

УДК 616.94-085.281

Эффективность цефоперазона/сульбактама при бактериальном сепсисе: результаты многоцентрового проспективного исследования «ИРИС»

Л.С. Страчунский, Д.В. Галкин, Р.С. Козлов, исследовательская группа ИРИС*

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Целью проспективного многоцентрового исследования явилась оценка эффективности монотерапии цефоперазоном/сульбактамом пациентов с бактериальным сепсисом в различных отделениях многопрофильных стационаров России. В 14 центрах в исследование были включены 127 пациентов с сепсисом, среди которых органная дисфункция была выявлена у 53,5%. Всем пациентам назначался цефоперазон/сульбактам по 4–8 г в сутки в течение 7–14 дней. Оценку состояния пациентов проводили на 3–5-й, 7–14-й и 28–30-й дни исследования. Клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама зарегистрирована у 95,8% пациентов, из них у 76,5% отмечалось выздоровление и у 19,3% – улучшение. Микробиологическое подтверждение инфекции было получено в 57,5% случаев. Чаще всего возбудителями были: представители семейства *Enterobacteriaceae* – 44 (37%) штамма; *Pseudo-*

monas aeruginosa – 22 (18,5%); *Enterococcus* spp. – 22 (18,5%); *Staphylococcus aureus* – 19 (16%); другие неферментирующие грамотрицательные бактерии – 12 (10%). Наиболее активными в отношении преобладающей группы возбудителей (*Enterobacteriaceae*) были имипенем и цефоперазон/сульбактам, к которым резистентны были 2,3 и 6,9% штаммов соответственно ($p > 0,05$). Бактериологическая эффективность на 7–14-й дни терапии у 82 (64,6%) пациентов была расценена как «эрадикация». У 4 (3,2%) пациентов связь нежелательных лекарственных явлений с применением препарата была расценена как «вероятная». Цефоперазон/сульбактам на основании результатов данного исследования может быть рекомендован для эмпирической монотерапии бактериального сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, ОРИТ, цефоперазон/сульбактам, клиническая эффективность, бактериологическая эффективность.

* О.И. Кречикова¹, М.В. Эйдельштейн¹, И.А. Эйдельштейн¹, А.С. Андреева¹, А.А. Дёмин², В.Н. Ильина³, А.М. Мануйлов⁴, Н.В. Власова⁵, В.А. Руднов⁶, С.М. Розанова⁷, И.В. Смоленов⁸, Д.Н. Бочкарев⁸, Ю.В. Лобзин⁹, Т.Н. Суборова¹⁰, С.А. Шляпников¹¹, И.С. Ефимова¹¹, И.К. Лебедева¹¹, Б.Р. Гельфанд¹², Е.Б. Гельфанд¹², С.В. Яковлев¹³, О.М. Ромашов¹³, В.П. Яковлев¹⁴, Л.А. Блатун¹⁴, В.В. Новомлинский¹⁵, О.И. Денисова¹⁵, М.М. Минненгалев¹⁶, О.П. Галеева¹⁶, А.С. Мухин¹⁷, В.В. Якусевич¹⁸

¹ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск; ² Кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Новосибирской государственной медицинской академии, Новосибирск; ³ Областная клиническая больница, Новосибирск; ⁴ Кафедра общей хирургии ФППВ Кубанской государственной медицинской академии, Краснодар; ⁵ Клиническая больница скорой медицинской помощи, Краснодар; ⁶ Кафедра анестезиологии и реанимации Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург; ⁷ Детский диагностический центр, Екатеринбург; ⁸ Кафедра клинической фармакологии Волгоградской государственной медицинской академии, Волгоград; ⁹ Кафедра инфекционных болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург; ¹⁰ Клиника военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург; ¹¹ Центр по лечению хирургических инфекций и сепсиса Дорожной клинической больницы ОктЖД, Санкт-Петербург; ¹² Кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии, реанимации и антимикробной химиотерапии, сердечно-сосудистой хирургии и хирургической флебологии ФУВ Российского государственного медицинского университета, Москва; ¹³ Кафедра внутренних болезней № 4 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва; ¹⁴ Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Москва; ¹⁵ Областная клиническая больница № 1, Воронеж; ¹⁶ Республиканская клиническая больница, Казань; ¹⁷ Городская клиническая больница № 40, Нижний Новгород; ¹⁸ Кафедра клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии, Ярославль.

Efficacy of Cefoperazone/Sulbactam in the Therapy of Bacterial Sepsis: Results of a Multicentre Study «IRIS»

L.S. Stratchounski, D.V. Galkin, R.S. Kozlov, and IRIS Study Group

Institute of Antimicrobials Chemotherapy, Smolensk, Russia

The objective of this prospective multicentre study was to evaluate the efficacy of cefoperazone/sulbactam for monotherapy of patients with bacterial sepsis in different wards of multifield hospitals in Russia. Overall, in 14 study centers 127 patients with sepsis were enrolled, organ dysfunction was diagnosed in 53,5%. All patients received cefoperazone/sulbactam 4–8 g per day for 7–14 days. Clinical examination was performed on 3–5, 7–14 and 28–30 study days. Clinical efficacy of cefoperazone/sulbactam reached 95,8% with 76,5% patients cured and 19,3% – improved. Infection was confirmed microbiologically in 57,5% patients. Pathogens were: *Enterobacteriaceae* – 44 strains (37%); *Pseudomonas aeruginosa* – 22 (18,5%)

strains; *Enterococcus* spp. – 22 (18,5%); *Staphylococcus aureus* – 19 (16%); other nonfermentative gram-negative rods – 12 (10%). The most active against prevalent pathogens (*Enterobacteriaceae*) were imipenem/cilastatin and cefoperazone/sulbactam with accounting resistance of 2,3% and 6,9% respectively ($p > 0,05$). Bacteriological efficacy on 7–14 days of treatment in 82 (64,6%) patients was considered as «eradication». In 4 (3,2%) patients a relation of adverse drug events to drug intake was assessed as «probable». Based on the results of the study cefoperazone/sulbactam may be recommended for empirical monotherapy of bacterial sepsis.

Key words: sepsis, ICU, cefoperazone/sulbactam, clinical efficacy, bacteriological efficacy.

