

## Цефтаролин: накануне использования в России

Э.А. Ортенберг

Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень, Россия

Представлен обзор бактериологических и клинических данных о цефтаролине фосамиле – новом антибиотике цефалоспоринового ряда. Основные перспективы его использования в России связаны с высокой антипневмококковой и анти-MRSA активностью, широтой спектра

антибактериального действия, низкой токсичностью и хорошей переносимостью.

**Ключевые слова:** цефтаролин, цефалоспорины, MRSA, пневмония, инфекции кожи и мягких тканей.

### Ceftaroline: Before Start of Using in Russia

E.A. Ortenberg

Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia

Bacteriological and clinical data on the novel cephalosporin antibiotic ceftarolin fosamil is reviewed. Ceftarolin may be considered as promising drug in Russia due to

potent anti-MRSA and antipneumococcal activity, broad spectrum and low toxicity.

**Key words:** ceftaroline, cephalosporins, MRSA, pneumonia, skin and soft tissue infections.

Антибиотики группы цефалоспоринов являются важнейшей частью арсенала антимикробных средств, имеющегося в наличии у врачей РФ. Все цефалоспорины в принципе являются антибиотиками широкого спектра действия, однако в настоящее время они с известной долей условности подразделяются на четыре поколения. Первые два поколения (I и II) – в большей степени влияют на грампозитивную микрофлору, включая метициллиночувствительные стафилококки, цефалоспорины III поколения – препараты с относительно слабым антистафилококковым эффектом, но с большей активностью в отношении грамотрицательных бактерий. Цефалоспорины IV поколения сочетают сильные стороны препаратов I–II и III поколений. При этом ни один из ранее зарегистрированных цефалоспоринов не активен в отношении *метициллино-*

*резистентных стафилококков (MRSA)*, кроме цефтобипрола, зарегистрированного в ряде стран, но клинически фактически не используемого. Поэтому регистрация в РФ *цефтаролина (ЦФР)*, обладающего таким действием, представляется значительным событием. В США препарат получил торговое название «Тефларо», в России будет использоваться под названием «Зинфоро™» (регистрационный номер: ЛП-001912).

ЦФР является первым и пока единственным препаратом амбициозной программы «20 – 10», предложенной Американским обществом инфекционных болезней, предполагающей ввести в медицинскую практику к 2020 году 10 новых высокоэффективных антибиотиков [1]. Препарат прошёл масштабные предрегистрационные исследования, результаты которых позволили *Администрации США по продуктам питания и лекарственным препаратам (FDA)* разрешить его применение при осложненных *инфекциях кожи и мягких тканей (ИКМТ)*, а также при внебольничной пневмонии

Контактный адрес:  
Эдуард Анатольевич Ортенберг  
Эл. почта: edort@sibtel.ru

(в том числе – при наличии бактериемии, но не в реанимационных отделениях) у взрослых пациентов. *Институтом клинических и лабораторных стандартов США (CLSI)* препарат ранжирован в отдельный раздел парентеральных цефемов [2].

К настоящему времени в Medline по различным вопросам антибактериального действия и использования препарата обнаруживается около 200 публикаций, включая несколько аналитических обзоров [3–6]. Анализ этих данных может помочь врачам быть более подготовленными к использованию препарата с самого начала его поступления в их распоряжение.

ЦФР, как и все  $\beta$ -лактамы антибиотики, взаимодействует с *пенициллинсвязывающими белками* (ПСБ), ответственными за синтез клеточной стенки микроорганизма, однако особенностью его, обусловленной наличием 1–3-тиазолового кольца [7], является высокая афинность к ПСБ2а [8, 9] – именно этот ПСБ ответственен за устойчивость к  $\beta$ -лактамам. Более того, *in vitro* и *in vivo* ЦФР оказался активным в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину и даптомицину [10, 11]. При этом его афинность к ряду других ПСБ (1А, 1В, 2Х, 2А/В, 3), важных, в частности, для роста и размножения стрептококковой флоры, включая пневмококк, превышает таковую у цефтриаксона; он активен в отношении пенициллин-, цефалоспорино- и полирезистентных пневмококков [12, 13]. Кроме того, в отличие от большинства цефалоспоринов, ЦФР активен *in vitro* против некоторых штаммов *Enterococcus faecalis* [14].

