекции 1 г азтреонама в слизистой, выстилающей полости носцевидного отростка, концентрации препарата составляли 7,52 мг/л (при значении сывороточных – 51,6 мг/л).

- органы репродуктивной системы у мужчин

Пенетрация азтреонама в семенные пузырьки и ткань предстательной железы, а также содержание его в сперме у больных с хроническим простатитом были выше, чем у здоровых субъектов (1,8 мг/л к 0,9 мг/л); в целом, концентрации превышали МПК для чувствительных грамотрицательных бактерий – возбудителей хронического простатита [2].

В ткани предстательной железы через 50-180 мин. после внутримышечного введения 1 г азтреонама, в среднем, содержалось 7,8 мкг/г антибиотика; отношение концентраций в предстательной железе к сывороточным составило 0,25 [72].

- ткани глаза

Из доступных исследований только одна экспериментальная ра-

бота посвящена изучению кинетики азтреонама в тканях глаза. По данным M. Varza с соавт. [6], через 15 мин. после однократной субконъюнктивальной инъекции 100 мг препарата кроликам с экспериментальным эндофтальмитом, вызванным *P.aeruginosa*, концентрации азтреонама в стекловидном теле составляли 2,5 мг/л и поддерживались на указанном уровне в течение 6 ч. Соответственно, гораздо более высокие концентрации создавались при интравитреальном (непосредственно в стекловидное тело) введении 100 мг антибиотика; при этом, $T_{1/2}$ азтреонама превышал 7 часов [6].

- кости и суставы

Азтреонам хорошо проникает в синовиальную оболочку, синовиальную жидкость и кости. По данным С.М. MacLeod с соавт. [71], после внутривенного введения 2 г препарата, его концентрации в синовиальной жидкости составляли, в среднем, $83,0 \pm 9,2$ мг/л (99% от сывороточных), а в губчатой кости – $16,0 \pm 4,3$ мг/л (20% от сывороточных).

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Спектр клинического применения азтреонама чрезвычайно широк. Прежде всего, это инфекционные процессы любой локализации, в этиологии которых преобладают грамотрицательные аэробы: инфекции мочевыводящих путей

- особенности фармакокинетики у тяжелых больных

По данным D.S. McKindley с соавт. [80], у тяжелых больных с политравмой и вентилятор-ассоциированной пневмонией, отмечен более высокий объем распределения азтреонама и, как следствие, необходимость **в более высокой дозе антибиотика** для поддержания бактерицидных концентраций как в сыворотке, так и 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 [15]. Очевидно, это последствия гипоальбуминемии и потери части от введенной дозы с раневым экссудатом, поскольку с нормализацией ренальной перфузии показатели элиминации существенно не изменяются. По мнению L.V. Friedrich с соавт. [43], у ожоговых больных необходимо **увеличивать разовую дозу**, но не интервал между введениями.

(ИМВП), легких и плевры, интраабдоминальные и гинекологические инфекции, инфекции мягких тканей, костей и суставов, сепсис.

По данным G. Smith с соавт. [135], эффективность азтреонама в лечении тяжелой грамотрицательной инфекции (из 38 случаев – 23 бактериемии) составила 92%.

R. Norrby [97] представил метаанализ 20 клинических исследований по оценке эффективности азтреонама в лечении ИМВП (165 случаев), инфекций нижних дыхательных путей (99 случаев), бактериемий (40 случаев). Сообщается о высокой общей клинической эффективности – 91,5% (в частности, при инфекции нижних дыхательных путей – 86%). Причиной суперинфекции, в основном, были грамположительные кокки (37 случаев).

По результатам другого, более обширного метаанализа, охватившего 2821 пациента с грамотрицательными инфекциями, из которых 2117 получали азтреонам, 704 – другие антибиотики, эффективность терапии азтреонамом составила: при ИМВП – 82%, инфекциях нижних дыхательных путей (ИНДП) – 79%, септицемии – 98%, инфекциях кожи и мягких тканей – 88%, интраабдоминальной инфекции – 85%, гинекологических инфекциях – 100%, неосложненной гонорее – 97%, инфекциях костей и суставов – 100% [60].

Доказано, что не только внебольничные, но и нозокомиальные грамотрицательные инфекции самой различной локализации и тяжести, в том числе у больных с нарушениями иммунного статуса, являются показанием к терапии азтреонамом. Согласно P. Cristiano с соавт. [29], при использовании препарата в режиме 4-6 г в/в каждые 8-12 часов клиническая и бактериологическая эффективность у пациентов с нозокоми-

альной инфекцией на фоне иммунодефицита составила 80% и 88%, соответственно; в ходе лечения отмечена хорошая переносимость антибиотика и отсутствие серьезных нежелательных реакций.

Очевидны преимущества азтреонама в лечении нозокомиальных грамотрицательных ИМВП, поскольку монобактам не оказывает нефротоксического действия, а его микробиологическая эффективность выше по сравнению с традиционными аминогликозидами [34].

Оценить эффективность, безопасность и хорошую переносимость азтреонама позволяют результаты целого ряда клинических рандомизированных исследований.

- лечение инфекций ЦНС

Азтреонам проникает через ГЭБ и создает в ликворе концентрации, превышающие МПК для основных грамотрицательных возбудителей инфекций ЦНС. Отмечено, что пенетрация антибиотика достоверно выше при воспалении мозговых оболочек [39]. Эффективность препарата в лечении бактериального менингита, вызванного грамотрицательными аэробами, у детей и взрослых, подтверждена результатами доказательного клинического исследования. Согласно A.L. Lentnek с соавт. [70], при использовании азтреонама в следующих режимах: 2 г в/в 4 раза в сутки у взрослых, 50 мг/кг в/в 4 раза в сутки у детей старше 2 лет и 30 мг/кг 4 раза в сутки – у детей до 2 лет, клинического эффекта достигли у всех 122 пациентов (100%); эрадикация воз-

будителей (*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas* spp., *Neisseria meningitidis*, *Enterobacteriaceae*) наблюдалась в 97% случаев.

- лечение инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП)

Грамотрицательные аэробы играют не последнюю роль в этиологии инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП). Основную проблему для клиницистов представляют нозокомиальные пневмонии ввиду трудностей диагностики, выбора антибактериальной терапии и профилактики. Среди нозокомиальных пневмоний внимания заслуживает, прежде всего, вентилятор-ассоциированная пневмония у больных, находящихся на лечении в ОРИТ.

Азтреонам с исключительной активностью в отношении грамотрицательных бактерий, хорошей переносимостью, отсутствием свойства индуцировать выработку бета-лактамаз и «гибкостью» в дозировании следует рассматривать как препарат выбора для моно- или комбинированной антибактериальной терапии нозокомиальных пневмоний.

По данным одного из первых рандомизированных проспективных исследований, клиническая эффективность азтреонама в лечении тяжелых нозокомиальных пневмоний у пациентов в ОРИТ составила 93% (для сравнения, тобрамицин был эффективен только в половине случаев). Отмечена превосходная микробиологическая эффективность – в 92% достигнута эрадикация возбудителей [129].

Согласно E.A. Swabb с соавт. [146], в лечении 226 пациентов с инфекцией НДП, из которых 181 – это пневмонии различной тяжести, клиническая и микробиологическая эффективность азтреонама (1-2 г в/в каждые 8 часов) составили 93% и 78%, соответственно.

Отмечены также, как минимум, сходные результаты лечения тяжелых нозокомиальных пневмоний комбинациями азтреонам + цефотаксим и амикацин + цефотаксим [156].

Нозокомиальные пневмонии у больных с политравмой и находящихся в послеоперационном периоде, особенно с тяжелой сопутствующей патологией, представляют реальную угрозу жизни пациентов и определяют высокую послеоперационную летальность. По данным H.C. Polk с соавт. [104], положительная динамика и меньшее число побочных эффектов более отчетливо прослеживались в группе пострадавших с политравмой и нозокомиальной пневмонией, получавших азтреонам + клиндамицин, чем в группе, леченной имипенемом-циластатинном. Результаты сравнительного рандомизированного исследования эффективности различных режимов в лечении нозокомиальной пневмонии у онкологических больных, представленные I. Raad с соавт. [107], демонстрируют сходную эффективность азтреонама с клиндамицином (86%) и пиперациллина/тазобактама (83%)

На основании данных, полученных в ходе сравнительного контролируемого рандомизированного исследования, подтверждающих эффек-

тивность и исключительно хорошую переносимость азтреонама (в комбинациях с клиндамицином или антистафилококковыми антибиотиками), H.S. Bjornson с соавт. [12] рекомендуют включать данный антибиотик в схемы терапии ИНДП, вызванных грамотрицательными бактериями.

Помимо пневмоний, азтреонам следует рассматривать как антибиотик резерва для лечения других бактериальных инфекций нижних дыхательных путей: обострений хронических бронхитов, бронхолитов и бронхоэктатической болезни [131].

Несомненно, самым проблемным возбудителем нозокомиальных ИНДП является *P.aeruginosa*, для эрадикации которой общепринято использовать комбинации антисингнойных антибиотиков. Комбинация азтреонама с гентамицином, в которой препараты проявляют синергизм, оказалась эффективной в 84% случаев, при этом в 47% отмечено полное, и в 37% – частичное клинко-рентгенологическое выздоровление [1]; эрадикация *P.aeruginosa* достигнута в 69%.

