

УДК 615.281:577.182

## Ингибиторозащищенные бета-лактамы: место в современных схемах антибактериальной терапии

Э.А. Ортенберг, М.А. Ушакова, И.М. Вешкурцева, М.В. Рожаяев

Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень, Россия

В настоящее время бета-лактамы являются самыми широко применяемыми антибиотиками, однако их высокая эффективность может снижаться в результате появления резистентных штаммов микроорганизмов. Одним из механизмов резистентности к бета-лактамам является их ингибирование ферментами бактерий -  $\beta$ -лактамазами. Для преодоления этого механизма резистентности были разработаны фиксированные комбинации бета-лактамов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз. В настоящем обзоре рассмотрены механизм и спектр активности каждого из существующих ингибиторов  $\beta$ -лактамаз.

Описаны особенности спектра активности и применения существующих ингибиторозащищенных бета-лактамов. Представлены данные сравнительных клинических исследований ингибиторозащищенных бета-лактамов, опубликованные за последние 5 лет. Наряду с данными, подтверждающими их высокую клиническую эффективность при различных инфекциях у взрослых и детей, обсуждаются и возможные ограничения их применения.

**Ключевые слова:** резистентность,  $\beta$ -лактамазы, клавуланат, сульбактам, тазобактам, ингибиторозащищенные бета-лактамы.

### $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations: Role in the Antimicrobial Therapy

E.A. Ortenberg, M.A. Ushakova, I.M. Veshkurtseva, M.V. Rojaev

Tumen State Medical Academy, Tumen, Russia

At present,  $\beta$ -lactams are the most commonly used antimicrobials, but their clinical efficacy may be reduced because of the spread of antimicrobial resistance. The most important mechanism of resistance to  $\beta$ -lactams is an inhibition by the microbial enzymes -  $\beta$ -lactamases. In order to overcome this resistance mechanism,  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations have been developed. This paper reviews the mechanism of action and properties of currently available  $\beta$ -lactamase inhibitors. Spectrum of antimicrobial activity and scope of the

use of  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations are described in detail. Results of the comparative clinical trials of those combinations published during the past 5 years are also presented. Along with the data supporting clinical efficacy of  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations in the treatment of various infections both in adults and children, safety data and possible limitations are discussed.

**Key words:** antimicrobial resistance,  $\beta$ -lactamases, clavulanate, sulbactam, tazobactam.

Контактный адрес:

Эдуард Анатольевич Ортенберг

Эл. почта: eduardor@sibtel.ru

Возрастающие показатели резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам являются основной проблемой современной *антибиотикотерапии* (АБТ). Эта проблема касается большинства основных классов *антибиотиков* (АБ), включая как самые современные препараты, так и «традиционные» пенициллины, цефалоспорины, макролиды, гликопептиды и др. [1].

Из механизмов развития резистентности к АБ в настоящее время известны: продукция микроорганизмами ферментов, разрушающих АБ; модификация мишени их действия; изменение проницаемости мембраны; развитие обходных путей метаболизма (метаболические шунты); активное выведение АБ из микробной клетки (эффлюкс). Из них наиболее распространен первый, причем главным образом в отношении бета-лактамов АБ, в первую очередь – пенициллинов и цефалоспоринов.

В попытках предотвратить разрушение АБ  $\beta$ -лактамазами используется их химическая модификация. На этом пути были достигнуты серьезные успехи. Например, полученный в 60-е годы прошлого века оксациллин не разрушается стафилококковыми  $\beta$ -лактамазами, легко расщепляющими природные пенициллины, в связи с чем до сих пор эффективен в отношении большинства клинических штаммов стафилококков (так называемых «метициллиночувствительных»). Некоторые из полученных бета-лактамов АБ оказались способными ингибировать (связывать)  $\beta$ -лактамазы без потери собственной активности, например цефалоспорин II поколения цефокситин.

Другим эффективным подходом оказалось комбинирование пенициллинов и цефалоспоринов с так называемыми «суицидными» ингибиторами  $\beta$ -лактамаз, представляющими собой тоже бета-лактамовые структуры, которые при контакте с ферментами разрушаются, при этом необратимо их связывая. В настоящее время клиническое значение имеют 3 таких ингибитора (рис. 1): клавулановая кислота (клавуланат) и 2 сульфона пенициллановой кислоты – сульбактам и его производное тазобактам [2].

Количество препаратов, защищенных указанными ингибиторами, невелико, это – два аминокенициллина: *амоксициллин/клавуланат* (А/К) и *ампициллин/сульбактам* (А/С), один карбоксипенициллин – *тикарциллин/клавуланат* (Т/К), один уреидопенициллин – *типерациллин/тазобактам* (П/Т) и один цефалоспорин III поколения – *цефоперазон/сульбактам* (Ц/С). Одной из новых комбинаций является сочетание амоксициллина и сульбактама, которая к настоящему времени прошла несколько клинических и микробиологических исследований [3–6]. Препарат планируется к выпуску компанией Laboratorios Bagó S.A. (Аргентина), однако пока не получил официального одобрения [7].

Ожидалось, что применение вышеперечисленных комбинаций будет вести лишь к одному результату: штаммы, резистентные из-за выработки  $\beta$ -лактамаз к основным АБ, «восстановят» свою чувствительность в той или иной степени. На практике эффект несколько превзошел ожидания. Обнаружилась способность ингибиторозащищенных пенициллинов подавлять рост анаэробной микрофлоры и *Acinetobacter calcoaceticus* [8], к чему исходные АБ не были способны. Согласно недавно опубликованным данным, АК, в частности по их действию на анаэробы, не уступает метронидазолу и имипенему и превосходит линкозамиды [9].