По-видимому, решению о возможности его применения при пневмонии способствовала достаточно высокая активность и в отношении таких грамотригативных патогенов как *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [15], а при инфекциях кожи и мягких тканей – в отношении *бета-гемолитических стрептококков группы А* (БГСА) [16, 17]. Вместе с тем, у препарата отсутствует активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. [17], к нему нечувствительны продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [18], а также грамотригативные анаэробы, такие как *Bacteroides fragilis*. В то же время в отношении грампозитивных анаэробов (клостридий, включая *Clostridium difficile*) ЦФР проявляет высокую активность [19].

Объем бактериологических исследований, как обосновавших целесообразность применения ЦФР, так и подтвердивших его эффективность, достаточно впечатляющий. Так, в 2008 г. (до регистрации ЦФР) при анализе 14169 изолятов, полученных в

США и Европе от больных с ИКМТ, активность ЦФР определялась в отношении штаммов MRSA (2254 – из США и 734 – из Европы). Все они оказались чувствительными к ЦФР, при этом его МПК<sub>90</sub> для штаммов из США была в 2 раза ниже, чем полученных из Европы (соответственно 1 и 2 мг/л) [20].

В международном многоцентровом (55 центров) исследовании, включившем США и 12 стран Европы (6496 штаммов бактерий, этиологически связанных с внебольничной пневмонией, отобранных из 17326 штаммов, протестированных в 2008–2009 гг.), ЦФР продемонстрировал высокую активность в отношении этих возбудителей, в частности золотистого стафилококка и особенно – пневмококков и других стрептококков [16].

В опубликованных после регистрации препарата результатах многоцентровых бактериологических исследований, выполненных в одной и той же лаборатории на материале, полученном из 43 центров США (в 2009 г. – 4210 причинно-значимых штаммов *S. aureus*, из них – 2247 MRSA, в 2010–2011 гг. – 1750 штаммов *S. pneumoniae*) высокая активность ЦФР была подтверждена. В частности, общее количество штаммов стафилококков, резистентных к ЦФР, составило 1%, что было сопоставимо с таковым для ванкомицина, даптомицина и линезолида; резистентных к ЦФР PVL-содержащих штаммов не обнаружено. Подавляющие концентрации ЦФР в отношении пневмококка оказались в 16 раз ниже, чем у цефтриаксона [21, 22]. Правда, экстраполировать последние данные на Россию возможно лишь с оговорками, поскольку почти 40% исследованных штаммов авторы отнесли к пенициллинорезистентным, а 9% – к устойчивым к цефтриаксону (российское исследование ПЕГАС представило существенно отличавшиеся результаты [23]).

Активность ЦФР в отношении 4546 грампозитивных и грамотригативных изолятов, полученных из 15 стационаров Канады, сравнивали с активностью других цефалоспоринов, включая упомянутый выше цефтобипрол [24], при этом ЦФР проявил наибольшую активность как в отношении MRSA, так и в отношении мультирезистентных пневмококков.

В недавно опубликованном более обширном исследовании [25] в рамках наблюдательной программы AWARE (Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation) проведена оценка чувствительности 8434 штаммов, полученных из 65 центров в 2010 г. При инфекциях кровотока было получено 36% штаммов, 27% – при инфекциях дыхательных путей, 23% – при инфекциях кожи и мягких тканей. ЦФР проявил себя наиболее активным в отношении стафилококков среди  $\beta$ -лактамов антибиотиков.

ЦФР (наряду с линезолидом и тигециклином) оказался в ряду антибиотиков, наиболее активных и в отношении штаммов стафилококка с так называемой «гетерогенной промежуточной чувствительностью» к ванкомицину (hVISA) [26], *in vitro* он проявлял бактерицидный эффект в отношении ванкомицинорезистентных стафилококков [10, 27].

При оценке *in vitro* ЦФР также превосходил даптомицин по действию на MRSA, подавляя рост даптомицинорезистентных штаммов и предотвращая повторный рост микроорганизмов [11].

Упомянутые исследования III фазы (CANVAS и FOCUS), послужившие основным источником данных об эффективности и безопасности ЦФР, цитируемых затем авторами ряда обзоров и статей, носили сравнительный характер. Объём исследований существенно не отличался между собой – в CANVAS-1 и CANVAS-2 было рандомизировано почти 1400 пациентов, в FOCUS-1 и FOCUS-2 было включено суммарно более 1200 больных – по 600 с небольшим для каждого препарата,

В исследованиях CANVAS (1 и 2) [28–30] у пациентов с ИКМТ (главным образом – целлюлит и абсцедирование) сравнивали клиническую и бактериологическую эффективность ЦФР и ванкомицина (к последнему у ряда больных добавлялся азтреонам). Основная и контрольная группы были идентичны по возрасту, сопутствующим заболеваниям (сахарный диабет, заболевания периферических сосудов), частоте обнаружения бактериемии и необходимости оперативного лечения (последнее – около 15%). Больные с анаэробной или синегнойной этиологией инфекции из исследования исключались.

