

ИНГИБИТОРЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗ

Что из себя
представляет арсенал
беспрецедентно
точной борьбы
с грам-отрицательными
бактериями, и чем
он пополнится
в ближайшем
будущем

PIPeracillin/TAZo

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Wirkstoffe: Piperacillin/Tazobactam

Nach Rekonstitution/Verdünnung zur Injektionslösung

DIESES ARZNEIMITTEL DARF WEDE

GEGEBEN WERDEN UND ES DARF

REKONSTITUIERT ODER VERDÜNN

50 ml Durchstechflasche

ИНГИБИТОРЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗ

Автор: Артём Ильенков
Редакция: Алексей Недосугов, Cornu Ammonis
Оформление и верстка: Cornu Ammonis

Онлайн-версия

ВВЕДЕНИЕ

β-лактамазы представляют собой бактериальные ферменты, гидролизующие β-лактамное кольцо антибиотиков и тем самым инактивирующие их.²³ Появление и распространение этих ферментов стало ключевым фактором снижения эффективности β-лактамных антибактериальных препаратов. Подробная характеристика структурных классов и механизмов действия β-лактамаз приведена в материале «Бета-лактамазы: маленькие враги большой терапии».

Одной из стратегий преодоления устойчивости, обусловленной β-лактамазами, стало применение ингибиторов β-лактамаз (ИБЛ) в комбинации с самим антибиотиком или даже другим ИБЛ (про это дальше).¹² Такие ингибиторы связываются с ферментом и, как правило, необратимо и инактивируют его, защищая антибиотик от разрушения.¹² Первая комбинация пенициллина с ингибитором β-лактамаз (амоксациллин + клавуланат) была внедрена в клинику в начале 1980-х гг., ознаменовав появление ингибиторозащищенных пенициллинов.³⁵ С тех пор разработано несколько

поколений ИБЛ, расширяющих возможности β-лактаманной терапии. Ниже представлен обзор существующих классов ингибиторов β-лактамаз, их представителей, механизмов действия, антибактериальной активности и особенностей применения. Особое внимание уделено новым ингибиторам, включая перспективные соединения против металло-β-лактамаз (МБЛ), а также самостоятельно антибактериальной активности некоторых ИБЛ (например, сульбактама и зидебактама).

КЛАССИФИКАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ β-ЛАКТАМАЗ

Современные ингибиторы β-лактамаз подразделяются на несколько классов по химическому строению и механизму действия. К основным группам относятся:

Таблица 1 | Классы ингибиторов β-лактамаз, представители и спектр ингибирующей активности. Каждый ингибитор указан вместе с типом β-лактамаз, против которых он активен (Ambler-класс), а также наличием собственной антибактериальной активности (против каких бактерий).

Класс ингибиторов	Представители (МНН)	Ингибируемые β-лактамазы	Активность против конкретных ферментов	Собственная антибактериальная активность
Классические	- Клавулановая кислота - Сульбактам - Тазобактам - Энметазобактам	- Класс А (пеницилиназы, БРЛС, некоторые карбапенемазы типа КРС) - Частично класс D (некоторые ОХА)	- Ингибируют TEM, SHV, CTX-М БРЛС - Сульбактам/тазобактам подавляют некоторые ОХА-β-лактамазы <i>Acinetobacter</i> - Неэффективны против AmpC и МБЛ	- Сульбактам: бактерициден против <i>A. baumannii</i> (PBP1/3) - Тазобактам/клавуланат: умеренный эффект против <i>A. baumannii</i> - прочие – нет
Диазацикло-октаны	- Авибактам - Релебактам - Дурлобактам - Накубактам - Зидебактам - Пралурбактам - Пилабактам (ANT3310) - ЕТХ0282 (пролекарство ЕТХ1317)	- Класс А (в т.ч. КРС) - Класс С (AmpC) - Класс D (ОХА-48, частично др.)	- Авибактам ингибирует КРС, ОХА-48, AmpC - Релебактам: КРС, AmpC, но не ОХА-48 - Дурлобактам: ОХА-23, КРС, AmpC - Накубактам: КРС, AmpC, ОХА-48 - Зидебактам: КРС, AmpC, ОХА, не МБЛ (но действует иначе, см. последний столбец)	- Зидебактам: связывает PBP2 (<i>Pseudomonas</i>, <i>Acinetobacter</i>) – "энхансерный" эффект; - Накубактам: связывает PBP2 (<i>Enterobacteriaceae</i>) - Прочие ДБО – собственной антибактериальной активности нет
Боронаты (бороновые кислоты)	- Ваборбактам - Таниборбактам - Ксеруборбактам - Ледаборбактам - KSP1007	- Класс А (широко, КРС, БРЛС) - Класс С (AmpC) - Класс D (таниборбактам – ОХА) - Класс В (таниборбактам, ксеруборбактам)	- Ваборбактам: КРС, AmpC, не ОХА-48, не МБЛ - Таниборбактам: КРС, ОХА-48, NDM-1, VIM-2 (неактивен против L1) - Ксеруборбактам: БРЛС, AmpC, ОХА-23/48, NDM, VIM (ультраширокий спектр) - Ледаборбактам: А (включая КРС и БРЛС) и С (AmpC)	Собственной антибактериальной активности не отмечено (только ингибирование ферментов)
Экспериментальные (разные механизмы)	- Фосфоновые кислоты - Фосфолактамы/фосфонаты - Тиоловые (каптоприл и аналоги) - Димеркаптаны (ME1071) - Аспергилломаразмин А (АМА)	Основная цель – класс В (МБЛ), некоторые также ингибируют классы А и D	- Фосфонаты: ингибируют NDM-1, VIM-2; ME1071: ингибирует IMP-1, VIM-2 (малеиновая кислота) - АМА: хелатирует Zn, инактивирует NDM-1, VIM-2	Направлены только на ферменты, прямого бактерицидного эффекта не имеют (но восстанавливают действие β-лактама)

	Бета-лактамы	Диазобиклооктаны	Бороновые производные
Доклинические испытания		IID572 WCK-5153	
Клинические испытания		ETX1317 Пилабактам Накубактам Пралубактам Фунобактам	Ледаборбактам KSP-1007 QPX7728 Таниборбактам
Одобрены к применению	Клавулановая кислота Сульбактам Тазобактам Энментазобактам	Авибактам Релебактам Дурлобактам Зидебактам	Ваборбактам

Рисунок 1 | Структуры и исследовательский статус ингибиторов β-лактамаз.

- клавулановая кислота и производные пеницилланового сульфона (β-лактамы ингибиторы, "классические" ингибиторы);
- диазобиклооктаны (ДБО);
- производные бороновой кислоты;
- новые экспериментальные соединения (например, фосфонаты и другие ингибиторы МБЛ).

КЛАССИЧЕСКИЕ ИБЛ

К представителям относятся структурно близкие к пенициллинам соединения: клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам и энментазобактам.¹² Последние три еще называют пенициллановыми сульфонами ввиду окисленного до сульфона атома серы в тиазолидиновом кольце. Данная группа продолжает активно развиваться — её последним одобренным FDA представителем стала комбинация цефепима с энментазобактамом ("Exblifer", США и ЕС).^{5, 21}

Механизм действия

Ингибиторы этой группы сами содержат β-лактамы и действуют как "суицидные" субстраты для сериновых β-лактамаз. Они ковалентно присоединяются к активному серину β-лактамазы (Ser70 у классов A, C, D) с образованием ацил-ферментного комплекса.¹⁵ В дальнейшем молекула ингибитора подвергается внутриферментным превращениям, приводящим к стойкой инактивации фермента. Классические ингибиторы характеризуются образованием нескольких продуктов распада после ацилирования фермента, что навсегда блокирует активный центр фермента.⁷ Например, клавулановая кислота вызывает последовательные модификации фермента и может образовывать кросс-связи с аминокислотными остатками активного центра, приводя к необратимой инактивации β-лактамазы.¹² В целом пенициллановые сульфоны эффективны против большинства β-лактамаз класса A (включая распространенные плазмидные TEM, SHV, CTX-M), а также ряда ферментов класса D (некоторых оксациллинов).³² Против ферментов классов C (AmpC) их активность ограничена, а металло-β-лактамазы (класс B) они вовсе не ингибируют.²³

Спектр активности

Следует отметить, что для ингибиторов β -лактамаз спектр активности традиционно описывают не таксономически, а на основании молекулярных характеристик и косвенных данных (например, интерпретации антибиотикограмм). Поэтому в данном разделе речь идёт не о конкретных микроорганизмах, а о ферментах и их классах. Для систематизации β -лактамаз используется классификация Амблера, основанная на анализе аминокислотных последовательностей и структурных особенностей ферментов, которая делит их на классы А, В, С и D.⁴⁶ Клавуланат, сульбактам и тазобактам активно подавляют плазмидные β -лактамазы широкого и расширенного спектра (ESBL, БЛРС) класса А у кишечных

бактерий, сочетание клавуланата с амоксициллином восстанавливает активность последнего в отношении продуцентов TEM- и SHV- β -лактамаз. Тазобактам и особенно энметазобактам эффективно ингибируют ферменты класса А типа СТХ-М (ключевые БРЛС энтеробактерий).

Энметазобактам – новейший пенициллиновый сульфон, близкий по строению к тазобактаму (отличается наличием метильной группы на триазольном кольце, придающей молекуле цвиттер-ионные свойства). Цвиттер-ион представляет собой молекулу, имеющую как положительный, так и отрицательный заряд в разных частях структуры, но в целом электрически нейтральную. За счет этой модификации энметазобактам лучше проникает в клетку и более эффективно ингибирует β -лактамазы. В комбинации с цефепимом

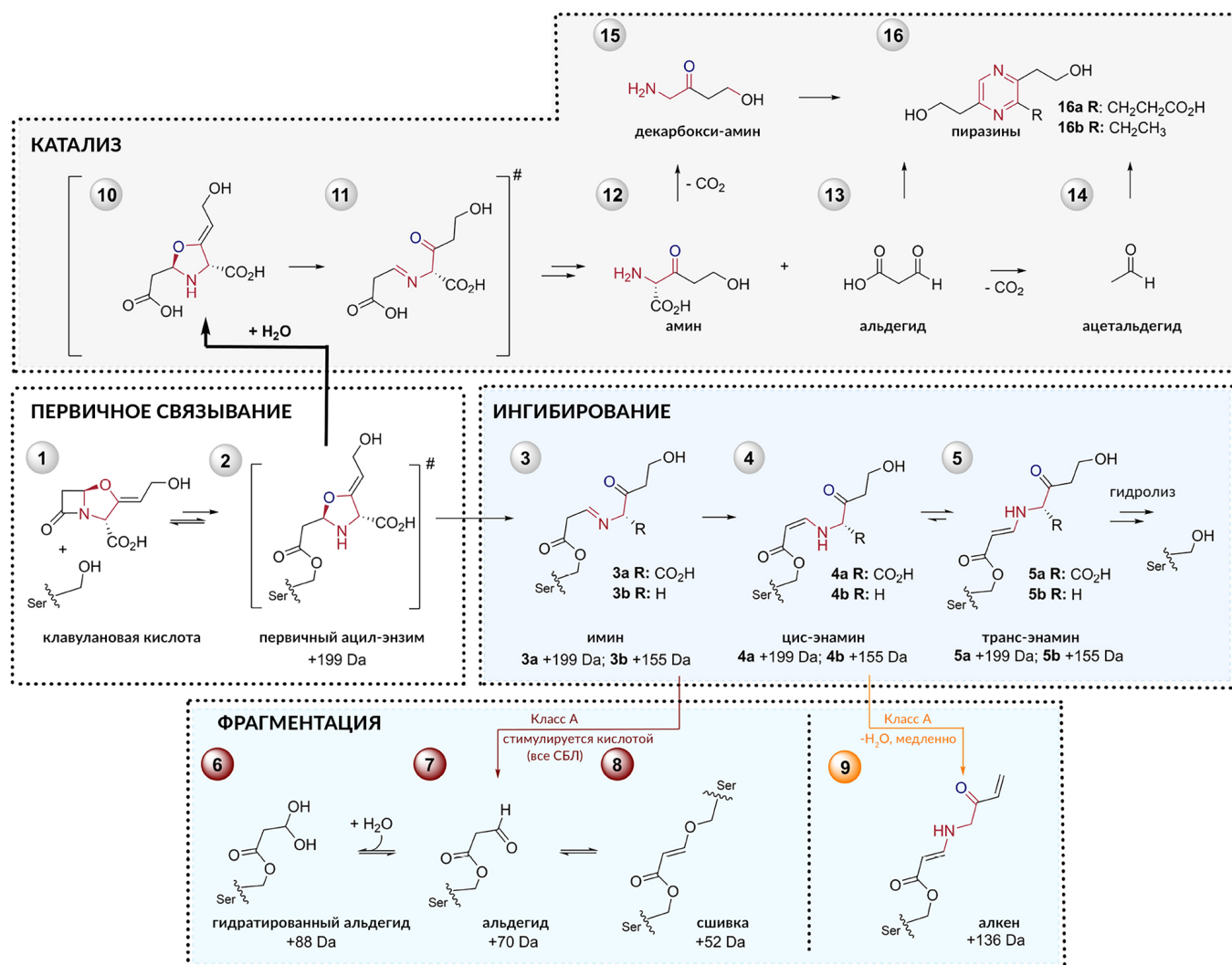


Рисунок 2 | Предлагаемый механизм ингибирования β -лактамаз класса А клавуланатом.