Ферментов, расщепляющих бета-лактамовое кольцо АБ, обнаружено более 300 [10] и их список постоянно пополняется. Структурно  $\beta$ -лактамазы сходны с мишенями для АБ – D-аланил-D-аланин-карбоксипептидазами и транспептидазами, которые обычно называют *пенициллинсвязывающими белками* (ПСБ). Если ПСБ при контакте с АБ сами инактивируются, что ведет к гибели микроорганизма, то  $\beta$ -лактамазы, наоборот, за счет своих структурных отличий способны инактивировать АБ, сами в то же время сохраняя свою структуру [11] (рис. 2).

Опубликованы подробные обзоры, характеризующие свойства  $\beta$ -лактамаз, их сравнительную способность инактивировать те или иные АБ, способность различных бактерий к их выработке, меха-

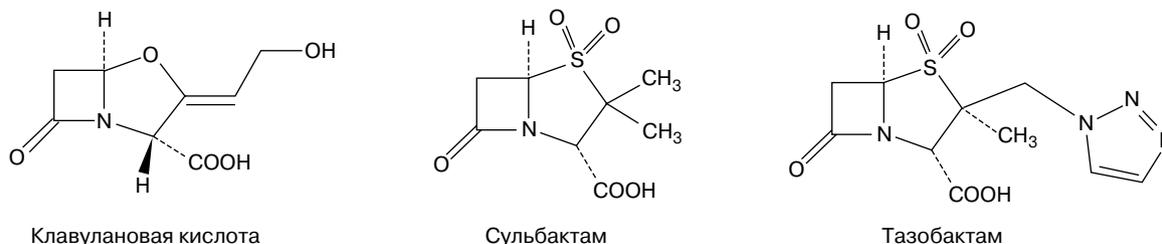


Рис. 1. Химическая структура ингибиторов  $\beta$ -лактамаз

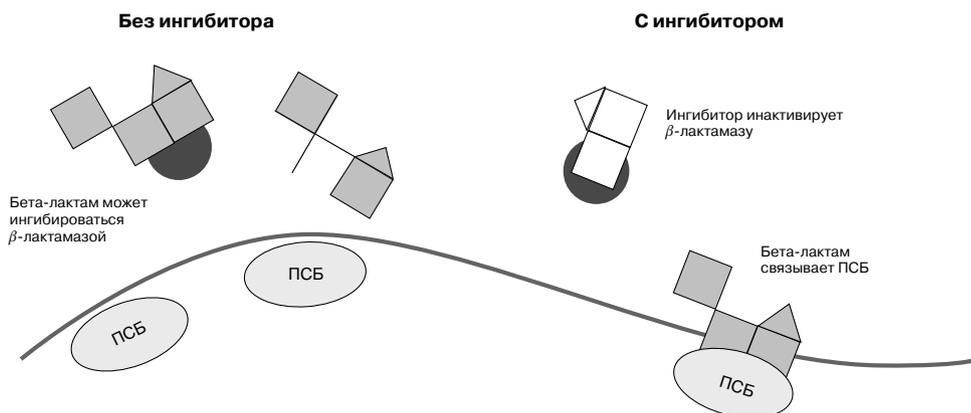


Рис. 2. Механизм действия ингибиторов  $\beta$ -лактамаз

низмы экспрессии, передачи, в том числе межвидовой [10–12].

Вырабатывать  $\beta$ -лактамазы способны многие виды микроорганизмов, но клинически это наиболее актуально для стафилококков и ряда грамотрицательных бактерий, в частности, *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.*, которые продуцируют  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), способные инактивировать цефалоспорины всех поколений и легко передающиеся другим штаммам [13, 14].

По основному эффекту ингибиторы  $\beta$ -лактамаз в целом сходны, хотя по спектру связываемых ферментов имеются отличия, что в некоторых случаях может иметь клиническое значение. В недавно опубликованном исследовании лишь  $1/4$  из 283 штаммов *E. coli*, устойчивых к А/С, оказались устойчивыми и к А/К. В основном они продуцировали  $\beta$ -лактамазы типа TEM [15]. У ингибиторов отмечают и другие особенности: помимо необратимого инактивирования некоторые из них, в частности клавуланат, индуцируют продукцию хромосомных  $\beta$ -лактамаз типа *AmpC* [16]. Все ингибиторы обладают антианаэробным действием. Сульбактам отличается собственной активностью в отношении *Acinetobacter spp.*, включая полирезистентные штаммы, хотя он не потенцирует действие на данный микроорганизм АБ, с которыми он обычно сочетается [8].

Клавуланат, кроме прямого ингибирования  $\beta$ -лактамаз, способен селективно связываться с ПСБ-3 пневмококка. Предполагается, что это может усиливать антипневмококковую активность амоксициллина. Для сульбактама показана способность повышать связывание цефоперазона с ПСБ-2 $\alpha$ , от выработки которого зависит развитие резистентности стафилококков к метициллину [17].