- лечение инфекций в урологии

С момента начала широкого клинического применения азтреонам представляет огромный интерес у специалистов, занимающихся лечением инфекций мочевыводящих путей (ИМВП). Основными возбудителями осложненных и неосложненных ИМВП являются патогенные энтеробактерии – *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., а также *Pseudomonas* spp. Высокие концентрации препара-

та в моче и активность в отношении большинства энтеробактерий, в том числе устойчивых к другим антибиотикам, обеспечивают быструю эрадикацию микроорганизмов и высокую клиническую эффективность монотерапии [27]. Очевидны фармакокинетические предпосылки, в частности, к терапии простатита: азтреонам создает в ткани предстательной железы концентрации, превышающие МПК для основных грамотрицательных уропатогенов [7] и может рассматриваться как альтернатива фторхинолонам.

В ранних исследованиях, как правило, оценивали клинко-бактериологическую эффективность азтреонама в лечении самых различных ИМВП – от острого цистита до пиелонефрита у больных с различными фоновыми заболеваниями почек и мочевыводящих путей. Сообщается, что выздоровление с эрадикацией возбудителей наблюдалось в 80%-100% среди больных с осложненным циститом, 83%-100% – с пиелонефритом и 63% – с простатитом [51, 58]. 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 1г в/м 2 раза в сутки в течение 14-28 дней.

F.R. Sattler с соавт. [124], используя азтреонам в виде монотерапии, у всех 35 больных с тяжелой ИМВП добились положительной клинической динамики, из них у 23 – полной клинко-лабораторной ремиссии

(выздоровления) с эрадикацией возбудителей.

По мнению S.J. Childs [20], азтреонам показан для лечения нозокомиальных ИМВП. Аргументами в пользу выбора антибиотика-монобактама явились высокая бактериологическая эффективность – в целом, эрадикация грамотрицательных возбудителей наблюдалась в 91% (в случаях *P.aeruginosa*-опосредованных инфекций этот показатель составил 93%), а также отличная переносимость терапии.

На основании результатов клинического исследования, С.Е. Сох [27] считает, что парентеральная терапия азтреонамом в режиме 1 г в/в или в/м 3 раза в сутки является оптимальной при осложненной ИМВП, вызванной полирезистентными бактериями.

По данным метаанализа, проведенного Е.А. Swabb с соавт. [147] и охватившего 8 рандомизированных исследований, включавших 681 больного, самыми «популярными» схемами лечения ИМВП с использованием азтреонама были однократная в/м инъекция при неосложненном остром цистите, а также 5 и более дневные курсы, предусматривающие в/в или в/м введение антибиотика в дозе 1 г дважды или трижды в сутки для терапии пиелонефритов, орхоэпидидимитов и простатитов. В целом, микробиологическая эффективность одно- и многодозовых режимов составила 85% и 84%, соответственно. Метаанализ, проведенный А. Martelli с соавт. [74], демонстрирует еще более высокие показатели – в 93,6%

случаев использования азтреонама для антибиотикотерапии ИМВП была достигнута эрадикация патогенных бактерий; для каждого отдельно взятого возбудителя она составила: 93,9% – для *Escherichia 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).

Согласно результатам клинических рандомизированных исследований, азтреонам по значимости можно сравнить с цефалоспоридами III поколения в лечении, прежде всего, осложненной и нозокомиальной, в том числе, послеоперационной, ИМВП [99, 112].

По данным Р. Pippo с соавт. [106], в терапии цистита и пиелонефрита азтреонам оказался более эффективен (выздоровление – 97,5%, эрадикация бактерий – 100%), чем норфлоксацин, принимаемый per os (выздоровление – 71,4%, эрадикация бактерий – 50%).

J. Gallego с соавт. [47] доказали преимущества азтреонама (1 г в/м один раз в сутки в течение недели) перед тобрамицином в лечении неосложненного пиелонефрита – клиническая эффективность 100% и 70%, соответственно. Для терапии осложненных форм авторы рекомендуют повысить суточную дозу и комбинировать азтреонам с антибиотиками, активными в отношении энтерококков.

Анализ результатов рандомизированного проспективного исследования, имевшего целью сравни-

тельную оценку лечения осложненной ИМВП, вызванной грамотрицательными бактериями, азтреонамом (1 г в/в или в/м 2 раза в сутки), цефтазидимом (1 г в/в или в/м 2 раза в сутки) и амикацином (500 мг в/в или в/м 2 раза в сутки) доказал сходную клиническую и микробиологическую эффективность трех препаратов [81].

У пожилых больных с ИМВП на фоне тяжелой сопутствующей патологии, в том числе нефропатией и сахарным диабетом, основной акцент в выборе антибиотика делается на препараты с наименьшим количеством нежелательных реакций. Согласно J.M. Pedrajas с соавт. [102], азтреонам рассматривается как важнейший из альтернативных препаратов у этой категории больных, о чем свидетельствует высокая – выздоровление в 76,3% и улучшение в 13,3% случаев – эффективность монотерапии.

- лечение инфекций в акушерстве и гинекологии

Принимая во внимание полимикробную этиологию инфекций в гинекологии 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 ро-

дов (послеродовый эндометрит) и гинекологических операций [37]. По мнению M.G. Dodson и S. Faro [36], азтреонам в комбинации с клиндамицином – одна из наиболее безопасных и эффективных схем для лечения острых ВЗОМТ. T. Chimura с соавт. [21] указывают на высокую – 96% – клиническую эффективность азтреонама в комбинации с клиндамицином, использовавшихся для терапии самых различных инфекций в акушерстве и гинекологии; отмечено, что разрешение симптомов заболеваний и нормализация в клинико-биохимических тестах или стойкая клиническая ремиссия наблюдались гораздо раньше в группе, получавшей азтреонам, чем амикацин. Доказаны клиническая и бактериологическая эффективность терапии послеродового эндометрита комбинацией азтреонама (2 г в/в каждые 8 часов) с клиндамицином (600 мг в/в каждые 6 часов) [52, 56].

- лечение интраабдоминальной инфекции

Грамотрицательные аэробы из семейства *Enterobacteriaceae* – важнейшие возбудители интраабдоминальной инфекции. Учитывая полимикробный характер флоры и значение анаэробных бактерий, чаще всего применяемые схемы антибактериальной терапии включают комбинацию двух антибиотиков, например, аминогликозида с клиндамицином или метронидазолом. 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 инфекциях брюшной полости различной локализации и тяжести [5, 41].

В одном из ранних исследований, результаты которого представлены S. Henry [61] в 1985 году, клинико-бактериологическая эффективность комбинации азтреонама (1-2 г 3-4 раза в сутки в/в или в/м) с клиндамицином составила 90%. У всех 13 пациентов с синегнойной инфекцией удалось достичь хорошего клинического результата; эрадикация возбудителя наблюдалась в 11 случаях. Достоверно установлены преимущества указанной выше комбинации перед тобрамицином (3-5 г/кг в сутки) в сочетании с клиндамицином.

По результатам другого рандомизированного сравнительного клинического исследования, включившего 66 больных с вторичными перитонитами, в том числе послеоперационными, клиническая эффективность сочетания азтреонам + клиндамицин (92%) превысила аналогичный показатель в группе, леченной тобрамицином с клиндамицином (87%) [11]. Согласно R.R. Williams с соавт. [161], бактериологическая эффективность азтреонама в отношении грамотрицательных возбудителей абдоминального сепсиса составила 93% против 86% для тобрамицина.

R.G. Sawyer с соавт. [126] подвели экспериментальное обоснование эффективности азтреонама при интраабдоминальной инфекции. По результатам работы, в условиях гипоксии и ацидоза, МПК гентамицина для *Escherichia coli* составила 8 мг/л, тогда как в сходных условиях МПК азтреонама в отношении того же патогена не превышали 0,25 мг/л. Помимо этого, при использовании комбинации азтреонам + клиндамицин удается не только добиться 100% 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).

Примечательно, что комбинированная терапия интраабдоминальной инфекции азтреонамом (1 г 3 раза в/в) и клиндамицином (600 мг 3 раза в/в) по эффективности достоверно не отличалась от лечения имипенемом/циластатином (1 г 4 раза в/в) [32].

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 (для сравнения, 12 дней в группе, получавшей гентамицин) [41]. Важно также, что азтреонам имеет

фармакодинамические и фармакокинетические преимущества – отпадает необходимость в расчете дозы и терапевтическом мониторинге.

Этиология инфекций желчевыводящих путей тесно связана с энтеробактериями. G. Pedretti с соавт. [103] сообщают о высокой клинической и бактериологической эффективности азтреонама в лечении острого холецистита и различных форм холангитов, в том числе послеоперационного.

T.V. Verne с соавт. [9] 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.

Основные возбудители первичного, или спонтанного бактериального перитонита – *E.coli* и *K.pneumoniae*. Заболевание сопровождается высокой летальностью; основной метод лечения – антибактериальная терапия. J. Ariza с соавт. [3] предлагают использовать для этих целей азтреонам в режиме 1 г в/в каждые 8 часов, 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% эрадикацию патогенных микроорганизмов из брюшной полости.

Исследования фармакокинетики азтреонама у больных, находящихся на перитонеальном диализе, доказали высокую – более 90% – биодоступность антибиотика, вводимого в брюшную полость; при этом, концентрации в сыворотке и брюшной полости превышали МПК для основных возбудителей перитонита [96]. J. Brown с соавт. [17] 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 M. Dratwa с соавт. [38], вполне приемлема также монотерапия азтреонамом (интраперитонеально), превосходящая по эффективности аминогликозиды и ко-тримоксазол; разрешение перитонита наблюдалось в 84% случаев.

