

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- Носова А.О., Богословская Е.В., Шипулин Г.А.
4 Современные подходы и перспективы развития лабораторной диагностики кори
- Каюмов К.А., Лямин А.В., Жестков А.В., Бажутова И.В.
13 *Fusobacterium nucleatum*: от классического пародонтопатогена до полноценного участника канцерогенеза

Антимикробные препараты

- Попов Д.А., Зубарева Н.А., Паршаков А.А.
19 Азтреонам: клинико-фармакологическая характеристика на современном этапе
- Мишинова С.А., Сыраева Г.И., Колбин А.С., Полушин Ю.С., Вербицкая Е.В.
26 Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир
- Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С., Скрябин В.Ю., Сычев Д.А.
34 Нежелательные реакции, возникающие на фоне терапии макролидами: анализ спонтанных сообщений по данным подсистемы «Фармаконадзор»
- Стецюк О.У., Коваленко Т.Н., Андреева И.В., Белькова Ю.А.
41 Неизвестное об известном: комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом
- Мустафин Р.Н.
56 Перспективы применения статинов в противовирусной терапии

Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Старостенков А.А.
68 AMRexpert – онлайн-платформа для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Опыт работы

- Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н.
77 Антистафилококковая активность и цитосовместимость лизостафина
- Куркова А.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Портнягина У.С., Палютин Ш.Х., Решетько О.В., Журавлева М.В., Карпова О.Ю., Мягкова О.Г., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р.
84 Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19
- Сафонова К.А., Дехнич Н.Н., Елистратов Н.Д., Ржевцева Е.Д., Филина П.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Пунин А.А.
93 Факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов: результаты ретроспективного исследования
- Жилинский М.Ю., Мухина Н.В., Комарова И.С., Рачина С.А., Черкасова Н.А., Борисов А.Б., Федина Л.В., Насрулова С.М.
100 Клинический случай инфекционного эндокардита, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, у пациента с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST
- Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г., Романовская Е.В., Зятьков И.Н., Минькович О.П., Ештокин Д.И.
106 Аспергиллома легкого после перенесенного COVID-19: клинический случай и обзор литературы

Неизвестное об известном: комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом

Стецюк О.У.¹, Коваленко Т.Н.², Андреева И.В.¹, Белькова Ю.А.¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

² ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Ольга Ульяновна Стецюк
Эл. почта: olga.stetsiouk@antibiotic.ru

Ключевые слова: цефалоспорины, антибиотикорезистентность, инфекции в стационаре, бета-лактамазы, ингибиторы бета-лактамаз, сульбактам, цефотаксим/сульбактам, цефепим/сульбактам.

Конфликт интересов: статья подготовлена при финансовой поддержке компании «АлФарма». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «АлФарма».

Несмотря на наличие в арсенале врачей более 100 различных антибактериальных препаратов, бета-лактамы антибиотики, в целом, и цефалоспорины III поколения, в частности, остаются основными препаратами для лечения большинства инфекций в стационаре. В то же время широкое и во многих случаях неоправданное применение цефалоспоринов III поколения в российских стационарах не могло не привести к появлению и распространению резистентности к ним. В данном обзоре рассмотрены проблемы антибиотикорезистентности к цефалоспорином за счет продукции бета-лактамаз, роль ингибиторов бета-лактамаз в преодолении данного вида резистентности, варианты комбинаций цефалоспоринов с ингибиторами бета-лактамаз, *in vitro* активность цефотаксима/сульбактама и цефепима/сульбактама, результаты проведенных клинических исследований и место указанных комбинаций в лечении инфекций в стационаре.

Review

The known-unknown: third- and fourth-generation cephalosporins combined with sulbactam

Stetsiouk O.U.¹, Kovalenko T.N.², Andreeva I.V.¹, Belkova Yu.A.¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Olga U. Stetsiouk
E-mail: olga.stetsiouk@antibiotic.ru

Key words: cephalosporins, antibiotic resistance, infections in hospitalized patients, beta-lactamases, beta-lactamase inhibitors, sulbactam, cefotaxime/sulbactam, cefepime/sulbactam.

Conflicts of interest: this article is supported by AlPharma. The opinion expressed in the article is that of the authors and may not reflect the opinions of AlPharma.

Despite the presence of more than 100 different antibacterials in the therapeutic arsenal, beta-lactam antibiotics, in general, and the third-generation cephalosporins, in particular, remain the main option for the treatment of the most of infections in inpatients. At the same time, the widespread and oftentimes inappropriate use of the third-generation cephalosporins in Russian hospitals lead to the emergence and spread of antimicrobial resistance. The review covers the problems of antibiotic resistance to cephalosporins due to the production of beta-lactamases, the role of beta-lactamase inhibitors in overcoming this type of resistance, options for combinations of cephalosporins with beta-lactamase inhibitors, *in vitro* activity of cefotaxime/sulbactam and cefepime/sulbactam, the results of clinical studies, and the role of the above combinations in the treatment of infections in the hospital.

Введение

Несмотря на наличие в арсенале врачей более 100 различных антибактериальных препаратов, бета-лактамы антибиотики, в целом, и цефалоспорины III поколения, в частности, остаются основными препаратами для лечения большинства инфекций в стационаре [1].

Бета-лактамы антибиотики – наиболее обширный класс антимикробных препаратов (АМП) и основа терапии внебольничных и нозокомиальных инфекций в современной клинической практике. Преимуществом данного класса антибиотиков является разнообразный

спектр активности его различных представителей, позволяющий выбрать наиболее оптимальный препарат для определенной клинической ситуации, бактерицидное действие, хорошо изученные фармакокинетические параметры, низкая частота нежелательных лекарственных реакций и благоприятный профиль безопасности [2]. В то же время широкое применение бета-лактамов вскрыло основную проблему данного класса АМП – формирование устойчивости к ним микроорганизмов, прежде всего за счет продукции различных типов бета-лактамаз, способных инактивировать эти антибиотики [3, 4]. Синтез молекул пенициллинов с расширенным спектром активности, разработка новых поколений цефалоспоринов и даже карбапенемов не позволяет решить проблему резистентности, так как у бактерий постоянно выявляются все новые виды бета-лактамаз (в настоящее время известно почти 2800 уникальных ферментов), которые способны инактивировать все известные на сегодняшний день бета-лактамы [3].

Исторически успешной и очень перспективной в настоящее время стратегией преодоления резистентности микроорганизмов, связанной с продукцией бета-лактамаз, является использование комбинаций бета-лактамовых антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз (ИБЛ) [5–9]. Первые «классические» ИБЛ (клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам) известны с 70-х гг. прошлого века [5, 6], а в последнее десятилетие были разработаны новые ингибиторы (авибактам, релебактам, зидебактам, накубактам, таниборбактам, дурлобактам и др.), эффективность которых изучается в комбинации с различными бета-лактамовыми препаратами (цефалоспорины, азтреонамом, карбапенемами и сульбактамом) на разных фазах клинических исследований [7–9]. Широкий спектр активности современных комбинаций «бета-лактамы + ИБЛ» обусловлен способностью ингибиторов инактивировать широкий спектр бета-лактамаз, вырабатываемых грамположительными, грамотрицательными, анаэробными и даже кислотоустойчивыми бактериями.

В данном обзоре мы рассмотрим комбинации хорошо известных врачам цефалоспоринов III–IV поколения (цефотаксима, цефтриаксона, цефоперазона и цефепима) с сульбактамом с целью определить их оптимальное место в современной клинической практике в РФ, преимущества и возможные ограничения данных препаратов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций различной локализации.

Проблема резистентности к цефалоспоринам у грамотрицательных возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций в РФ

Первые эпидемиологические исследования антибиотикорезистентности грамотрицательных нозокомиальных возбудителей инфекций у пациентов в ОРИТ российских стационаров, проведенные еще в 90-х гг. прошлого века [4, 10, 11], показали, что резистентность к цефалоспорином III–IV поколения (цефотаксиму,

цефтриаксону, цефтазидиму и цефепиму) среди штаммов *Klebsiella pneumoniae* на тот момент времени уже превышала 30%. В последующих исследованиях (РЕЗОРТ 2002–04 гг., РеВАНШ 2006–07 гг. и МАРАФОН, с 2011 г.) было продемонстрировано быстрое увеличение распространенности (до 90–100%) штаммов энтеробактерий, резистентных к цефалоспорином III–IV поколения за счет продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), появление и распространение БЛРС-продуцентов среди изолятов *Escherichia coli*, *Proteus* spp. и других Enterobacterales, а также появление карбапенеморезистентных изолятов *K. pneumoniae*, увеличение доли экстремально-резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. в российских стационарах [12–14].

Кроме того, в первое десятилетие XXI века стали появляться сообщения о том, что проблема резистентности к цефалоспорином III–IV поколения в РФ уже не ограничивается только стационарами; устойчивые к ним штаммы энтеробактерий начали выявлять и при внебольничных интраабдоминальных инфекциях (ИАИ) [15] и внебольничных инфекциях мочевых путей (ИМП) [16].

По оценкам экспертов в Европейском регионе Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), основными патогенами, приводящими к максимальному числу смертей, связанных с антибиотикорезистентностью, являются *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, которые были ответственны приблизительно за 457 тыс. летальных исходов в 2019 г. [17].