Введение

Сепсис, несмотря на значительный прогресс в области диагностики и лечения инфекций, остаётся одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Эпидемиологические исследования в Европе показывают, что его распространённость возрастает, а летальность достигает 28–50% [1]. В США за двадцать лет (1979–1999 гг.) частота сепсиса выросла более чем на 300%, увеличиваясь экспоненциально с 78 до 259 случаев на 100 000 населения в год, летальность в случаях тяжелого сепсиса

находилась на уровне 28,6%, или 215 000 случаев в год [2, 3]. Ежегодные экономические затраты на лечение больных сепсисом в США составляют более 15 млрд долларов.

Для лечения сепсиса и его осложнений необходима адекватная эмпирическая антибактериальная терапия, неотъемлемой основой которой являются данные о происхождении инфекции (внебольничная или нозокомиальная), локализации первичного очага и свойствах возбудителя [4, 5]. Адекватная эмпирическая антибактериальная терапия позволя-

* O.I. Kretchikova¹, M.V. Edelstein¹, I.A. Edelstein¹, A.S. Andreeva¹, A.A. Demin², V.N. Ilyina³, A.M. Manuylov⁴, N.V. Vlasova⁵, V.A. Rudnov⁶, S.M. Rozanova⁷, I.V. Smolenov⁸, D.N. Bochkarev⁸, Yu.V. Lobzin⁹, T.N. Suborova¹⁰, S.A. Shlyapnikov¹¹, I.S. Efimova¹¹, I.K. Lebedeva¹¹, B.R. Gelfand¹², E.B. Gelfand¹², S.V. Yakovlev¹³, O.M. Romashov¹³, V.P. Yakovlev¹⁴, L.A. Blatun¹⁴, V.V. Novomlinsky¹⁵, O.I. Denisova¹⁵, M.M. Minnengaliev¹⁶, O.P. Galeeva¹⁶, A.S. Mukhin¹⁷, V.V. Yakusevich¹⁸

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy of the Smolensk State Medical Academy Smolensk; ² Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology of the Novosibirsk State Medical Academy, Novosibirsk; ⁴ Department of General Surgery of the Faculty of Professional Postgraduate Education of the Kuban State Medical Academy, Krasnodar; ⁵ Emergency Clinical Hospital, Krasnodar; ⁶ Department of Anesthesiology and Reanimatology of the Ural State Medical Academy, Ekaterinburg Pediatric Diagnostic Clinic, Ekaterinburg; ⁷ Pediatric Diagnostic Clinic, Ekaterinburg; ⁸ Department of Clinical Pharmacology of the Volgograd State Medical Academy, Volgograd; ⁹ Department of Infectious Diseases of the Military Medical Academy, Saint Petersburg; ¹⁰ Field Surgery Clinic of the Military Medical Academy, Saint Petersburg; ¹¹ Surgical Infectious and Sepsis Treatment Center of the Railroad Clinical Hospital of the OtkRR, Saint Petersburg; ¹² Department of Faculty Surgery with Anesthesiology, Reanimatology, Antimicrobial Chemotherapy, Cardiovascular Surgery and Surgical Phlebology Course of the Faculty of Postgraduate Education of the Russian State Medical University, Moscow; ¹³ Department of Internal Medicine №4 of the Sechenov Moscow Medical Academy Moscow; ¹⁴ Institute of Surgery named of the A.V. Vishnevsky of RAMS, Moscow; ¹⁵ Regional Clinical Hospital No1, Voronezh; ¹⁶ Republican Clinical Hospital, Kazan; ¹⁷ City Clinical Hospital No40, Nizhny Novgorod; ¹⁸ Department of Clinical Pharmacology of the Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl.

ет в 1,5–2 раза снизить летальность и предотвратить развитие септического шока у пациентов с сепсисом [6]. В схемах эмпирической антибактериальной терапии сепсиса используется либо монотерапия (например, карбапенемами), либо комбинации антибиотиков (β -лактамы с аминогликозидом и/или метронидазолом).

Дополнительную возможность монотерапии тяжелых септических инфекций представляют ингибиторозащищенные β -лактамы. Так, например, цефалоспорины III поколения цефоперазон в комбинации с ингибитором β -лактамазы сульбактамом сохраняет свою природную активность в отношении большинства β -лактамазопродуцирующих микроорганизмов. Кроме того, сульбактам обладает и собственной активностью против *Acinetobacter* spp., *Neisseria* spp. и *Bacteroides fragilis* [7]. По мнению L. Bush и соавт., создание таких фиксированных комбинаций позволяет пересмотреть необходимость применения комбинированной терапии в лечении тяжелых инфекций, в том числе сепсиса [8].

При проведении клинических испытаний было показано, что цефоперазон/сульбактам не уступает по эффективности и безопасности традиционной антибактериальной терапии у пациентов с тяжелыми инфекциями. В проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с нейтропенической лихорадкой цефоперазон/сульбактам в комбинации с ванкомицином не уступал комбинации имипенем с ванкомицином по клинической эффективности (соответственно, 88 и 81%), профилю безопасности и частоте суперинфекций [9].

Принимая во внимание данные о клинической эффективности и низкой токсичности комбинированного препарата цефоперазона/сульбактама, с целью унификации антибактериальной терапии как фактора, влияющего на исход заболевания [10], монотерапию этим препаратом можно рассматривать как совершенно адекватный выбор для эмпирической терапии бактериального сепсиса. Септицемия входит в перечень официально утвержденных Минздравом России показаний для назначения цефоперазона/сульбактама [11].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности монотерапии цефоперазоном/сульбактамом пациентов с бактериальным сепсисом в различных отделениях многопрофильных стационаров России.

Материалы и методы исследования

Пациенты. В исследование включались пациенты с инфекциями дыхательных, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, интраабдоминальными и гинекологическими инфек-

циями, соответствующие следующим критериям: возраст > 18 лет; наличие клинических симптомов и признаков системного воспалительного ответа на инфекцию [12]. Синдром системного воспалительного ответа диагностировали при наличии у пациента двух и более признаков (лихорадка > 38 °С или <36 °С, ЧСС >90 уд/мин, ЧДД >20 /мин или PaCO₂ <32 мм рт. ст., число лейкоцитов >12×10⁹/л или < 4×10⁹/л или количество незрелых форм > 10%). Третьим обязательным условием была оценка наличия органной недостаточности по шкале SOFA [13], а также отсутствие анамнестических данных, указывающих на аллергические реакции немедленного типа на пенициллины и цефалоспорины. Критериями исключения являлись: терминальные состояния (продолжительность жизни <48 ч); септический или рефрактерный шок; инфекции ЦНС; панкреонекроз или эндокардит; активная стадия туберкулеза; инфекции, вызванные другими видами микобактерий и грибами; ВИЧ-инфекция; клиренс креатинина <10 мл/мин; беременность и кормление грудью.