В целом активность ингибиторозащищенных бета-лактамов зависит как от базового препарата, так и от ингибитора. В частности, П/Т более акти-

вен в отношении энтеробактерий – продуцентов  $\beta$ -лактамаз TEM-1, чем ингибиторозащищенные амоксициллин или тикарциллин, поскольку минимальная подавляющая концентрация пиперациллина в отношении таких штаммов в 4–10 раз ниже [18]. Возможно, это также связано с вышеуказанной способностью клавуланата к индукции хромосомных  $\beta$ -лактамаз [19]. В то же время антисинегнойная активность тикарциллина и цефоперазона от присоединения ингибитора существенно не меняется [20], поскольку основным механизмом резистентности синегнойной палочки к бета-лактамам является не ферментативная инактивация, а снижение проницаемости мембраны и эффлюкс [21].

А/К – единственный из ингибиторозащищенных пенициллинов, который хорошо всасывается при пероральном применении, поэтому именно этот препарат активно используется для ступенчатой терапии [22]. Остальные имеющиеся на российском рынке ингибиторозащищенные бета-лактамы применяются исключительно парентерально.

Ингибиторозащищенные бета-лактамы являются антибиотиками широкого спектра действия. В посвященных им обзорах подчеркивается возможность применения данных препаратов при сепсисе, инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, хирургических и гинекологических инфекциях, в урологии и т.д. [7, 23–27]. Даже при таких заболеваниях, как внебольничная пневмония и бактериальные риносинуситы, роль ингибиторозащищенных пенициллинов, в частности А/К и А/С, возрастает в связи с развитием устойчивости к аминопенициллинам и макролидам, в частности у гемофильной палочки [28].

Продолжаются исследования эффективности ингибиторозащищенных бета-лактамов, как *in vitro*, так и *in vivo*, в первую очередь, в отношении проблемных с точки зрения антибиотикорезистентнос-

ти возбудителей. Их активность и экономическая эффективность в различных клинических ситуациях сравнивается с таковой других антибиотиков широкого спектра, появляются новые режимы дозирования.

### **Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам и амоксициллин/сульбактам**

Разумеется, в процессе использования выявились преимущества (клинические или экономические) того или иного ингибиторозащищенного бета-лактама в отдельных ситуациях. Так, основной «зоной влияния» А/К являются преимущественно инфекции дыхательных путей [29]. Он проявляет высокую эффективность при бактериальных синуситах [30], а некоторые авторы расценивают его в этой ситуации как препарат выбора, поскольку его применение сопровождается клинической эффективностью в 98–100% случаев (в зависимости от дозы), а эрадикация возбудителя достигается практически в 100% случаев. В Российских рекомендациях, выпущенных в 2003 г. [31], пероральное применение А/К является альтернативой амоксициллина при нетяжелой внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях (у больных с факторами риска – терапией выбора), а парентеральное – как альтернатива цефалоспорином в стационарных условиях.

Удобство применения А/К, как у взрослых, так и у детей, при лечении внебольничной пневмонии, синусита и отита возросло с появлением новых фиксированных комбинаций, в которых соотношение амоксициллина и клавуланата меняется в пользу первого – с 2:1 и 4:1 до 14:1 и 16:1. Это сопровождается повышением принимаемой дозы амоксициллина, что позволяет уменьшить кратность приема препарата и снизить риск развития диареи, связанной с клавуланатом [32–34]. При этом 5-дневный курс новой формы препарата при обострении хронического бронхита по эффективности и безопасности оказался сходным с 7-дневным курсом обычной формы А/К [35].

В 2005 г. зарегистрирована новая лекарственная форма А/К («солютаб»), в которой за счет повышенной биодоступности, несмотря на соотношение амоксициллина к клавуланату 4:1, достигается снижение частоты нежелательных явлений, обусловленных клавуланатом, в первую очередь диареи. При этом концентрация клавулановой кислоты в крови менее подвержена индивидуальным колебаниям, что обеспечивает более прогнозируемое терапевтическое действие.

А/К в пероральной форме является одним из основных препаратов для лечения инфекций кожи

и мягких тканей: целлюлита, инфицированных посттравматических и послеоперационных ран, некротических инфекций, при которых этиологически важную роль играют не только грамположительные и грамотрицательные аэробы, но и анаэробы. При осложненном течении и признаках развития сепсиса используют парентеральное введение А/К или других ингибиторозащищенных пенициллинов (А/С, Т/К, П/Т), наряду с карбапенемами или комбинациями цефалоспоринов III поколения с метронидазолом.

Вместе с тем, при назначении А/К возможно развитие гепатотоксичности [36]. Есть ситуации, при которых применения А/К следует избегать, в частности при преждевременном разрыве плодного пузыря у беременных. Несмотря на то, что доказана эффективность АБ в плане снижения материнской и младенческой заболеваемости, для А/К отмечено повышение частоты развития некротического энтероколита у новорожденных [37]. Следует отметить, что при использовании в данной ситуации А/С (до 12 г в течение 3 или 7 дней у 84 больных) нежелательных явлений, в том числе у новорожденных, отмечено не было [38].