Основной причиной стремительного распространения резистентности к цефалоспорином III–IV поколений в РФ принято считать несоблюдение санитарно-эпидемиологического режима в стационарах, а также нерациональное применение цефалоспоринов, в том числе в амбулаторной практике. Согласно данным исследований, применение цефалоспоринов сопровождается существенным параллельным ущербом, являясь фактором риска колонизации и инфекции полирезистентными грамотрицательными бактериями, стафилококками, энтерококками и др., в то время как комбинации бета-лактамов с ИБЛ считаются в этом смысле относительно безопасными [13, 18, 19]. На основании этих данных ВОЗ предложила программу применения антибиотиков AWaRe (Access, Watch, Reserve), согласно которой все АМП подразделяются на три группы: 1) Access – препараты широкого доступа, которые должны назначаться в первую очередь для лечения широкого спектра инфекционных нозологий (например, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат); 2) Watch – группа наблюдения – препараты, которые должны использоваться под постоянным контролем, поскольку их широкое применение может привести к росту антибиотикорезистентности (к данной группе относятся все цефалоспорины) и 3) Reserve – препараты резерва для лечения наиболее тяжелых и серьезных инфекций [20].

Таблица 1. Потребление цефалоспоринов III–V поколения и карбапенемов в стационарах РФ в 2019–2022 гг. (DID) [21 с дополнениями]

Классы АБП	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Бета-лактамы, цефалоспорины III–V поколения (J01D)	0,74	0,82	0,88	0,997
Бета-лактамы, карбапенемы (J01H)	0,033	0,064	0,07	0,07

Несмотря на то, что уровень потребления системных АМП в РФ долгое время являлся невысоким и был сопоставим со средним уровнем стран Европейского союза (ЕС), с 2020 г. был отмечен резкий рост потребления антибиотиков как в амбулаторной практике, так и в стационарах, вероятно, обусловленный частым неоправданным назначением их для лечения пациентов с COVID-19 [21].

При анализе данных госпитального потребления АМП в РФ следует отметить, что частота применения цефалоспоринов III–V поколения в 2022 г. практически достигла 1 DID (DDD на 1000 населения в день), причем основная доля назначений (0,85 DID) приходилась на цефтриаксон. В то же время потребление ингибиторозащищенных цефалоспоринов в стационарах РФ в 2022 г. составило всего 0,05 DID, из них на долю цефоперазона/сульбактама приходилась почти половина (0,023 DID).

После практически двукратного повышения потребления карбапенемов в госпитальном секторе в

2020 г. отмечено его сохранение на стабильном уровне (0,07 DID в 2021–22 гг.), что косвенно может свидетельствовать об увеличении потребности врачей в назначении данного класса АМП в связи с широким распространением БЛРС-продуцирующих возбудителей.

Особенности ингибиторов бета-лактамаз и комбинированных препаратов с сульбактамом

Как уже было отмечено ранее, продукция бактериями бета-лактамаз является основным механизмом резистентности к бета-лактамам препаратам. Первая клинически значимая бета-лактамаза (пенициллиназа *S. aureus*) была описана в Великобритании еще в 1942 г., однако в природе подобные ферменты существовали за миллионы лет до открытия антибиотиков [3], защищая своих продуцентов от воздействия природных бета-лактамов конкурирующих микроорганизмов. Таким образом, этот механизм устойчивости и ее передачи является наиболее частым, многообразным и успешно сформированным за миллионы лет эволюции, что позволяет патогенным бактериям эффективно противостоять любым новым бета-лактамам антибиотикам, внедряемым в клиническую практику.

Все бета-лактамазы подразделяются на сериновые (классы А, С и D) и металло-бета-лактамазы (МБЛ, класс В), различающиеся по своему субстратному профилю, локализации кодирующих их генов (хромосомные и плазмидные) и чувствительности к действию ингибиторов (Рисунок 1) [3].

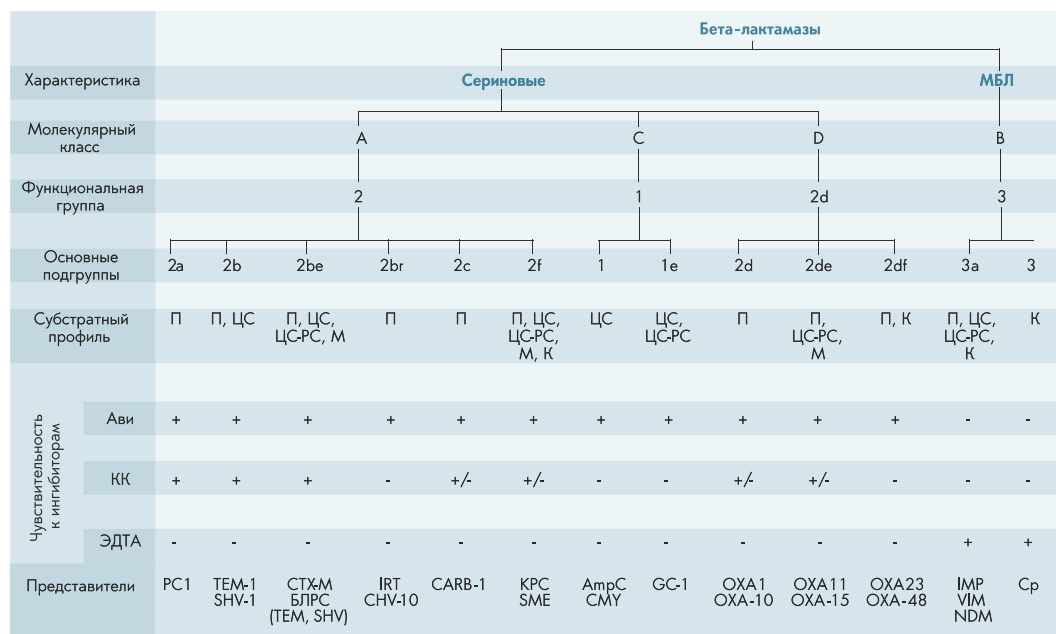


Рисунок 1. Классификация бета-лактамаз [3]

П – пенициллины; ЦС – цефалоспорины; ЦС-РС – цефалоспорины с расширенным спектром; М – монобактамы; К – карбапенемы; Ави – авибактам; КК – клавулановая кислота; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра.

В 70-х гг. прошлого века в ответ на распространение пенициллиназ у стафилококков, гонококков и гемофильной палочки был проведен активный поиск природных ИБЛ, что привело к открытию у *Streptomyces clavulgerus* клавулановой кислоты, которая оказалась активной не только против этих ферментов, но и против целого ряда цефалоспоринов грамотрицательных бактерий, в том числе и некоторых БЛРС. В 1984 г. комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой была одобрена для применения в клинической практике, и до настоящего времени этот препарат является одним из наиболее востребованных в мире.

Практически одновременно с клавулановой кислотой был синтезирован второй ИБЛ – сульбактам, а затем тазобактам, являющиеся сульфонами пенициллановой кислоты, сходными по химической структуре с пенициллином. Оба этих ингибитора широко применяются в современной клинической практике в составе различных комбинаций с пенициллинами и цефалоспоринами.

В последние годы в мире также активно разрабатываются новые ИБЛ, отличные от «классических» по своей химической структуре, в частности, в клинической практике появилась комбинация цефтазидима с авибактамом, который способен ингибировать все сериновые бета-лактамазы. Характеристики цефтазидима-авибактама и области его клинического применения были представлены в отдельных публикациях [22, 23], поэтому в этой статье мы не будем останавливаться на обсуждении данного препарата.

Сульбактам и тазобактам обладают сходным с клавулановой кислотой спектром ингибирующей активности, однако они не индуцируют выработку хромосомных бета-лактамаз класса C (AmpC). Кроме того, сульбактам обладает значимой собственной антимикробной активностью в отношении штаммов *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia* и анаэробов [3].

В нашей стране наибольшее распространение получили комбинации пенициллинов (ампициллина и амоксициллина) и цефалоспоринов (цефоперазона, цефотаксима, цефтриаксона и цефепима) с сульбактамом. Ампициллин/сульбактам и амоксициллин/сульбактам в стационаре могут применяться только для лечения нетяжелых внебольничных инфекций, так как обладают недостаточной активностью против грамотрицательных бактерий.

Среди ингибиторозащищенных цефалоспоринов в нашей стране наибольшее распространение исторически получил цефоперазон/сульбактам, однако цефоперазон не может рассматриваться в качестве оптимального цефалоспорина в подобной комбинации. Цефоперазон малоактивен против стрептококков и стафилококков и уступает по активности против энтеробактерий другим цефалоспоринам III–IV поколения. Антисинегнойная активность, на первый взгляд, является преимуществом препарата, однако по уровню активности он уступает цефтазидиму и цефепиму, а добавление сульбактама, к сожалению, не оказывает влияния на чувствительность синегнойной палочки к данной комбинации.