Согласно метаанализу 5 рандомизированных контролируемых исследований, проведенному R.G. Holzheimer и H. Dralle [63], клиническая эффективность азтреонама (в комбинации с клиндамицином) составила 89%. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат для эмпирической терапии осложненных и неосложненных интраабдоминальных инфекций самой различной локализации

- лечение тяжелых инфекций у больных с нарушениями иммунитета

Актуальной проблемой современной антибиотикотерапии яв-

ляется рациональный выбор антибиотиков для лечения инфекций у больных с различными нарушениями иммунного статуса, в частности, с нейтропенией. Достоверно установлено, что в этиологии нейтропенической лихорадки основное значение принадлежит аэробным грамотрицательным бактериям (*E.coli*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*).

Также 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 E. Rabinad с соавт. [109], 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 в лечении нозокомиальных ИНДП.

F. Colardyn с соавт. [23], опираясь на результаты рандомизированного сравнительного исследования, согласно которым клиническая эффективность азтреонама с антистафилококковым пенициллином в лечении инфекций у больных в ОРИТ достоверно выше, чем классических аминогликозида с цефалоспорином III поколения (80% к 51%), делают вывод о назревшей необходимости изменить стандартные режимы терапии на комбинации, включающие монобактам.

Результаты исследований, представленные Y. Moriuchi с соавт. [88] и Y. Takemoto с соавт. [153], указывают на целесообразность включения азтреонама в схемы комбинированной антибиотикотерапии фебрильной нейтропении у гематологических больных. Отмечена сравнительно высокая эффективность комбинации азтреонама с клиндамицином [153].

По данным R.C. Spencer с соавт. [138] и I. Raad с соавт. [108], клиническая и бактериологическая эффективность азтреонама в комбинации с гликопептидами (ванкомицин или тейкопланин) в лечении больных с подтвержденной септицемией на фоне нейтропении превосходила или была сходной с общепринятыми сочетаниями антибиотиков – пиперациллина с гентамицином или имипенемом/циластатина с ванкомицином. Важно отметить, что число нежелательных лекарственных реакций было достоверно ниже в группах больных, получавших азтреонам.

G. Bodey с соавт. [13], используя комбинацию азтреонама с цефоперазоном, добились клинического эффекта при нозокомиальных пневмониях в 79% случаях и при септицемии у пациентов на фоне нейтропении – в 63%.

Следовательно, азтреонам может быть с успехом использован для комбинированной (в основном) и монотерапии инфекций у иммунокомпромированных больных, создавая, таким образом, лучшую альтернативу 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 *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri* и *Acinetobacter calcoaceticus*. По данным С. Pribyl с соавт. [105], клинико-бактериологическая эффективность лечения остеомиелитов, гнойных артритов после эндопротезирования (17 больных) и гнойных осложнений после остеосинтеза (26 больных) комбинациями азтреонама с антибиотиками, активными против грамположительных кокков, составила 100%. Рецидив инфекций наблюдался в 2 случаях. Длительность терапии колебалась от 5 до 52 дней; азтреонам вводился либо внутримышечно, либо внутривенно в суточной дозе 4-8 г. Аналогичные данные приводят W.J. Simons с соавт. [132]. D.A. Conrad с соавт. [26] провели анализ эффективности азтреонама в лечении септического артрита (n=10) и остеомиелита (n=18), вызванных *P.aeruginosa*: у 13 больных достигнуты клиническое выздоровление и эрадикация патогенов, у 5 – улучшение (в целом, клиническая эффек-

тивность – 64%); за 18-месячный период наблюдения зарегистрирован только один рецидив. Продолжительность парентерального курса составила 4 недели и 40 дней у пациентов с септическим артритом и остеомиелитом, соответственно. В принципе, это очень неплохие результаты консервативного лечения, учитывая исходные устойчивость синегнойной инфекции костей и суставов к большинству рутинно используемых антибиотиков, склонность к рецидивированию и трудности в курации больных.

Таким образом, азтреонам может быть включен в схемы эмпирической или этиотропной терапии грамотрицательных и, прежде всего, нозокомиальных, осложненных инфекций опорно-двигательного аппарата.

- лечение инфекций кожи и мягких тканей

В комплексном лечении инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грамотрицательными возбудителями, важнейшая роль отводится рациональному выбору антибактериального препарата. Особое значение антибиотикотерапия приобретает в комбустиологии, где чаще всего приходится иметь дело с инвазивной грамотрицательной инфекцией, а использование, например, аминогликозидов, сопряжено с риском поражения почек. Как показали результаты клинических исследований, азтреонам демонстрировал высокую – от 84% до 100% – клиническую эффективность среди пациентов с гнойными процессами

мягких тканей [16, 25 79]. В случае эмпирического выбора целесообразно комбинировать азтреонам с антибиотиком, активным в отношении грамположительной кокковой флоры, например, цефазолином.

- лечение гонореи

В настоящее время рациональная терапия гонореи представляет определенные сложности. Предположениями к пересмотру классических схем лечения являются широкая распространенность устойчивости среди гонококков к пенициллину, фторхинолонам (ципрофлоксацину), спектиномицину и тетрациклинам. Азтреонам с избирательной активностью в отношении грамотрицательных бактерий может рассматриваться как альтернатива цефалоспорином и фторхинолонам в лечении как неосложненной, так и осложненных форм гонореи.

Одно из первых исследований по эффективности азтреонама в лечении неосложненной гонореи у мужчин провели L.K. Miller с соавт. в 1983 году [84]. Сообщается о 100% клинической и бактериологической эффективности однократной внутримышечной инъекции 1 г азтреонама.

Согласно K.C. Mohanty с соавт. [86] и A. Gottlieb с соавт. [54], с использованием азтреонама в режиме 1 г в/м однократно для лечения гонореи у женщин и в смешанной популяции, выздоровления удалось достичь в 100% случаев. МПК азтреонама в отношении *N.gonorrhoeae* составляло менее 0,5 мг/л.

По данным С. Stoberl с соавт. [139], среди 99 больных с неосложненной гонореей (из них 64 мужчины и 35 женщин) однократное введение азтреонама было эффективным в 95,9% случаях. Резистентных к монобактаму штаммов гонококков не определялось; МПК в отношении *N.gonorrhoeae* колебалось от 0,0075 до 3,906 мг/л.

- лечение кишечной инфекции

По мнению N.I. Girgis с соавт. [53], азтреонам (50-80 мг/кг каждые 8 часов в/м в течение 7 дней) может с успехом применяться для лечения осложненной кишечной инфекции, вызванной *Salmonella* spp. В открытом рандомизированном исследовании приняли участие 57 пациентов с доказанной септицемией, вызванной *Salmonella typhi* и *Salmonella paratyphi* A. Согласно представленным данным, количество рецидивов в группах, леченных азтреонамом и хлорамфениколом (50-70 мг/кг каждые 6 часов *per os*), было, соответственно, 1 и 3. Период, в течение которого достигался стойкий афебрилитет и разрешение симптомов заболевания, составил 5,4 дня в группе, получавшей азтреонам, и 6,4 дня – в группе, принимавшей хлорамфеникол.

- лечение инфекций, вызванных *P.aeruginosa*, у больных с муковисцидозом

Pseudomonas aeruginosa – основной возбудитель инфекционных осложнений у больных муковисцидозом. Самой частой локализацией ин-

фекционного процесса являются легкие. Высокий процент лекарственной устойчивости среди возбудителей и необходимость в длительном курсе антипсевдомонадной терапии предполагают руководствоваться в выборе антибиотиков не только комплексом, но и, в первую очередь, доказанной клинико-бактериологической эффективностью и безопасностью. По данным В. Salh с соавт. [120] и U.B. Schaad с соавт. [128], клиническая эффективность азтреонама и цефтазидима у данной категории больных была эквивалентной.

U.B. Schaad с соавт. [128] для терапии ИНДП у больных с муковисцидозом предлагают высокие суточные дозы азтреонама (300 мг/кг/сутки внутривенно, максимальная доза 12 г/сутки) в комбинации с амикацином (36 мг/кг в сутки внутривенно, максимальная доза 1,5 г в сутки). Сообщается о хорошей переносимости двухнедельного курса, в том числе у подростков.

Очевидны перспективы использования азтреонама у больных с аллергией на цефалоспорины и пенициллины [68].

- 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 количество рандомизированных клинических исследований, доказывающих эффективность азтреонама в снижении частоты инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) и послеоперационных ИМВП.

M.R. Millar с соавт. (83), N. Mozzillo с соавт. [92], G. Romanelli с соавт. [116] и S. Rocca Rossetti [113] на основании результатов плацебо-контролируемых проспективных рандомизированных исследований рекомендуют использовать азтреонам в режиме 1 г в/в для периоперационной профилактики у больных, подвергающихся операциям на предстательной железе; сообщается о клинической эффективности метода от 88,7% и выше (учитывались как послеоперационные ИМВП, так и частота и продолжительность послеоперационной лихорадки, бактериурия и катетер-ассоциированные осложнения).

Моноцентровые рандомизированные клинические исследования демонстрируют преимущества комбинации азтреонам + клиндамицин (5,8% ИОХВ) перед общепринятыми режимами, включающими аминогликозиды, в основном, гентамицин (12,5% ИОХВ), в снижении числа послеоперационных инфекций в колоректальной хирургии [35, 92, 114].