Уровень клинического излечения для основной и контрольной групп составил соответственно 91,6 и 92,7%, микробиологического – 92,3 и 93,7%, т. е. практически не отличался, в том числе – если причинно-значимым возбудителем был MRSA. При этом эффективность ЦФР к 3 дню его применения (прекращение распространения поражений, ликвидация лихорадки) была выше, чем в группе сравнения [31]. Такие же результаты были получены ранее в исследовании II фазы с аналогичным дизайном, но значительно меньшего объёма [32].

Фрагмент исследования CANVAS был использован для оценки влияния на эффективность ЦФР наличия у стафилококков *лейкоцидина Panton-Valentine (PVL)*. Гены, кодирующие PVL, были обнаружены более чем в половине случаев (у 266 из 473 штаммов). Эффективность препарата не зависела от обнаружения PVL как у метициллиночувствительных, так и метициллинорезистентных штаммов [33].

В многоцентровых международных исследованиях FOCUS (1 и 2) [34–36] у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией средней тяжести сравнивалась эффективность ЦФР и цефтриаксона. Все больные в исследовании FOCUS 1 дополнительно получали перорально короткий курс кларитромицина. Больные исключались из исследования в случае выявления атипичных возбудителей или MRSA как причины инфекции (поскольку цефтриаксон в таких случаях заведомо малоэффективен), а также при наличии эмпиемы или иммуносупрессии. Пациенты основной и контрольной групп не отличались по возрасту, наличию сопутствующих заболеваний легких, степени тяжести пневмонии (III и IV по шкале PORT требует госпитализации с внутривенным введением антибиотиков, но не в ОРИТ), частоте наличия почечной недостаточности (требовавшей снижения дозы). Эффект ЦФР оказался выше, чем у цефтриаксона как с клинических, так и с бактериологических позиций (интегрально – примерно на 6%). При этом ЦФР был эффективен во всех случаях выявления пенициллиноустойчивых пневмококков (цефтриаксон – менее чем в четверти случаев). Эти данные в дальнейшем были подтверждены на модели пневмонии у кроликов, вызванной полирезистентными штаммами *S. pneumoniae*: по эрадикационному эффекту в этой ситуации ЦФР значительно превосходил цефтриаксон [37].

В исследовании FOCUS зарегистрированное число *нежелательных реакций* (НР), в том числе серьёзных, а также летальность в группах, получавших ЦФР либо цефтриаксон, между собой практически не отличались.

Аналогичны данные, полученные в исследованиях CANVAS в отношении ЦФР и ванкомицина.

В целом переносимость ЦФР расценена как хорошая, что характерно для большинства цефалоспоринов, без каких-либо неожиданностей. Наиболее частыми (5–6%) НР (причём, как правило, слабо выраженными), связанными с использованием ЦФР, в обеих группах были тошнота, головная боль, зуд, бессонница. У больных, получавших ЦФР, в 2 раза чаще, чем в группах сравнения, отмечался позитивный прямой тест Кумбса, однако частота регистрации анемии была одинаковой – менее 1%. В группах ЦФР было отмечено 2 случая *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, в контроле – 1 [38]. Следует отметить, что в предрегистрационных исследованиях [39] влияние ЦФР на состав кишечной микрофлоры также было незначительным, более того, в работе, оценивающей эффективность ЦФР в отношении анаэробной

флоры, показана высокая активность препарата именно в отношении *C. difficile* [40].

Прекратили лечение в исследовании CANVAS из-за НР при приёме цефтаролина 3% пациентов, в контрольной группе (ванкомицин + азтреонам) – 4,8% [41].

Несмотря на сравнительно небольшую длительность применения ЦФР и невысокое число устойчивых к нему штаммов, уже сейчас, с учетом сравнительно низкой активности против грамотрицательной флоры, предпринимаются попытки дальнейшего повышения его эффективности за счёт комбинирования с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз. В частности, сочетание цефтаролина фосамила с авибактамом (NXL104) оказывало мощный ингибирующий эффект в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы классов А, В, С и D (МПК<sub>90</sub> – 0,25–2 мг/л), в том числе продуцирующих несколько ферментов (кроме металло- $\beta$ -лактамаз) [42].