Во время исследования оценивали клинический и биохимический анализ крови. Для интерпретации результатов использовали следующие пределы нормальных показателей: лейкоциты – 4,0–8,8×10⁹/л; эритроциты – 4,0–5,1×10¹²/л (муж.), 3,7–4,7×10¹²/л (жен.); гемоглобин – 130–160 г/л (муж.), 120–140 г/л (жен.); нейтрофилы 48–78%; моноциты – 3–11%; эозинофилы 0,5–5%; тромбоциты – 150–400×10⁹/л; общий билирубин – 8,5–20,5 мкмоль/л; креатинин – 53,0–124,0 мкмоль/л (муж.), 44,0–124,0 мкмоль/л (жен.). Клинический анализ мочи интерпретировали как «норма» или «патология» в соответствии с показателями, принятыми в локальной лаборатории. В биохимическом анализе крови контролировали уровень креатинина и общего билирубина для возможной коррекции дозы препарата при клинически значимом увеличении этих показателей.

Антибактериальная терапия. У всех пациентов цефоперазон/сульбактам в соотношении компонентов 1:1 (Сульперазон, «Пфайзер Инк.») применяли путем внутривенной инфузии в суточной дозе 4–8 г, разделенной на 2 введения (каждые 12 ч). Курс лечения составлял от 7 до 14 дней. Допускалось назначение ванкомицина при выделении метициллинорезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), а также по показаниям – противогрибковых препаратов. Кроме того, пациенты получали коллоидные и кристаллоидные растворы, энтеральное или парентеральное питание (по показаниям).

Оценка эффективности. Оценка клинической эффективности и переносимости цефоперазо-

на/сульбактама проводилась на 3–5-й день (визит 2) и 7–14-й день (визит 3). Клинико-бактериологическую эффективность и выживаемость пациентов оценивали на 28–30-й день от начала терапии (визит 4). Все пациенты, получавшие цефоперазон/сульбактам в течение хотя бы одного дня, находились под наблюдением до 4-го визита включительно. Выздоровление учитывали в случае исчезновения всех исходных симптомов заболевания и при отсутствии необходимости назначения дополнительной антибактериальной терапии; улучшение – при положительной динамике симптомов сепсиса и/или органной недостаточности, по меньшей мере, через 3–5 дней после назначения исследуемого препарата. Клиническую неэффективность регистрировали при наличии одного и более из следующих признаков: сохранение или прогрессирование признаков сепсиса, по меньшей мере, через 3–5 дней после начала антибактериальной терапии; прогрессирование признаков органной недостаточности; назначение дополнительных антибиотиков в связи с ухудшением или появлением новых признаков сепсиса; улучшение или исчезновение исходных симптомов заболевания с последующим их ухудшением или повторным появлением, а также летальный исход. Переносимость оценивали по количеству нежелательных лекарственных явлений (НЛЯ).

У всех пациентов до назначения исследуемого препарата, а также во время 2–3-го визитов при наличии клинического материала забирались образцы для микробиологического исследования, которое проводилось методами, принятыми в локальной лаборатории. Выделенные микроорганизмы на транспортных средах отправлялись в центральную лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) для реидентификации и определения чувствительности методом серийных разведений в агаре. Полученные результаты оценивали в соответствии с критериями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS, 2002) [14]. Продукцию β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) определяли методом двойных дисков. Ввиду отсутствия общепринятых критериев оценки чувствительности к цефоперазону/сульбактаму применяли рекомендации NCCLS для цефоперазона. В качестве контрольных тест-культур использовали штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218 и *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

Для оценки микробиологической эффективности использовали такие характеристики, как «предполагаемая эрадикация» и «подтвержденная эрадикация», «предполагаемая персистенция» и «под-

твержденная персистенция», а также «реинфекция», или «рецидив» и «суперинфекция», в соответствии с рекомендациями Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням [15]. Предполагаемую эрадикацию регистрировали в случае, если, предположительно, возбудитель был элиминирован или отсутствовал соответствующий для микробиологического исследования клинический материал из места первичной локализации инфекции; подтвержденную эрадикацию – если первоначальный возбудитель не был выделен при исследовании материала из места первичной локализации инфекции. Предполагаемую персистенцию учитывали в случае продолжающегося инфекционного процесса в месте первоначальной локализации, но при отсутствии микробиологических данных; подтвержденную персистенцию – в случае выделения возбудителя из участков первичной локализации инфекции во время и после терапии на фоне или при отсутствии признаков инфекционного воспаления. Под «реинфекцией» понимали повторное появление в культурах, полученных при исследовании материала из места первичной локализации инфекции, возбудителя, идентичного обнаруженному первоначально и затем исчезнувшего, что было подтверждено документально. Появление нового возбудителя в месте первоначальной локализации очага инфекции или в другом, удаленном от него месте, расценивали как суперинфекцию.

Данные о пациентах вносились в индивидуальные регистрационные карты и вводились в последующем в компьютерную базу данных. Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета SAS версия 8.2 (SAS Institute, США). Для сравнения качественных переменных применялся критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Все стати-

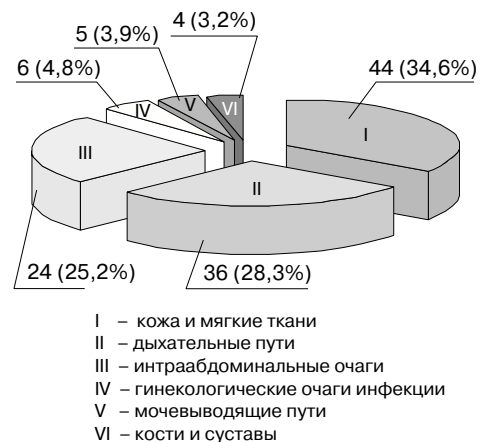


Рис. 1. Очаги инфекции у пациентов с сепсисом.