Достоверно большая эффективность монобактама определяется при сравнительной оценке азтреонама и гентамицина для профилактики послеоперационных инфекций в билиарной и желудочной хирур-

гии (95,5% против 80,6%) [93, 115]. Очевидны фармакокинетические и фармакодинамические предпосылки – эффективные бактерицидные концентрации в мягких тканях, в желчи и стенке кишки сохраняются, как минимум, в течение 4 часов после предоперационного парентерального введения 2 г азтреонама [89]. Аналогичные результаты получены при сравнении азтреонама в комбинации с клиндамицином и цефотаксима для периоперационной профилактики ИОХВ в гинекологии – 1,2% ИОХВ в группе, получавшей азтреонам, против 4,9% в группе, получавшей цефотаксим [73].

Поскольку азтреонам не всасывается при приеме внутрь, А. Vosi с соавт. [14] предлагают в стандартных схемах селективной деконтаминации ЖКТ заменить аминокликозиды монобактамом. Эффективность метода подтверждена результатами рандомизированного исследования.

- лечение инфекций ЛОР-органов

Грамотрицательные анаэробные бактерии (в основном, *P.aeruginosa*)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ПЕДИАТРИИ

Лечение грамотрицательной инфекции у детей представляет определенные трудности. Сложно подобрать антибиотик, отвечающий определенным требованиям, прежде всего, высокой эффективности, безопасности, с минимальным чис-

являются одними из важнейших возбудителей хронического среднего отита. Очевидные преимущества азтреонама – это способность к пенетрации в среднее ухо в концентрациях, превышающих МПК для чувствительных бактерий; после однократной инъекции концентрация в слизистой ячеек сосцевидного отростка составляют 7,52 мкг/г. По данным S. Vaba с соавт. [4], эффективность монотерапии азтреонамом в режиме 1 г в/в 2 раза в день составила 66,7%, 72,8% и 85,7% при остром среднем отите, обострении хронического среднего отита и холестеатоме среднего уха, соответственно. Эрадикация грамотрицательных бактерий достигнута в 82,1% случаев.

По мнению E. Somekh с соавт. [136], азтреонам – препарат резерва для лечения хронического среднего отита у детей, вызванного *P.aeruginosa*, поскольку его клиническая и бактериологическая эффективность эквивалентна цефтазидиму; особый интерес представляет возможность использования монобактама у лиц с аллергией на пенициллины и цефалоспорины.

лом побочных эффектов. 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 инфекцией МПВ, бактериемией, менингитом, инфек-

циями костей и суставов, пневмонией и перитонитом, демонстрируют высокую эффективность моно- или комбинированной терапии монобактамом – от 92% до 100%; рецидивы наблюдались, в основном, у пациентов с врожденными аномалиями МВП и дыхательных путей [117, 141, 143], а также сальмонеллезом [66]. В лечении сепсиса у новорожденных эффективность монобактама, как минимум, соответствовала таковой для амикацина [159], а при легочной инфекции у больных муковисцидозом – традиционной комбинации антисинегнойных антибиотиков. По сводной статистике, нежелательные реакции от использования азтреонама наблюдались менее чем в 2% наблюдений. Сообщалось об еди-

ничных случаях изменений в биохимических тестах [44, 91, 141].

Микробиологическая эффективность азтреонама превышала 90% для большинства энтеропатогенов, за исключением *Salmonella* spp.

Для эмпирической терапии инфекций у новорожденных первых дней жизни, в том числе недоношенных, возможно использовать комбинированные режимы, например, азтреонам (20-30 мг/кг 2-3 раза в день внутривенно) в комбинации с пенициллинами (ампициллин) [31, 101]. Для лечения сепсиса в неонатологии дозы монобактама следует увеличить до 30-40 мг/кг, которые вводятся внутривенно 3 раза в сутки в комбинации с пенициллинами [134] (см. табл. 15).

Таблица 15. Дозы азтреонама в педиатрии

Локализация/ тяжесть инфекции	Доза (мг/кг), новорожденные	Доза (мг/кг), дети старше 1 мес.
Инфекции средней тяжести	30 мг/кг каждые 8 часов в/в* Недоношенные – 30 мг/кг каждые 12 часов в/в [31, 159]	30 мг/кг, 3 раза в сутки в/в
Тяжелые инфекции	30 мг/кг каждые 6 часов в/в Недоношенные – 30 мг/кг каждые 8 часов [31, 159]	40-50 мг/кг, 3 раза в сутки в/в
Инфекции у иммунокомпромиSSIONных больных		40-50 мг/кг, 3 раза в сутки в/в [62, 154]
Инфекции у больных с муковисцидозом		50 мг/кг/сутки каждые 6 часов в/в (суточная доза 200 мг/кг) [110]
Бактериальный менингит [70]	30 мг/кг каждые 8 часов в/в	До 2 лет – 30 мг/кг каждые 6 часов Старше 2 лет – 50 мг/кг каждые 6-8 часов

* - по данным К. Окура с соавт. [101], возможно использовать режим 20 мг/кг каждые 12 часов (возраст 0-3 дня) или 20 мг/кг каждые 8 часов (возраст 4 дня и старше).

Оптимизация терапии фебрильной нейтропении у детей также возможна с использованием

азтреонама (120-150 мг/кг в сутки в/в) в сочетании с одним из антисинегнойных пенициллинов (пипе-

рациллином) или цефалоспоринов (цефтазидимом). Эффективность указанных комбинаций составляет 74,3%-76%, а у пациентов с тяжелой нейтропенией (количество лейкоцитов периферической крови меньше 100/мм³) – 63% [62, 154].

Очевидно, ввиду особенностей патогенеза и способности *Salmonella* spp. персистировать внутри клеток, клиническая эффективность азтреонама при сальмонеллезе ниже, чем при инфекциях, вызванных другими энтеробактериями. Среди детей с энтеритом лечение данным антибиотиком привело к выздоровлению в 52,4%-65% слу-

чаев [46]. По данным J. Tanaka-Kido с соавт. [155], парентеральная терапия азтреонамом (150 мг/кг/сутки внутривенно) инфекций, вызванных *Salmonella typhi*, была эффективна у всех 36 детей, включенных в исследование [155]. Однако S. Nakazawa с соавт. [95] и R. Fuji с соавт. [44] сообщают, что в случаях энтерита, вызванного *Salmonella* spp., эрадикация бактерий наблюдалась в 30%-50% случаев. Поэтому, азтреонам, уступающий по эффективности цефалоспорином III поколения и фторхинолонам, не следует использовать для рутинного лечения кишечных инфекций.

ВАЖНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Клиницистам крайне необходимо иметь антибиотик, который бы по безопасности и переносимости соответствовал бы цефалоспорином и пенициллинам, но не имел бы с ними перекрестной аллергии и микробной устойчивости. Значимость этой проблемы особенно актуальна среди категорий больных, вынужденных получать длительные курсы антибиотикотерапии и в педиатрии.

Как демонстрируют эксперимен-

тальные и клинические исследования, азтреонам не вызывает аллергических реакций у пациентов с непереносимостью других бета-лактамов, в основном, пенициллинов и цефалоспоринов [64, 127].

И, наконец, 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 [87].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНОЙ И ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Основная часть введенной дозы азтреонама (67%-76%) выводится

путем клубочковой фильтрации и канальцевой экскреции с мочой; меньшая же выводится с желчью; 6-7%, трансформируются в печени с образованием неактивного метаболита, некоторые количества которого попадают в системный кровоток и могут быть обнаружены в сыворотке крови.

Большинство исследований по изучению фармакокинетики азтреонама у больных с почечной недостаточностью (ПН), а также находящихся на гемодиализе, указывают на значительное увеличение периода полувыведения антибиотика из сыворотки крови – от 1,8 ч. в норме до 8,4 ч. у больных с тяжелой

почечной недостаточностью [40, 42, 50, 125]. Следовательно, следует проводить коррекцию дозы в зависимости от выраженности нарушений, для оценки которых используют клиренс креатинина.

В таблице 16 представлены варианты дозирования азтреонама у больных с ПН.

Таблица 16. Дозирование азтреонама у больных с почечной недостаточностью

	Клиренс креатинина, мл/мин.				
	Норма	>50	10-50	<10	Гемодиализ
Доза нагрузочная			1-2 г	0,5-1 г	0,5-1 г
Доза поддерживающая	1-2 каждые 6, 8 или 12 часов (в зависимости от тяжести инфекции)	1-2 г	0,5-1 г (50% от нагрузочной дозы) каждые 6, 8 или 12 часов	0,25 г (25% от нагрузочной дозы) каждые 6, 8 или 12 часов	0,25 г (25% от нагрузочной дозы) каждые 6, 8 или 12 часов; 0,5 г после каждой процедуры гемодиализа

По данным J.S. Gerig с соавт. [50], оптимальным режимом терапии перитонита у больных, находящихся на

перитонеальном диализе, является следующий: нагрузочная доза – 1 г в/в, затем 0,5 г каждые 6 часов.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АНТИБИОТИКАМИ ДРУГИХ ГРУПП

Для приготовления раствора для в/м инъекции 0,5 г сухого стерильного порошка азтреонама разводят 1,5-2 мл, а 1 г – 3-4 мл одного из следующих растворителей: стерильной воды для инъекций, 0,9% раствора натрия хлорида или бактериостатической воды для инъекций. После добавления растворителя флакон необходимо ин-

тенсивно встряхнуть. Вводят глубоко внутримышечно в участки тела с выраженным мышечным слоем (верхне-наружный квадрант ягодицы или латеральная поверхность бедра). Рекомендуется провести тест на аспирацию, чтобы избежать нежелательного введения раствора в кровеносный сосуд. Готовые растворы для в/м инъекции при использовании в качестве растворителей стерильной воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида стабильны при комнатной температуре в течение 24 ч.