Клавулановая кислота действует как субстрат: активный серин атакует β -лактамное кольцо, кольцо раскрывается, и образуется первичный ковалентный ацил-ферментный комплекс с массой аддукта +199 D.

Далее этот комплекс может идти по нескольким конкурирующим путям. В ингибирующем пути вместо быстрого деацилирования ацил-ферментный комплекс претерпевает перегруппировки. Формируются иминовые формы, затем цис-энамин, затем более стабильный транс-энамин. Эти ковалентные формы удерживают фермент в неактивном состоянии. Полные аддукты имеют массу +199 D, а декарбоксилированные формы — +155 D.

Часть ацил-фермента распадается с образованием укороченных ковалентных фрагментов: гидратированного альдегида +88 D, альдегида +70 D, сшивки +52 D и алкенового аддукта +136 D. Эти продукты отражают альтернативные пути распада клавуланатного ацил-фермента.

Другая часть комплекса идет по пути гидролиза, где образуются открытые промежуточные структуры, которые распадаются на аминные и альдегидные продукты. Далее возможна декарбоксилирование с образованием декарбокси-амин, образование ацетальдегида и последующая конденсация с образованием пиразинов.

он проявил высокую активность против продуцентов СТХ-М и других БРЛС, превосходя комбинацию пиперациллин/тазобактам.¹² В Российской Федерации данный препарат пока не зарегистрирован, и в клинической практике по-прежнему используется пиперациллин/тазобактам. Следует отметить, что способность классических ингибиторов угнетать ферменты класса С (AmpC) ограничена – хотя тазобактам частично ингибирует некоторые AmpC, клинически значимого эффекта против AmpC-продуцентов (например, *Enterobacter spp.*) обычно не наблюдается. Также ни клавуланат, ни сульфониды неэффективны против карбапенемаз класса А типа КРС и большинства оксациллинов класса D (исключение – относительно чувствительны ОХА-2, ОХА-51).¹³

Фармакокинетика

Клавулановая кислота хорошо всасывается *per os* (в составе "Амоксиклава" и аналогичных препаратов), биодоступность ~75%. Пиковая концентрация достигается через 1–2 часа, объем распределения соответствует внеклеточной жидкости, проникает в желчь, экссудат среднего уха и др.³³ В организме частично метаболизируется, около 25–40% выводится почками в неизмененном виде, период полувыведения ~1 час.

Сульбактам и тазобактам применяются парентерально (в составе комбинированных препаратов). Они распределяются главным образом во внеклеточном пространстве, связывание с белками плазмы низкое (примерно 20–30%). Сульбактам выводится почками преимущественно в неизмененном виде (75–85%), период полувыведения при в/в введении около 1–2 ч.³⁶ Тазобактам также выводится почками (около 80% неизмененного вещества), $T_{1/2} = 0,7–1,2$ часа у здоровых лиц.³⁷

Энметазобактам вводится внутривенно (в комбинации с цефепимом), в исследованиях у пациентов с осложненной ИМВП его средний $T_{1/2}$ составил ~2,6 часа, 90% дозы экскретируется с мочой неизмененной.⁵ Коррекция дозы классических ИБЛ требуется при почечной недостаточности, поскольку их клиренс значительно снижается.

Нежелательные реакции

Клавуланат сравнительно чаще других вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ (диарея, тошнота) и связан с риском лекарственного поражения печени. Известно, что комбинация амоксициллина с клавуланатом – одна из наиболее частых причин лекарственного холестатического гепатита (частота ~1,7 на 10 тыс. рецептов, особенно у пожилых).³⁵

Сульбактам и тазобактам сами по себе малотоксичны, побочные эффекты обычно связаны с составляющей-антибиотиком (ампициллином, пиперациллином). Возможны аллергические реакции (поскольку по структуре близки к пенициллинам), диарея, диспепсия, сыпь. В высоких дозах сульбактам способен вызывать обратимое повышение печеночных трансаминаз.

Энметазобактам в клинических испытаниях показал хороший профиль безопасности, схожий с таковым у цефепима. При передозировке энметазобакта теоретически возможны неврологические эффекты (энцефалопатия, судороги), однако специфических токсических эффектов не отмечено, при необходимости препарат выводится гемодиализом.³⁸

Особенности и применение

Классические ИБЛ широко используются в клинической практике. Клавулановая кислота доступна в пероральных (амоксициллин/клавуланат – "Аугментин", "Амоксиклав", диспергируемые таблетки "Флемоклав солютаб") и парентеральных ("Тиментин": тикарциллин/клавуланат) препаратах, она расширяет спектр пенициллинов, включая большинство штаммов *Staphylococcus aureus* (продуцирующих пенициллиназу) и многие кишечные палочки с плазмидными TEM/SHV.³⁵

Сульбактам применяется в комбинации с ампициллином (парентерально – "Уназин" и др.), а также с цефоперазоном ("Сульперазон") – последняя комбинация особенно эффективна против *A. baumannii*, за счет собственной антибактериальной активности сульбактама.³²

Тазобактам используется преимущественно с пиперациллином (расширенный анти-псевдомонадный спектр), а также с цефтолозаном (комбинация цефтолозан/тазобактам ("Zerbaxa"), активна против *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующей некоторые AmpC и БРЛС).³²

Энметазобактам одобрен в 2024 г. в комбинации с цефепимом для лечения осложненных ИМВП, в т.ч. вызванных БРЛС-продуцирующими энтеробактериями.³⁸ В РФ из этой группы доступны амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам и пиперациллин/тазобактам. Комбинированный цефоперазон/сульбактам также зарегистрирован и широко применяется в стационарах для лечения госпитальных инфекций, включая тяжелые ацинетобактерные инфекции.

Антибактериальная активность

Примечательно, что некоторые "классические" ИБЛ сами обладают слабой прямой антибактериальной активностью. Сульбактам – единственный ингибитор, применяемый как самостоятельный антибиотик против *Acinetobacter baumannii*. Он является производным пенициллина и способен связываться с пенициллин-связывающими белками (ПСБ, PBP) *Acinetobacter*, в частности, с PBP-1a/1b и PBP-3, что приводит к гибели бактерий.^{27,32} В высоких дозах сульбактам бактерициден в отношении *A. baumannii*, и потому комбинация ампициллина/сульбактама эффективна против инфекций, вызванных *A. baumannii* (даже резистентных к карбапенемам).³² В последние годы разработана специально для лечения тяжелых ацинетобактерных инфекций комбинация сульбактам + дурлобактам. В ней сульбактам обеспечивает антибактериальный эффект, а дурлобактам защищает его от гидролиза β-лактамазами класса D (карбапенемами ОХА-23 и др.). Однако комбинация сульбактам/дурлобактам пока не зарегистрирована в Российской Федерации. Аналогично, энметазобактам, представляющий новое поколение ИБЛ, также отсутствует на российском фармацевтическом рынке.

Тазобактам и клавуланат также обладают умеренной активностью против *A. baumannii in vitro*,³² но клинически для лечения ацинетобактера они не применяются (тазобактам в комбинации с цефтолозаном предназначен преимущественно для синегнойной инфекции).

ДИАЗОБИЦИКЛООКТАНЫ

Представители: авибактам и его пролекарство ARX-1796, релебактам, дурлобактам, накубактам, зидебактам, пралурбактам, пилабактам, ETX0282 (пролекарство ETX1317) – все эти вещества содержат диазобициклооктановую структуру (в отличие от пенициллиновых ингибиторов, у ДБО отсутствует β -лактамное кольцо).^{12,18} Авибактам был первым представителем этого нового класса, одобренным для клинического применения в 2015 г., за ним последовали релебактам (2019), дурлобактам (2023) и зидебактам (2026), остальные находятся на различных стадиях исследований и регистрации.

Механизм действия

ДБО-ингибиторы также присоединяются к активному центру сериновых β -лактамаз путем ковалентного связывания с Ser70, однако их ключевое отличие – обратимый характер ингибирования.¹⁸ В отличие от "классических" β -лактамных ингибиторов, молекулы ДБО не подвергаются деструктивному распаду внутри фермента. После образования устойчивого ацил-энзимного комплекса они способны медленно гидролизоваться с восстановлением исходного ингибитора, который может вновь ингибировать другие молекулы фермента.¹⁸ Например, авибактам образует с β -лактамазой карбаматное соединение, которое может разрываться с регенерацией авибактама (так называемый рециклизационный механизм). Примечательно, что хотя ингибирование ДБО формально обратимо, время существования комплекса фермент–ингибитор достаточно велико (период полураспада — от нескольких десятков минут до часов), чтобы обеспечить длительную блокаду активного центра и не уступать по эффективности классическим необратимым β -лактамным ингибиторам. Таким образом, фермент остаётся инактивированным на практически значимый срок, а регенерированный ингибитор может многократно повторять цикл связывания, что делает процесс энергетически и кинетически выгодным. Благодаря этому одна молекула авибактама может инактивировать несколько молекул фермента, что повышает эффективность ингибирования.

ДБО ингибируют широкий спектр сериновых β -лактамаз: авибактам и релебактам активны против ферментов классов А (включая карбапенемазы КРС), С (AmpC) и некоторых D (в частности, OXA-48).^{6,39} Дурлобактам по профилю близок к авибактаму (класс А, С, частично D) и специально добавляется к сульбактаму для нейтрализации карбапенемаз OXA-23, -24 у *A. baumannii*.¹⁸ Накубактам (nacubactam, OP0595/RG6080) разрабатывается в комбинации с меропенемом, обладает не только ингибирующей активностью (класс А, С, D), но и собственной способностью связываться с RBP2 грамотрицательных бактерий, такие как *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* – за счет этого накубактам усиливает бактерицидное действие меропенема.²

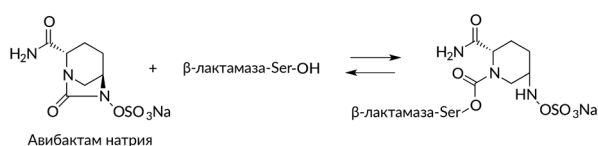


Рисунок 3 | Механизм обратимого действия авибактама.