Таблица 1. Антибактериальная терапия у пациентов с сепсисом до начала терапии цефоперазоном/сульбактамом

Антибиотик	Количество пациентов, получавших антибиотики (%)
Амикацин	21 (16,5)
Ципрофлоксацин	21 (16,5)
Метронидазол	21 (16,5)
Гентамицин	20 (15,7)
Цефотаксим	19 (14,9)
Цефазолин	16 (12,6)
Ампициллин	11 (8,6)
Бензилпенициллин	7 (5,5)
Имипенем	6 (4,7)
Цефоперазон	5 (3,9)
Пефлоксацин	5 (3,9)
Оксациллин	4 (3,1)
Цефтриаксон	3 (2,4)
Канамицин	3 (2,4)
Рифампицин	3 (2,4)
Прочие	11 (8,8)

стические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Характеристика пациентов. Всего было включено 127 пациентов, из которых 119 (93,7%) – закончили исследование, а 8 (6,3%) – выбыли из него: 7 (5,6%) – из-за летального исхода и 1 (0,8%) – по причине отказа от участия. Средний возраст пациентов составил $48,2 \pm 17,3$ года с диапазоном колебаний от 18 до 87 лет. Терапию получали 65 женщин (51,2%) и 62 мужчин (48,8%).

В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) находился 41 (32,3%) пациент, гнойной хирургии – 28 (22,0%), в хирургических отделениях иного профиля – 35 (27,5%), терапии – 12 (9,5%), в ожоговом – 10 (7,9%) и в инфекционном отделении – 1 (0,8%) пациент.

Как следует из рис. 1, преобладающими заболеваниями, приведшими к сепсису, были инфекции кожи и мягких тканей (34,6%), дыхательных путей (28,3%) и интраабдоминальные инфекции (25,2%). Среди клинических симптомов преобладали тахикардия, отмеченная у 119 (93,7%), и лихорадка – у 109 (85,8%) пациентов. Тахипноэ и лейкоцитоз встречались реже: у 97 (76,4%) и 93 (73,2%) пациентов соответственно. Оценка по шкале SOFA была произведена у всех 127 пациентов, среди которых у 68 (53,5%) пациентов она составила от 1 до 12 баллов. Органная дисфункция не была выявлена у 59 (46,5%) пациентов.

До назначения цефоперазона/сульбактама все

пациенты получали антибактериальную терапию, оказавшуюся, по мнению лечащих врачей, неэффективной. В табл. 1 представлены антибактериальные препараты, которые получали больные до исследования. Различные комбинации антибиотиков получали 108 (85%) пациентов, монотерапию – 19 (15%).

Клиническая оценка. При обследовании во время 1-го визита состояние 11 (8,7%) пациентов было расценено как крайне тяжелое, 82 (64,6%) пациентов как тяжелое, у 34 (26,7%) – средней тяжести. Наиболее часто отклонения от нормы были диагностированы со стороны кожных покровов – у 89 (70%) пациентов, дыхательной системы – у 79 (62%), сердечно-сосудистой системы – у 62 (51%), желудочно-кишечного тракта – у 39 (31%), нервной системы – у 38 (30%), мочевыводящей системы – у 36 (28,5%) и костно-мышечной системы – у 21 (18,9%) пациента.

Первую оценку состояния после начала терапии цефоперазоном/сульбактамом проводили на 3–5-е сутки (2-й визит). В этот период улучшение состояния и регресс симптомов были отмечены у 89 (71,2%) пациентов, без изменений состояние оставалось у 25 (20%) и ухудшение зарегистрировано у 8 (6,4%) пациентов. На момент второго визита 1 (0,8%) пациент погиб от септического шока и один – от тромбоэмболии легочной артерии. Наиболее часто отмечались патологические изменения со стороны кожных покровов у 73 (58,4%) пациентов, дыхательной системы – у 58 (45,6%), сердечно-сосудистой системы – у 38 (34,4%), ЖКТ – у 30,6% пациентов. Со стороны мочевыводящей системы отклонения от нормы отмечали у 24 (19,2%) пациентов, нервной системы – у 19 (15,2%) пациентов и костно-мышечной системы – у 14 (11,2%) пациентов.

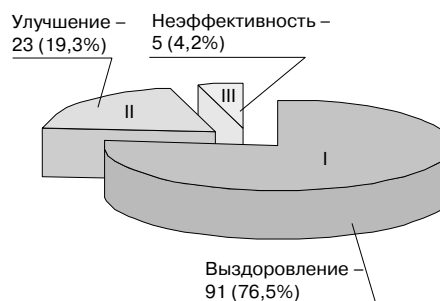


Рис. 2. Клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама у пациентов с сепсисом на 28-30-й день.

Во время 3-го визита (7–14-й день) у большинства пациентов отмечался регресс основных симптомов: состояние 77,2% пациентов было расценено как улучшение, без изменений – у 15,3% и ухудшение – у 3,6% пациентов. В этот период летальный исход зарегистрирован у 5 (3,9%) пациентов. При 3-м визите патологические изменения со стороны кожных покровов наблюдались у 44 (36,9%) пациентов, дыхательной системы – у 37 (31%), сердечно-сосудистой системы – у 19 (15,9%), ЖКТ – у 17 (14,2%), мочевыводящей системы – у 16 (13,4%), нервной системы – у 13 (10,9%) и костно-мышечной системы у 11 (9,2%) пациентов.

При заключительном визите на 28–30-й день после начала терапии (4-й визит) оценка выживаемости и клинической эффективности проводилась у 119 (93,7%) из 127 пациентов, так как у 7 (5,5%) пациентов наступил летальный исход, а один пациент отказался от участия в исследовании в связи с развитием НЛЯ. Летальный исход у 6 (4,7%) пациентов был связан с сепсисом: у 4 (3,2%) из них была диагностирована полиорганная недостаточность и у 2 (1,6%) пациентов – септический шок.

Суммарные результаты клинической оценки представлены на рис. 2. Клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама в отношении всех пациентов, включенных в исследование, составила 95,8%, из них у 76,5% отмечалось выздоровление и у 19,3% – улучшение.