В ряде случаев в отношении штаммов-продуцентов сериновых карбапенемаз (КРС) активность препарата превосходила таковую у меропенема. Добавление авибактама не снижало антистафилококковый эффект цефтаролина. Эффективность комбинации подтверждена и на мышах (как иммунокомпетентных, так и с нейтропенией) с инфекцией мягких тканей, вызванной БЛРС-продуцирующими изолятами *Enterobacteriaceae* [43].

В то же время авибактам не влиял на низкую активность ЦФР в отношении *неферментирующих грамотрицательных бактерий* (НГОБ) – *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa* [44, 45].

В попытке повысить активность ЦФР в отношении малочувствительных к нему грамотрицательных бактерий-продуцентов БЛРС изучали *in vitro* также его сочетание с тазобактамом и некоторыми антибиотиками. Тазобактам многократно повышал активность ЦФР, перспективной оказалась его комбинация с амикацином. В то же время комбинация с левофлоксацином, тигециклином или меропенемом к синергизму в большинстве случаев не приводила [46].

Препарат только начал использоваться и, естественно, клинических данных по потенциалу развития резистентности конкретно к нему пока нет. В лаборатории после 50 последовательных ежедневных пассажей возрастания МПК для грампозитивных штаммов (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*) не обнаружено [47].

По-видимому, имеются перспективы для расширения показаний к применению ЦФР, поскольку он продемонстрировал высокую эффективность, сравнимую с таковой ванкомицина и линезолида,

при экспериментальном эндокардите у кроликов, вызванном MRSA и *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA), быстрее стерилизуя вегетации [48]. В аналогичной экспериментальной ситуации ЦФР оказался активнее тигециклина и, как минимум, равноэффективен с даптомицином [49, 50], а при экспериментальном эндокардите, вызванном *E. faecalis*, превосходил ванкомицин и линезолид [51, 52]. Подобно этому, в эксперименте ЦФР превосходил по эффективности ванкомицин и линезолид при остеомиелите за счёт лучшего проникновения в выпот инфицированного сустава [52, 53] и цефтриаксон – при пневмококковом менингите [54]. Разумеется, все эти экспериментальные результаты должны получить солидное клиническое подтверждение.

ЦФР выпускается в форме пролекарства – цефтаролина фосамила, который, попадая в кровоток, быстро дефосфорилируется и превращается в активный препарат. Его рекомендуют вводить путём внутривенной инфузии в течение 1 часа по 600 мг через 12 часов [4]. Моделирование показывает, что при введении такой дозы концентрация в крови, превышающая МПК (1–2 мг/л), поддерживается соответственно в течение 71 и 51% от интервала дозирования [55], что обычно обеспечивает эффективность  $\beta$ -лактамных антибиотиков. В настоящее время проводится клиническое исследование по применению препарата 3 раза в сутки.

Результаты оценки фармакокинетики, полученные при внутримышечном введении ЦФР обезьянам, кроликам и крысам, говорят о целесообразности разработки в дальнейшем формы препарата для внутримышечного введения [56]. В исследованиях I фазы распределение препарата при внутримышечном введении было примерно таким же, как и при внутривенном [57].

Умеренно нарушенная функция почек требует снижения дозы ЦФР примерно в 1,5 раза [58], а резко сниженная – в 2–3 раза. ЦФР практически не метаболизируется в печени, препарат не влияет на активность системы цитохрома P-450. Специально у беременных препарат не изучался, но на основании результатов исследований на животных он отнесен FDA к категории В, т. е. достаточно безопасных [59]. В педиатрии препарат не исследовался [4]. С фармацевтических позиций препарат несовместим с одновременным введением каспифунгина и амфотерицина В.

Арсенал анти-MRSA антибиотиков, используемых в РФ, ранее представленный только ванкомицином и ко-тримоксазолом, в последнее десятилетие пополнился линезолидом, даптомицином и тигециклином. Однако, поскольку у каждого

из этих препаратов есть ограничения в применении и слабые стороны, суммированные в обзоре Р. Hernandez и соавт. [59], внедрение в практику ещё одного антибиотика такой направленности представляется вполне целесообразным.

Активность против MRSA, наряду с антипневмококковой, может найти применение и в пульмонологии, поскольку всё чаще встречаются сообщения о росте числа внебольничных пневмоний, обусловленных MRSA, которые содержат PVL, провоцирующий некроз ткани легких [60].