Зидебактам (WCK-5107) – еще один ДБО-ингибитор «энхансер»: помимо мощного ингибирования классов А, С и некоторых D β -лактамаз, он с высоким сродством связывается с RBP2 у всех клинически значимых грамотрицательных патогенов.² За счет этого зидебактам проявляет собственную антибактериальную активность в отношении, например, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* (где угнетение RBP2 нарушает синтез клеточной стенки).^{18,40} Таким образом, некоторые ДБО одновременно служат и ингибиторами, и "бустерами" действия β -лактамов.

Пралурбактам (pralurbactam, код FL058) – перспективный ДБО от компании Qpex – также относится к данной группе и обладает мощным ингибирующим действием на классы А, С, D.¹⁶ Интересно, что *in vitro* пралурбактам + меропенем снижали минимальную ингибирующую концентрацию даже против некоторых штаммов с NDM-1 (МБЛ), хотя против чистых МБЛ-продуцентов активность оставалась недостаточной.¹⁶

Спектр активности

ДБО-вещества значительно расширили возможности терапии. Авибактам в сочетании с цефтазидимом активен против широкого круга резистентных энтеробактерий,¹ включая продуценты КРС, OXA-48 и AmpC – то есть фактически против всех сериновых карбапенемаз и цефалоспоринов.^{39,41} Неактивен цефтазидим/авибактам лишь в отношении бактерий с металло- β -лактамазами (NDM, VIM, IMP и др.) или с некоторыми необычными OXA-карбапенемазами (*Acinetobacter* с OXA-23 – нечувствителен).^{24,39}

Релебактам (в составе имипенем/циластатин/релебактам) главным образом подавляет КРС и AmpC у энтеробактерий и хромосомные AmpC у *P. aeruginosa*, повышая активность имипенема против этих патогенов.³⁹ Однако релебактам практически не ингибирует OXA-48, поэтому против OXA-48-продуцирующих штаммов *Enterobacterales* имипенем/релебактам малоэффективен.^{24,39}

Дурлобактам нацелен на класс D OXA-23 у *A. baumannii*, а также подавляет класс А и С. Это объясняется тем, что сульбактам сам по себе способен связываться с RBP1a, RBP1b и RBP3 у *A. baumannii*, вызывая бактерицидный эффект, а дурлобактам защищает его от гидролиза большинством β -лактамаз, включая OXA-23, OXA-24 и AmpC.¹⁸

Накубактам (разрабатывается с меропенемом) предполагается применять против энтеробактерий с БРЛС, AmpC и карбапенемазами КРС, кроме того, накубактам и сам по себе подавляет рост *E. coli* за счет ингибирования RBP2.²

Зидебактам (в комбинации с цефепимом, препарат WCK-5222 в клин. исп.) показывает выдающуюся активность: цефепим/зидебактам *in vitro* уничтожает даже проблемных возбудителей – *Pseudomonas* и *Acinetobacter* с множественной резистентностью, в т.ч. штаммы, устойчивые к цефтазидим/авибактаму и цефтолозан/тазобактаму.¹⁸ Это обусловлено тем, что зидебактам одновременно блокирует β -лактамазу и критически важный RBP2, поэтому даже бактерии с МБЛ и оксациллиназами могут погибать от комбинации (цефепим – RBP3, а зидебактам – RBP2, минуя неингибируемую β -лактамазу).^{3,40}

Пралурбактам показал высокую эффективность *in vivo* в модели инфекции бедра у нейтропеничных мышей в комбинации с меропенемом: комбинация устраняла инфек-

цию *K. pneumoniae*, продуцирующей KPC и AmpC, при умеренных дозах, препарат прошел Фазу I клинических исследований с хорошей переносимостью.¹⁶ В комбинации с пероральным цефподоксимом проксетилем ETX1317 демонстрирует выраженную активность против штаммов *Enterobacterales*, продуцирующих β -лактамазы классов A, C и D, включая ESBL, AmpC и KPC. В меньшей степени активен против *Pseudomonas aeruginosa* и неэффективен против *Acinetobacter spp.* и штаммов, продуцирующих IMP-металло- β -лактамазы.⁵²

Комбинация меропенема с пилабактамом (ANT3310) демонстрирует выраженный синергизм против *K. pneumoniae*, *E. cloacae* и *A. baumannii*, продуцирующих KPC-, OXA- и AmpC- β -лактамазы. В отличие от авибактама и релебактама, пилабактам (ANT3310) активен против OXA-23 и OXA-48, а также сохраняет активность против клинических штаммов *Carbapenem-Resistant Enterobacterales*.^{52,53}

Комбинация азтреонама с авибактамом, разработанная Pfizer и AstraZeneca в рамках консорциума COMBACTE-CARE, представляет собой рациональное объединение двух взаимодополняющих механизмов для преодоления множественной β -лактамазной резистентности у грамотрицательных бактерий. Азтреонам, монобактамный антибиотик, сохраняет активность против продуцентов металло- β -лактамаз (Ambler класс B), но гидролизуется сериновыми β -лактамазами классов A, C и D. Авибактам, напротив, является не- β -лактамным ингибитором, эффективно подавляющим сериновые β -лактамазы классов A, C и части D, однако не ингибирует ферменты класса B. Совместное применение этих веществ обеспечивает взаимную защиту и расширяет спектр активности: авибактам предотвращает инактивацию азтреонама сериновыми β -лактамазами, тогда как азтреонам остаётся устойчивым к гидролизу металло- β -лактамазами. Такая фармакологическая синергия позволяет эффективно воздействовать на штаммы *Enterobacterales*, экспрессирующие комбинации генов МБЛ bla_{NDM} , bla_{VIM} или bla_{IMP} совместно с БРЛС или AmpC. Клинические исследования REJUVENATE подтвердили безопасность и эффективность комбинации при осложнённых внутрибрюшных инфекциях, а в 2024 году комбинация была одобрена Европейским агентством по лекарственным средствам под торговым названием "Emblaveo" для лечения тяжёлых инфекций, вызванных MBL-продуцирующими *Enterobacterales*, включая *E. coli* и *K. pneumoniae*.⁴⁷

Фармакокинетика

ДБО обычно вводятся парентерально. Авибактам (в составе цефтазидим/авибактам) вводят в/в 2-х часовыми инфузиями каждые 8 часов, $T_{1/2}$ около 2,7 часа, выводится почками в неизменённом виде 85–100%.⁹ Связывание с белками ~5%.

Релебактам (в составе имипенем/циластатин/релебактам, "Recarbrio", в РФ зарегистрирован "Джорелимпа") имеет более короткий $T_{1/2}$ ~1,2 часа, также экскретируется почками (>90% неизменённым).³⁹ Оба требуют коррекции доз при снижении клиренса креатинина и хорошо удаляются гемодиализом.

Дурлобактам (в комбинации сульбактам + дурлобактам) при в/в введении 3 раза в сутки обладает $T_{1/2}$ ~2,5 часа, слабо связывается с белками (~20%), около 78% дозы выводится неизменённой почками. Фармакокинетика дурлобакта-

ма сходна с таковой сульбактама ($T_{1/2}$ ~2,1 ч), их сочетание не вызывает взаимного влияния на распределение или выведение.¹⁰

Накубактам (перспективный препарат) имеет планируемый режим введения 2–3 раза в сутки в/в. По данным фазы I, фармакокинетика линейная, близкая к меропенему, основное выведение почками (опубликованных численных показателей пока мало).

Зидебактам (комбинация с цефепимом) также рассчитан на 3-разовое введение. Известно, что препарат можно вводить и болюсно и инфузионно, экскреция преимущественно почечная.

Пралурбактам имеет линейную фармакокинетiku, объём распределения около 0,3 л/кг (т.е. находится в плазме и межклеточном веществе), также преобладает почечный клиренс. В исследованиях на мышах продемонстрирована высокая концентрация препарата в моче и быстрая элиминация.¹⁶

ETX1317 является активной формой пролекарства ETX0282, предназначенного для перорального применения. После всасывания ETX0282 гидролизует эстеразами с образованием ETX1317, обеспечивая системные концентрации, сопоставимые с внутривенным введением традиционных β -лактамов. Период полувыведения в плазме у здоровых добровольцев составляет около 1,5–2 ч, связывание с белками — менее 20%, выведение происходит преимущественно почками в неизменённом виде. Препарат демонстрирует дозозависимую экспозицию без признаков кумуляции при многократных введениях.⁵²

Пилабактам (ANT3310) предназначен для парентерального применения в составе фиксированной комбинации с меропенемом. Он обладает хорошей растворимостью, низким связыванием с белками и почечным выведением. В доклинических исследованиях показал линейную фармакокинетiku и дозозависимое увеличение экспозиции без признаков кумуляции. Период полувыведения составляет около 1,5–2 часов, что позволяет вводить комбинацию каждые 8 часов, аналогично другим β -лактамным комбинациям.^{52,53}

Нежелательные реакции

ДБО в клинических исследованиях показали благоприятный профиль безопасности. Авибактам обычно хорошо переносится: в комбинированных исследованиях цефтазидим/авибактама наиболее частыми побочными были тошнота ($\leq 5\%$), диарея (~8%) и головная боль.^{14,42} Отдельно отмечают риск неврологических осложнений (спутанность, миоклонус, судороги) у пациентов с почечной недостаточностью при передозировке цефтазидим/авибактама⁴² — это связано с накоплением авибактама (и цефтазидима) и их проникновением через ГЭБ.

Релебактам по данным клинических испытаний не увеличивал частоту побочных эффектов по сравнению с имипенемом: наиболее часты были диарея, повышение печеночных ферментов, инфузионная реакция — всего 2–3% случаев.³⁰ Судорожный порог при добавлении релебактама к имипенему не снижается (при правильной коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек).

Дурлобактам в комбинации с сульбактамом вызывал главным образом диарею (~8%), повышение уровня АЛТ/АСТ (5–6%), головную боль (4%) — различия с плацебо не-

существенны.⁴¹ Известно, что в высоких дозах зидебактам может обратимо повышать креатинин (возможно из-за конкурентного торможения канальцевой секреции креатинина, как наблюдается у цефепима). Пралурбактам в фазе I продемонстрировал хорошую переносимость и отсутствие серьезных нежелательных явлений.¹⁶

По данным фаз I клинических испытаний (NCT03491748), комбинация ЕТХ0282/цефподоксим характеризовалась хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами были легкие гастроинтестинальные расстройства (тошнота, диарея) и транзиторная головная боль.⁵² По данным фазы I клинических испытаний (NCT05905913, NCT06527677), комбинация меропенем/пилабактам (ANT3310) хорошо переносится у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции почек. Наиболее частыми реакциями были также легкие желудочно-кишечные симптомы (тошнота, диарея) и головная боль.^{52,53}

Особенности и применение

Авибактам (с цефтазидимом) стал революцией в лечении полирезистентных инфекций: он впервые обеспечил активность против КРС и ОХА-48 – основных карбапенемаз *Enterobacterales*. Препарат применяется для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей, и др. тяжелых инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями.¹⁸ В РФ цефтазидим/авибактам зарегистрирован и применяется в стационарах.

Имипенем/циластатин/релебактам – новая комбинация, расширяющая спектр имипенема на продуценты AmpC и КРС, одобрена в РФ, США и ЕС для ИМВП и ВАП, а также интраабдоминальных инфекций.

Сульбактам/дурлобактам ("Хасцуро") одобрен FDA в 2023 г. для лечения нозокомиальной пневмонии, катетер-ассоциированной инфекции и сепсиса, вызванных CRAB (*A. baumannii*, устойчивых к карбапенемам).¹⁸ Эта комбинация рассматривается как спасительная терапия при инфекциях, где колистин малоэффективен или токсичен. В РФ данный препарат не зарегистрирован, однако в ряде отечественных клиник применяются высокие дозы до 9–12 г/сут сульбактама (в комбинации с карбапенемами) для лечения тяжелых ацинетобактерных пневмоний, а доступность дурлобактама ожидается в ближайшие годы.