Лабораторная оценка. Во время 1-го визита лейкоцитоз наблюдался у 101 (79,7%) пациента, лейкопения – у 10 (7,8%) пациентов, у остальных – количество лейкоцитов было в пределах нормы. Ко 2-му визиту лейкоцитоз регистрировали у 67 (53,6%) пациентов, а к 3-му визиту – у 35 (28%) пациентов. Тромбоцитопения во время 1-го визита наблюдалась у 55 (43,3%) пациентов, ко 2-му визиту она отмечалась у 35 (29,4%), пациентов, при этом она сохранялась у них и к концу исследования. Снижение количества эритроцитов во время 1-го визита отмечали у 40 (31,5%) пациентов, во время 2-го визита – у 28 (22%), а к концу исследования отмечали у 19 (15,9%) пациентов.

Уровень креатинина в начале исследования был повышен у 51 (40,1%) пациента, во время 2-го визита – у 48 (38,4%) и во время 3-го визита – у 41 (34,4%) пациента. Общий билирубин был повышен во время 1-го визита у 48 (37,7%) пациентов, во время 2-го и 3-го визитов – у 44 (35,2%) и 31 (26%) пациентов соответственно.

На фоне проводимого лечения у 24 из 47 пациентов уменьшилась лейкоцитурия. У остальных пациентов существенных изменений в анализе мочи выявлено не было, за исключением пациентки,

у которой развилась гематурия, не зарегистрированная во время первого осмотра и потребовавшая отмены препарата.

В ходе исследования у 4 (3,2%) пациентов были зарегистрированы НЛЯ, по мнению врачей, «вероятно» связанные с приемом препарата – онемение языка или губ, сыпь на коже, гематурия и тошнота. У 1 (0,8%) пациентки развитие макрогематурии потребовало отмены препарата, у остальных – НЛЯ разрешились с завершением курса терапии.

Микробиологическая оценка. Всего было исследовано 119 штаммов микроорганизмов, выделенных от 73 пациентов. У остальных пациентов выделить возбудителя не удалось или выделенная культура была расценена как контаминирующая. От каждого пациента исследовали по одному штамму микроорганизма одного вида. Таким образом, микробиологическое подтверждение инфекции удалось получить в 57,5% случаев, что соответствует зарубежным данным о частоте выделения возбудителей при сепсисе [16].

Наибольшее количество штаммов – 73 (61,1%) были получены из ОРИТ (хирургического и терапевтического профиля) и 36 (30,1%) – из отделений хирургической инфекции. Клиническим материалом для микробиологического исследования были раневое отделяемое, содержимое брюшной полости, кровь, трахеальный аспират, мокрота и др. (рис. 3). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что в подавляющем большинстве случаев сепсис вызывался одним видом микроорганизма. Определение в образцах нескольких видов микроорганизмов, как правило, объяснялось нарушением техники забора или ошибками в интерпретации результатов микробиологического исследования, ког-

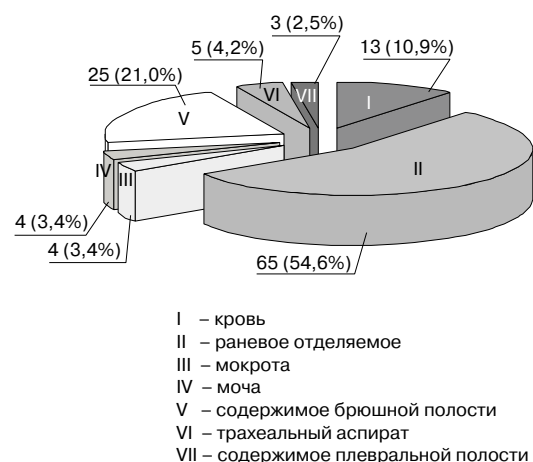


Рис. 3. Материал, из которого были выделены клинически значимые возбудители сепсиса.

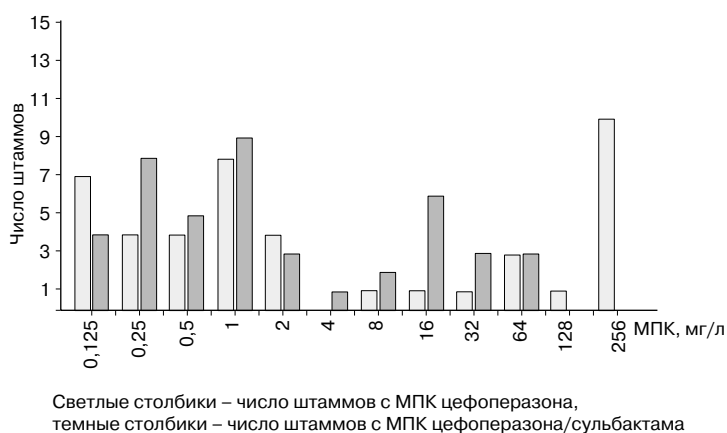


Рис. 4. Распределение штаммов *Enterobacteriaceae* по значениям МПК цефоперазона и цефоперазона/сульбактама.

да контаминирующие микроорганизмы были расценены как возбудители инфекции.

Преобладающими возбудителями сепсиса у пациентов с микробиологически подтвержденной инфекцией были грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* – 44 (37,0%). Среди других возбудителей преобладали *Pseudomonas aeruginosa* – 22 (18,5%) штамма, *Enterococcus* spp. – 22 (18,5%), *Staphylococcus aureus* – 19 (16%) штаммов и неферментирующие грамотрицательные бактерии – 12 (10%). Клинически значимые возбудители сепсиса представлены в табл. 2.

Оценку бактериологической эффективности проводили у всех пациентов, включённых в исследование. Бактериологическая эффективность на 7–14-й день терапии у 82 (64,6%) пациентов была расценена как «эрадикация» возбудителя. У 20 (15,7%) пациентов оценка соответствовала критерию «нельзя определить», у 11 (8,7%) пациентов исследователи определили персистенцию и у 9 (7,1%) – суперинфекцию.

Чувствительность к наиболее часто применяемым при бактериальном сепсисе антибиотикам определяли у штаммов семейства *Enterobacteriaceae*, а также *P. aeruginosa* и других видов грамотрицательных неферментирующих бактерий. Ввиду того что энтеробактерии были преобладающими возбудителями в исследовании, для сравнения активности «незащищенных» и «защищенных» цефалоспоринов на рис. 4 приведено частотное распределение штаммов *Enterobacteriaceae* с различными значе-

ниями для них МПК цефоперазона/сульбактама и цефоперазона.