В РФ также зарегистрированы комбинации цефотаксима и цефтриаксона с сульбактамом. Комбинация цефтриаксон/сульбактам в соотношении 2:1 (1 флакон препарата содержит 1 г цефтриаксона и 0,5 г сульбактама) вызывает определенные вопросы, так как фармакокинетические параметры препаратов значительно отличаются. Так, максимальная концентрация цефтриаксона в сыворотке крови после внутримышечного введения достигается через 2–3 ч., а сульбактама – через 1 ч.; период полувыведения составляет 8 и 1 ч. соответственно [24]. Комбинацию следует назначать взрослым пациентам по 1–2 г (по цефтриаксону) 1–2 раза в сутки в зависимости от тяжести инфекции. В этом случае максимальная доза сульбактама будет составлять всего 2 г/сутки (по 1 г с интервалом 12 ч.), что явно недостаточно для адекватного ингибирования бета-лактамаз возбудителей на протяжении интервала дозирования.

В связи с этим комбинация «цефотаксим/сульбактам» выглядит гораздо более предпочтительной, так как параметры фармакокинетики цефотаксима и сульбактама в значительной степени совпадают, а режим введения препарата 3–4 раза в сутки позволяет обеспечить поддержание адекватных концентраций обоих препаратов в организме [25].

Цефепим/сульбактам обладает наиболее широким спектром и высокой активностью в отношении стафилококков, стрептококков, энтеробактерий и синегнойной палочки, а также анаэробных бактерий и некоторых штаммов *Acinetobacter* spp.

Кроме того, с 2022 г. в РФ зарегистрирован сульбактам двух отечественных производителей в виде отдельного препарата в дозе 500 и 1000 мг для внутривенного и внутримышечного введения [26, 27]. В инструкции по применению указано, что сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (за исключением нейссерий и ацинетобактеров) [26], и «для полной клинической эффективности (широкий антимикробный спектр) его необходимо применять в комбинации с другими бета-лактамами антибиотиками» [27].

С одной стороны, это дает врачам возможность произвольно комбинировать сульбактам с имеющимися у них в арсенале бета-лактамами, например, ампициллином или парентеральными цефалоспоринами III–IV поколения (цефотаксимом, цефтриаксоном, цефоперазоном или цефепимом) в зависимости от конкретной клинической ситуации. С другой стороны, поскольку перечень рекомендованных препаратов не включает каких-либо других бета-лактамов (например, цефтазидима, азтреонама, карбапенемов) возникает вопрос – зачем создавать произвольные комбинации, если в арсенале врачей есть зарегистрированные фиксированные комбинации, включающие ампициллин и все рекомендованные цефалоспорины, с сульбактамом?

С позиций клинической фармакологии и качественного фармацевтического производства готовые фиксированные комбинации цефалоспоринов III–IV поколения

обладают преимуществами перед назначением произвольных комбинаций соответствующих бета-лактамов с сульбактамом. Прежде всего, это наличие точной информации о составе комбинированного препарата, правилах приготовления растворов для внутримышечного и внутривенного введения, стабильности компонентов в растворе, данных об эффективности и безопасности определенных комбинаций в клинической практике при различных инфекциях. Это значительно упрощает назначение препаратов и удешевляет процедуры их введения, а также уменьшает вероятность совершения ошибок медицинским персоналом.

Так, при внутримышечном введении произвольных комбинаций сульбактама с каким-либо бета-лактамом, оба лекарственных препарата должны разводиться отдельно в соответствии с инструкциями и одновременно вводиться двумя различными шприцами в два отдельных места инъекции (каждые 6, 8 или 12 ч., в зависимости от рекомендаций для соответствующего бета-лактама). Таким образом, увеличивается расход шприцов и растворов, повышается нагрузка на медицинский персонал, вероятность ошибок и риски осложнений для пациента.

При внутривенном болюсном введении произвольных комбинаций также недопустимо вводить их в одном шприце, поэтому сульбактам вводится отдельным шприцом непосредственно перед введением соответствующего бета-лактама. И только при проведении внутривенной инфузии разведенный сульбактам добавляется в инфузионный раствор, содержащий разведенный антибиотик, и они вводятся внутривенно совместно путем короткой инфузии в течение 15–30 минут.

Согласно всем российским инструкциям по применению сульбактама и содержащих его комбинаций, максимальная суточная доза препарата не должна превышать 4 г/сутки. Все отклонения от инструкции (превышение максимальной разрешенной дозы, введение путем пролонгированной инфузии и т.п.) должны иметь соответствующее обоснование и одобряться решением врачебной комиссии.

Согласно действующим американским [28] и европейским [29] рекомендациям, в большинстве случаев применение сульбактама при лечении инфекций, вызванных *A. baumannii*, сводится к использованию ампициллина/сульбактама внутривенно в дозах от 3 г каждые 4–6 ч. при нетяжелых инфекциях; в случае среднетяжелых или тяжелых инфекций рекомендуется введение препарата по 9 г каждые 8 ч. путем пролонгированной инфузии на протяжении 4 ч. или постоянной инфузии 27 г ампициллина/сульбактама в течение суток.

При нетяжелых инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными штаммами *A. baumannii*, допустимо использовать монотерапию ампициллином/сульбактамом, тогда как при среднетяжелых и тяжелых инфекциях показаны комбинации его с тигециклином, полимиксином или карбапенемами [28].

В российских методических рекомендациях [30] по лечению инфекции, вызванных карбапенеморезистент-

ными ацинетобактерами, также указано применение ампициллина/сульбактама в дозе 8 г/сут по сульбактаму в 4 внутривенных введения в составе комбинированной терапии. Помимо ампициллина/сульбактама в данных рекомендациях также присутствуют комбинации цефепим/сульбактам (по 2 г по сульбактаму 3–4 раза в сутки) и цефоперазон/сульбактам (по 2 г по сульбактаму 3 раза в сутки). Таким образом, согласно данным рекомендациям максимальная доза сульбактама в составе фиксированной комбинации цефоперазон/сульбактам составляет 6 г/сут и не является оптимальной для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*, так как согласно моделированию на основании данных фармакокинетики (ФК)/фармакодинамики (ФД) для достижения 90%-ной вероятности клинической эффективности сульбактама в отношении штаммов ацинетобактера с МПК сульбактама 2 мг/л необходимо применение данного препарата в дозах не менее 8 г/сут, (по 2 г каждые 6 ч.) [30]. В любом случае такие дозы сульбактама в РФ (как для произвольных, так и для фиксированных комбинаций бета-лактамов с сульбактамом) могут назначаться только по решению врачебной комиссии, но только в случае назначения цефепима/сульбактама это можно обосновать наличием указанной дозы в российских методических рекомендациях [30].

Вероятно, если бы инструкции по применению сульбактама (как монопрепарата) позволяли назначать его в комбинации с другими антибиотиками (в частности, с колистином, тигециклином), а не в обязательной комбинации с определенными бета-лактамами, то это могло бы иметь определенное клиническое значение [32, 33]. Произвольное комбинирование врачами сульбактама с бета-лактамами антибиотиками несет определенные риски и не имеет преимуществ перед назначением зарегистрированных в РФ фиксированных комбинаций «бета-лактамы + сульбактам», которые перечислены в Методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов», 2022 г. [30].

Активность цефотаксима и цефепима и их комбинаций с сульбактамом *in vitro*

При применении сульбактама в комбинации с бета-лактамами отмечается снижение минимальной подавляющей концентрации (МПК) соответствующих АМП в отношении бета-лактамазопродуцирующих микроорганизмов. В исследовании *in vitro* микробиологической активности цефотаксима/сульбактама и цефепима/сульбактама в сравнении с соответствующими незащищенными цефалоспоридами были определены МПК антибиотиков в отношении грамотрицательных возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций, выделенных в различных городах РФ.

Исследование было включено 2000 изолятов, из которых 1404 – представители *Enterobacterales*, 596 – *P. aeruginosa*. Из представителей порядка *Entero-*

bacterales 831 изолят был выделен от пациентов с нозокомиальными инфекциями, 556 – от пациентов с внебольничными инфекциями, для 17 изолятов тип инфекции указан не был; значения для *P. aeruginosa* составили 423, 160 и 13 изолятов соответственно [34]. Учитывая, что среди *Enterobacterales* основную роль в этиологии внебольничных и нозокомиальных инфекций играют *E. coli* и *K. pneumoniae*, рассмотрим данные об активности перечисленных АМП в отношении этих возбудителей.

Добавление сульбактама к цефотаксиму и цефепиму значительно повышало активность цефалоспоринов против *E. coli*. Так, суммарно в отношении всех исследованных изолятов кишечной палочки значения МПК₅₀/МПК₉₀ составили для цефотаксима/сульбактама 0,5/128 мг/л при соответствующих значениях для цефотаксима 16/256 мг/л, а для цефепима/сульбактама 0,125/16 мг/л при соответствующих значениях для цефепима 2/128 мг/л.