При развитии абсцесса легких или подозрении на аспирационную пневмонию наряду с А/К используют также и другие ингибиторозащищенные бета-лактамы, например А/С и Т/К. По результатам недавно проведенного проспективного многоцентрового исследования [39] при аспирационной пневмонии и абсцессе легкого эффективность А/С была сходной с таковой комбинации цефалоспорин + клиндамицин. У пациентов в коме, находящихся на ИВЛ, 3-дневный профилактический курс А/С (9 г/сут) почти в 3 раза снижал риск возникновения пневмонии [40]. При вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной *Acinetobacter* spp., в условиях ОРИТ А/С превосходит А/К и может быть альтернативой карбапенемам [41]. Более того, А/С в дозе 9 г был эффективен в 60% случаев при пневмонии, сепсисе, перитоните, урологических инфекциях, вызванных штаммами *Acinetobacter baumannii*, устойчивыми к имипенему [42]. Вместе с тем, есть данные о быстром росте резистентности этого возбудителя ко многим АБ (за 5 лет – в 2–2,5 раза к цефтазидиму, А/С и в 8–9 раз – к амикацину и цiproфлоксацину) [43]. Подчеркивается также распространенность полирезистентных штаммов – свыше 50%, при этом 80% из них были генетически родственны [44]. Фактором риска селекции таких штаммов было предшествующее использование аминогликозидов, а А/С оказался одним из немногих АБ, применение которого позволило эффективно снизить смертность.

А/С, так же, как и А/К, находит широкое применение в педиатрии [45]. При оценке динамики развития резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей у детей [46] отмечено, что резистентность к А/С, хотя и достаточно высокая, за 5-летний период не возросла, в отличие, например, от цефалоспоринов I поколения и ко-тримоксазола.

А/К и А/С широко используются и для *периперационной антибиотикопрофилактики* (ПАП) у взрослых и детей. Согласно ряду международных и отечественных рекомендаций [47] ингибиторозащищенные аминопенициллины и комбинации цефалоспоринов I-II поколения с метронидазолом являются препаратами выбора для ПАП при операциях на дистальных отделах пищеварительного тракта, ЛОР-органах, желчевыводящих путях и органах репродуктивной системы [48].

Ингибиторозащищенные аминопенициллины успешно используют при интраабдоминальных инфекциях. При анализе результатов 79 рандомизированных исследований клиническая эффективность А/С составила 87%, что соответствовало эффективности карбапенемов, комбинациям цефотаксима с метронидазолом, клиндамицина с тобрамицином, цефалоспоринов II поколения, П/Т [49]. При вторичном перитоните клиническая эффективность А/К оказалась сходной с имипенемом, однако частота эрадикации возбудителя была несколько ниже; экономическая эффективность при использовании А/К составила около 900 Евро на 1 пациента [50].

А/С и А/К успешно используются в гинекологии. Так, А/С проявляет достаточную эффективность при остром или обострении хронического сальпингоофорита [51]. Наличие как парентеральных, так и пероральных форм позволило успешно использовать ингибиторозащищенные аминопенициллины в амбулаторной практике, а также для ступенчатой терапии [52].

В международных исследованиях, проведенных в Европе и Северной Америке, пероральное применение А/К в сочетании с ципрофлоксацином у онкогематологических больных в стационаре не уступало по эффективности парентеральному [53]. При инфицированных поражениях стоп у больных сахарным диабетом А/С и А/К в целом были одинаково эффективны при сравнении их с линезолидом [54].

Вместе с тем, при неосложненном цистите у 370 женщин А/К при 3-дневном режиме введения оказался менее клинически и бактериологически эффективным, чем ципрофлоксацин, что говорит о том, что ингибиторозащищенные пенициллины не

должны применяться при данной патологии в виде коротких курсов [55]. Тем не менее у беременных, которым противопоказаны фторхинолоны, А/К остается препаратом выбора [56].

Проведено несколько клинических исследований, в которых продемонстрирована клиническая эффективность амоксициллина/сульбактама [3–5]. В исследовании, включавшем 84 взрослых пациента с внебольничной пневмонией, вызванной преимущественно *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [3], клиническая эффективность наблюдалась в 97,6% случаев, при этом практически у всех пациентов лихорадка исчезла на третьи сутки лечения. Нежелательные явления легкой и средней тяжести, особенно диарея, развились у 10 пациентов. Эффективным этот препарат оказался и при лечении детей с осложненной внебольничной пневмонией [5]. Так, при сравнении в этом исследовании амоксициллина/сульбактама с цефуроксимом у 62 детей частота благоприятных клинических исходов составила 97 и 100% соответственно. По данным другого сравнительного исследования частота назального носительства *S. pneumoniae* и *H. influenzae* оказалась сходной после лечения амоксициллином/сульбактамом у 289 детей с рецидивирующим острым средним отитом. Клиническая эффективность через 12–14 и 28–42 дней от начала лечения была сходной у А/К и амоксициллина/сульбактама (98,3 и 94,2% для амоксициллина/сульбактама; 98,3 и 95,1% для А/К) [4].

### Пиперациллин/тазобактам

П/Т (12 г/сут) при интраабдоминальных инфекциях оказался сравним с имипенемом/циластатин (2 г/сут) как по клиническим, так и по бактериологическим показателям и зарегистрированным нежелательным явлениям [57]. Фармакоэкономический анализ в данном случае не проводился. В несравнительных проспективных исследованиях П/Т показана его высокая эффективность (в 92% случаев – клиническая и в 80% – бактериологическая) в качестве эмпирической терапии инфекций у онкологических больных после операций на голове и шее при незначительной частоте нежелательных явлений [58]. Показана также эффективность П/Т при микробиологически подтвержденных инфекциях желчевыводящих путей, в том числе на фоне их опухолевого поражения [59]. При сравнительной оценке П/Т и имипенема/циластатина у больных с фебрильной нейтропенией препараты оказались одинаково эффективными (положительный ответ на терапию >90%), но имипенем/циластатин в 7 раз чаще вызывал рвоту [60].