Зидебактам одобрен FDA в конце мая 2026 года в комбинации с цефепимом ("Zaunich") для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, у взрослых пациентов, а накубактам пока находится на стадиях клинических испытаний.

Меропенем/накубактам проходит фазу III исследований и может стать следующими одобренным средством против мультирезистентных грамотрицательных (особенно против мультирезистентной *Pseudomonas*).¹⁸

Пралурбактам (в комбинации с меропенемом) также вступил в фазу II–III исследований, его разработка ведется в Китае и США.¹⁶ Вероятно, в ближайшие 5 лет арсенал клиницистов пополнят несколько новых ДБО-комбинаций.

Антибактериальная активность

Как отмечалось, важное преимущество некоторых ДБО – их прямое антибактериальное действие. Зидебактам называют β-лактамным "энхансером" – он прочно связывается с

РВР2 большинства грамотрицательных бактерий, что приводит к своеобразному двойному удару: например, комбинация цефепима с зидебактамом одновременно блокирует РВР3 (мишень цефепима) и РВР2 (мишень зидебактама) в клетках *P. aeruginosa*.^{20,31} В результате даже штаммы с мощными β-лактамазами (включая МБЛ) погибают, так как зидебактам не требует проникновения в активный центр β-лактамазы.⁴ Сам по себе зидебактам против большинства бактерий действует бактериостатически (может вызывать появление сферопластов, связываясь с РВР2).⁴⁰ Однако этот статический эффект не отражает его клинической роли и не должен интерпретироваться как низкая эффективность препарата, поскольку в комбинации с β-лактамом (например, с цефепимом) зидебактам реализует выраженное бактерицидное действие за счет синергизма на уровне РВР2 и РВР3. Следует отметить, что данные о связывании и клинически значимой активности зидебактама в отношении РВР2а (характерного для MRSA) в доступных публикациях отсутствуют. Аналогичным, но несколько менее выраженным действием обладает накубактам (OP0595): он тоже способен ингибировать РВР2 *E. coli* и *Klebsiella*, усиливая эффект меропенема.²

Авибактам, релебактам и дурлобактам прямого антибактериального эффекта не проявляют (они высокоспецифичны к β-лактамазам и почти не взаимодействуют с ПСБ). Пролурбактам по строению близок к авибактаму и также не влияет на рост бактерий без антибиотика.¹⁶ Таким образом, зидебактам и накубактам можно рассматривать как переходные молекулы между чисто ингибиторами бета-лактамаз и самостоятельными антибиотиками.

ПРОИЗВОДНЫЕ БОРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Представители: ваборбактам, таниборбактам, ксеруборбактам (QPX7728), ледаборбактам и KSP-1007 (структурно – боронсодержащие соединения, чаще циклические бороновые кислоты).²³ Ваборбактам стал первым клинически применимым ингибитором с борной кислотой в составе (одобрен FDA в 2017 г. в составе меропенем/ваборбактам, "Vabomere").²³ Таниборбактам (разрабатывается как комбинация с цефепимом, ранее VNRX-5133) и ксеруборбактам (QPX7728, разрабатывается Qrex), находятся в ранних фазах клинических исследований.¹⁸

История открытия производных бороновой кислоты как ингибиторов β-лактамаз началась в конце 1990-х годов, когда исследователи обратили внимание на способность простых бороновых кислот обратимо связываться с серино-

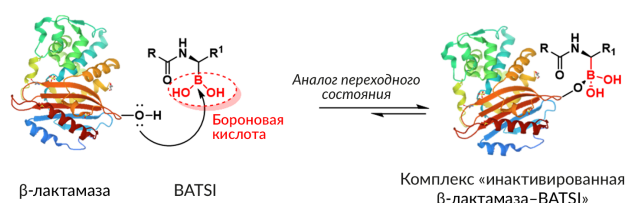
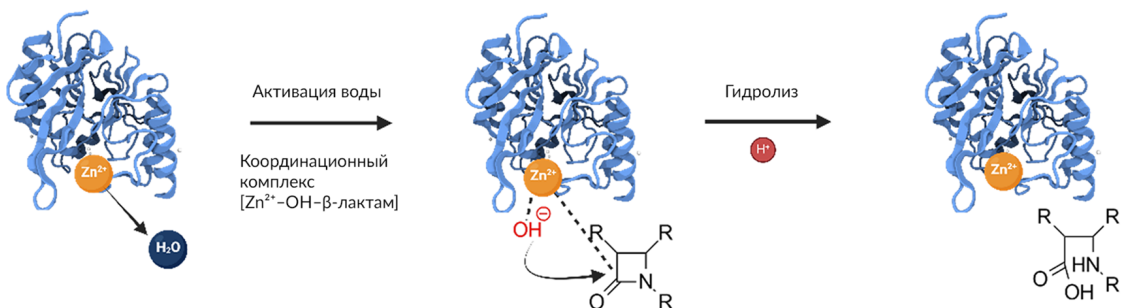
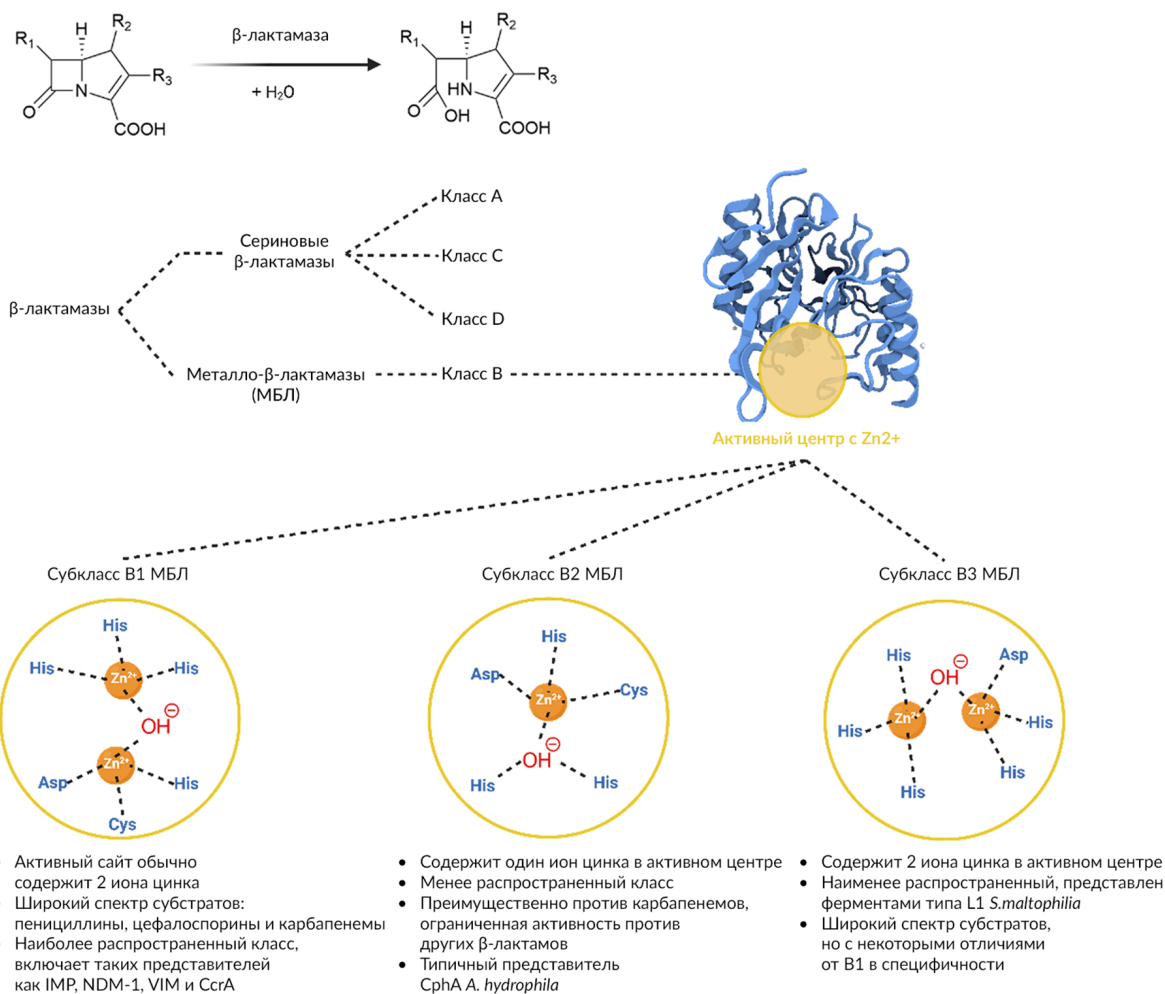
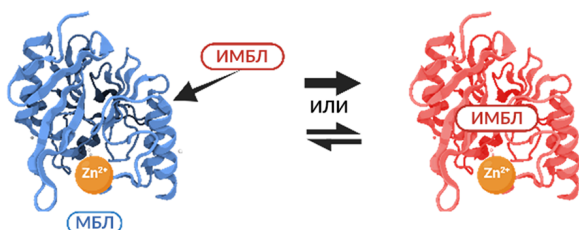


Рисунок 4 | Механизм ингибирования металло-β-лактамаз BATSI (Boronic Acid Transition State Inhibitors) – ингибиторы на основе бороновых кислот, имитирующие переходное состояние.



- Ингибирование через образование ковалентной связи
- Обратимое или необратимое



- Ингибирование через связывание иона металла
- Удаление иона металла из активного центра или образование тройного комплекса

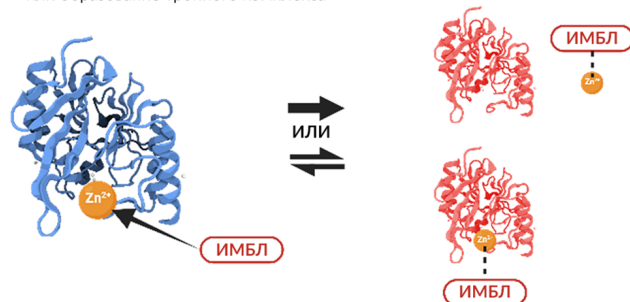


Рисунок 5 | Металло- $\beta\text{-лактамазы}$ и варианты их ингибирования.

выми гидролазами. Первые прототипы, такие как боронаты дипептидной структуры, показали выраженную активность против ферментов класса С, но были нестабильны *in vivo*. Прорыв произошел в 2010-х годах, когда были синтезированы стабильные циклические и бициклические боронаты с высокой селективностью и низкой токсичностью. Именно эти разработки легли в основу создания ваборбактама

Механизм действия

Бороновая кислота в составе этих ингибиторов имитирует тетраэдрический переходный комплекс, образующийся при гидролизе β -лактама. Атом бора способен обратимо связываться с гидроксильной группой активного серина β -лактамазы, образуя боронат-сериновый комплекс, аналогичный тетраэдрическому промежуточному продукту реакции гидролиза.²³ Таким образом, производные бороновой кислоты ингибируют β -лактамазу конкурентно: молекула ингибитора занимает активный центр фермента, имитируя субстрат, и фермент остается связанным в неактивном состоянии.^{8,19} Важно, что правильно подобранные бороновые соединения способны ингибировать как сериновые, так и металло- β -лактамазы (в последнем случае боронат координируется с атомами Zn^{2+} активного центра).²³

Ваборбактам – моноциклический боронат, изначально разработанный для адресного ингибирования карбапенемазы КРС. Он эффективно инактивирует β -лактамазы классов А и С, но не действует на ОХА-ферменты (класс D) и металло- β -лактамазы. Таниборбактам – более сложное бициклическое бороновое соединение, содержащее вместо карбоксильной группы основной амин, что повысило сродство к МБЛ. Таниборбактам способен подавлять ферменты всех четырех классов: от классических БРЛС и КРС до ОХА-48 и некоторых МБЛ. Ксеруборбактам – еще более универсальный циклический боронат: по данным разработчиков, он ингибирует классы А (в т.ч. БРЛС), С, ряд карбапенемаз класса D (ОХА) и большинство металло- β -лактамаз.²³ То есть ксеруборбактам позиционируется как "ультраширокий" ингибитор, активный против β -лактамаз всех классов по Ambler.²² Механистически бороновые ингибиторы действуют преимущественно как обратимые конкуренты, образуя прочное боро-соединение с ферментом, но без последующего разрушения своей структуры (в отличие от клавулата или тазобактама, они не являются субстратами).