Если использовать формальные критерии интерпретации для цефотаксима (≤ 1 мг/л – > 2 мг/л) и для цефепима (≤ 1 мг/л – > 4 мг/л), то к цефотаксиму/сульбактаму были чувствительны 60,2% нозокомиальных изолятов *E. coli* (из них 2,9% при увеличенной экспозиции), а к цефепиму/сульбактаму – 78,5% (из них 10,5% при увеличенной экспозиции), в то время как для цефотаксима и цефепима соответствующие значения составили 36,9% (2,2%) и 59,3% (13,7%). Еще более благоприятная ситуация отмечена для внебольничных штаммов кишечной палочки: к цефотаксиму/сульбактаму были чувствительны 79,2% (из них чувствительны при увеличенной экспозиции – 1,7%) и к цефепиму/сульбактаму – 91,6% (из них чувствительны при увеличенной экспозиции – 4,8%) изолятов; соответствующие значения для цефотаксима и цефепима составили 63,9% (1,3%) и 82,1% (12,1%) (Рисунки 2 и 3).

Более высокая активность комбинированных препаратов, вероятно, обусловлена, по крайней мере,

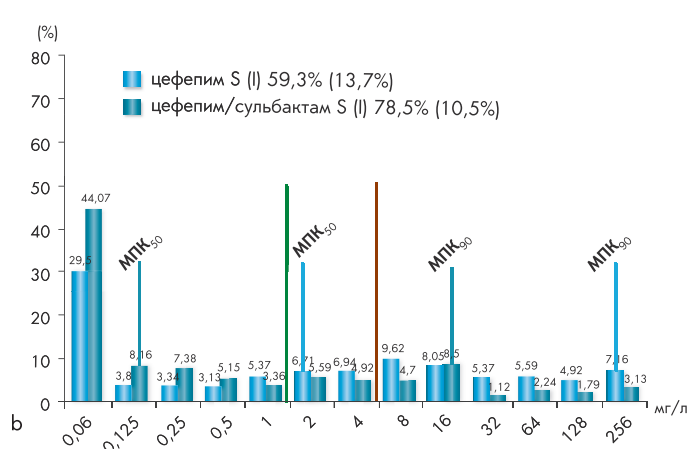
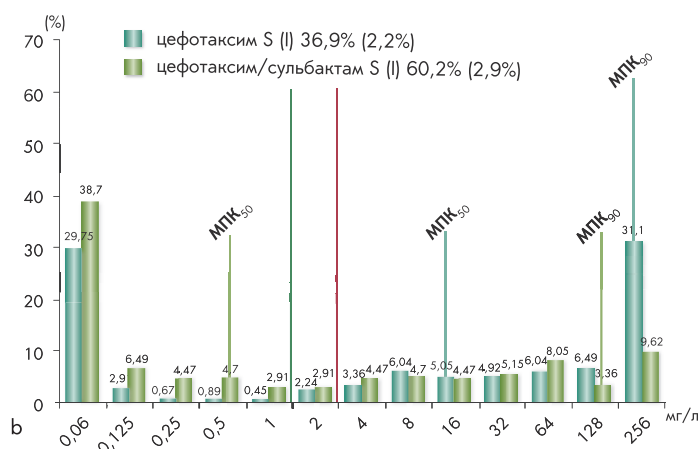
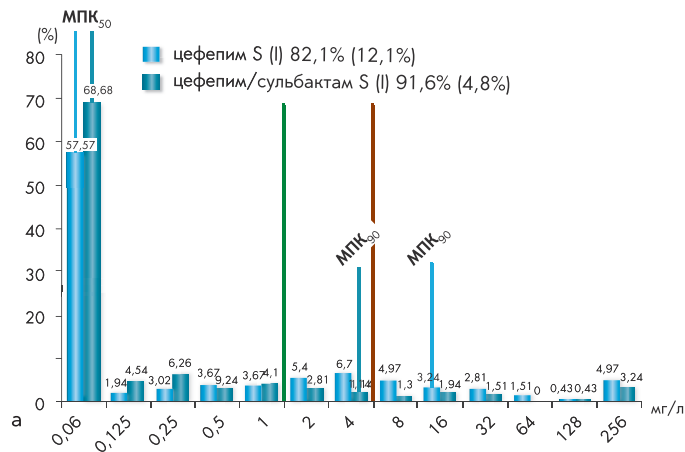
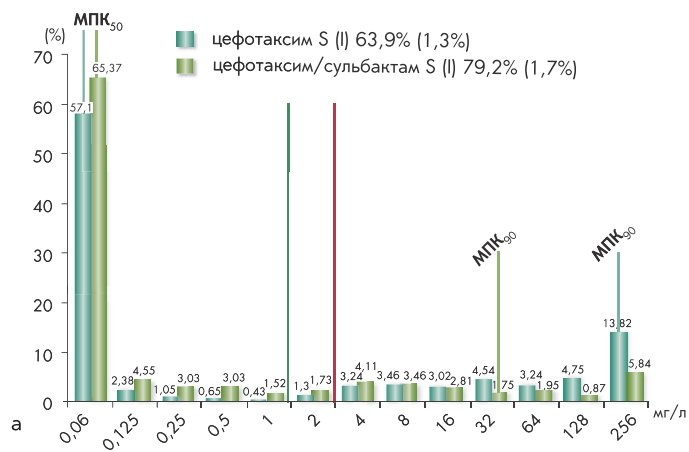
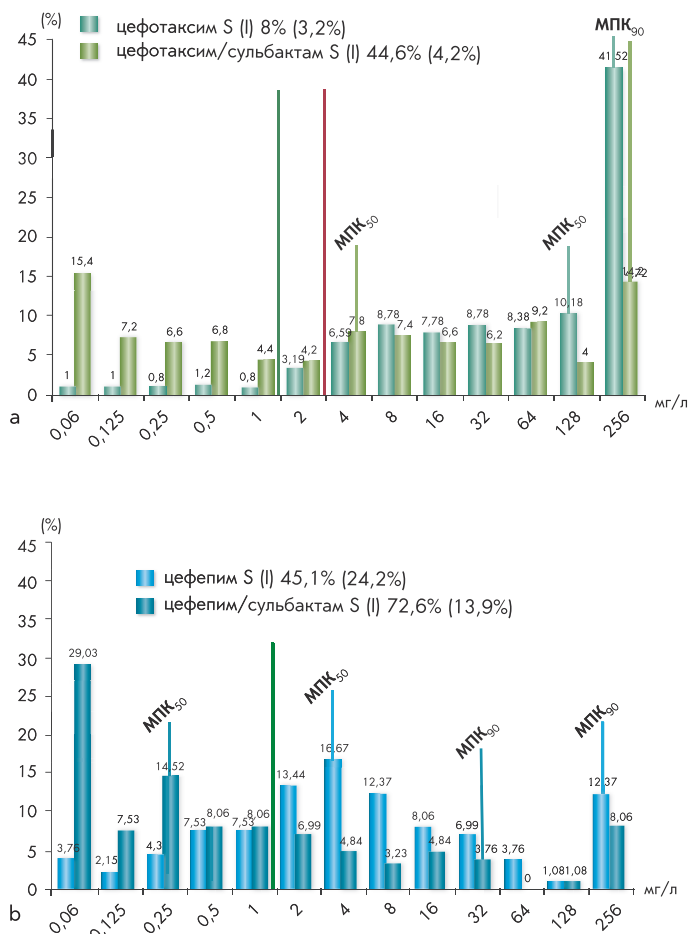


Рисунок 2. Распределение МПК цефотаксима и цефотаксима/сульбактама в отношении (а) внебольничных ($n = 462$) и (б) нозокомиальных ($n = 447$) изолятов *E. coli* (в скобках указан % изолятов, чувствительных при увеличенной экспозиции)

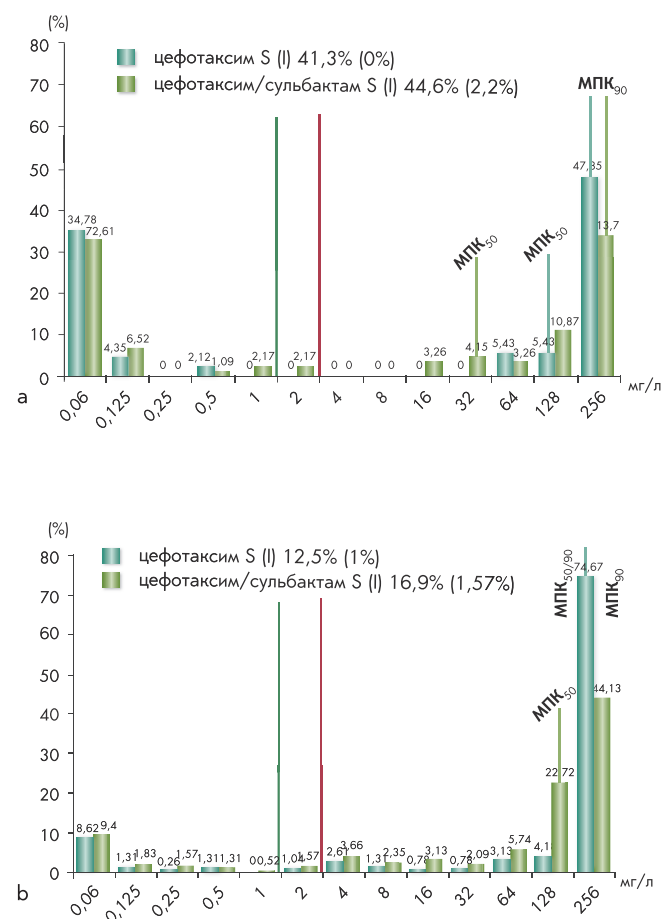
Рисунок 3. Распределение МПК цефепима и цефепима/сульбактама в отношении (а) внебольничных ($n = 463$) и (б) нозокомиальных ($n = 447$) изолятов *E. coli* (в скобках указан % изолятов, чувствительных при увеличенной экспозиции)

частичным ингибированием БЛРС сульбактамом. В отношении БЛРС-отрицательных изолятов *E. coli*, цефотаксим и цефепим не уступали по активности их комбинациям с сульбактамом (все изоляты были чувствительны, значения МПК₅₀/МПК₉₀ были сопоставимы). В то же время, для БЛРС-продуцирующих изолятов при значениях МПК₅₀/МПК₉₀ цефотаксима 128/256 мг/л и чувствительности 8,0% (из них 3,2% при увеличенной экспозиции) добавление сульбактама привело к снижению значений МПК₅₀/МПК₉₀ до 4/256 мг/л и повышению чувствительности до 44,6% (из них 4,2% при увеличенной экспозиции) (Рисунок 4а). Для цефепима сульбактама значения МПК₅₀/МПК₉₀ и процент чувствительность БЛРС-положительных изолятов *E. coli* составили 0,25/32 мг/л и 72,6% (из них 13,9% при увеличенной экспозиции), в то время как значения для цефепима составили 4/256 мг/л и 45,1% (из них 24,2% при увеличенной экспозиции) соответственно [34] (Рисунок 4б).