Исходя из критериев чувствительности, основанных на величине МПК сравниваемых препаратов, изученные штаммы *Enterobacteriaceae* распределялись следующим образом: в отношении цефоперазона – 65,9% чувствительных, 2,3% – умеренно резистентных и 31,8% резистентных штаммов; в отношении цефоперазона/сульбактама – 86,2, 6,9 и 6,9% штаммов соответственно.

Enterobacteriaceae

В табл. 3 представлены суммарные данные по чувствительности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* к цефоперазону/сульбактаму и другим антибиотикам. Наиболее активными в отношении данной группы микроорганизмов были имипенем, цефоперазон/сульбактам и ципрофлоксацин, к которым резистентными были соответственно 2,3, 6,9 и 9,2% штаммов, при отсутствии статистически значимых различий между указанными препаратами.

P. aeruginosa

Следует отметить более высокую резистентность штаммов *P. aeruginosa* к исследованным препаратам по сравнению с энтеробактериями. К цеф-

Таблица 2. Клинически значимые возбудители (n=119), выделенные у пациентов с сепсисом

Возбудители	Процент (число) штаммов
<i>Enterobacteriaceae</i>	37,0 (44)
<i>Klebsiella</i> spp.	11,8 (14)
<i>Escherichia coli</i>	10,9 (13)
<i>Proteus</i> spp.	5,9 (7)
<i>Enterobacter</i> spp.	5,0 (6)
<i>Serratia marcescens</i>	2,5 (3)
<i>Morganella morganii</i>	0,8 (1)
Грам(–) неферментирующие бактерии	28,5 (34)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18,5 (22)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,3 (4)
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,3 (4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,3 (4)
<i>Enterococcus</i> spp.	18,5 (22)
<i>Enterococcus faecalis</i>	10,9 (13)
<i>Enterococcus faecium</i>	4,2 (5)
<i>Enterococcus</i> sp.	2,5 (3)
<i>Enterococcus durans</i>	0,8 (1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	16,0 (19)

тазидиму, цефепиму, пиперациллину/тазобактаму, имипенему и пиперациллину было 18,2, 22,7, 36,4, 31,8 и 50,0% резистентных штаммов, а к ципрофлоксацину, цефоперазону и гентамицину – 59,1, 50,0 и 90,5% штаммов соответственно. По сравнению с цефоперазоном цефоперазон/сульбактам не обладал преимуществами по активности в отношении данного возбудителя.

Другие грамотрицательные неферментирующие бактерии

В целом, представители данной группы микроорганизмов характеризовались высоким уровнем устойчивости к антибактериальным препаратам. Резистентными к имипенему, ципрофлоксацину и цефепиму были по 50,1% штаммов, цефотаксиму, цефтриаксону, ампициллину/сульбактаму – по 66,7% штаммов, к цефоперазону – 75% штаммов. Отмечалось значительное снижение МПК (на 5–7 двойных стандартных разведений) цефоперазона/сульбактама по сравнению с МПК цефоперазона в отношении штаммов *Acinetobacter baumannii*.

Enterococcus spp.

Наиболее активными препаратами в отношении энтерококков были ванкомицин и линезолид, к ним были чувствительны все 22 штамма. Резистентность к ампициллину составила 23,8%, гентамицину – 61%, хлорамфениколу – 62% и тетрациклину – 76,1%. Исследование активности цефалоспоринов не проводилось вследствие природной устойчивости энтерококков к этой группе антибиотиков.

Staphylococcus aureus

Частота выделения метициллинорезистентных *S. aureus* составила 15,8%. Все штаммы MRSA были чувствительны к ванкомицину и линезолиду. К ципрофлоксацину, гентамицину, клиндамицину, тетрациклину, эритромицину и хлорамфениколу резистентными были 10,5, 15,8, 21,0, 21,1 31,6 и 57,8% штаммов соответственно.

Обсуждение результатов исследования

Несмотря на совершенствование терапевтических методов и использование современных антибиотиков, сепсис является самой частой причиной летальности у пациентов с инфекциями во всем мире [17]. Результаты проведенного исследования показали, что наиболее часто сепсис развивается у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей (34,6%), дыхательных путей (28,3%) и интраабдоминальными инфекциями (25,2%). Среди выделенных возбудителей преобладали грамотрицательные бактерии. На долю представителей семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* приходилось >50% всех случаев сепсиса. Грамположительные микроорганизмы являлись возбудителями сепсиса менее чем у 25% пациентов.

Современные тенденции выбора эмпирической антимикробной терапии подразумевают не только использование препаратов широкого спектра действия с учётом предполагаемых источника инфекции, возбудителей, места развития (внебольничная

Таблица 3. Сравнительная активность антибиотиков в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных у пациентов с сепсисом

Антибиотик	Ч, % (n)	УР, % (n)	Р, % (n)	p*
Ампициллин	20,9 (9)	4,6 (2)	74,5 (33)	< 0,001
Ампициллин/сульбактам	37,2 (16)	25,6 (12)	37,2 (16)	< 0,001
Амоксициллин/клавуланат	53,5 (24)	6,9 (3)	39,5 (17)	< 0,002
Пиперациллин	41,9 (18)	13,9 (6)	44,2 (20)	< 0,001
Пиперациллин/тазобактам	81,5 (36)	6,9 (3)	11,6 (5)	0,546
Цефотаксим	67,4 (29)	2,3 (1)	30,3 (14)	< 0,002
Цефтриаксон	67,4 (29)	2,3 (1)	30,3 (14)	< 0,001
Цефтазидим	79,5 (34)	0 (0)	20,5 (10)	< 0,017
Цефоперазон	62,8 (27)	2,3 (1)	34,9 (16)	< 0,004
Цефепим	72,5 (32)	0 (0)	27,5 (12)	< 0,002
Цефоперазон/сульбактам	86,2 (38)	6,9 (3)	6,9 (3)	–
Имипенем	95,4 (42)	2,3 (1)	2,3 (1)	0,514
Ципрофлоксацин	86,2 (38)	4,6 (2)	9,2 (4)	0,792
Ко-тримоксазол	59,5 (26)	0,0 (0)	40,5 (18)	< 0,002

Примечание. Ч – чувствительные штаммы; УР – умеренно резистентные штаммы; Р – резистентные штаммы; *p – достоверность различий по резистентности в сравнении с цефоперазоном/сульбактамом.