По результатам анализа уровня резистентности к АБ в многопрофильных стационарах различных регионов России П/Т, наряду с имипенемом и ципрофлоксацином, является наиболее активным в отношении грамотрицательных микроорганизмов [61]. В согласительном документе по профилактике, диагностике и лечению нозокомиальной пневмонии, недавно опубликованном в нашей стране, ингибиторозащищенным бета-лактамам отводится одно из ведущих мест. Так, в качестве одного из вариантов терапии рассматривается назначение П/Т в виде монотерапии или в комбинации с фторхинолонами, или аминогликозидами [62].

У недоношенных новорожденных с сепсисом, некротическим энтероколитом и инфекциями после абдоминальных вмешательств П/Т был эффективен более чем в 60% случаев, причем отрицательно влияния на нормальную кишечную микрофлору отмечено не было [63].

В многоцентровом исследовании, проведенном в Аргентине [64], П/Т оказался вторым по эффективности антибиотиком после имипенема в отношении грамотрицательных штаммов (кроме *Acinetobacter* spp.), продуцирующих БЛРС. Высокая активность этого препарата недавно подтверждена в Италии [65] при изучении антибиотикорезистентности представителей семейства *Enterobacteriaceae* – продуцентов БЛРС, а также в США в рамках исследования MYSTIC, где проводится мониторинг резистентности к меропенему в сравнении с другими АБ [66]. Вместе с тем, в европейском фрагменте MYSTIC (около 11000 штаммов из 31 страны) грамотрицательные бактерии, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы, включая синегнойную палочку, оказались чувствительны к карбапенемам почти в 100% случаев, к цефепиму – в 90%, а к П/Т – только в 21% [67].

В последние годы появились данные в отношении ингибиторозащищенных пенициллинов в сравнении с новым представителем карбапенемов – эртапенемом. В трех больших проспективных исследованиях (>1500 пациентов) П/Т был сходен по эффективности с эртапенемом при полимикробных интраабдоминальных инфекциях и инфекциях органов малого таза, а также при инфекциях кожи и мягких тканей [68].

### Цефоперазон/сульбактам

В исследовательском проекте в Колумбии (10 центров) Ц/С, наряду с имипенемом и цефепимом, оказался в числе первых трех АБ, наиболее активных в отношении грамотрицательной микрофлоры, включая *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. [69], существенно превосходя цефтазидим. Ц/С

был активен и в отношении БЛРС-продуцирующих клебсиелл [70]. В то же время исследование, выполненное в КНР (около 4000 штаммов), выявило примерно сходную активность имипенема, Ц/С и цефтазидима в отношении грамотрицательных возбудителей [71], что ещё раз подчеркивает важность оценки локальных данных по антибиотикорезистентности.

При сравнении комбинации Ц/С с амикацином и имипенема/циластатина при нейтропенической лихорадке у онкологических больных существенных отличий в эффективности обнаружено не было [72]. Средняя эффективность обоих вариантов АБТ составила около 60%; значимых нежелательных явлений отмечено не было. В аналогичном исследовании при нейтропенической лихорадке эффективность обоих бета-лактамов также была одинаково высокой – более 80%, однако Ц/С в 2 раза чаще (у 30%) вызывал диарею. В то же время у 3% больных, получавших имипенем/циластатин, развивался судорожный синдром [73]. При сочетании каждого из этих препаратов с ванкомицином [74] для лечения инфекционных осложнений у онкологических больных с нейтропенией эффективность была практически одинаковой (73 и 74%), но у пациентов, получавших имипенем, чаще возникал псевдомембранозный колит.

Высокая эффективность Ц/С у таких больных подтверждена и в отечественной практике: как при монотерапии, так и в комбинации с аминогликозидами Ц/С был клинически и микробиологически (в отношении грамотрицательной микрофлоры) не менее эффективным, чем имипенем или цефепим. Это относилось к пациентам с поражениями дыхательных и мочевыводящих путей, а также в случаях послеоперационной раневой инфекции, причем использование Ц/С вело к меньшим экономическим затратам.

Вместе с тем, имеются небольшие исследования, в которых как карбапенемы, так и П/Т по показателю «стоимость–эффективность» проигрывают комбинации ципрофлоксацин + метронидазол при абдоминальных инфекциях [75].

Эффективность Ц/С и имипенема была изучена в относительно небольшом сравнительном исследовании у больных с тяжелой пневмонией, у которых 70% выделенных штаммов продуцировали  $\beta$ -лактамазы [76]. Эффективность препаратов оказалась сравнимой, а нежелательных явлений для Ц/С было зарегистрировано меньше, чем для имипенема (3,2 и 10% соответственно).

Ц/С оказался высокоэффективным и при деструктивной пневмонии: выздоровление или улучшение было достигнуто у 90% больных [77].

Ц/С рассматривается как один из препаратов выбора при вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной грамотрицательной микрофлорой [78]. При ретроспективном анализе данных ряда исследований Ц/С при лечении нозокомиальных пневмоний оказался более экономически эффективным, по сравнению с карбапенемами и цефепимом [79].

В проспективном многоцентровом исследовании «ИРИС», выполненном в России [20], при применении Ц/С при бактериальном сепсисе, вызванном преимущественно грамотрицательной микрофлорой, была достигнута общая эффективность более чем у 95% больных. Процент штаммов *Enterobacteriaceae*, резистентных к Ц/С, не отличался от такового для имипенема и был существенно ниже, чем для других цефалоспоринов.

Ц/С не является препаратом выбора для проведения периоперационной антибиотикопрофилактики. Вместе с тем появились данные, что его введение за 1 ч до лапароскопической холецистэктомии в 1,5 раза снижает уровень бактерий в желчи и улучшает послеоперационные лабораторные показатели [80].