В отношении *K. pneumoniae* добавление сульбактама к цефотаксиму и цефепиму потенцировало активность соответствующих цефалоспоринов в значительно меньшей степени по сравнению с *E. coli*. Для внебольничных штаммов *K. pneumoniae* значения МПК₅₀/МПК₉₀ составили для цефотаксима/сульбактама – 32/256 мг/л при соответствующих значениях для цефотаксима 128/256 мг/л; для цефепима/сульбактама – 4/256 мг/л при соответствующих значениях для цефепима 16/256 мг/л. При использовании формальных критериев интерпретации для цефотаксима (≤ 1 мг/л – > 2 мг/л) и цефепима (≤ 1 мг/л – > 4 мг/л) среди внебольничных изолятов *K. pneumoniae* чувствительными к цефотаксиму/сульбактаму были 44,6% (из них 2,2% при увеличенной экспозиции), к цефепиму/сульбактаму – 52,2% (7,6%), в то время как к цефотаксиму и цефепиму 41,3% (0%) и 42,4% (3,3%) соответственно (Рисунки 5а и 6а).

В отношении восстановления чувствительности нозокомиальных изолятов *K. pneumoniae* эффект сульбактама



в комбинации с цефотаксимом и цефепимом был менее выраженным: при значениях МПК₅₀/МПК₉₀ цефотаксима 256/256 мг/л и цефепима 64/256 мг/л соответствующие значения цефотаксима/сульбактама и цефепима/сульбактама составили 128/256 мг/л и 32/256 мг/л. По формальным критериям интерпретации чувствительность нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* составила к цефотаксиму/сульбактаму 16,9% (из них 1,57% при увеличенной экспозиции), к цефепиму/сульбактаму 27,7% (из них 7,8% при увеличенной экспозиции), при чувствительности к незащищенным цефотаксиму и цефепиму 12,5% (1,0%) и 19,8% (5,5%) соответственно (Рисунки 5b и 6b).

На основании представленных данных активности АБП *in vitro* можно констатировать, что цефотаксим/сульбактам и, особенно, цефепим/сульбактам превосходят по активности соответствующие незащищенные цефалоспорины и являются интересными вариантами терапии внебольничных инфекций, вызванных *E. coli*. Также цефепим/сульбактам можно рассматривать в ка-

честве карбапенем-сберегающего варианта при терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *E. coli*, включая БЛРС-продуцирующие изоляты, в особенности в условиях известной благоприятной локальной ситуации с чувствительностью. При инфекциях, вызванных *K. pneumoniae*, цефотаксим/сульбактам и цефепим/сульбактам могут использоваться только в случае подтвержденной чувствительности возбудителя.

В отношении *P. aeruginosa* исследовалась активность только цефепима/сульбактама, поскольку цефотаксим (и соответственно его комбинация с сульбактамом) обладает низкой природной активностью против данного микроорганизма. Добавление сульбактама не оказывало значительного эффекта на активность цефепима в отношении *P. aeruginosa*, вероятно вследствие наличия механизмов резистентности, не связанных с продукцией чувствительных к ингибированию сульбактамом бета-лактамаз (Рисунок 7a).

Кроме того, на Карте антибиотикорезистентности России – AMRmap [35] за 2019 г. есть данные по чувст-

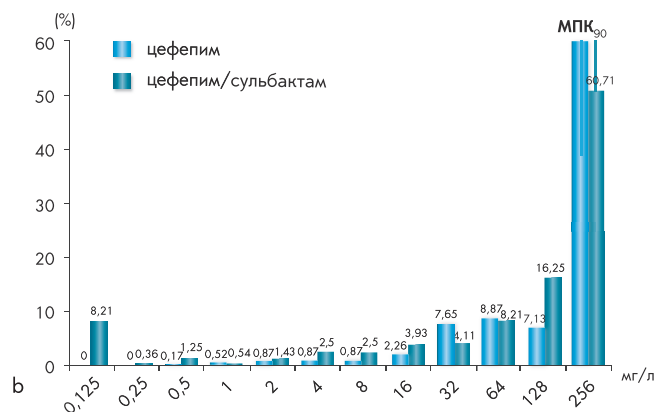
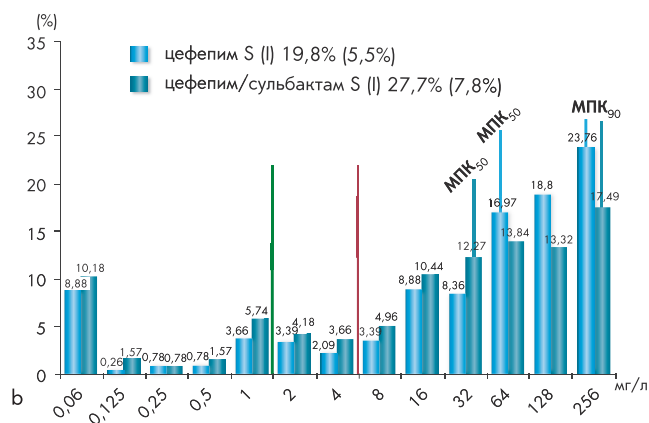
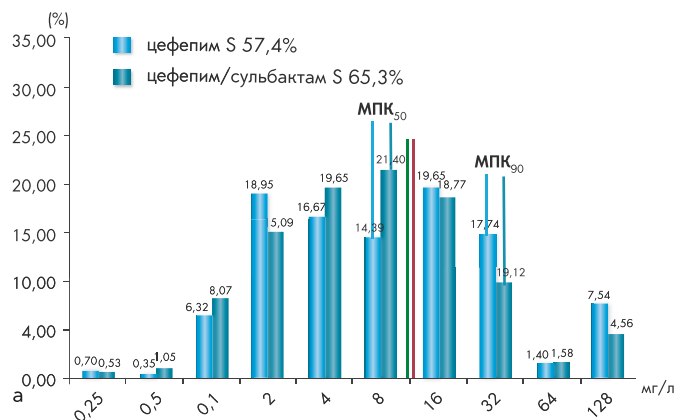
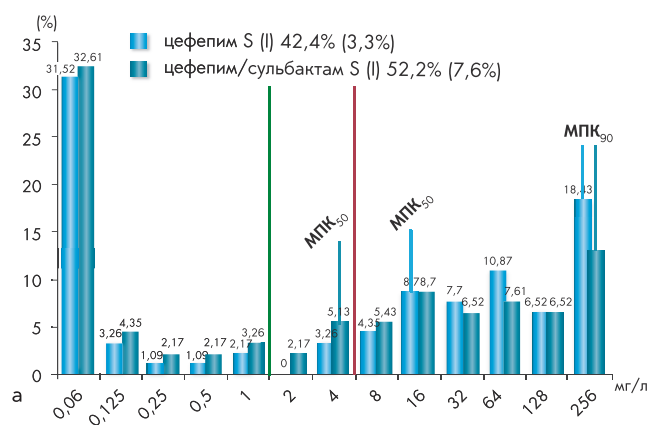


Рисунок 6. Распределение МПК цефепима и цефепима/сульбактама в отношении (а) внебольничных (n = 92) и (б) нозокомиальных (n = 383) изолятов *K. pneumoniae* (в скобках указан % изолятов, чувствительных при увеличенной экспозиции)

Рисунок 7. Распределение МПК цефепима и цефепима/сульбактама в отношении клинических изолятов (а) *P. aeruginosa* (n = 570) и (б) *A. baumannii* (n = 560)

вительности изолятов *A. baumannii* к цефепиму/сульбактаму в сравнении с цефепимом. Сульбактам оказывает определенный эффект при применении в комбинации с цефепимом: доля штаммов *A. baumannii* с МПК цефепима/сульбактама ≤ 8 мг/л составила 16,8% в сравнении с 3,3% для цефепима, однако следует учитывать, что критерии интерпретации чувствительности ацинетобактеров к цефепиму и цефепиму/сульбактаму не разработаны [36] (Рисунок 7b).