Спектр активности

Ваборбактам в клинической практике применяется в сочетании с меропенемом (меропенем/ваборбактам), тогда как его возможная роль в ингибировании β -лактамазы *Mycobacterium abscessus* и потенцировании активности отдельных β -лактамов рассматривается преимущественно на доклиническом уровне и может представлять интерес для терапии микобактериозов.⁶ Отдельные доклинические исследования рассматривали меропенем/ваборбактам в отношении *Mycobacterium tuberculosis* как потенциальный компонент экспериментальных режимов при лекарственно-устойчивом туберкулезе, однако клиническая эффективность и место этой комбинации в терапии туберкулеза в настоящее время не установлены.⁵⁵

Таниборбактам (в комбинации с цефепимом) завершил испытания III фазы, его большое преимущество – активность против МБЛ. Показано, что цефепим/таниборбактам *in vitro*

подавляет рост *Enterobacterales*, несущих NDM-1, VIM-2 и др., а также многих мультирезистентных синегнойных и ацинетобактеров.²³ В модели инфекций на животных таниборбактам восстанавливал чувствительность к цефепиму у штаммов, продуцирующих как сериновые, так и металло- β -лактамазы.²³ Однако таниборбактам не всеислен: он хуже ингибирует ферменты В2 подгруппы (например, CphA у *Aeromonas*) и не действует на некоторый редкий МБЛ класса В3 (L1 у *Stenotrophomonas*).²³

Ксеруборбактам (QPX7728) – перспективный ингибитор, уже продемонстрировавший способность снижать МПК карбапенемов и цефалоспоринов для практически всех классов β -лактамаз, включая NDM и ОХА-48.²³ Например, для цефепима и азтреонама в комбинации с ксеруборбактамом снижает МПК с 64 мкг/мл до 2 мкг/мл и до 0,25 мкг/мл. В частности, комбинации ксеруборбактама с цефтазидимом, цефепимом, меропенемом и даже цефидероколом показывают мощное *in vitro* действие против панрезистентных штаммов *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*.¹⁸ Ксеруборбактам планируется к применению как в/в, так и *per os* (разработана пероральная пролекарственная форма для терапии внебольничных инфекций).^{22,43}

Меропенем/ваборбактам показал в исследованиях >90% эффективность в устранении карбапенем-резистентных *K. pneumoniae*, тогда как монотерапия карбапенемом была unsuccessful. В то же время против ОХА-48-продуцентов меропенем/ваборбактам неэффективен (ОХА-48 не ингибируется ваборбактамом).^{13,41} Комбинация также не действует на МБЛ-продуцентов (NDM, VIM, IMP).⁶

Ледаборбактам, в отличие от парентеральных боронов, оптимизирован для перорального приема. Молекула является этсидроксиальным эфиром (пролекарством), гидролизующимся в кишечнике с высвобождением активного ингибитора. Исследования показали, что в комбинации с цефтибутоном ледаборбактам восстанавливает чувствительность *Enterobacterales*, продуцирующих КРС, AmpC и ОХА-48, а в моделях мышей снижает бактериальные титры в почках и мочевом пузыре на 3–4 порядка по сравнению с монотерапией цефтибутоном. При тестировании по EUCAST чувствительность штаммов КРС-продуцентов *E. coli* и *K. pneumoniae* к комбинации цефтибутен/ледаборбактам достигала 92–95%.⁵¹

Меропенем в комбинации с KSP-1007 (MEM/KSP-1007), проявил бактерицидное действие против *Enterobacterales*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, включая штаммы, продуцирующие КРС, ОХА и NDM. Минимальные ингибирующие концентрации для *Enterobacterales* при 8 мкг/мл KSP-1007 были ниже, чем для меропенем/ваборбактам, имипенем/релебактам и цефтазидим/авибактам, и сопоставимы с цефидероколом и азтреонамом/авибактамом.^{52,54}

Фармакокинетика

Ваборбактам вводится в/в в составе комбинированного препарата с меропенемом, обычно 3-часовыми инфузиями каждые 8 ч. $T_{1/2}$ ваборбактама ~1,7 часа, объем распределения 18 л (при 70 кг).^{25,44} Выведение – почками, 75–95% дозы обнаруживается в моче в неизменном виде.²⁶ Поэтому при снижении функции почек требуется пропорциональное снижение дозы. Связывание с белками низкое (8%).

Таблица 2 | Активность комбинаций β-лактамов + ИБЛ против клинически важных грам-отрицательных бактерий

Комбинация	БРЛС- продуцирующие <i>Enterobacterales</i>	AmpC- продуцирующие <i>Enterobacterales</i>	DTR- <i>P. aeruginosa</i>	CRAB	KPC- продуцирующие <i>Enterobacterales</i>	MBL- продуцирующие <i>Enterobacterales</i>
Амоксициллин + клавулановая кислота						
Ампициллин + сульбактам						
Пиперациллин + тазобактам						
Цефтолозан + тазобактам	1,2		4			
Цефтазидим + авибактам			6			
Меропенем + ваборбактам			6			
Имипенем + циласта- тин + релебактам			6			
Имипенем + циласта- тин + фунобактам ⁷			9			
Цефепим + таниборбактам ⁷			8			
Цефепим + энметазобактам	5	3				
Цефепим + зидебактам						
Сульбактам + дурлобактам						
Азтреонам + авибактам			6			
Цефоперазон + сульбактам ¹²						
Цефепим + сульбактам ¹²	10					
Цефепим + накубактам ⁷						11
Меропенем + накубактам ⁷						11
Азтреонам + накубактам ⁷						11
Меропенем + пралурбактам ⁷						

Легенда: Зеленый → ≥80% чувствительных изолятов, желтый → 50–79% чувствительных изолятов, красный → <50% чувствительных изолятов. Локальные показатели чувствительности будут различаться в зависимости от преобладающих механизмов резистентности и могут не совпадать с таблицей.

Сокращения: БРЛС — β-лактамаза расширенного спектра, DTR — difficult-to-treat, трудно поддающаяся лечению, CRAB — карбапенем-резистентная *Acinetobacter baumannii*, KPC — карбапенемаза *Klebsiella pneumoniae*, MBL — металло-β-лактамаза.

1. В целом активность цефтолозана-тазобактама против БРЛС-продуцирующих *Enterobacterales* хорошая, но различается между видами: высокие показатели чувствительности у *E. coli*, несколько более низкие у *K. pneumoniae*, и ещё более низкие у других *Enterobacterales*, например *E. cloacae*.

2. Цефтолозан/тазобактам не активен против БРЛС-продуцирующих *Enterobacterales*, которые имеют ещё и карбапенемазы.

3. Энметазобактам, как ожидается, не ингибирует AmpC β-лактамазу, однако цефепим часто сохраняет активность против AmpC β-лактамаза-продуцирующих *Enterobacterales*.

4. Активность цефтолозана-тазобактама против *P. aeruginosa* не зависит от ингибирования β-лактамаз тазобактамом. Активность цефтолозана-тазобактама против карбапенемаза-продуцирующих *P. aeruginosa* относительно низкая.

5. Способность энметазобактама ингибировать ESBL в целом выше, чем у тазобактама.

6. Ингибитор β-лактамаз в этой комбинации улучшает активность против DTR-PP *aeruginosa* за счёт ингибирования AmpC β-лактамазы, а не за счёт ингибирования MBL, которые могут присутствовать у *P. aeruginosa*.

7. Препараты ещё не одобрены FDA или EMA. Для цефепим + таниборбактам стоит отдельно отметить, что в феврале 2024 FDA выдала частичный отказ по заявке. При этом FDA не указала проблем клинической эффективности/безопасности и не запросила новых клинических исследований, запрос был по СМС и производству, методам тестирования и связанным данным.

8. Активность цефепима+таниборбактама против DTR-*P. aeruginosa* зависит от наличия карбапенемазы: активность отличная против карбапенемаза-негативных изолятов, по сравнению с карбапенемаза-позитивными изолятами.

9. Существуют ограниченные данные, описывающие показатели чувствительности против этого резистентного микроорганизма. Присвоение цвета основано на ингибирующей активности против конкретных β-лактамаз.

10. БРЛС условно желтым, зеленый в случае оптимизированных или высоких доз при локально подтвержденных МПК.

11. Для накубактама и зидебактама зеленый в MBL-продуцирующих *Enterobacterales* не означает прямое ингибирование MBL. Это активность комбинации за счёт анти PBP2/PBP3-синергизма, устойчивости β-лактама к MBL (азтреонам) или защиты от сопутствующих сериновых β-лактамаз.

12. Цефепим + сульбактам одобрен только в РФ

Адаптировано с дополнениями из Filling the Gaps: A Review and Update on Beta-Lactamase Inhibitor Combinations

Таблица 3 | Краткая характеристика клинически одобренных ИБЛ и их комбинаций.

ИБЛ	Комбинации	Спектр				Собственная β-лактазная активность	Ключевые одобренные показания	Ограничения
		A	B	C	D			
Клавуло- вая кислота	Амоксициллин + клавуло- вая кислота (Augmentin), 1984	+	-	-	-	Нет	Инфекции органов дыхания, ИМВП, инфекции кожи и мягких тканей	Узкий спектр (только класс A), индуцирует AmpC
Сульбактам	Ампициллин + сульбактам (Unasyn), 1986	±	-	-	-	Да, главным образом против <i>Acinetobacter</i> и <i>Neisseriaceae</i>	Инфекции ЛОР-органов, дыхательных путей, ИМВП, ОБП, ОМТ, кожи и мягких тканей, костей и суставов, сепсис, инфек- ционный эндокардит, бактериальный ме- нингит, гонококковая инфекция, профи- лактика послеоперационных осложнений	Не активен против МБЛ, AmpC, KPC и OXA, слабее против CRAB, чем остальные комбинации с сульбактамом
	Цефоперазон + сульбактам (Sulperazone), 1988	±	-	-	-	Да, главным образом против <i>Acinetobacter</i> и <i>Neisseriaceae</i>	Инфекции, дыхательных путей, ИМВП, интраабдоминальные инфекции, сепсис, менингит, инфекции кожи и мягких тка- ней, костей и суставов, гонорея, воспали- тельные заболевания ОМТ, эндометрит и другие инфекции половых органов	Активность против БРЛС/ CRAB вариабельна и должна подтверждаться тестами
Тазобактам	Пиперациллин + тазобак- там (Zosyn, Tazocin), 1993	±	-	±	-	Нет	Осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные ИМВП, инфек- ции кожи, внебольничная пневмония	Слабый против AmpC, нет активности против МБЛ и карбапенемаз
	Цефтолозан + тазобактам (Zerbaxa), 2019	+	-	+	-	Нет	Осложненные ИМВП, осложненные ин- траабдоминальные инфекции (+ метро- нидазол), внутрибольничная пневмония / вентилятор-ассоциированная пневмония	Неактивен про- тив МБЛ, bla _{KPC} , bla _{OXA-48} , появляется резистентность че- рез мутации AmpC
Авибактам	Цефтазидим + авибак- там (Avycaz/ Zavicefta), 2015	+	-	+	±	Нет	Осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные ИМВП, внутри- больничная и вентилятор-ассоцииро- ванная пневмония, включая инфекции, вызванные продуцентами bla _{KPC} и bla _{OXA-48}	Неактивен против МБЛ, ре- зистентность через утрату поринов, эффлюкса или мутаций в Ω-петле bla _{KPC}
	Азтреонам + авибактам (Emblaveo), 2025	+	-	+	±	Нет	Осложненные интраабдо- минальные инфекции	Неактивен против проду- центов МБЛ+сериновых БЛ, нечувствитель- ных к авибактаму.
Ваборбактам	Меропенем + ваборбактам (Vabomere), 2017	+	±	+	-	Нет	Осложненные ИМВП, осложненные интраабдоминальные инфекции, внутрибольничная и вентилятор-ас- социированная пневмония (при ин- фекциях, вызванных KPC и CRE)	Неактивен против МБЛ и большинства bla _{OXA-48} ,
Релебактам	Имипенем + циластатин + релебактам (Recabrio), 2019	+	-	+	±	Нет	Осложненные ИМВП, осложненные интраабдоминальные инфекции, внутри- больничная и вентилятор-ассоциирован- ная пневмония (при инфекциях, вызван- ных продуцентами bla _{KPC} и штаммами <i>P. aeruginosa</i> с гиперпродукцией AmpC)	Слаб против bla _{OXA-48} , не- активен против МБЛ
Дурлобактам	Сульбактам + дурлобактам (Xacduro), 2023	+	-	+	+	Ингибиро- вание PBP2 (синергизм с анти-PBP1/3 действием сульбактама)	Внутрибольничная и вентилятор-ассоци- рованная пневмония, вызванная CRAB	Патоген-специфичный (CRAB), неакти- вен против МБЛ
Энметазо- бактам	Цефепим + эн- метазобактам (Exblifep), 2024	+	-	±	±	Нет	Осложненные ИМВП (США), осложнен- ные ИМВП, внутрибольничная и вентиля- тор-ассоциированная пневмония (ЕС)	Нет активности против МБЛ
Зидебактам	Цефепим + зидебактам (Zaynich), 2026	+	±	+	+	Усиливает действие бета-лакта- мов через блок PBP2	Осложненными ИМВП, включая пиело- нефрит, вызванными чувствительными микроорганизмами (<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>E. cloacae</i> complex, <i>P. aeruginosa</i>)	Сложный, нестандартный механизм действия, ва- риабельная активность в отношении <i>S. maltophilia</i> , <i>Proteus spp.</i> и <i>Serratia spp.</i>