## Литература

1. Kuijper E.J., Schippers E.F., Bernards A.T. Linezolid, an agent from a new class of antibiotics. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148:1577-81.
2. Ныс П.С., Курочкина В.Б., Скляренко А.В., Вейнберг П.А. Бета-лактамы соединения. Взаимосвязь структуры и биологической активности. *Антибиотики и химиотер* 2000; 45, 11:36-42.
3. Jasovich A., Soutric J., Morera G., et al. Efficacy of amoxicillin-sulbactam, given twice-a-day, for the treatment of community-acquired pneumonia: a clinical trial based on a pharmacodynamic model. *J Chemother* 2002; 14:6:591-6.
4. Casellas J.M., Israele V., Marin M., et al. Amoxicillin-sulbactam versus amoxicillin-clavulanic acid for the treatment of non-recurrent-acute otitis media in Argentinean children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69:1225-33.
5. Lovera D, Arbo A. Treatment of childhood complicated community-acquired pneumonia with amoxicillin/sulbactam. *J Chemother* 2005; 17:283-8.
6. Bantar C., Nicola F., Arenoso H., et al. An ex-vivo pharmacodynamic study comparing bactericidal activity of amoxicillin/sulbactam, azithromycin, doxycycline and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Chemother* 2004; 16:248-54.
7. Acuna C., Rabassedá X. Amoxicillin-sulbactam: A clinical and therapeutic review. *Drugs Today* 2001; 37:193-210.
8. Urban C., Go E., Mariano N., et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter*

## Заключение

Ингибиторозащищенные бета-лактамы остаются высокоэффективными, безопасными и конкурентоспособными АБ, а во многих случаях препаратами выбора, особенно при тяжелых инфекциях.

Нельзя не отметить появления новых форм с улучшенной фармакокинетикой при пероральном приеме. Вместе с тем следует внимательно следить за данными, отражающими различные особенности их применения, включая нежелательные явления, и всегда стремиться к их разумному назначению.

По недавно опубликованным результатам опроса врачей из США (Emerging Infections Network – EIN), 89% опрошенных считают, что «мощные» АБ, включая ингибиторозащищенные бета-лактамы, должны назначаться в стационаре только после одобрения «специалиста по инфекционным заболеваниям» (в России – клинического фармаколога). После введения должности клинического фармаколога в ряде стационаров были отмечены существенное снижение затрат на АБТ [81] и оптимизация применения АБ [81–83].

9. Koeth L.M., Good C.E., Appelbaum P.C., Goldstein E. J., et al. Surveillance of susceptibility patterns in 1297 European and US anaerobic and capnophilic isolates to co-amoxiclav and five other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:1039-44.
10. Livermore D.M.  $\beta$ -Lactamase mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl. D):28-41.
11. Эйдельштейн М.В.  $\beta$ -Лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 3:223-42.
12. Bush K., Jacobi G.A., Mederios A.A. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1211-33.
13. Сидоренко С.В. Бета-лактамазы расширенного спектра: клиническое значение и методы детекции. *Инфекции и антимикроб тер* 2002; 6:8-12.
14. Березин А.Г., Ромашов А.М., Яковлев С.В., Сидоренко С.В. Характеристика и клиническое значение бета-лактамаз расширенного спектра. *Антибиотики и химиотер* 2003; 48:5-11.
15. Kaye K.S., Gold H.S., Schwaber M.J., et al. Variety of beta-lactamases produced by amoxicillin-clavulanate-resistant *Escherichia coli* isolated in the north-eastern United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1520-5.