Для приготовления раствора для в/в болюсной инъекции 1 г азтреонама разводят 6-10 мл стерильной воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида. Вводят в/в медленно, в течение 3-5 мин.; возможно введение через специальный узел или порт для инъекций системы для в/в инфузий, если больной получает одну из совместимых жидкостей парентерально. Растворы для в/в болюсной инъ-

екции при условии использования в качестве растворителя воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида стабильны при температуре 20-25°C в течение 48 ч. (по данным SmPC). В зависимости от концентрации, цвет раствора может иметь оттенки от желтого до светло-розового.

При расчете дозы для детей в мг/кг можно ориентироваться на приведенную ниже таблицу 17.

Таблица 17. Расчет дозы у детей по концентрации полученного раствора

Флакон (г)	Объем растворителя (мл)	Конечная концентрация (мг/мл)
0,5	9,9	50
0,5	4,6	100
1,0	9,2	100

Для длительной в/в инфузии 1 г азтреонама разводят в 6-10 мл стерильной воды для инъекций. Полученный раствор добавляют во флакон, содержащий 50-400 мл одной из совместимых инфузионных сред, например 5% раствор декстрозы или 0,9% раствор натрия хлорида. Раствор азтреонама для в/в инфузии в концентрации 2% и менее при использовании рекомендованных растворителей стабилен при комнатной температуре в течение 48 ч.

Согласно данным, представленным Bristol-Myers Squibb Company в расширенной аннотации к препарату Azactam® (2004), раствор азтреонама, полученный при первичном разведении, можно добавлять также к лактированному раствору Рингера, 10% раствору декстрозы, водному раствору, содержащему 0,225% нат-

рия хлорида и 5% глюкозы; водному раствору, содержащему 0,45% натрия хлорида и 5% глюкозы; водному раствору, содержащему 0,9% натрия хлорида и 5% глюкозы; раствору натрия лактата для инъекций, растворам Isolyte® E и M, Normosol® R и M, Plasma-Lyte® M, 5% или 10% раствору маннитола и 10% раствору Travert®.

Растворы азтреонама в концентрации 2% и менее в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы совместимы с клиндамицином, гентамицином, тобрамицином и цефазолином, смесь антибиотиков стабильна при комнатной температуре в течение 24 часов. В той же концентрации, но при условии использования в качестве растворителя физиологического раствора, азтреонам совместим с ампициллином, причем такой раствор также

стабилен при комнатной температуре в течение суток. В растворе для диализа Diapeal®137 азтреонам совместим с клоксациллином и ванкомицином; срок хранения такого раствора при температуре 18-25°C – около суток.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Нежелательные реакции при использовании азтреонама встречаются менее чем в 2% случаев. Чаще всего, это повышение уровня печеночных трансаминаз (аспартат-, глютамин- и аланинаминотрансфераз), клинически никак не проявляемое. Также встречаются нарушения со стороны ЖКТ – диспепсия, диарея и тошнота [60, 97]. Отмечены, но встречаются редко, местные реакции, преимущественно, при внутри-

Ввиду физико-химической несовместимости не следует смешивать в растворах азтреонам с нафциллином, цефрадном с метронидазолом. Совместимость азтреонама с другими антибиотиками, не указанными выше, не изучена.

мышечном введении (боли в месте инъекции). При длительной – более 3 недель – терапии встречались кожные проявления в виде сыпи, а также умеренная лейкопения [60, 97, 132].

Суперинфекция, вызванная, в основном, грамположительными кокками (*S.aureus*, *Enterococcus* spp.), также редкое явление, наблюдаемое с частотой 2%-6% [60, 97, 130, 141, 147].

Из-за неактивности в отношении анаэробных бактерий, риск развития псевдомембранозного колита при лечении азтреонамом минимален.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакокинетические особенности и данные клинических исследований демонстрируют превосходства азтреонама в лечении грамотрицательных и смешанных инфекций. Очевидны также минимальный риск развития нежелательных реакций или устойчивости возбудителей, даже на фоне длительной терапии.

Азтреонам обладает всеми качествами антибиотика, который можно использовать во всех возрастных группах, а также при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях. На сегодняшний день это одна из лучших альтернатив аминогликозидам.

Доказанная высокая эффективность препарата – путь к оптимизации лечения нозокомиальных пневмоний и интраабдоминального сепсиса.

Азтреонам – антибиотик, который необходимо иметь в профильных гематологических стационарах, где одними из наиболее частых осложнений являются инфекционные осложнения у больных на фоне нейтропении.

Несмотря на кажущуюся «узость» спектра активности, азтреонам обладает самым широким потенциалом клинического применения, поэтому, как показывает мировая практика, – это один из активно используемых парентеральных антибиотиков.

Используемая литература

1. Andrews R., Fasoli R., Scoggins W.G., et al. Combined aztreonam and gentamicin therapy for pseudomonal lower respiratory tract infections. *Clin Ther.* 1994 Mar-Apr;16(2):236-52.
2. Ammatuna P., Romano C., Falletta C., et al. Concentration of aztreonam in plasma, urine, and seminal fluid of patients with chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Nefrol Androl.* 1992 Jun;64(2):177-81.
3. Ariza J., Gudiol F., Dolz C., et al. Evaluation of aztreonam in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1986 Sep-Oct;6(5):906-10.
4. Baba S., Kinoshita H., Mori Y., Suzuki K., et al. Efficacy evaluation of aztreonam for suppurative otitis media. *Jpn J Antibiot.* 1986 Jan;39(1):159-76.
5. Barboza E., del Castillo M., Yi A., Gotuzzo E. Clindamycin plus amikacin versus clindamycin plus aztreonam in established intraabdominal infections. *Surgery.* 1994 Jul;116(1):28-35.
6. Barza M., McCue M. Pharmacokinetics of aztreonam in rabbit eyes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983 Oct;24(4):468-73.
7. Becopoulos T., Georgoulis D., Constantinides C., Stathakis H., Kosmidis J. Acute prostatitis: which antibiotic to use first. *J Chemother.* 1990 Aug;2(4):244-6.
8. Beam T.R. Jr., Galask R.P., Friedhoff L.T., et al. Aztreonam concentrations in human tissues obtained during thoracic and gynecologic surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 September;30(3): 505-507.
9. Berne T.V., Yellin A.E., Appleman M.D., et al. Surgically treated gangrenous or perforated appendicitis. A comparison of aztreonam and clindamycin versus gentamicin and clindamycin. *Ann Surg.* 1987 Feb;205(2):133-7.
10. Berthelot G., Bergogne-Berezin E., Vernant D., Ravina J.H. Diffusion of aztreonam in the tissues and biological fluids of the female genital tract. *Pathol Biol (Paris).* 1986 May;34(5):339-41.
11. Birolini D., Moraes M.F., de Souza O.S. Aztreonam plus clindamycin vs. tobramycin plus clindamycin for the treatment of intraabdominal infections. *Rev Infect Dis.* 1985 Nov-Dec;7 Suppl 4:S724-8.
12. Bjornson H.S., 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 Jan-Feb;15(1):65-78.
13. Bodey G., Reuben A., Elting L., Kantarjian H., et al. Comparison of two schedules of cefoperazone plus aztreonam in the treatment of neutropenic patients with fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991 Jul;10(7):551-8.
14. Bosi A., Fanci R., Pecile P., Guidi S., et al. Aztreonam versus colistin-neomycin for selective decontamination of the digestive tract in patients undergoing bone marrow transplantation: a randomized study. *J Chemother.* 1992 Feb;4(1):30-4.
15. Boucher B.A., Kuhl D.A., Hickerson W.L. Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury. *Clin Infect Dis.* 1992 Feb;14(2):458-63.
16. Brogden R.N., Heel R.C. Aztreonam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1986 Feb;31(2):96-130.
17. Brown J., Altmann P., Cunningham J., Shaw E., Marsh F. Pharmacokinetics of once daily intra-peritoneal aztreonam and vancomycin in the treatment of CAPD peritonitis. *J Antimicrob Chemother.* 1990 Jan;25(1):141-7.
18. Buesing M.A., Jorgensen J.H. In vitro activity of aztreonam in combination with newer beta-lactams and amikacin against multiply resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984 Feb;25(2):283-5.
19. Chen Y.H., Peng C.F., Lu P., et al. In vitro activities of antibiotic combinations against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Kaohsiung J Med Sci.* 2004 Jun;20(6):261-7.