или нозокомиальная), но и преодолевающих наиболее вероятную приобретенную резистентность [18]. Вместо традиционно используемых комбинаций препаратов (β -лактамы + аминогликозид) в последние годы часто используют монотерапию, эффективность которой была доказана в ряде исследований (табл. 4) [19–22].

Несмотря на то, что эффективность цефоперазона/сульбактама при лечении инфекционных осложнений у пациентов с ожогами и онкологических больных была продемонстрирована и ранее в Российской Федерации [23, 24], настоящая работа явилась первым многоцентровым исследованием эффективности цефоперазона/сульбактама для моно-

тата была расценена как «вероятная», причём это потребовало отмены цефоперазона/сульбактама лишь у одной пациентки с макрогематурией, развитие которой, по-видимому, можно связать с наличием у цефоперазона метилтиотетразольной боковой цепи, которая ингибирует 2,3-эпоксидредуктазу и вызывает гипопротромбинемия [25].

Резистентность возбудителей сепсиса к подавляющему большинству антибактериальных препаратов оказалась высокой. Наибольшая активность в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* отмечалась у имипенема и цефоперазона/сульбактама, к которым резистентными были 2,3 и 6,9% штаммов соответственно. Цефопера-

Таблица 4. **Обобщенные данные исследования результатов монотерапии сепсиса и тяжелого сепсиса цефалоспорины III поколения и карбапенемами по сравнению с результатами лечения традиционными комбинациями**

Ссылка, сравниваемые показатели	Клиническая эффективность		Общая летальность		Инфекционная летальность		Эрадикация возбудителя	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Extermann et al. [20] (<i>n</i> =161)								
Цефтазидим	38/41	93	6/41	15	3/56	5	20/22	91
Комбинации антибиотиков	28/30	93	4/30	13	0/55	0	14/16	88
Mouton et al. [19] (<i>n</i> =140)								
Имипенем	58/70	83	7/70	10	3/70	4	19/44	43
Цефотаксим + амикацин	54/70	77	7/70	10	2/70	3	15/45	33
Solberg, Sjursen [21] (<i>n</i> =53)								
Меропенем	56/61	92	Н.д.	–	Н.д.	–	Н.д.	–
Цефтазидим ± амикацин	66/70	94	–	–	–	–	–	–
Mouton, Beuscart [22] (<i>n</i> =237)								
Меропенем	97/111	87	7/116	6	Н.д.	–	13/116	11
Цефтазидим + амикацин	98/118	83	8/121	7	–	–	10/121	8

Примечание. Н.д. – нет данных.

терапии бактериального сепсиса. Цефоперазон/сульбактам продемонстрировал высокую клиническую (95,8%) и бактериологическую эффективность у пациентов с бактериальным сепсисом, которые соответствуют данным проспективных исследований монотерапии карбапенемами и комбинациями цефалоспоринов III поколения с амикацином [19–21]. При этом следует учитывать, что цефоперазон/сульбактам и карбапенемы (в отличие от цефалоспоринов) действуют практически на все анаэробы, что имеет большое значение при терапии интраабдоминальных и гинекологических инфекций.

В исследовании продемонстрирована хорошая переносимость цефоперазона/сульбактама. Только у 4 (3,2%) пациентов связь НЛЯ с приёмом препа-

зон/сульбактам значительно превосходил по активности уреидопенициллины, ингибиторозащитные пенициллины и другие цефалоспорины.

Одним из объяснений высокой активности цефоперазона/сульбактама является активность этой комбинации по отношению к грамотрицательным бактериям, продуцирующим β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Продукция БЛРС – это один из наиболее распространенных и клинически значимых механизмов резистентности энтеробактерий к β -лактамам антибиотикам. В настоящее время БЛРС-продуцирующие штаммы широко распространены в большинстве стационаров России [26]. Наиболее частыми среди них являются нозокомиальные штаммы *Klebsiella* spp. и *E. coli*. Отмечена продукция БЛРС и у других представите-

лей семейства *Enterobacteriaceae*, а также у неферментирующих грамотрицательных бактерий.

В исследовании, проведённом нами ранее, была выявлена значительная распространённость БЛРС у нозокомиальных штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, собранных в 28 российских стационарах. Среди 49 штаммов *E. coli* и 160 штаммов *K. pneumoniae* нечувствительными к амоксициллину/клавуланату и пиперациллину/тазобактаму было 82,8% и 45,5% штаммов соответственно. К цефоперазону/сульбактаму было выявлено только 5,7% нечувствительных штаммов этих микроорганизмов [27].

Особо следует отметить высокую уникальную активность цефоперазона/сульбактама в отношении штаммов *A. baumannii*, которые часто резистентны к препаратам различных групп, включая аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны, пенициллины, монобактамы и карбапенемы [28]. Резистентность *Acinetobacter* spp. к β -лактамам может быть обусловлена продукцией различных β -лактамаз, а также снижением проницаемости внешней мембраны. Тем не менее комбинации β -лактамов с сульбактамом часто проявляют высокую активность в отношении β -лактамазопродуцирующих штаммов *Acinetobacter* spp. [29]. Сульбактаму обладает собственной антимикробной активностью в отношении *Acinetobacter* spp. и *Bacteroides fragilis* – возбудителей, в отношении которых большинство цефалоспоринов проявляют низкую активность [30]. В настоящем исследовании количество штаммов *A. baumannii* было небольшим. Однако, учитывая тенденцию к увеличению частоты нозокомиальных инфекций, вызванных ацинетобактерами, данные о высокой активности цефоперазона/сульбактама в отношении этого возбудителя представляются весьма важными.

Следует напомнить о высокой активности цефоперазона/сульбактама в отношении анаэробов, в частности *B. fragilis*. Хотя анаэробы не изучались в данном исследовании, потенциальная активность цефоперазона/сульбактама является важным фактором в пользу назначения его при абдоминальном сепсисе [31]. Это предположение подтверждено и

российскими данными. В ретроспективном исследовании, проведённом А.С. Бекетовым и соавт. у 100 пациентов с интраабдоминальными инфекциями, показана высокая чувствительность возбудителей (68,8–100%) и хорошая клиническая эффективность (86,8%) цефоперазона/сульбактама в сравнении с карбапенемами и комбинацией цефепима и метронидазола [32].