16. Bonfiglio G., Livermore DM. Behaviour of  $\beta$ -lactamase-positive and -negative *Staphylococcus aureus* isolates in susceptibility tests with piperacillin/tazobactam and other beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32:431-44.
17. Fasola E.L., Fasching C.E., Peterson L.R. Molecular correlation between *in vitro* and *in vivo* activity of beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Lab Clin Med* 1995; 125:200-11.
18. Livermore D.M., Seetulsingh P. Susceptibility of *Escherichia coli* isolates with TEM-1  $\beta$ -lactamase to combinations of BRL 42715, tazobactam or clavulanate with piperacillin or amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27:761-7.
19. Lister P.D. Beta-lactamase inhibitor combinations with extended-spectrum penicillins: factors influencing antibacterial activity against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacother* 2000; 20:213S-218S.
20. Страчунский Л.С., Галкин Д.В., Козлов Р.С. и др. Эффективность цефоперазона/сульбактама при бактериальном сепсисе: результаты многоцентрового проспективного исследования «ИРИС». *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003; 5:318-28.
21. Livermore D.M. Determinants of the activity of  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl. A):9-21.
22. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002. с. 47-56.
23. Venditti M., Cassone M., Falcone M., Pavoni G., et al. Piperacillin-tazobactam in the treatment of severe nosocomial infections. *Recenti Prog Med* 2002; 93:200-11.
24. Kanra G. Experience with ampicillin/sulbactam in severe infections. *J Int Med Res* 2002; 30(Suppl. 1):20A-30A.
25. Blahova J., Kralikova K., Krcmery V. Sr., Vaculikova A., et al. First occurrence of transferable extended-spectrum beta-lactamase hydrolyzing cefoperazone in multiresistant nosocomial strains of *Klebsiella pneumoniae* from two hospitals in Czech and Slovak Republics. *J Chemother* 2002; 14:461-4.
26. White A.R., Kaye C., Poupard J., Pypstra R., et al. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(Suppl. 1):S3-S20.
27. Яковлев В.П., Щавелев Д.Л., Яковлев С.В. Клинико-лабораторное обоснование назначения цефоперазона/сульбактама больным с тяжелыми госпитальными инфекциями. *Инфекции и антимикробная терапия* 2002; 5:132-8.
28. File T.M. Jr., Benninger M.S., Jacobs M.R. Evolution of amoxicillin/clavulanate in the treatment of adults with acute bacterial rhinosinusitis and community-acquired pneumonia in response to antimicrobial-resistance patterns. *Clin Lab Med* 2004; 24:531-51.
29. Lode H. Community-acquired lower respiratory tract infections: clinical experience with beta-lactam/beta-lactamase inhibitors. *Int J Clin Pract* 2002; 125:10-17.
30. Namyslowski G., Misiolek M., Czecior E., Malafiej E., et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother* 2002; 14:508-17.
31. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Смоленск: 2003. 53 с.
32. Klein J.O. Amoxicillin/clavulanate for infections in infants and children: past, present and future. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(Suppl. 8):S139-S148.
33. Benninger M.S. Amoxicillin/clavulanate potassium extended release tablets: a new antimicrobial for the treatment of acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:1839-46.
34. File T.M. Jr., Lode H., Kurz H., Kozak R., et al. Double-blind, randomized study of the efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2,000/125 milligrams) versus those of amoxicillin-clavulanate (875/125 milligrams), both given twice daily for 7 days, in treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3323-31.
35. Sethi S., Breton J., Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2,000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:153-60.
36. Gresser U. Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – review of the literature. *Eur J Med Res* 2001; 6:139-49.
37. Kenyon S., Boulvain M., Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1051-7.
38. Lewis D.F., Adair C.D., Robichaux A.G., Jaekle R.K., et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: Are seven days necessary? A preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1413-6.
39. Allewelt M., Schuler P., Bolcskei P.L., Mauch H., et al. Ampicillin+sulbactam vs clindamycin+/-cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:163-70.
40. Acquarolo A., Urli T., Perone G., Giannotti C., et al. Antibiotic prophylaxis of early onset pneumonia in critically ill comatose patients. A randomized study. *Intensive Care Med* 2005; 31:510-6.
41. Wood G.C., Hanes S.D., Croce M.A., Fabian T.C., et al. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipe-

- nem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis 2002; 34:1425-30.
42. Levin A.S., Levy C.E., Manrique A.E., Medeiros E.A. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. Int J Antimicrob Agents 2003; 21:58-62.
43. Tatman-Otkun M., Gurcan S., Ozer B., Shokrylanbaran N. Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains and the effect of synergistic antibiotic combinations. New Microbiol 2004; 27:21-8.
44. Smolyakov R., Borer A., Riesenberk K., Schlaeffer F., et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. J Hosp Infect 2003; 54:32-8.
45. Dajani A. Use of ampicillin/sulbactam and sultamicillin in pediatric infections: a re-evaluation. J Int Med Res 2001; 29:257-69.
46. Pape L., Gunzer F., Ziesing S., Pape A., et al. Bacterial pathogens, resistance patterns and treatment options in community acquired pediatric urinary tract infection. Klin Padiatr 2004; 216:83-6.
47. Периоперативная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии. Под ред Федорова В.Д., Плешкова В.Г., Страчунского Л.С. Клин микробиол антимикроб химиотер 2004; 6:186-92.
48. Ise Y., Hagiwara K., Saitoh S., Honjo K., et al. Comparison of the effects of prophylactic antibiotic therapy and cost-effectiveness between cefazolin (CEZ) and Sulbactam/Ampicillin (SBT/ABPC) in gastric cancer surgery employing clinical pathway. Yakugaku Zasshi 2004; 124:815-24.
49. Holzheimer R.G., Dralle H. Antibiotic therapy in intra-abdominal infections - a review on randomised clinical trials. Eur J Med Res 2001; 6:277-91.
50. Genne D., Menetrey A., Jaquet A., Indino P., et al. Treatment of secondary peritonitis: is a less expensive broad-spectrum antibiotic as effective as a carbapenem? Dig Surg 2003; 20:415-20.
51. Щукина Н.А., Буянова С.Н., Федорович О.К., Аполихина И.А и др. Эффективность и безопасность Амоксиклава + Рокситромицин (ЛЕК) при лечении пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. РМЖ 2003; 27:1534-37.
52. Wawruch M., Bozekova L., Krcmery S., Kozlikova K., et al. Cost-effectiveness analysis of switching from intravenous to oral administration of antibiotics in elderly patients. Bratisl Lek Listy 2004; 105:374-8.
53. Cometta A., Kern W. International antimicrobial therapy cooperative group de l'EORTC. Treatment with oral antibiotics of febrile neutropenia in onco-haematology. The experience of the EORTC antimicrobial group. Presse Med 2004; 33:327-9.
54. Lipsky B.A., Itani K., Norden C. Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. Clin Infect Dis 2004; 38:17-24.
55. Hooton T.M., Scholes D., Gupta K., Stapleton A.E., et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. JAMA 2005; 293:949-55.
56. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных (пособие для врачей). Клин микробиол антимикроб химиотер 2004; 6:218-23.
57. Erasmo A.A., Crisostomo A.C., Yan L.N., Hong Y.S., et al. Randomized comparison of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of patients with intra-abdominal infection. Asian J Surg 2004; 27:227-35.
58. Rodrigo J.P., Surez C., Bernaldez R., Collado D. Efficacy of piperacillin-tazobactam in the treatment of surgical wound infection after clean-contaminated head and neck oncologic surgery. Head Neck 2004; 26:823-8.
59. Bassotti G., Chistolini F., Sietchiping-Nzepa F., De-Roberto G., et al. Empirical antibiotic treatment with piperacillin-tazobactam in patients with microbiologically-documented biliary tract infections. World J Gastroenterol 2004; 10:2281-3.
60. Figuera A., Rivero N., Pajuelo F., Font P., et al. Comparative study of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in febrile neutropenia (1994-1996). Med Clin 2001; 116:610-1.
61. Решедько Г.К. Микробиологические основы клинического применения аминогликозидов в стационарах России. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Смоленск: 2004. 53 с.
62. Бодман К.Ф., Лоренц Дж., Бауэр Т.Т., Эвиг С. и др. Нозокомиальная пневмония: профилактика, диагностика, лечение. Клин микробиол антимикроб химиотер 2004; 6:92-102.
63. Berger A., Kretzer V., Apfalter P., Rohrmeister K., et al. Safety evaluation of piperacillin/tazobactam in very low birth weight infants. J Chemother 2004; 16:166-71.
64. Casellas J.M., Tome G., Bantar C., Bertolini P., et al. Argentinean collaborative multicenter study on the *in vitro* comparative activity of piperacillin-tazobactam against selected bacterial isolates recovered from hospitalized patients. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 47:527-37.
65. Spanu T., Luzzaro F., Perilli M., Amicosante G., et al. Occurrence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae* in Italy: implications for resistance to  $\beta$ -lactams and other antimicrobial drugs. Antimicrob Agents Chemotherapy 2002; 46:196-202.
66. Rhomberg P.R., Jones R.N., Sader H.S.; MYSTIC Programme (US) Study Group. Results from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programme: report of the 2001 data from 15 United States medical centres. Int J Antimicrob Agents 2004; 23:52-9.
67. Pfaller M.A., Jones R.N., MYSTIC Study Group (Europe). Antimicrobial susceptibility of inducible AmpC beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information