Стоимость лечения цефтаролином в США составляет \$80 в день [5], что сопоставимо со стоимостью других современных оригинальных анти-MRSA препаратов, хотя и дороже большинства антибиотиков ( $\beta$ -лактамы, макролиды, фторхино-

лоны), рекомендуемых в РФ для использования при внебольничной пневмонии.

В целом, наиболее привлекательными свойствами ЦФР, помимо высокой антистафилококковой и антистрептококковой активности, исследователи считают хорошую переносимость, высокую безопасность, включая низкий риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи. Отсутствие активности в отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. может снизить риск селекции резистентных к ним штаммов (уже достаточно высокий в настоящий период) [4]. Кроме того, в отличие от большинства анти-MRSA антибиотиков, ЦФР является, как и другие цефалоспорины, препаратом достаточно широкого спектра действия. Есть все основания считать, что этот перспективный антибиотик найдёт в России свою нишу.

## Литература

1. Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010; 50(8):1081-3.
2. Zhanel G.G., Sniezek G., Schweizer F., et al. Ceftaroline: A novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 2009; 69:809-31.
3. Goodman J.J., Martin S.I. Critical appraisal of ceftaroline in the management of community-acquired bacterial pneumonia and skin infections. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8:149-56.
4. Laudano J.B. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(3):iii11-iii18.
5. Saravolatz L.D., Stein G.E., Johnson L.B. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2011; 52(9):1156-63.
6. Biek D., Critchley I.A., Riccobene T.A., Dirk A. Thye Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(4):iv9-iv16.
7. Drusano G.L. Pharmacodynamics of ceftaroline fosamil for complicated skin and skin structure infection: rationale for improved anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* activity. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(Suppl 4):iv33-iv39.
8. Kosowska-Shick K., McGhee P.L., Appelbaum P.C. Affinity of ceftaroline and other  $\beta$ -lactams for penicillin-binding proteins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(5):1670-7.
9. Villegas-Estrada A., Lee M., Hessek D, et al. Co-opting the cell wall in fighting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: potent inhibition of PBP 2a by two anti-MRSA  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Am Chem Soc* 2008; 130(29):9212-3.
10. Saravolatz L., Pawlak J., Johnson L. *In vitro* activity of ceftaroline against community-associated methicillin-resistant, vancomycin-intermediate, vancomycin-resistant, and daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(7):3027-30.
11. Steed M., Vidaillac C., Rybak M.J. Evaluation of ceftaroline activity versus daptomycin (DAP) against DAP-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in an *in vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(7):3522-6.
12. McGee L., Biek D., Ge Y., et al. *In Vitro* evaluation of the antimicrobial activity of ceftaroline against cephalosporin-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(2):552-6.
13. Fenoll A., Aguilar L., Robledo O., et al. *In vitro* activity of ceftaroline against *Streptococcus pneumoniae* isolates exhibiting resistance to penicillin, amoxicillin, and cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(11):4209-10.
14. Moisan H., Pruneau M., Malouin F. Binding of ceftaroline to penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(4):713-6.
15. Ge Y., Biek D., Talbot G. H, Sahm D.F. *In vitro* profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial clinical isolates from across the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(9):3398-3407.
16. Jones R.N., Farrell D.J., Mendes R.E., Sader H.S. Comparative ceftaroline activity tested against pathogens associated with community-acquired pneumonia: results from an international surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(3):1769-80.
17. Critchley I.A., Eckburg P.B., Jandourek A., et al. Review of ceftaroline fosamil microbiology: integrated FOCUS studies. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(3):iii45-iii51.