20. Childs S.J. Aztreonam in the treatment of urinary tract infection. *Am J Med.* 1985 Feb 8;78(2A):44-6.
21. 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 Mar;44(3):337-44.
22. Chow A.W., Wong J., Bartlett K.H. Synergistic interactions of ciprofloxacin and extended spectrum beta-lactams or aminoglycosides against *Acinetobacter calcoaceticus* s.s. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1988 Apr;9(4):213-7.
23. Colardyn F., Gala J.L., 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 May-Jun;13 Suppl 7:S640-4.
24. Condon R.E., Friedhoff L.T., Edmiston C.E., Levinson B. Aztreonam concentration in abdominal tissues and bile. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 June; 29(6): 1101-1103.
25. Cone L.A., Woodard D.R. Aztreonam therapy for serious gram-negative bacillary infections. *Rev Infect Dis.* 1985 Nov-Dec;7 Suppl 4:S794-802.
26. Conrad D.A., Williams R.R., Couchman T.L., Lentnek A.L. Efficacy of aztreonam in the treatment of skeletal infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis.* 1991 May-Jun;13 Suppl 7:S634-9.
27. Cox C.E. Aztreonam therapy for complicated urinary tract infections caused by multidrug-resistant bacteria. *Rev Infect Dis.* 1985 Nov-Dec;7 Suppl 4:S767-71.
28. Creasey W.A., Platt T.B., Frantz M., Sugerman A.A. Pharmacokinetics of aztreonam in elderly male volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1985 Feb;19(2):233-7.
29. Cristiano P., Iovene M.R., Paradisi F. Aztreonam in the therapy of nosocomial infections in patients with impaired host defenses. *Chemioterapia.* 1985 Apr;4(2):182-5.
30. Critchley I.A., Sahn D.F., Kelly L.J., Karlowsky J.A. In vitro synergy studies using aztreonam and fluoroquinolone combinations against six species of Gram-negative bacilli. *Chemotherapy.* 2003 May;49(1-2):44-8.
31. Cuzzolin L., Fanos V., Zambriero D., Padovani E. M., Benoni G. Pharmacokinetics and renal tolerance of aztreonam in premature infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 September; 35(9): 1726-1728.
32. de Groot H.G., Hustinx P.A., Lampe A.S., Oosterwijk W.M. Comparison of imipenem/cilastatin with the combination of aztreonam and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother.* 1993 Sep; 32(3):491-500.
33. Deguchi K., Koguchi M., Suzuki Y., Tanaka S., Fukayama S., Ishihara R., Oda S. Antibacterial activities of combination uses of isepamicin and beta-lactams in vitro against clinically isolated strains. Part 2. The results against enterobacteriaceae. *Jpn J Antibiot.* 1996 Mar;49(3):279-88.
34. DeMaria A. Jr, Treadwell T.L., Saunders C.A., Porat R., McCabe W.R. Randomized clinical trial of aztreonam and aminoglycoside antibiotics in the treatment of serious infections caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989 Aug;33(8):1137-43.
35. 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 May;1 Suppl 2:22-7.
36. Dodson M.G., Faro S. The polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease and treatment regimens. *Rev Infect Dis.* 1985 Nov-Dec;7 Suppl 4:S696-702.
37. Dodson M.G. Optimum therapy for acute pelvic inflammatory disease. *Drugs.* 1990 Apr;39(4):511-22.
38. 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 May-Jun;13 Suppl 7:S645-7.
39. Duma R.J., Berry A.J., Smith S.M., Baggett J.W., Swabb E.A., Platt T.B. Penetration of aztreonam into cerebrospinal fluid of patients with and without inflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984 November; 26(5): 730-733.

40. el Guinaidy M.A., Nawishy S., Abd el Bary M., Sabbour M.S. Single-dose pharmacokinetics of aztreonam in healthy volunteers and renal failure patients. *J Chemother.* 1989 Jun;1(3):164-9.
41. Fabian T.C., Hess M.M., Croce M.A., et al. Superiority of aztreonam/clindamycin compared with gentamicin/clindamycin in patients with penetrating abdominal trauma. *Am J Surg.* 1994 Mar;167(3):291-6.
42. Fillastre J.P., Leroy A., Baudoin C., Humbert G., Swabb E.A., Vertucci C., Godin M. Pharmacokinetics of aztreonam in patients with chronic renal failure. *Clin Pharmacokinet.* 1985 Jan-Feb;10(1):91-100.
43. Friedrich L.V., White R.L., Kays M.B., Brundage D.M., Yarbrough D. 3rd. Aztreonam pharmacokinetics in burn patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Jan;35(1):57-61.
44. Fuji R., Hashira S., Tajima T, et al. Pharmacokinetics and clinical studies on aztreonam in neonates and premature infants (the first report). Study on effectiveness and safety in mono-therapy with aztreonam. A study of aztreonam in the Perinatal Co-research Group. *Jpn J Antibiot.* 1990 Mar;43(3):543-62.
45. Fujimoto S., Akahane M., Sakuragi N., et al. Studies of aztreonam transfer into the fetus and amniotic fluid in early pregnancy. *Jpn J Antibiot.* 1986 Oct;39(10):2639-42.
46. Fuyii R., Meguro H., Arimasu O., et al. Matsumoto K, Suzuki H, et al. Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies on aztreonam in the pediatric field. Pediatric Study Group of Aztreonam. *Jpn J Antibiot.* 1985 Nov;38(11):3195-216.
47. Gallego J., Jimenez Cruz J.F., Gobernado M., et al. Aztreonam versus tobramycin in acute pyelonephritis. A comparative study. *Arch Esp Urol.* 1989 Mar;42(2):116-9.
48. Georgopapadaku N.H., Liu F.Y. Penicillin binding proteins in bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1980; 18:148-157.
49. Gerceker A.A., Gurler B. In-vitro activities of various antibiotics, alone and in combination with amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 1995 Oct;36(4):707-11.
50. Gerig J.S., Bolton N.D., Swabb E.A., Scheld W.M., Bolton W.K. Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on aztreonam pharmacokinetics. *Kidney Int.* 1984 Sep;26(3):308-18.
51. Giamarellou H., Koratzanis G., Kanellakopoulou K., et al. Aztreonam versus cefamandole in the treatment of urinary tract infections. *Chemioterapia.* 1984 Apr;3(2):127-31.
52. Gibbs R.S., Blanco J.D., Lipscomb K.A., St Clair P.J. Aztreonam versus gentamicin, each with clindamycin, in the treatment of endometritis. *Obstet Gynecol.* 1985 Jun;65(6):825-9.
53. Girgis N.I., Farid Z., Kilpatrick M.E., Podgore J.K., Sultan Y. Aztreonam compared to chloramphenicol in the treatment of enteric fevers. *Drugs Exp Clin Res.* 1992;18(5):197-9.
54. Gottlieb A., Mills J. Effectiveness of aztreonam for the treatment of gonorrhoea. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Feb;27(2):270-1.
55. Greenberg R.N., Bollinger M., Compton J. Synergistic activity of amikacin with aztreonam against *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative organisms. *Clin Ther.* 1986;8(3):354-8.
56. Greenberg R.N., Reilly P.M., Weinandt W.J., et al. Comparison trial of clindamycin with aztreonam or gentamicin in the treatment of postpartum endometritis. *Clin Ther.* 1987;10(1):36-9.
57. Greenman R.L., Arcey S.M., Dickinson G.M., Mokhbat J.E., et al. Penetration of aztreonam into human cerebrospinal fluid in the presence of meningeal inflammation. *J Antimicrob Chemother.* 1985 May;15(5):637-40.
58. Guibert J., Acar J.F., Miegi M. Clinical evaluation of aztreonam in severe urinary tract infections. *Pathol Biol (Paris).* 1984 May;32(5):446-9.
59. Hejnar P., Kolar M., Chmela Z. Double-disk synergy test positivity in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Folia Microbiol (Praha).* 2004;49(1):71-4.
60. Henry S.A., Bendush C.B. Aztreonam: worldwide overview of the treatment of patients with gram-negative infections. *Am J Med.* 1985 Feb 8;78(2A):57-64.