- Collection (MYSTIC) Programme, Europe 1997-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:383-8.
68. Solomkin J., Teppler H., Graham D.R., Gesser R.M., et al. Treatment of polymicrobial infections: post hoc analysis of three trials comparing ertapenem and piperacillin-tazobactam. *Antimicrob Chemother* 2004; 53(Suppl. 2):S51-S57.
69. Jones R.N., Salazar J.C., Pfaller M.A., Doern G.V. Multicenter evaluation of antimicrobial resistance to six broad-spectrum beta-lactams in Colombia using the E-test method. The Colombian Antimicrobial Resistance Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29:265-72.
70. Lim V.K., Halijah M.Y. *In vitro* activity of sulperazon against recent isolates of ceftazidime-resistant bacteria. *Med J Malaysia* 2001; 56:365-9.
71. Fu W., Demei Z., Shi W., Fupin H., Yingyuan Z. The susceptibility of non-fermentative Gram-negative bacilli to cefoperazone and sulbactam compared with other antibacterial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:444-8.
72. Ozyilkan O., Yalcintas U., Baskan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999; 14:15-9.
73. Winston D.J., Bartoni K., Bruckner D.A., Schiller G.J., et al. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26:576-83.
74. Bodey G., Abi-Said D., Rolston K., Raad I., et al. Imipenem or cefoperazone-sulbactam combined with vancomycin for therapy of presumed or proven infection in neutropenic cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:625-34.
75. Madan A.K. Use of ciprofloxacin in the treatment of hospitalized patients with intra-abdominal infections. *Clin Ther* 2004; 26:1564-77.
76. Li J., Zhu Y., Hu W. A randomized clinical study of sulperazone versus tienam in the treatment of LRTIs. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1996; 35:819-23.
77. Овсянкин А.В., Муконин А.А. Клинико-бактериологическое обоснование использования цефоперазона/сульбактама в комплексном лечении больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких. *Антибиотики и химиотер* 2003; 49:25-9.
78. Namiduru M., Gungor G., Karaoglan I., Dikensoy O. Antibiotic resistance of bacterial ventilator-associated pneumonia in surgical intensive care units. *J Int Med Res* 2004; 32:78-83.
79. Бекетов А.С., Сидоренко С.В., Писарев В.В., Комаров М.М. Сравнительная клинико-экономическая оценка бета-лактамов антибиотиков при лечении интраабдоминальных инфекций. *Антибиотики и химиотер* 2003; 48:34-41.
80. Uchiyama K., Kawai M., Onishi H., Tani M., et al. Preoperative antimicrobial administration for prevention of postoperative infection in patients with laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1955-9.
81. Gendel I., Azzam Z.S., Braun E., Levy Y., et al. Antibiotic utilization prevalence: prospective comparison between two medical departments in a tertiary care university hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13:735-9.
82. Вешкурцева И.М., Ортенберг Э.А., Ушакова М.А. Возможности коррекции потребления аминогликозидов (АГ) в отделениях детского стационара. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7(Прил. 1):18.
83. Ушакова М.А., Ортенберг Э.А., Вешкурцева И.М., Мухачева С.Ю. Влияние адекватной антибактериальной терапии на течение и исход сепсиса у пациентов ОРИТ. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7(Прил. 1):54-5.