Таким образом, в случае инфекций, вызванных *P. aeruginosa* или *A. baumannii*, цефепим/сульбактам может использоваться только в случае подтвержденной чувствительности возбудителя.

Место цефотаксима/сульбактама в клинической практике

Как уже было указано выше, цефотаксим/сульбактам сочетает высокую активность цефотаксима против основных респираторных возбудителей (в частности, в отношении *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) и повышенную активность против бета-лактамазопродуцирующих внебольничных штаммов *Enterobacteriales* (прежде всего, в отношении БЛРС-продуцирующих изолятов *E. coli*). Таким образом, цефотаксим/сульбактам представляет собой эффективный АБП для лечения внебольничных респираторных инфекций у госпитализированных пациентов с факторами риска выделения резистентных возбудителей, а также у пациентов с внебольничными ИМП и ИАИ.

В частности, цефотаксим/сульбактам может служить альтернативой амоксициллину/клавуланату или ампициллину/сульбактаму, а также незащищенным цефалоспорином III поколения (цефотаксиму или цефтриаксону) при лечении внебольничной пневмонии (ВП) среднетяжелого течения у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавших за последние 3 мес. АБП системного действия ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска выделения резистентных возбудителей, а также с предполагаемой или подтвержденной аспирацией. В клинических рекомендациях по ВП у взрослых пациентов 2021 г. [37] такой вариант предусмотрен не был, однако при очередном пересмотре вероятно следует рассмотреть возможность включения цефотаксима/сульбактама в перечень рекомендованных препаратов с учетом данных клинических исследований, а также включения его в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

В клиническом исследовании (КИ) цефотаксима/сульбактама у пациентов с ВП, требующих госпитализации, проведенном в РФ в 2014–15 гг. была продемонстрирована эффективность (98%) и благоприятный профиль безопасности этого препарата [38]. Терапия цефотаксимом/сульбактамом показана пациентам с факторами риска инфицирования грамотрицательными возбудителями, например, у пожилых больных, на фоне хронических бронхолегочных заболеваний, алкоголизма, по-

ражений центральной нервной системы, недостаточной гигиены ротовой полости, риска аспирации и пр.

Эффективность и безопасность цефотаксима/сульбактама также была подтверждена у детей в возрасте от 3 мес. до 12 лет с инфекциями нижних отделов дыхательных путей, потребовавших лечения в стационаре. Клиническая эффективность цефотаксима/сульбактама составила 93,6% [39]. В то же время в педиатрической практике относительно реже встречаются ситуации, когда терапия ингибиторозащищенными цефалоспоридами может иметь преимущества перед применением незащищенных цефалоспоринов (в первую очередь это касается детей с сопутствующими хроническими бронхолегочными заболеваниями, повышающими вероятность колонизации и инфекции дыхательных путей грамотрицательными микроорганизмами). Цефотаксим/сульбактам может применяться у детей с периода новорожденности для лечения инфекций различной локализации, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами [42].

При терапии ИМП у взрослых пациентов цефотаксим/сульбактам также продемонстрировал хорошую эффективность и безопасность в КИ. Микробиологическая эффективность терапии препаратом составила $86,5\% \pm 6,5\%$, а клиническая эффективность – $79,03\% \pm 2,82\%$ после 5 дней и $98,57\% \pm 0,03\%$ после 10 дней лечения [40]. У госпитализированных пациентов с осложненными ИМП, которые получали цефотаксим/сульбактам, частота клинического и микробиологического излечения составила на момент окончания лечения 92,0% и 84,0% соответственно, и 88,0% и 76,0% соответственно, на визите последующего наблюдения через 6–8 недель после завершения терапии.

Помимо лечения ИМП цефотаксим/сульбактам может применяться для профилактики инфекционных осложнений у пациентов перед проведением перкутанной нефролитотрипсии. Однократное введение препарата в дозе 1,0 г + 0,5 г внутримышечно за 2 ч. перед проведением процедуры нефролитотрипсии не уступало по эффективности 3–5 дневному курсу профилактики ципрофлоксацином или такому же по длительности курсу применения поливалентного очищенного пиобактериофага [43].

В инструкции по медицинскому применению цефотаксима/сульбактама [42] также приведены другие возможные показания для назначения данного препарата во взрослой и в педиатрической практике: инфекционные обострения хронического бронхита/ХОБЛ, ИАИ, в том числе в качестве стартовой терапии деструктивного панкреатита, инфекции малого таза, в том числе в случае возникновения послеоперационных/послеродовых осложнений, инфекции центральной нервной системы, в том числе менингит, за исключением листериозного, инфекции ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, костей и суставов и др., а также профилактика инфекций при хирургических вмешательствах, в том числе урологических, гинекологических, операций на желудочно-кишечном тракте. В то же время, чтобы рекомендовать бо-

лее широкое применение цефотаксима/сульбактама в современной клинической практике необходимо проведение соответствующих микробиологических и клинических исследований для определения его эффективности в текущих условиях возрастающей антибиотикорезистентности возбудителей.

Место цефепима/сульбактама в клинической практике

Как было продемонстрировано выше, активность цефепима/сульбактама *in vitro* превосходит таковую цефотаксима/сульбактама. Поэтому применение данного препарата в клинической практике выглядит более перспективным как с точки зрения его активности, так и по спектру чувствительных к нему микроорганизмов.

В качестве показаний для назначения цефепима/сульбактама могут рассматриваться практически все те же, что были перечислены выше для цефотаксима/сульбактама, а также сепсис и фебрильная нейтропения [44], как у взрослых пациентов, так и у детей с 2-х месяцев. В целом, цефепим/сульбактам оправданно назначать при более тяжелом течении внебольничных инфекций, а также в некоторых случаях нозокомиальных инфекций, вызванных чувствительными к препарату возбудителями.

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании по изучению эффективности и безопасности цефепима/сульбактама и цефепима для лечения острого пиелонефрита у пациентов, требующих госпитализации, в 6 клиниках РФ была продемонстрирована высокая эффективность как комбинации цефепима с сульбактамом, так и терапии цефепимом – клиническая эффективность составила 97,9% и 95,8% соответственно ($p > 0,05$). Безопасность и переносимость указанных препаратов также была эквивалентной [44].

В другом исследовании – МАКСИ-2019 – эффективность применения цефепима/сульбактама изучалась у пациентов с ИАИ или нозокомиальной пневмонией (НП), включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ (НПивл) [46]. Целью данного открытого многоцентрового (14 центров в различных городах РФ) наблюдательного исследования было изучение эффективности цефепима/сульбактама в реальной клинической практике. В исследование было включено 140 пациентов (средний возраст 60,8 лет), получивших хотя бы одну дозу цефепима/сульбактама, из них 37 пациентов были с ИАИ, 72 – с НП и 31 – с НПивл. Большинство пациентов находились в ОРИТ (82,1%), и состояние их было тяжелым (среднее значение APACHE II – 15,5 балла, SOFA – 5,4 балла, среднее значение Мангеймского индекса перитонита у пациентов с ИАИ – 24,3 балла). У большинства больных (68,6%) при госпитализации присутствовал один или более факторов риска инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями. Цефепим/сульбактам назначали в дозе 4 г (в 68,3%), 6 г (2,9%) или 8 г (28,8% случаев); в большинстве случаев в виде монотерапии (72,3%). Средняя дли-

тельность курса лечения составила $9,6 \pm 3,5$ дней. Итоговая оценка эффективности лечения была проведена у 132 пациентов: выздоровление или улучшение отмечено у 80,6% больных с ИАИ, эффективность при НП и НПивл была несколько выше – 95,6 и 89,3%. Таким образом, в данном исследовании была продемонстрирована высокая эффективность цефепима/сульбактама в реальной клинической практике при лечении тяжелых пациентов с ИАИ и НП, в том числе ассоциированной с ИВЛ [46].

Еще одно исследование было направлено на изучение сравнительной эффективности, безопасности и риска селекции резистентной микрофлоры при лечении тяжелых инфекций в стационаре цефепимом/сульбактамом в сравнении с карбапенемами в качестве первой линии терапии [47]. В анализ эффективности были включены 45 пациентов, получавших цефепим/сульбактам, 47 пациентов, получавших лечение карбапенемом (меропенемом, эртапенемом, имипенемом или дорипенемом). Большинство включенных пациентов находились в ОРИТ ($> 80\%$) в тяжелом состоянии: у 58,7% был диагностирован сепсис, у 29,3% – септический шок, наиболее частой инфекцией (43,5%) была НП, включая НПивл. Цефепим/сульбактам и карбапенемы в большинстве случаев (90,2%) назначались эмпирически, в 80,4% случаев проводилась монотерапия. Положительный клинический эффект был отмечен у 71,1% и у 61,7% пациентов, получавших цефепим/сульбактам или карбапенем соответственно; эрадикация возбудителя в 87,5% и 73,0% случаев соответственно. Длительность лечения пациентов в ОРИТ после начала антибактериальной терапии была в среднем на 6 дней меньше у пациентов, получавших лечение цефепимом/сульбактамом ($10,7 \pm 1,56$ против $16,3 \pm 2,11$ дн, $p = 0,037$).