61. Henry S.A. Overall clinical experience with aztreonam in the treatment of intraabdominal infections. *Rev Infect Dis.* 1985 Nov-Dec;7 Suppl 4:S729-33.
62. 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 Dec;43(12):2069-77.
63. Holzheimer R.G., Dralle H. Antibiotic therapy in intraabdominal infections: a review of randomized clinical trial. *Eur J Med Res.* 2001; 6: 277-291.
64. Igea JM, Fraj J., Davila I., Cuevas M., Cuesta J., Hinojosa M. Allergy to cefazolin: study of in vivo cross reactivity with other betalactams. *Ann Allergy.* 1992 Jun;68(6):515-9.
65. Ito K., Hirose R., Tamaya T., Yamada Y., Izumi K. Pharmacokinetic and clinical studies on aztreonam in the perinatal period. *Jpn J Antibiot.* 1990 Apr;43(4):719-26.
66. Iwai N., Taneda Y., Shibata M., et al. Fundamental and clinical studies on aztreonam in the pediatric field. *Jpn J Antibiot.* 1985 Nov;38(11):3273-84.
67. Jacobus N., Ferreira M., Barza M. In Vitro Activity of Azthreonom, a monobactam antibiotic. *Antimicrob Agent Chemother.* 1982; 4: 832-838.
68. Jensen T., Pedersen S.S., Hoiby N., Koch C. Safety of aztreonam in patients with cystic fibrosis and allergy to beta-lactam antibiotics. *Rev Infect Dis.* 1991 May-Jun;13 Suppl 7:S594-7.
69. Just H.M., Phillips E., Bassler M., Daschner F.D. Combination effect of azthreonom with four aminoglycosides on nosocomial gram-positive cocci and non-fermenting gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol.* 1982 Dec;1(6):371-4.
70. Lentnek A.L., Williams R.R. Aztreonam in the treatment of gram-negative bacterial meningitis. *Rev Infect Dis.* 1991 May-Jun;13 Suppl 7:S586-90.
71. MacLeod C.M., Bartley E.A., Galante J.O., Friedhoff L.T., Dhruv R. Aztreonam penetration into synovial fluid and bone. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 Apr;29(4):710-2.
72. Madsen P.O., Dhruv R., Friedhoff L.T. Aztreonam concentrations in human prostatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984 Jul;26(1):20-1.
73. Mangioni C., Bianchi L., Bolis P.F., Lomeo A.M., Mazzeo F., Ventriglia L., Scalabrino S. Multicenter trial of prophylaxis with clindamycin plus aztreonam or cefotaxime in gynecologic surgery. *Rev Infect Dis.* 1991 May-Jun;13 Suppl 7:S621-5.
74. Martelli A., Cortecchia V., Ventriglia L. Aztreonam in the treatment of urinary tract infections: a multicenter trial. *Chemotherapy.* 1989;35 Suppl 1:8-14.
75. Martinez O.V., Levi J.U., Devlin R. G. Biliary excretion of aztreonam in patients with biliary tract disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984 March; 25(3): 358-361.
76. Matsuda S., Oh K., Hirayama H., et al. Pharmacokinetics and clinical evaluations on aztreonam in perinatal infections in obstetrics and gynecology. A study of aztreonam in the perinatal co-research group. *Jpn J Antibiot.* 1990 Apr;43(4):736-53.
77. Matsuda S., Oh K., Hirayama H. Transplacental transfer and clinical application of aztreonam. *Jpn J Antibiot.* 1990 Apr;43(4):700-5.
78. Mattie H. Clinical pharmacokinetics of aztreonam. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1994 Feb;26(2):99-106.
79. McKellar P.P. Clinical evaluation of aztreonam therapy for serious infections due to gram-negative bacteria. *Rev Infect Dis.* 1985 Nov-Dec;7 Suppl 4:S803-9.
80. McKindley D.S., Boucher B.A., Hess M.M., Croce M.A., Fabian T.C. Pharmacokinetics of aztreonam and imipenem in critically ill patients with pneumonia. *Pharmacotherapy.* 1996 Sep-Oct; 16(5):924-31.
81. Melekos M.D., Skoutelis A., Chrystanthopoulos C., Bassaris H.P. A comparative study on aztreonam, ceftazidime and amikacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Chemother.* 1991 Dec;3(6):376-82.
82. Michel J., Bornstein H., Luboshitzky R., Sacks T. Mechanism of chloramphenicol-cephaloridine synergism on Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1975;7:845-849.

83. Millar M.R., Inglis T., Ewing R., Clark P., Williams R.E., Lacey R.W. Double-blind study comparing aztreonam with placebo for prophylaxis of infection following prostatic surgery. *Br J Urol.* 1987 Oct;60(4):345-8.
84. Miller L.K., Sanchez P.L., Berg S.W., et al. Effectiveness of aztreonam, a new monobactam antibiotic, against penicillin-resistant gonococci. *J Infect Dis.* 1983 Sep;148(3):612.
85. Miyakawa I., Taniyama K., Nagai K., Yamao H., Sendai M.V., Kawano K., Mori N. Pharmacokinetics of aztreonam in peripheral venous serum, uterine arterial serum and intrapelvic female organs. *Jpn J Antibiot.* 1985 Dec;38(12):3687-93.
86. Mohanty K.C., Deighton R., Strachan R.G. Single intramuscular injection of aztreonam in the treatment of uncomplicated gonorrhoea in women. *Curr Med Res Opin.* 1987;10(9):634-7.
87. Moore R.D., Lerner S.A., Levine D.P. Nephrotoxicity and ototoxicity of aztreonam versus aminoglycoside therapy in seriously ill nonneutropenic patients. *J Infect Dis.* 1992 Apr;165(4):683-8.
88. Moriuchi Y., Soda H., Toriya K., Tomonaga M., Ichimaru M. Empiric therapy with aztreonam for febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Kansenshogaku Zasshi.* 1989 Sep;63(9):1022-5.
89. Mosley J.G., Chaudhuri A.K., Desai A.L., Arrowsmith A. The distribution of aztreonam in serum, bile, skin and subcutaneous tissues in patients undergoing cholecystectomy. *J Hosp Infect.* 1990 May;15(4):389-92.
90. Moss R.B. Sensitization to aztreonam and cross-reactivity with other beta-lactam antibiotics in high-risk patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1991 Jan;87(1 Pt 1):78-88.
91. Motohiro T, Kawakami A, Tanaka K, et al. Basic and clinical trials of aztreonam in the field of pediatrics. *Jpn J Antibiot.* 1985 Nov;38(11):3358-77.
92. Mozzillo N., Dionigi R., Ventriglia L. Multicenter study of aztreonam in the prophylaxis of colorectal, gynecologic and urologic surgery. *Chemotherapy.* 1989;35 Suppl 1:58-71.
93. Mozzillo N., Formato A., Quarto G., Ottaviano A., Romano A. To assess the efficacy of prophylaxis in digestive tract surgery using a predictive model of complication risk. *Hepatogastroenterology.* 1990 Dec;37 Suppl 2:90-4.
94. Naber K.G., Dette G.A., Kees F., Knothe H., Grobecker H. 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 Apr;17(4):517-27.
95. Nakazawa S., Sato H., Narita A., et al. Fundamental and clinical studies of aztreonam in the field of pediatric. *Jpn J Antibiot.* 1985 Nov;38(11):3239-62.
96. 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.
97. Norrby S.R. 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 Nov-Dec;7 Suppl 4:S836-9.
98. Obata I., Yamato T., Hayashi S., Imakawa N., Hayashi S. Pharmacokinetic study of aztreonam transfer from mother to fetus. *Jpn J Antibiot.* 1990 Jan;43(1):70-80.
99. Ohmori H., Kumon H., Kumamoto Y., et al. Well-controlled comparative study on aztreonam and cefoperazone in the treatment of complicated urinary tract infections. *Jpn J Antibiot.* 1986 Jan;39(1):24-56.
100. Okada T., Furukawa S. Clinical evaluation on aztreonam in pediatric field and fundamental study on its penetration into cerebrospinal fluid. *Jpn J Antibiot.* 1985 Nov;38(11):3323-33.
101. Okura K., Matsuda T., Nigami H., et al. Clinical evaluation of aztreonam in neonatal infections. *Jpn J Antibiot.* 1990 Mar;43(3):493-502.
102. Pedrajas J.M., Pieltain R., Mesa N., et al. Aztreonam as monotherapy in urinary tract infections with a systemic repercussion in patients with a relative contraindication for the use of aminoglycosides. *Rev Clin Esp.* 1993 Apr;192(6):256-9.

103. Pedretti G., Magnani G. Evaluation of the clinical effectiveness of aztreonam in gram-negative infections of the biliary tract. *G Ital Chemioter.* 1988 Jan-Dec;35(1-3):45-8
104. Polk H.C. Jr., Livingston D.H., Fry D.E., et al. Treatment of pneumonia in mechanically ventilated trauma patients. Results of a prospective trial. *Arch Surg.* 1997 Oct;132(10):1086-92
105. Pribyl C., Salzer R., Beskin J., et al. Aztreonam in the treatment of serious orthopedic infections. *Am J Med.* 1985 Feb 8;78(2A):51-6.
106. Puppo P., Germinale F., De Rose A.F. Aztreonam vs norfloxacin: a comparative study of the treatment of urinary tract infections in ambulatory and hospitalized patients. *Clin Ter.* 1989 Apr 30;129(2):113-21.
107. Raad I., Hachem R., Hanna H., et al. Treatment of nosocomial postoperative pneumonia in cancer patients: a prospective randomized study. *Ann Surg Oncol.* 2001 Mar;8(2):179-86.
108. Raad I., Whimby E.E., Rolston K.V., et al. A comparison of aztreonam plus vancomycin and imipenem plus vancomycin as initial therapy for febrile neutropenic cancer patients. *Cancer.* 1996 Apr 1;77(7):1386-94.
109. 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 Suppl 1:1-7.
110. Reed M.D., Aronoff S.C., Stern R.C., et al. Single-dose pharmacokinetics of aztreonam in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1986 Sep-Oct; 2(5): 282-6.
111. Reeves, D.S., Bywater M.J., Holt H.A. Antibacterial activity of the monobactam SQ 26,776 against antibiotic resistant enterobacteria, including *Serratia* spp. *J. Antimicrob. Chemother* 1981; 8 (Suppl.E): 57-68.
112. Roberts J.A. Role of aztreonam in urinary tract infections. *Urology.* 1988 Jun;31 (6 Suppl): 39-44.
113. Rocca Rossetti S., Boccafoschi C., Pellegrini A., et al. Aztreonam monotherapy as prophylaxis in transurethral resection of the prostate: a multicenter study. *Rev Infect Dis.* 1991 May-Jun;13 Suppl 7: S626-8.
114. Rodolico G., Puleo S., Blandino G., et al. Colorectal surgery: short-term prophylaxis with clindamycin plus aztreonam or gentamicin. *Rev Infect Dis.* 1991 May-Jun;13 Suppl 7:S612-5.
115. Rodolico G., Puleo S., Blandino G., et al. Aztreonam versus gentamicin for short-term prophylaxis in biliary and gastric surgery. *Rev Infect Dis.* 1991 May-Jun;13 Suppl 7:S616-20.
116. 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 Jun;2(3):178-81.
117. Rusconi F., Assael B.M., Boccazzi A., et al. Aztreonam in the treatment of severe urinary tract infections in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 Aug;30(2):310-4.
118. Russell A.D. In vitro studies on SQ 26, 776, a new monobactam antibiotic. *J. Antimicrob. Chemother.* 1981; 8(Suppl.): 81-88.
119. Sader H.S., Huynh H.K., Jones R.N. Contemporary in vitro synergy rates for aztreonam combined with newer fluoroquinolones and beta-lactams tested against gram-negative bacilli. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003 Nov; 47(3): 547-50.
120. Salh B., Bilton D., Dodd M., et al. A comparison of aztreonam and ceftazidime in the treatment of respiratory infections in adults with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis.* 1992;24(2):215-8.
121. Sanders C.C., Sanders W.E. Jr. Emergence of resistance during therapy with the newer beta-lactam antibiotics: role of inducible beta-lactamases and implications for the future. *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5:639-648.
122. Sanders C.C., Sanders W.E. Jr. Emergence of resistance to cefamandole: possible role of cefoxitin-inducible beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1979;15:792-797.
123. Sanders C.C., Sanders W.E. Jr., Goering R.V. Influence of clindamycin on derepression of beta-lactamases in *Enterobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983; 24:48-53.
124. Sattler F.R., Moyer J.E., Schramm M., et al. Aztreonam compared with gentamicin for treatment of serious