Широкий терапевтический диапазон, возможность внутривенного и внутримышечного введения, хорошее проникновение в ткани организма и двойной путь выведения являются очень важными характеристиками препарата, подходящего для стартовой эмпирической терапии сепсиса. Принимая во внимание высокую клиническую эффективность, продемонстрированную в настоящем и других исследованиях, фармакологические характеристики и хороший профиль безопасности, цефоперазон/сульбактам может быть рекомендован для эмпирической монотерапии бактериального сепсиса.

В целом, ранняя диагностика сепсиса, своевременное назначение антибиотиков широкого спектра действия, хирургическая обработка очага инфекции (при необходимости) и назначение адекватной поддерживающей терапии остаются главным терапевтическим подходом для лечения пациентов с сепсисом [33]. Кроме того, необходимо назначение препаратов, действующих на патогенетические звенья септического процесса [34]. В последнее время большие надежды возлагаются на рекомбинантный активированный протеин С, использование которого позволило снизить летальность у пациентов с тяжёлым сепсисом на 6% [35]. Однако препараты, модифицирующие системный воспалительный ответ, не могут заменить антибиотики.

Учитывая изменяющийся микробный пейзаж и резистентность возбудителей сепсиса к антимикробным препаратам, необходимо дальнейшее проведение масштабных многоцентровых проспективных исследований для изучения распространенности, эффективности и исходов терапии сепсиса в России.

Литература

1. Brun-Buisson C., Doyon F., Carlet J., et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA 1995; 274: 968-74.
2. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303-10.
3. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003; 348: 1546-54.
4. Cross A.S., Opal S.M. A new paradigm for the treatment of sepsis: is it time to consider combination therapy? Ann Intern Med 2003; 138: 502-5.
5. Fish D.N., Piscitelli S.C., Danziger L.H. Development of

- resistance during antimicrobial therapy: a review of antibiotic classes and patient characteristics in 173 studies. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 279-91.
6. Valles J., Rello J., Ochagavia A., et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615-24.
 7. Williams J.D. β -Lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 494-7.
 8. Bush L.M., Johnson C.C. Ureidopenicillins and β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 1-24.
 9. Bodey G., Abi-Said D., Rolston K., et al. Imipenem or cefoperazone-sulbactam combined with vancomycin for therapy of presumed or proven infection in neutropenic fever patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 625-34.
 10. Natanson C. The sirens songs of confirmatory sepsis trials: Selection bias and sampling error. *Crit Care Med* 1998; 26: 1927-32.
 11. Интернет-версия Государственного Реестра лекарственных средств. Фонд фармацевтической информации. www.drugreg.ru
 12. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
 13. Hantke M., Holzer K., Thone S., et al. The SOFA score in evaluating septic illnesses. Correlations with the MOD and APACHE II score. *Chirurg* 2000; 71: 1270-6.
 14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2002.
 15. Solomkin J.S., Hemsell D.L., Sweet R., Tally F., Bartlett J. Общее руководство по оценке новых противомикробных лекарственных средств. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств. Пер. с англ. Под ред. T.R. Jr. Beam, D.N. Gilbert, C.M. Kunin. Смоленск: Амипресс; 1996.
 16. Rivers E.P., Nguyen H.B., Amponsah D. Sepsis: a landscape from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31: 968-9.
 17. Rangel-Frausto M.S. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 299-312, vii.
 18. Vincent J.L., Abraham E., Annane D., et al. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care* 2002; 6 (Suppl 3) S1-18.
 19. Mouton Y., Deboscker Y., Bazin C., et al. Prospective, randomized, controlled study of imipenem-cilastatin versus cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infection and septicemia at intensive care units. *Presse Med* 1990; 19: 607-12.
 20. Extermann M., Regamey C., Humair L., et al. Initial treatment of sepsis in non-neutropenic patients: ceftazidime alone versus "best guess" combined antibiotic therapy. *Chemotherapy* 1995; 41: 306-15.
 21. Solberg C.O., Sjursen H. Safety and efficacy of meropenem in patients with septicemia: a randomized comparison with ceftazidime, alone or combined with amikacin. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 157-66.
 22. Mouton Y.J., Beuscart C. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 145-56.
 23. Яковлев В.П., Крутиков М.Г., Алексеев А.А., Гришина И.А., Изотова Г.Н., Кашин Ю.Д. Опыт применения сульперазона (цефоперазон/сульбактам) в комплексном лечении больных с ожоговой инфекцией. Антибиотики и химиотерапия. 1995; 40: 38-41.
 24. Митрохин С.Д. Сульперазон в лечении тяжёлых инфекций у онкологических больных. Антибиотики и химиотерапия. 2003; 48: 26-9.
 25. Sattler F.R., Weitekamp M.R., Ballard J.O. Potential for bleeding with the beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1986; 105: 924.
 26. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л. и соавт. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002;4: 379-90.
 27. Stratchounski L., Edelstein I., Narezkina A., et al. *In vitro* activity of cefoperazone/sulbactam vs amoxicillin/clavulanic acid and piperacillin/tazobactam against extended spectrum β -lactamase (ESBL)-producing strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microb Infect* 2002; 8 (Suppl 1): 329.
 28. Hanberger H., Garcia-Rodriguez J.A., Gobernado M., et al. Antibiotic susceptibility among aerobic Gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. *JAMA* 1999; 281: 67-71.
 29. Williams J.D. β -lactamases and β -lactamase inhibitors. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: S3-7.
 30. Zhang Y.L., Li J.T. The *in vitro* activity of sulbactam combined with third generation cephalosporins against third generation cephalosporin-resistant bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 143-6.
 31. Goldstein E.J., Citron D.M. Comparative *in-vitro* activity of cefoperazone/sulbactam and 11 other agents against multidrug resistant *Bacteroides fragilis* group species. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 733-7.
 32. Бекетов А.С., Сидоренко С.В., Писарев В.В., Комаров Р.М. Сравнительная клинико-экономическая оценка бета-лактамов антибиотиков при лечении интраабдоминальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия. 2003; 48(3): 34-41.
 33. Hugonnet S., Harbarth S., Ferriere K., et al. Bacteremic sepsis in intensive care: temporal trends in incidence, organ dysfunction, and prognosis. *Crit Care Med*. 2003; 31: 390-4.
 34. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
 35. Cross A.S., Opal S.M. A new paradigm for the treatment of sepsis: is it time to consider combination therapy? *Ann Intern Med* 2003; 138: 502-5.