Важно, что в данном исследовании помимо подтверждения высокой эффективности цефепима/сульбактама при лечении тяжелых инфекций в стационаре, была отмечена достоверно более низкая частота суперинфекции при его применении по сравнению с карбапенемами (22,2% и 53,3% соответственно, $p = 0,001$). При этом использование карбапенемов сопровождалось значимо более частым выделением карбапенеморезистентных микроорганизмов по сравнению с цефепимом/сульбактамом (74,5% против 20%, $p = 0,0001$). Основными возбудителями суперинфекции были *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*; причем последний выделялся только у пациентов, получавших карбапенемы (у 21 из 35 больных), и ни разу не был зарегистрирован при терапии цефепимом/сульбактамом ($p = 0,0001$).

Таким образом, цефепим/сульбактам не уступает по эффективности карбапенемам в качестве 1-й линии терапии у пациентов с тяжелыми инфекциями в ОРИТ, но при этом использование цефепима/сульбактама сопровождается меньшим риском развития суперинфекции (ОР = 0,402; 95% ДИ 0,220–0,735) и селекции карбапенеморезистентных микроорганизмов (ОР = 0,269; 95% ДИ 0,146–0,493).

Указанное преимущество цефепима/сульбактама было отмечено в Резолюции Совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащищенных бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций [48]. В частности, в Резолюции указано, что комбинации цефалоспоринов с ингибиторами бета-лактамаз по сравнению с незащищенными цефалоспоринами не нарушают экологию стационара, не провоцируют селекцию устойчивых грамотрицательных бактерий, прежде всего продуцентов БЛРС, а по сравнению с карбапенемами не повышают риски инфицирования карбапенеморезистентными бактериями. Новые комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом представляют собой важный вариант для стартовой эмпирической терапии тяжелых инфекций в стационаре, позволяющий сократить использование карбапенемов в подобных ситуациях и уменьшить риск селекции карбапенемазопродуцирующих грамотрицательных бактерий [48].

В Методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (обновление 2022 г.) [30], цефепим/сульбактам рассматривается в качестве базового препарата для монотерапии инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами *E. coli* и *K. pneumoniae*. При тяжелых инфекциях цефепим/сульбактам рекомендуется назначать только при известной чувствительности возбудителя к пиперациллину/тазобактаму или цефтолозану/тазобактаму.

Кроме того, цефепим/сульбактам рекомендован в качестве одного из базовых препаратов для лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными штаммами *Acinetobacter* spp., но только в составе комбинированной терапии (например, с полимиксинами, тигециклином, ко-тримоксазолом или амикацином). При этом доза препарата должна составлять 2 г (по сульбактаму) 3–4 р/сут в/в. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению врачебной комиссии [30].

Литература

1. Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Modern principles of antibacterial therapy of severe and life threatening bacterial infections. *Farmateka*. 2008;4:1217. Russian. (Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные принципы антибактериальной терапии тяжелых и жизнеугрожающих бактериальных инфекций. *Фарматека*. 2008;4:1217.)
2. Bush K., Bradford P.A. β -Lactams and β -Lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(8):a025247. DOI: 10.1101/cshperspect.a025247
3. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10):e01076–e01018. DOI: 10.1128/AAC.01076-18
4. Kozlov R.S., Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Current trends in antibiotic resistance of nosocomial infection pathogens in the Russian ICU: what's coming next? *Intensivnaja terapija*. 2007;4:217–227. Russian. (Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет дальше? *Интенсивная терапия*. 2007;4:217–227.)

Заключение

Комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом – цефотаксим/сульбактам и цефепим/сульбактам – рекомендуется включать в больничный формуляр для осуществления качественной медицинской помощи госпитализированным пациентам [48].

Цефотаксим/сульбактам следует рассматривать в качестве эффективного варианта антибактериальной терапии тяжелых внебольничных инфекций (ИМП, ИАИ, внебольничной пневмонии, инфекций органов малого таза и др.) у пациентов с факторами риска выделения БЛРС-продуцирующих возбудителей, к которым относятся применение АМП (цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны) по любому поводу в течение предшествующих 3 мес.; госпитализация в течение предшествующих 3 мес. или текущая госпитализация; пребывание в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис); гемодиализ и коморбидность (сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек).

Цефепим/сульбактам включен в перечень базовых препаратов для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов [30], для применения при инфекциях, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий (в первую очередь *E. coli*), а также *Acinetobacter* spp. (в составе комбинированной терапии с тигециклином, ко-тримоксазолом, карбапенемами или амикацином).

Таким образом, разработанные в России комбинированные препараты цефалоспоринов с сульбактамом – цефотаксим/сульбактам и цефепим/сульбактам – следует рассматривать в качестве важной опции стартовой эмпирической терапии инфекций в стационаре. Более того, широкое использование комбинаций цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом рассматривается как важная научно-обоснованная стратегия, направленная на сокращение применения карбапенемов и уменьшение риска селекции и распространения резистентных к карбапенемам микроорганизмов.

5. Bush K. Beta-lactamase inhibitors from laboratory to clinic. *Clin Microbiol Rev.* 1988;1(1):109-123. DOI: 10.1128/CMR.1.1.109
6. Lee N., Yuen K.-Y., Kumana C.R. Clinical role of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Drugs.* 2003;63(14):1511-1524. DOI: 10.2165/00003495-200363140-00006
7. Tehrani K.H.M.E., Martin N.I. β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: an update. *Medchemcomm.* 2018;9(9):1439-1456. DOI: 10.1039/c8md00342d
8. Carcione D., Siracusa C., Sulejmani A., Leoni V., Intra J. Old and new beta-lactamase inhibitors: molecular structure, mechanism of action, and clinical use. *Antibiotics.* 2021;10(8):995. DOI: 10.3390/antibiotics10080995
9. Yahav D., Giske C.G., Grāmatniece A., Abodakpi H., Tam V.H., Leibovici L. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev.* 2020;34(1):e00115-e00120. DOI: 10.1128/CMR.00115-20
10. Stratchounski L., Kozlov R., Reshedko G., Stetsiouk O., Chavrikova E. Antimicrobial resistance patterns among aerobic gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units: results of multicentre study in Russia. *Clin Microbiol Infect.* 1998;9(4):497-507. DOI: 10.1111/j.1469-0691.1998.tb00404.x
11. Sidorenko S.V., Stratchounski L.S., Akhmedova L.I., Beloborodov V.B., Bogomolova N.S., Bolshakov L.V., et al. Results of a multicenter study of the comparative activity of cefepime and other antibiotics against pathogens of severe hospital infections (MICROMAX program). *Antibiotiki i himioterapija.* 1999;44(11):7-16. Russian. (Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахмедова Л.И., Белобородов В.Б., Богомолова Н.С., Большаков Л.В. и соавт. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «MICROMAX»). *Антибиотики и химиотерапия.* 1999;44(11):7-16.)
12. Reshedko G.K., Ryabkova E.L., Kretchikova O.I., Sukhorukova M.V., Shevchenko O.V., Edelstein M.V., et al. Antimicrobial resistance patterns of gram-negative nosocomial pathogens in Russian ICUs. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapija.* 2008;10(2):163-179. Russian. (Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В. и соавт. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2008;10(2):163-179.)
13. Kozlov R.S., Golub A.V. Antimicrobial stewardship as a renaissance of the 'golden age' of antibiotics. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapija.* 2011;13(4):332-339. Russian. (Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2011;13(4):332-339.)
14. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shajdullina E.R., Azyzov I.S., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacterales* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016". *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapija.* 2019;21(2):147-159. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азызов И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015-2016. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(2):147-159.) DOI: 10.36488/стас.2019.2.147-159
15. Zouzov S.A., Petrova M.M., Kretchikova O.I. Etiology and antimicrobial resistance of hospital-acquired and community-acquired intra-abdominal infections in ICUs of two teaching hospitals. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapija.* 2009;11(4):348-355. Russian. (Зузов С.А., Петрова М.М., Кречикова О.И. Анализ этиологии нозокомиальных и внебольничных интраабдоминальных инфекций у пациентов ОРИТ многопрофильного стационара. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2009;11(4):348-355.)
16. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Shevelev A.N., Grinyov A.V., et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: «DARMIS» study (2010-2011). *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapija.* 2012;14(4):280-302. Russian. (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В. и соавт. Исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012;14(4):280-302.)
17. European Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health.* 2022;7(11):e897-913. DOI: 10.1016/S2468-2667(22)00225-0
18. Safdar N., Maki D.G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *S. aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *C. difficile* and *Candida*. *Ann Intern Med.* 2002;136:834-844. DOI: 10.7326/0003-4819-136-11-200206040-00013
19. Kachalov V.N., Nguyen H., Balakrishna S., Salazar-Vizcaya L., Sommerstein R., Kuster S.P., et al. Identifying the drivers of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* at a European level. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(1):e1008446. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1008446
20. World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva: World Health Organization; 2022. 697 p. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789240062382. Accessed March 20, 2023.

21. Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Yu.A. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017-2021. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2022;24(3):220-225. Russian. (Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017-2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):220-225.) DOI: 10.36488/стмас.2022.3.220-225
22. Kozlov R.S., Stetsiuk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2018;20(1):24-34. Russian. (Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(1):24-34.) DOI: 10.36488/стмас.2018.1.24-34
23. Stetsiuk O.U., Andreeva I.V., Lekmanov A.U., Haykina E.V. Ceftazidime-avibactam use in children and adolescents. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2021;23(2):173-183. Russian. (Стецюк О.У., Андреева И.В., Лекманов А.У., Хайкина Е.В. Цефтазидим-авибактам в педиатрии – «портрет» пациента: кому и когда? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):173-183.) DOI: 10.36488/стмас.2021.2.173-183
24. Ministry of Health of the Russian Federation. Basic prescribing information of medical product Ceftriaxone/sulbactam. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed March 27, 2023. Russian. (МЗ РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата цефтриаксон/сульбактам. Доступно по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 27 марта 2023 г.)
25. Yakovlev S.V., Suvorova M.P. Cefotaxime/sulbactam: an important addition to the arsenal of inhibitor-protected beta-lactam antibiotics. *Antibiotiki i himioterapija*. 2019;64(3-4):71-80. Russian. (Яковлев С.В., Суворова М.П. Цефотаксим/сульбактам: важное пополнение в арсенале ингибиторозащищённых бета-лактамов антибиотиков. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3-4):71-80.) DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10019
26. Ministry of Health of the Russian Federation. Basic prescribing information of medical product Sulbactam. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed March 27, 2023. Russian. (МЗ РФ Инструкция по медицинскому применению препарата Сульбактам. Доступно по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 27 марта 2023 г.)
27. Ministry of Health of the Russian Federation. Package leaflet. Sulbactam-GFC®. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed March 27, 2023. Russian. (МЗ РФ. Листок-вкладыш – информация для пациентов. Сульбактам-ДжиЭфСи®. Доступно по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 27 марта 2023 г.)
28. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America. IDSA guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections, 2022. Version 2.0. Available at: www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/#toc-9. Accessed March 30, 2023.
29. Paul M., Carrara E., Retamar P., Tängdén T., Bitterman R., Bonomo R.A., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):521-547. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.025
30. Beloborodov V.B., Goloschapov O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2022). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2022;19(2):84-114. Russian. (Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А. и соавт. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2):84-114.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114
31. Yokoyama Y., Matsumoto K., Ikawa K., Watanabe E., Morikawa N., Takeda Y. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of sulbactam in patients with impaired renal function: dosing considerations for *Acinetobacter baumannii* infections. *J Infect Chemother*. 2015;21(4):284-289. DOI: 10.1016/j.jiac.2014.12.005
32. Liu J., Shu Y., Zhu F., Feng B., Zhang Z., Liu L., et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;24:136-147. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.08.021
33. Deng Y., Chen L., Yue M., Huang X., Yang Y., Yu H. Sulbactam combined with tigecycline improves outcomes in patients with severe multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):795. DOI: 10.1186/s12879-022-07778-5

34. The Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). *In vitro* susceptibility of clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriales* spp., isolated from inpatients in different regions of Russian Federation, to the cefepime and cefotaxime combinations with β -lactamases' inhibitor sulbactam. Study report. Smolensk. 2019. Russian. (Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной терапии (МАКМАХ). *In vitro* чувствительность клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa* и представителей порядка *Enterobacteriales*, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах Российской Федерации, к комбинации цефепима и цефотаксима с ингибитором β -лактамаз сульбактамом. Отчет о результатах исследования. Смоленск. 2019 г.)
35. Online platform for analysis of AMR data in Russia AMRmap. Available at: <https://amrmap.net>. Accessed 27 March, 2023.
36. The Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). Clinical recommendations. Susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents, 2021. Available at: www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf. Accessed March 18, 2023. Russian. (Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной терапии (МАКМАХ). Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, 2021. Доступно по адресу: www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf. Ссылка активна на 30 марта 2023 г.)
37. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia in adults, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1. Accessed 25 March, 2023. Russian. (МЗ РФ. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых, 2021. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1. Ссылка активна на 25 марта 2023 г.)
38. Report of clinical trial of medicinal product for human use according to the protocol "Open-label randomized comparative study to assess the efficacy and safety of Klaruktam[®], powder for solution for injections and infusions 1000 mg + 500 mg (LLC "Ruzpharma", Russia) and Claforan[®], powder for solution for injections and infusions 1 g ("Aventis Pharma Ltd.", produced by "Patheon UK Ltd.", GB) in inpatients with community-acquired pneumonia. Moscow, St. Petersburg, Yaroslavl, 2016. Russian. (Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения по протоколу «Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Кларуктам[®], порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг + 500 мг (ООО «Русфарма», Россия) и препарата Клафоран[®], порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г («Авентис Фарма Лимитед», произведено «Патеон ЮК Лимитед», Великобритания) у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией». Москва, Санкт-Петербург, Ярославль, 2016.)
39. Pareek A., Kulkarni M., Daga S., Deshpande A., Chandurkar N. Comparative evaluation of efficacy and safety of cefotaxime-sulbactam with amoxicillin-clavulanic acid in children with lower respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(16):2751-2757. DOI: 10.1517/14656566.9.16.2751
40. Kaur K., Gupta A., Sharma A., Walia G., Singh B., Kaur K. Evaluation of efficacy and tolerability of cefotaxime and sulbactam versus cefepime and tazobactam in patients of urinary tract infection – a prospective comparative study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):HC05-HC8. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9742.5090
41. Makwana S.P., Solanki M.N., Dikshit R.K. Cefoperazone + sulbactam versus cefotaxime + sulbactam combination therapy for the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients: safety and efficacy analysis. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2019;9(2):187-195. DOI: 10.5455/njppp.2019.9.1236526122018
42. Ministry of Health of the Russian Federation. Basic Prescribing Information of medical product Klaruktam[®]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed March 27, 2023. Russian. (МЗ РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кларуктам[®]. Доступно по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 27 марта 2023 г.)
43. Perepanova T.S., Merenov D.S., Kazachenko A.V., Khazan P.L., Malova Yu.A. Prevention of infectious and inflammatory complications after percutaneous nephrolithotomy. *Urologija*. 2020;3:26-33. Russian. (Перепанова Т.С., Меринов Д.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии. *Урология*. 2020;3:26-33.) DOI: 10.18565/urology.2020.3.26-33
44. Ministry of Health of the Russian Federation. Basic Prescribing Information of medical product Maxiktam[®]-Aph. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed March 27, 2023. Russian. (МЗ РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Максиктам-АФ[®]. Доступно по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 27 марта 2023 г.)
45. Zhuravleva M.V., Vasilyuk V.B., Gorelov D.S., Farapova M.V., Shunkov V.B., Kurnakov A.M., et al. Open-label, randomised, controlled study to compare the efficacy and safety of cefepime/sulbactam and cefepime in patients with acute pyelonephritis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;5:41-45. Russian. (Журавлева М.В., Васильюк В.Б., Горелов Д.С., Фарапонова М.В., Шуньков В.Б., Курнаков А.М. и соавт. Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности цефепима/сульбактама и цефепима для лечения острого пиелонефрита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;5:41-45.) DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-41-45
46. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O., Zhuravel S.V., Popugaev K.A., Kulagina L.Yu., et al. An open-label, multicenter, observational study of the effectiveness of the cefepime/sulbactam antibiotic (Maxiktam[®]-AF) in patients with intraabdominal infection, nosocomial pneumonia

- or ventilator-associated pneumonia (Study MAXI-2019). *Antibiotiki i himioterapija*. 2020;65(11-12):49-58. Russian. (Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О., Журавель С.В., Попугаев К.А., Кулагина Л.Ю. и соавт. Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим/сульбактам (Максиктам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019). *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(11-12):49-58.) DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58
47. Suvorova M.P., Bykov A.O., Yakovlev S.V., Protsenko D.N., Sychev I.N., Mirzakhmidova S.S., et al. Effectiveness, safety and risk of selection of carbapenem-resistant bacteria in the treatment of severe in-hospital infections with cefepime/sulbactam in comparison with carbapenems. *Anaesthesiology and reanimatology*. 2020;(3): 59-69. Russian. (Суворова М.П., Быков А.О., Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Сычев И.Н., Мирзахамидова С.С. и соавт. Эффективность, безопасность и риск селекции резистентной микрофлоры при лечении тяжелых инфекций в стационаре препаратом с действующими веществами цефепим + сульбактам по сравнению с препаратами карбапенемов. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(3):59-69.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202003159
48. Alekhin A.V., Arutyunov G.P., Bagnenko S.F., Bayalieva A.Z., Zhuravleva M.V., Kaprin A.D., et al. Council of experts resolution on the use of inhibitor-protected beta-lactams in the treatment of community-acquired and nosocomial infections. 11 February, 2019, Moscow. *Antibiotiki i himioterapija*. 2019;64(1-2):34-36. Russian. (Алехин А.В., Арутюнов Г.П., Багненко С.Ф., Баялиева А.Ж., Журавлева М.В., Каприн А.Д. и соавт. Резолюция Совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащищённых бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций. 11 февраля 2019 г., Москва. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(1-2):34-36.) DOI: 0.24411/0235-2990-2019-10006