- urinary tract infections. *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1315-8.
125. Sattler F.R., Schramm M., Swabb E.A. Safety of aztreonam and SQ 26,992 in elderly patients with renal insufficiency. *Rev Infect Dis*. 1985 Nov-Dec;7 Suppl 4:S622-7.
 126. Sawyer R.G., Adams R.B., Pruett T.L. Aztreonam vs. gentamicin in experimental peritonitis and intra-abdominal abscess formation. *Am Surg*. 1994 Nov;60(11):849-53.
 127. Saxon A., Hassner A., Swabb E.A., Wheeler B., Adkinson N.F. Jr. Lack of cross-reactivity between aztreonam, a monobactam antibiotic, and penicillin in penicillin-allergic subjects. *J Infect Dis*. 1984 Jan;149(1):16-22.
 128. Schaad U.B., Wedgwood-Krucko J., Guenin K., Buehlmann U., Kraemer R. 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 Oct; 8(10):858-65.
 129. Schentag J.J., Vari A.J., Winslade N.E., et al. Treatment with aztreonam or tobramycin in critical care patients with nosocomial gram-negative pneumonia. *Am J Med*. 1985 Feb 8;78(2A):34-41.
 130. Scully B.E., Swabb E.A., Neu H.C. Pharmacology of aztreonam after intravenous infusion. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983 Jul;24(1):18-22.
 131. 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 Nov;38(11):3415-33.
 132. Simons W.J., Lee T.J. Aztreonam in the treatment of bone and joint infections caused by gram-negative bacilli. *Rev Infect Dis*. 1985 Nov-Dec;7 Suppl 4:S783-8.
 133. Sisson T.L., Jungbluth G.L., Hopkins N.K. A pharmacokinetic evaluation of concomitant administration of linezolid and aztreonam. *J Clin Pharmacol*. 1999 Dec;39(12):1277-82.
 134. Sklavunu-Tsurutsoglu S., Gatzola-Karaveli M., et al. Efficacy of aztreonam in the treatment of neonatal sepsis. *Rev Infect Dis*. 1991 May-Jun;13 Suppl 7:S591-3.
 135. Smith G., Bunney R.G., Farrell I.D., Wood M.J. The use of aztreonam in serious gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother*. 1988 Feb;21(2):233-41.
 136. Somekh E., Cordova Z. Ceftazidime versus aztreonam in the treatment of pseudomonal chronic suppurative otitis media in children. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(2):197-9.
 137. Song W., Woo H.J., Kim J.S., Lee K.M. In vitro activity of beta-lactams in combination with other antimicrobial agents against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Jan;21(1):8-12.
 138. Spencer R.C., Taylor A.K., Winfield D.A. 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 Dec;76 Suppl 2:30-4.
 139. Stoberl C., Poitschek C., Soltz-Szots J. Aztreonam, a new approach in the therapy of gonorrhoea. *Wien Klin Wochenschr*. 1991;103(9):271-3.
 140. Stutman H.R., Welch D.F., Scribner R.K., Marks M.I. In vitro antimicrobial activity of aztreonam alone and in combination against bacterial isolates from pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984 Feb;25(2):212-5.
 141. Stutman H.R. Clinical experience with aztreonam for treatment of infections in children. *Rev Infect Dis*. 1991 May-Jun;13 Suppl 7:S582-5.
 142. Stutman, H.R., Marks M.I., Swabb E.A. Single dose pharmacokinetics of aztreonam in pediatric patients. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1984; 26:196-199.
 143. Sunakawa K., Saito N., Ishizuka Y., Iwata S., Sato Y., Akita H. Fundamental and clinical studies on aztreonam in pediatrics. *Jpn J Antibiot*. 1985 Nov;38(11):3230-8.
 144. Suzuki Y., Koguchi M., Fukayama S., et al. Antibacterial activities of combination uses of cefpirome with various antibiotics in vitro against clinically isolated glucose non-fermentative gram-negative rods: part 1. the results against *Pseudomonas aeruginosa*. *Jpn J Antibiot*. 1996; 49(1): 71-82.
 145. Swabb E.A. Review of the clinical pharmacology of the monobactam antibiotic aztreonam. *Am. J. Med*. 1985; 78(Suppl. 2A): 11-18.

146. Swabb E.A., Cone C.O., Muir J.G. Summary of worldwide clinical trials of aztreonam in patients with lower respiratory tract infections. *Rev Infect Dis.* 1985 Nov-Dec;7 Suppl 4:S675-8.
147. Swabb E.A., Jenkins S.A., Muir J.G. Summary of worldwide clinical trials of aztreonam in patients with urinary tract infections. *Rev Infect Dis.* 1985 Nov-Dec;7 Suppl 4:S772-7.
148. Swabb E.A., Sugerman A.A., Platt T.B., Pilkiewicz F., Frantz M. Single-dose pharmacokinetics of the monobactam azthreonom (SQ 26,776) in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1982 Jun;21(6):944-949.
149. Swabb E.A., Sugerman A.A., Stern M. Oral bioavailability of the monobactam aztreonam (SQ 26,776) in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983 Apr;23(4):548-50.
150. Swabb, E. A., Singhvi S., et al. Metabolism and pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983; 24(3):394-400.
151. Swabb, E.A., Sugerman A., et al. Multiple-Dose Pharmacokinetics of the Monobactam Azthreonom (SQ 26,776) in Healthy Subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983; 23(1):125-132.
152. Sykes R.B., Bonner D.P., Bush K., Georgopapadaku N. H. Azthreonom (SQ 26,776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982; 21:85-92.
153. 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 Jan;43(1):63-9.
154. Takeuchi M., Tanizawa A., Mayumi M. Piperacillin plus aztreonam for treatment of neutropenic fever. *Pediatr Int.* 2003 Jun;45(3):307-10.
155. Tanaka-Kido J., Ortega L., Santos J.I. Comparative efficacies of aztreonam and chloramphenicol in children with typhoid fever. *Pediatr Infect Dis J.* 1990 Jan;9(1):44-8.
156. Torres A., de Celis R., Rabinad E., Marco F., 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 Suppl 1:15-24.
157. Townsend R., Winstanley T.G., Spencer R.C. In-vitro susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to aztreonam and clavulanic acid as a test for the presumptive identification of the species. *J Hosp Infect.* 1991 Aug;18(4):324-5.
158. Tumah H., Velonaki A., Michalitsianos D., Legakis N. In vitro effect of combinations of aztreonam with aztreonam against *Pseudomonasaeruginosa*. *Chemioterapia.* 1987 Jun;6(2 Suppl):128-9.
159. Umana M.A., Odio C.M., Castro E., Salas J.L., McCracken G.H. Jr. Evaluation of aztreonam and ampicillin vs. amikacin and ampicillin for treatment of neonatal bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1990 Mar;9(3):175-80.
160. Visalli M.A., Bajaksouzian S., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Synergistic activity of trovafloxacin with other agents against gram-positive and -negative organisms. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998 Jan;30(1):61-4.
161. Williams R.R., Hotchkin D. Aztreonam plus clindamycin versus tobramycin plus clindamycin in the treatment of intraabdominal infections. *Rev Infect Dis.* 1991 May-Jun;13 Suppl 7:S629-33.
162. Winslade N.E., Smith I.L., Simons G.W., et al. Pharmacokinetics and extravascular penetration of aztreonam in patients with abdominal sepsis. *Rev Infect Dis.* 1985 Nov-Dec;7 Suppl 4:S716-23.
163. Wise R., Dyas A., Hegarty A., Andrews J.M. Pharmacokinetics and tissue penetration of azthreonom. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982 December; 22(6): 969-971.
164. Wise R., Andrews J. M., Hancox J. SQ 26,766, a novel beta-lactam: an in vitro comparison with other antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 1981; (Suppl. E):39-47.
165. Youngs D.J., Burdon D.W., Keighley M.R. The penetration of aztreonam, a monobactam antibiotic, into intra-abdominal abscesses. *J Antimicrob Chemother.* 1989 Sep;24(3):425-9.
166. Zinner S. H., Ampel N.M., Moon-McDermott L., Keating M.H. Program Abstr. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. 22nd, Miami, Fla., abstr. no. 133, 1982