Адаптировано с дополнениями из A Review of β-Lactamase Inhibitors in Clinical Use and Development: Mechanisms, Spectrum, and Therapeutic Applications

Таблица 4 | Краткая характеристика находящихся в клинических испытаниях ИБЛ и их комбинаций

ИБЛ	Комбинации	Спектр				Собственная β -лактазная активность	Ключевые одобренные показания	Ограничения
		A	B	C	D			
Таниборбактам	Цефепим + таниборбактам (3 фаза)	+	+	+	+	Нет	Осложненные ИМВП (включая пиелонефрит), внутрибольничная и вентилятор-ассоциированная пневмония	Низкая активность в отношении продуцентов bla _{IMP} -подобных МБЛ
Накубактам	Цефепим + накубактам	+	-	+	±	Ингибирование PBP2	Осложненные ИМВП, осложненные интраабдоминальные инфекции, внутрибольничная и вентилятор-ассоциированная пневмония.	Нет активности против продуцентов МБЛ
	Меропенем + накубактам	+	-	+	±	Ингибирование PBP2	Осложненные ИМВП, внутрибольничная и вентилятор-ассоциированная пневмония.	Нет активности против продуцентов МБЛ
Ксеруборбактам	Тебипенем + ксеруборбактам (1 фаза)	+	+	+	+	Не до конца понятно, ультраширокий спектр	Осложненные ИМВП (пероральная ступенчатая терапия), заболевания легких, вызванные <i>M. abscessus</i> (исследовательское применение)	На ранних стадиях
ETX0282	Цефподоксим проксетил + ETX0282 (1 фаза)	+	-	+	+	Да, ETX0282 ингибирует PBP2	Осложненные ИМВП (амбулаторная пероральная терапия)	Очень низкая пероральная биодоступность у человека
ARX-1796	Цефтибутен + ARX-1796 (1 фаза)	+	-	+	+	Нет	Осложненные ИМВП (амбулаторная пероральная терапия)	Только пероральная форма, наследует неактивность авибактама против МБЛ
Ледаборбактам этзадроксил	Цефтибутен + ледаборбактам этзадроксил (1 фаза)	+	-	+	+	Нет	Осложненные ИМВП (амбулаторная пероральная терапия)	Только пероральная форма, фармакокинетические проблемы бороновых ИБЛ

Адаптировано из A Review of β -Lactamase Inhibitors in Clinical Use and Development: Mechanisms, Spectrum, and Therapeutic Applications

Таниборбактам по клиническим данным также имеет почечный клиренс как главный путь элиминации. Его сочетание с цефепимом предполагает схожие фармакокинетические параметры, чтобы оба компонента имели близкие $T_{1/2}$ (у цефепима ~2 ч).

Ксеруборбактам отличается тем, что для него создана пероральная форма – это дикат-форма (двукатионная соль) для улучшения всасывания.⁴³ В таблетках ксеруборбактам показал достаточную биодоступность у животных, при в/в введении $T_{1/2}$ = 1,5–2 ч, почечная экскреция ~70%.

Ледаборбактам применяется преимущественно перорально в составе пролекарства — цефтибутен/ледаборбактам этзадроксил. После приема внутрь быстро гидролизуетсся с высвобождением активного соединения, обеспечивая биодоступность около 45–50 % и $T_{1/2}$ = 1,5–2 ч. До 80 % дозы выводится почками в неизменном виде, связывание с белками низкое (~20 %).

KSP-1007 вводится внутривенно в фиксированной комбинации с меропенемом. По данным доклинических моделей, характеризуется низким связыванием с белками (< 30 %), высокой водорастворимостью и почечным клиренсом без признаков кумуляции. Полувыведение оценивается примерно в 1,5–2 ч, что позволяет использовать стандартный режим введения каждые 8 ч.^{52,54}

Нежелательные реакции

Меропенем/ваборбактам в клинических исследованиях продемонстрировал профиль безопасности, сопоставимый с меропенемом. Частые побочные эффекты: головная боль (~9% пациентов), реакции в месте инфузии (3–5%),

диарея (~3%), повышение печеночных ферментов (2–3%). Отмечалась небольшая разница в частоте гипокалиемии (1–2% на фоне терапии, против <1% в контроле), однако связь ваборбактама с нарушениями уровня калия до конца не ясна. В целом переносимость ваборбактама хорошая, судороги и серьезные реакции редки (соответствуют меропенему).

Таниборбактам (по опубликованным данным фазы II) не вызывал серьезных побочных эффектов, у некоторых пациентов отмечались легкие нарушения со стороны ЖКТ.

Ксеруборбактам в фазе I продемонстрировал дозозависимое обратимое повышение уровня трансаминаз у небольшой доли участников, что потребовало снижения дозы в дальнейших исследованиях (возможно, эффект растворителя или самой молекулы при высоких дозах).

Важно, что боронатные ингибиторы характеризуются высокой селективностью в отношении бактериальных β -лактамаз и в терапевтических концентрациях не оказывают ингибирующего действия на Zn-содержащие ферменты человека (например, АПФ),¹¹ что объясняет отсутствие выраженных системных токсических эффектов. Теоретически, Zn-содержащие ферменты человека могут попасть под неселективное торможение ингибиторами β -лактамаз. Такими ферментами являются нуклеазы репарации ДНК, эндонуклеаза созревания пре-mРНК, нуклеаза процессинга тРНК, фермент детоксикации метилглиоксаля, ангиотензин-превращающий фермент, нейтральная эндопептидаза, матриксные металлопротеиназы, гистондеацетилазы, карбоангидразы, алкогольдегидрогеназы, щелочные фосфатазы и Cu/Zn-супероксиддисмутаза.

Цефтибутен/ледаборбактам продемонстрировал хорошую переносимость: наиболее частые реакции — легкая диарея и тошнота (<3%) и транзиторное повышение трансаминаз, серьезных нежелательных явлений не выявлено.⁵¹ Фаза I (NCT05226923) показала хорошую переносимость меропенем/KSP-1007 у здоровых добровольцев. Отмечались легкие обратимые реакции: тошнота, диарея, головная боль. Серьезных и дозозимитирующих побочных эффектов не выявлено.^{52,54}

Особенности и применение

Комбинация меропенем/ваборбактам стала важным дополнением к терапии инфекций, вызванных КРС-продуцирующими *Klebsiella* и другими *Enterobacterales*. Она одобрена для лечения осложненных ИМВП и пиелонефрита, а также используется off-label при сепсисе и пневмонии, вызванных КРС-патогенами, особенно в регионах, где КРС широко распространены (США, Юж. Европа). В РФ меропенем/ваборбактам пока не зарегистрирован и лечение КРС-инфекций основывается на цефтазидиме/авибактаме или комбинациях колистина с карбапенемами.

Ожидается, что таниборбактам станет первым в мире одобренным средством против МБЛ-продуцентов. Его регистрация прогнозируется в США в 2026–2027 гг., после чего комбинация может войти и в российскую практику. Пока он не получил разрешения FDA, но не из-за провалов в эффективности и безопасности, а из-за претензий к процессам производства, контролю состава и качеству.

Аналогично, ксеруборбактам разрабатывается для перорального и парентерального применения — он может радикально улучшить лечение внебольничных ИМВП, вызванных полирезистентными грамотрицательными, предоставив возможность *per os* терапии ингибиторозащищенными комбинациями.

Важнейшей особенностью новых боронатов является их активность против металло-β-лактамаз — фактически это первые ингибиторы, способные адресно нейтрализовать NDM-1 и подобные ферменты, что ранее казалось недостижимым.

НОВЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ МЕТАЛЛО-β-ЛАКТАМАЗ

Предпосылки создания МБЛ-ингибиторов: Металло-β-лактамазы (Ambler класс B) долгое время оставались без клинически пригодных ингибиторов. Причина — уникальный цинк-содержащий активный центр этих ферментов.²³ Классические ингибиторы сериновых β-лактамаз (клавуланат, тазобактам и др.) совершенно неэффективны против МБЛ, поскольку не могут связаться с цинк-координирующим сайтом и претерпеть необходимое взаимодействие.²³ Простые сильные хелаторы цинка, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота или триполифосфаты, ингибируют МБЛ *in vitro*, но непригодны для терапии из-за неспецифичности — они выводят цинк из множества важнейших ферментов человека (например, цинк необходим для работы ангиотензин-превращающего фермента, металло-протеиназ соединительной ткани, супероксиддисмутазы и др.).²³ Более того, цинк вместе с железом делит первое место среди самых необходимых для клеток микроэлементов. Древнейшие компоненты клеток, а именно универсальные

белки, РНК и рибосомы, тоже используют цинк. Касаемо этого в рамках абиогенеза существует даже теория “**цинкового мира**”. А потому попытки применять полифункциональные хелаторы приводили к высокой токсичности и побочным эффектам. По этой же причине основное ограничение разработки ингибиторов МБЛ в прошлом заключалось именно в риске неспецифического ингибирования человеческих Zn-содержащих ферментов, что делало ранних кандидатов непригодными для терапии.²³ Лишь в последние годы, по мере развития селективных хелаторов и принципиально новых химических классов (например, боронаты) удалось создать ингибиторы, способные подавлять активность МБЛ с минимальной токсичностью для человека.¹¹ Ниже рассмотрены некоторые перспективные экспериментальные классы МБЛ-ингибиторов: фосфонаты и фосфоновые кислоты, тиоловые ингибиторы, а также отдельные хелаторные молекулы природного происхождения.

Фосфоновые кислоты и фосфонаты

Фосфоновые аналоги β-лактамов привлекают внимание как ингибиторы МБЛ, поскольку способны имитировать переходные состояния реакций гидролиза. Недавно предложена концепция динамически хиральных фосфоновых кислот — небольших молекул, которые существуют в виде быстро рацемизирующихся энантиомеров и могут адаптироваться к активному центру разных МБЛ. Такие соединения проникают через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и эффективно ингибируют по крайней мере три ключевых МБЛ: NDM-1, VIM-2 и GIM-1. Их действие основано на имитации тетраэдрического промежуточного продукта: фосфонатный фрагмент координирует Zn²⁺ и тем самым блокирует активный центр фермента. Уникальной особенностью явилось то, что оба энантиомера таких соединений способны связываться с МБЛ, обеспечивая беспрецедентную адаптивность к вариативности активного центра и потенциально снижая риск развития резистентности со стороны фермента. В исследованиях эти фосфоновые кислоты (серии 5a–m) показали нано- и микромолярное ингибирование МБЛ и синергизм с меропенемом в экспериментах *in vitro*.

Помимо этого подхода, разрабатываются циклические фосфонаты — например, β-фосфолактамы и устойчивые пиперидинил-α-аминфосфонаты, имитирующие структуру антибиотика.¹¹ Они также координируют цинк в активном центре и блокируют гидролиз β-лактамов. В целом, фосфоновые ингибиторы продемонстрировали многообещающую активность: введение фосфонатного моноэфира 6-(фосфонометил)пиридин-2-карбоновой кислоты приводило к значимому подавлению МБЛ NDM-1, VIM-2 и L1 (B3) *in vitro*, а также к защите карбапенемов от гидролиза в опытах на культурах клеток.⁴⁵ Эти соединения пока не дошли до клиники, но являются важным фундаментом для создания орально активных ингибиторов МБЛ. Однако на текущем этапе это направление остаётся преимущественно экспериментальным и не выглядит близким к клинической реализации.

Тиоловые и димеркаптановые ингибиторы

Так как многие МБЛ чувствительны к ингибированию тиоловыми соединениями (тиолы способны координировать Zn²⁺), исследовались производные меркаптокапроновой и

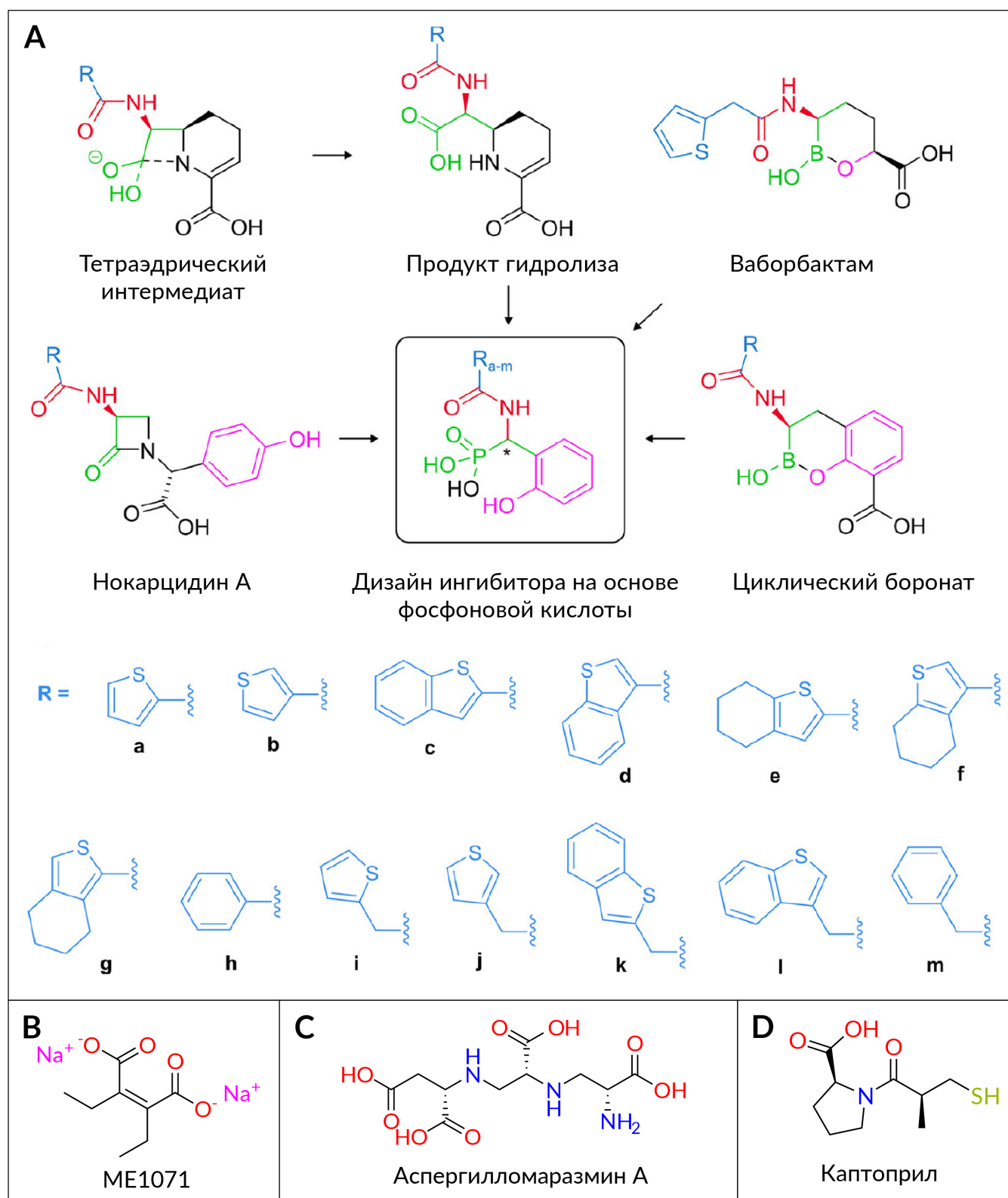


Рисунок 6 | Экспериментальные ингибиторы металло- β -лактамаз.

A. Ингибитор на основе фосфоновой кислоты, при разработке которого были использованы накопленные знания о механизме гидролиза β -лактамов, структурных особенностях существующих β -лактамных антибиотиков и ингибиторов β -лактамаз.

B. Экспериментальное производное малеиновой кислоты с анти-МБЛ активностью.

C. Аспергилломаразмин А, природная аминополикарбоновая кислота грибкового происхождения, действует как хелатор цинка.

D. Каптоприл, ингибитор АПФ с тиоловой группой, использованный как прототип ингибиторов металло- β -лактамаз. Его тиолат координирует два Zn^{2+} -иона активного центра МБЛ и вытесняет каталитическую гидроксид/водную молекулу. Дополнительно карбоксилатная группа имитирует связывание β -лактамного субстрата.

меркаптосукциновой кислот. Классическим примером является антигипертензивный препарат каптоприл, содержащий сульфгидрильную группу. Каптоприл и некоторые его аналоги в лабораторных опытах ингибировали NDM-1 и другие МБЛ. Однако клиническое применение каптоприла против инфекций ограничено: требуются высокие дозы, и препарат больше влияет на АПФ, чем на бактериальные ферменты. Тем не менее, данное направление продолжается – путем модификации каптоприла получены производные с более мощным действием на МБЛ и меньшим влиянием на АПФ.²³ Другой пример – соединение ME1071 (дисодиум 2,3-диэтилмалеат): это производное малеиновой кислоты (димеркаптан), которое специфически ингибирует МБЛ и в комбинации с биопептидом усиливало его действие на *P. aeruginosa* с IMP-1 (в эксперименте *in vivo*).¹⁷ ME1071 прошел фазу I в Японии, однако дальше разработка затормозилась из-за нестабильности соединения *in vivo*. В настоящее время разрабатываются новые тиол-содержащие структуры, более селективные к бактериальным МБЛ.

Хелаторы-металлофоры природного происхождения

Одним из самых заметных открытий стало выделение из гриба *Aspergillus* природной поликарбоксилловой кислоты аспергилломаразмина А (АМА). Это соединение является сильным хелатором двухвалентных катионов и избирательно вытягивает Zn^{2+} из активного центра МБЛ.²⁸ Показано, что АМА эффективно инактивирует NDM-1 и VIM-2 *in vitro*, причем в присутствии карбапенема наблюдается полное подавление роста МБЛ-продуцентов.³⁴ В модели сепсиса у мышей комбинация меропенема с аспергилломаразмином А спасала животных, инфицированных NDM-1-плазмидными энтеробактериями.³⁴ Преимущество АМА – относительная селективность: в экспериментах она не вызывала тяжелых

эффектов у мышей, хотя теоретически может хелатировать и кальций, и цинк организма пациента. Тем не менее, для клинического применения АМА пока не готова (требуется модификация для повышения стабильности и уменьшения возможной токсичности). Её пример вдохновил на поиски других металлофорных ингибиторов: так, разрабатываются пептиды, имитирующие природные металло-хелатирующие белки бактерий, которые могли бы отнимать цинк у МБЛ прямо в очаге инфекции. Пока эти работы на ранних этапах, но они открывают новый путь – «лишить фермент металла» без прямого взаимодействия с ним.

Перспективы

Современная стратегия борьбы с МБЛ включает комбинирование «классических» β -лактамов (например, азтреонама) с новыми ингибиторами. Так, ведутся клинические испытания комбинации азтреонам/авибактам – она эффективна тем, что авибактам нейтрализует все сопутствующие сериновые β -лактамазы, а азтреонам (устойчивый к гидролизу МБЛ) убивает бактерию. Эта комбинация уже одобрена ЕМА в 2023 г. для лечения госпитальной пневмонии и ИМВП, вызванных МБЛ-продуцирующими энтеробактериями¹⁸ и недавно зарегистрирована в РФ под названием Эмблавио.⁴⁸ В будущем ожидается появление таниборбактама и ксеруборбактама как компонентов новых препаратов – их добавление к цефалоспорином и карбапенемам позволит эффективно лечить инфекции, вызываемые панрезистентными штаммами, такими как *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, продуцирующими МБЛ-типы NDM, VIM и IMP. В таблице 1 обобщены основные классы и представители ингибиторов β -лактамаз, их целевые ферменты и антибактериальная активность, а в таблице 2 – распределение по "поколениям" с указанием ключевых особенностей.

Источники:

- Владимирович Я. С. клиническая эффективность цефтазидима-авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями // Антибиотики и химиотерапия. 2021. № 7–8 (66). С. 67–82.
- Al-Marzooq F. [и др.]. Genomic approach to evaluate the intrinsic antibacterial activity of novel diazabicyclooctanes (zidebactam and nacubactam) against clinical *Escherichia coli* isolates from diverse clonal lineages in the United Arab Emirates // Journal of Infection and Public Health. 2025. № 6 (18). С. 102761.
- Bakthavatchalam Y. D. [и др.]. In vitro activity of zidebactam/cefepime (WCK 5222), a β -lactam enhancer/ β -lactam combination against carbapenem- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2025. № 1 (111). С. 116561.
- Bhagwat S. S. [и др.]. The Novel β -Lactam Enhancer Zidebactam Augments the In Vivo Pharmacodynamic Activity of Cefepime in a Neutropenic Mouse Lung *Acinetobacter baumannii* Infection Model // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019. № 4 (63). С. 10.1128/aac.02146-18.
- Bhowmick T. [и др.]. Cefepime-enmetazobactam: first approved cefepime- β -lactamase inhibitor combination for multi-drug resistant Enterobacterales // Future Microbiology. 2025. № 4 (20). С. 277–286.
- Bhowmick T., Weinstein M. P. Microbiology of Meropenem-Vaborbactam: A Novel Carbapenem Beta-Lactamase Inhibitor Combination for Carbapenem-Resistant Enterobacterales Infections // Infectious Diseases and Therapy. 2020. № 4 (9). С. 757–767.
- Bush K., Bradford P. A. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2016. № 8 (6). С. a025247.
- Crass R. L., Pai M. P. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of β -Lactamase Inhibitors // Pharmacotherapy. 2019. № 2 (39). С. 182–195.
- Ehmann D. E. [и др.]. Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012. № 29 (109). С. 11663–11668.
- Granata G. [и др.]. Durlabactam in the Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections: A Systematic Review // Journal of Clinical Medicine. 2022. № 12 (11). С. 3258.
- Gulyás K. V. [и др.]. Dynamically chiral phosphonic acid-type metallo- β -lactamase inhibitors // Communications Chemistry. 2025. № 1 (8). С. 119.
- Hinchliffe P. [и др.]. Penicillanic Acid Sulfones Inactivate the Extended-Spectrum β -Lactamase CTX-M-15 through Formation of a Serine-Lysine Cross-Link: an Alternative Mechanism of β -Lactamase Inhibition // mBio. № 3 (13). С. e01793–21.
- Hirvonen V. H. A., Spencer J., Kamp M. W. van der Antimicrobial Resistance Conferred by OXA-48 β -Lactamases: Towards a Detailed Mechanistic Understanding // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2021. № 6 (65). С. e00184–21.
- Huang H. [и др.]. Case Report: Pharmacokinetics of ceftazidime and avibactam during and after CRRT in an elderly patient and their associations with CNS adverse effects // Frontiers in Pharmacology. 2025. (16).
- Huang Y. -S., Zhou H. Breakthrough Advances in Beta-Lactamase Inhibitors: New Synthesized Compounds and Mechanisms of Action Against Drug-Resistant Bacteria // Pharmaceuticals. 2025. № 2 (18). С. 206.
- Huang Z. [и др.]. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic study of pralurbactam (FL058) combined with meropenem in a neutropenic murine thigh infection model // Frontiers in Microbiology. 2024. (15). С. 1516979.
- Ishii Y. [и др.]. In vitro potentiation of carbapenems with ME1071, a novel metallo-beta-lactamase inhibitor, against metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010. № 9 (54). С. 3625–3629.
- Katsarou A. [и др.]. β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combination Antibiotics Under Development // Pathogens. 2025. № 2 (14). С. 168.
- Kaushik A. [и др.]. In Vitro Activity of the New β -Lactamase Inhibitors Relebactam and Vaborbactam in Combination with β -Lactams against *Mycobacterium abscessus* Complex Clinical Isolates // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019. № 3 (63). С. e02623–18.
- Kaushik A. [и др.]. New β -Lactamase Inhibitors Nacubactam and Zidebactam Improve the In Vitro Activity of β -Lactam Antibiotics against *Mycobacterium abscessus* Complex Clinical Isolates // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019. № 9 (63). С. e00733–19.
- Lanier C., Melton T., Covert K. Cefepime-Enmetazobactam: A Drug Review of a Novel Beta-Lactam/ Beta-Lactamase Inhibitor // Annals of Pharmacotherapy. 2025. № 6 (59). С. 570–576.
- Lomovskaya O. [и др.]. QPX7728, An Ultra-Broad-Spectrum β -Lactamase Inhibitor for Intravenous and Oral Therapy: Overview of Biochemical and Microbiological Characteristics // Frontiers in Microbiology. 2021. (12). С. 697180.
- Palacios A. R. [и др.]. Metallo- β -Lactamase Inhibitors Inspired on Snapshots from the Catalytic Mechanism // Biomolecules. 2020. № 6 (10). С. 854.
- Peñuelas M. [и др.]. In vitro activity of imipenem/relebactam against Gram-negative clinical isolates in two Spanish tertiary hospitals // Revista Española de Quimioterapia. 2021. № 6 (34). С. 668–671.
- PubChem Vaborbactam [Электронный ресурс]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56649692> (дата обращения: 09.07.2025).
- Rubino C. M. [и др.]. Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Vaborbactam and Meropenem Alone and in Combination following Single and Multiple Doses in Healthy Adult Subjects // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018. № 4 (62). С. e02228–17.
- Spernovasilis N. [и др.]. Sulbactam for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a literature review // JAC-Antimicrobial Resistance. 2025. № 2 (7). С. d1af055.
- Sychantha D. [и др.]. Aspergillomarasmine A inhibits metallo- β -lactamases by selectively sequestering Zn²⁺ // The Journal of Biological Chemistry. 2021. № 2 (297). С. 100918.
- Tellapragada C. [и др.]. Decreased susceptibility to cefepime/zidebactam among carbapenemase-producing *Escherichia coli* from Stockholm, Sweden with alterations in PBP2 // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2025. № 4 (80). С. 1137–1140.
- Toni Campanella P., Gallagher J. Imipenem-Cilastatin-Relebactam: Imipenem Is Rele Back Again 2020. (5).
- Tooke C. L. [и др.]. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century // Journal of Molecular Biology. 2019. № 18 (431). С. 3472–3500.
- Vázquez-López R. [и др.]. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians // Antibiotics. 2020. № 4 (9). С. 205.
- Weber D. J., Tolkoff-Rubin N. E., Rubin R. H. Amoxicillin and Potassium Clavulanate: An Antibiotic Combination Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Antimicrobial Spectrum, Clinical Efficacy and Adverse Effects // Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 1984. № 3 (4). С. 122–133.

34. Zhang J. [и др.]. Synthesis and biological evaluation of Aspergillomarasmine A derivatives as novel NDM-1 inhibitor to overcome antibiotics resistance // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2017. № 19 (25). С. 5133–5141.
35. Amoxicillin-Clavulanate Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.
36. Sulbactam and Durlobactam Monograph for Professionals // Drugs. com [Электронный ресурс]. URL: <https://www.drugs.com/monograph/sulbactam-and-durlobactam.html> (дата обращения: 09.07.2025).
37. Zosyn, (piperacillin-tazobactam) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Электронный ресурс]. URL: <https://reference.medscape.com/drug/zosyn-piperacillin-tazobactam-342485#0> (дата обращения: 09.07.2025).
38. Enmetazobactam [Электронный ресурс]. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18716> (дата обращения: 09.07.2025).
39. Relebactam - an overview | ScienceDirect Topics [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/relebactam> (дата обращения: 09.07.2025).
40. WCK 5107 (Zidebactam) and WCK 5153 Are Novel Inhibitors of PBP2 Showing Potent “β-Lactam Enhancer” Activity against *Pseudomonas aeruginosa*, Including Multidrug-Resistant Metallo-β-Lactamase-Producing High-Risk Clones | Antimicrobial Agents and Chemotherapy [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aac.02529-16> (дата обращения: 09.07.2025).
41. Vaborbactam: Spectrum of Beta-Lactamase Inhibition and Impact of Resistance Mechanisms on Activity in Enterobacteriaceae | Antimicrobial Agents and Chemotherapy [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.01443-17> (дата обращения: 09.07.2025).
42. Avibactam - an overview | ScienceDirect Topics [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/avibactam> (дата обращения: 09.07.2025).
43. Discovery of Cyclic Boronic Acid QPX7728, an Ultra-broad-spectrum Inhibitor of Serine and Metallo β-lactamases | Request PDF // ResearchGate.
44. Vaborbactam - an overview | ScienceDirect Topics [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/vaborbactam> (дата обращения: 09.07.2025).
45. Structural and Kinetic Studies of the Potent Inhibition of Metallo-β-lactamases by 6-Phosphonomethylpyridine-2-carboxylates | Biochemistry [Электронный ресурс]. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.biochem.7b01299> (дата обращения: 09.07.2025).
46. Barry G. Hall, Miriam Barlow, Revised Ambler classification of β-lactamases, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 55, Issue 6, June 2005, Pages 1050–1051, <https://doi.org/10.1093/jac/dki130>
47. Oliver A Cornely, José M Cisneros, Julian Torre-Cisneros, María Jesús Rodríguez-Hernández, Luis Tallón-Aguilar, Esther Calbo, Juan P Horcajada, Christian Queckenberg, Ulrike Zettelmeyer, Dorothee Arenz, Clara M Rosso-Fernández, Silvia Jiménez-Jorge, Guy Turner, Susan Raber, Seamus O'Brien, Alison Luckey, COMBACTE-CARE consortium/REJUVENATE Study Group, Pharmacokinetics and safety of aztreonam/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the REJUVENATE study, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 75, Issue 3, March 2020, Pages 618–627, <https://doi.org/10.1093/jac/dkz497>
48. Vademec [Электронный ресурс] URL:<https://vademec.ru/news/2025/08/28/pfizer-zaregistirovala-v-rf-antibiotik-dlya-lecheniya-infektsiy-s-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-usto/>
49. Ayipo, Y. O., Chong, C. F., & Mordi, M. N. (2023). Small-molecule inhibitors of bacterial-producing metallo-β-lactamases: insights into their resistance mechanisms and biochemical analyses of their activities. *RSC medicinal chemistry*, 14(6), 1012–1048. <https://doi.org/10.1039/d3md00036b>
50. Goh, E. B., Yim, G., Tsui, W., McClure, J., Surette, M. G., & Davies, J. (2002). Transcriptional modulation of bacterial gene expression by subinhibitory concentrations of antibiotics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(26), 17025–17030. <https://doi.org/10.1073/pnas.252607699>
51. Jacobs, M. R., Good, C. E., Abdelhamed, A. M., Mack, A. R., Bethel, C. R., Marshall, S. H., Hujer, A. M., Hujer, K. M., Patel, R., van Duin, D., Fowler, V. G., Rhoads, D. D., Six, D. A., Moeck, G., Uehara, T., Papp-Wallace, K. M., & Bonomo, R. A. (2024). ARGONAUT-IV: susceptibility of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* to the oral bicyclic boronate β-lactamase inhibitor ledaborbactam combined with ceftibuten. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 68(12), e0112724. <https://doi.org/10.1128/aac.01127-24>
52. Katsarou, A., Stathopoulos, P., Tzvetanova, I. D., Asimotou, C. M., & Falagas, M. E. (2025). β-Lactam/β-Lactamase Inhibitor Combination Antibiotics Under Development. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 14(2), 168. <https://doi.org/10.3390/pathogens14020168>
53. Davies, D. T., Leiris, S., Zalacain, M., Sprynski, N., Castandet, J., Bousquet, J., Lozano, C., Llanos, A., Alibaud, L., Vasa, S., Pattipati, R., Valige, R., Kummari, B., Pothukanuri, S., De Piano, C., Morrissey, I., Holden, K., Warn, P., Marcoccia, F., Benvenuti, M., ... Everett, M. (2020). Discovery of ANT3310, a Novel Broad-Spectrum Serine β-Lactamase Inhibitor of the Diazabicyclooctane Class, Which Strongly Potentiates Meropenem Activity against Carbapenem-Resistant Enterobacterales and Acinetobacter baumannii. *Journal of medicinal chemistry*, 63(24), 15802–15820. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01535>
54. Takemoto, K., Nakayama, R., Fujimoto, K., Suzuki, Y., Takarabe, Y., Honsho, M., Kitahara, S., Noguchi, Y., Matsui, H., Hirose, T., Asami, Y., Hidaka, J., Sunazuka, T., & Hanaki, H. (2024). In vitro and in vivo activities of KSP-1007, a broad-spectrum inhibitor of serine- and metallo-β-lactamases, in combination with meropenem against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 68(6), e0160223. <https://doi.org/10.1128/aac.01602-23>.
55. Singh S, Gumbo T, Alfenaar JW, Boorgula GD, Shankar P, Thomas TA, Dheda K, Malinga L, Raj P, Aryal S, Srivastava S. Meropenem-vaborbactam restoration of first-line drug efficacy and comparison of meropenem-vaborbactam-moxifloxacin versus BPAL MDR-TB regimen. *Int J Antimicrob Agents*. 2023 Dec;62(6):106968. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106968. Epub 2023 Sep 17. PMID: 37726063; PMCID: PMC10850916.