18. Iizawa Y., Nagai J., Ishikawa T., et al. *In vitro* antimicrobial activity of T-91825, a novel anti-MRSA cephalosporin, and *in vivo* anti-MRSA activity of its prodrug, TAK-599. *J Infect Chemother* 2004; 10(3):146-56.
19. Citron D. M., Tyrell K. L., Merriam C. V., Goldstein E.J.C. *In vitro* activity of ceftaroline against 623 diverse strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1627-32.
20. Jones R.N., Mendes R.E., Sader H.S. Ceftaroline activity against pathogens associated with complicated skin and skin structure infections: results from an international surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(Suppl 4):iv17-iv31.
21. Richter S.S., Heilmann K.P., Dohrn C.L, et al. Activity of ceftaroline and epidemiologic trends in *Staphylococcus aureus* isolates collected from 43 medical centers in the United States in 2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(9):4154-60.
22. Doern G.V., Diekema D.J, Heilmann K.P., et al. *In vitro* activity of ceftaroline against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* recovered in 43 U.S. medical centers during 2010-2011. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(6):3406-8.
23. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и соавт. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002; 4(3):267-77.
24. Karlowsky J.A., Adam H.J., DeCorby M.R., et al. *In vitro* activity of ceftaroline against Gram-positive and Gram-negative pathogens isolated from patients in canadian hospitals in 2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(6):2837-46.
25. Flamm R.K., Sader H.S., Farrell D.J., Jones R.N. Summary of ceftaroline activity against pathogens in the United States, 2010: report from the assessing worldwide antimicrobial resistance evaluation (AWARE) surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(6):2933-40.
26. Richter S.S., Satola S.W., Crispell E.K., et al. Detection of *Staphylococcus aureus* isolates with heterogeneous intermediate-level resistance to vancomycin in the United States. *J Clin Microbiol* 2011; 49(12):4203-7.
27. Zhanel G.G., Rossnagel E., Nichol K., et al. Ceftaroline pharmacodynamic activity versus community-associated and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, heteroresistant vancomycin-intermediate *S. aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus* and vancomycin-resistant *S. aureus* using an *in vitro* model. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1301-5.
28. Corey G.R., Wilcox M.H., Talbot G.H., et al. CANVAS 1: the first phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (Suppl 4):iv53-iv65.
29. Wilcox M.H., Corey G.R., Talbot G.H., et al. CANVAS 2: the second phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (Suppl 4):iv53-iv65.
30. Corey G.R., Wilcox M.H., Talbot G.H., et al. Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 51:6641-50.
31. Friedland H.D., O'Neal T., Biek D., et al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(5):2231-6.
32. Talbot G.H., Thye D., Das A., Ge Y. Phase 2 study of ceftaroline versus standard therapy in treatment of complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(10):3612-6.
33. Tong A., Tong S.Y., Zhang Y., et al. Panton-valentine leukocidin is not the primary determinant of outcome for *Staphylococcus aureus* skin infections: evaluation from the CANVAS studies. *PLoS one*. 2012; 7(5):e37212.
34. File T.M., Low D.E., Eckburg P.B., et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (suppl 3):iii 19-iii 32.
35. Low D.E., File T.M., Eckburg P.B., et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (suppl 3):iii33-iii44.
36. File T.M., Low D.E., Eckburg P.B., et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blinded, multicenter Phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1395-405.
37. Croisier-Bertin D., Piroth L., Charles P., et al. Ceftaroline versus ceftriaxone in a highly penicillin-resistant pneumococcal pneumonia rabbit model using simulated human dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(7):3557-63.
38. Rank D.R., Friedland H.D., Laudano J.B. Integrated safety summary of FOCUS 1 and FOCUS 2 trials: Phase III randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(Suppl 3):iii53-iii59.
39. Panagiotidis G., Bäckström T., Asker-Hagelberg C., Jandourek A., Weintraub A., Nord C.E. Effect of ceftaroline on normal human intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(5):1811-4.
40. Snyderman D.R., Jacobus N.V., McDermott L.A. *In vitro* activity of ceftaroline against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(1):421-5.
41. Corrado M.L. Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: Phase III, randomized, double-blind stud-

- ies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(Suppl 4):iv67–iv71.
42. Mushtaq S., Warner M., Williams G. Activity of chequerboard combinations of ceftaroline and NXL104 versus  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1428–32.
43. Wiskirchen D.E., Crandon J.L., Furtado G.H., et al. In vivo efficacy of a human-simulated regimen of ceftaroline combined with NXL104 against extended-spectrum- $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing and non-ESBL-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(7):3220–5.
44. Castanheira M., Sader H.S., Farrell D.J., et al. Activity of ceftaroline-avibactam tested against Gram-negative organism populations, including strains expressing one or more  $\beta$ -lactamases and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying various staphylococcal cassette chromosome mec types. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(9):4779–85.
45. Louie A., Castanheira M., Liu W., et al. Pharmacodynamics of  $\beta$ -lactamase inhibition by NXL104 in combination with ceftaroline: examining organisms with multiple types of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(1):258–70.
46. Vidailac C., Leonard S.N., Sader H.S., et al. *In vitro* activity of ceftaroline alone and in combination against clinical isolates of resistant Gram-negative pathogens, including  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(6):2360–6.
47. Clark C., McGhee P., Appelbaum P.C., Kosowska-Shick K. Multistep resistance development studies of ceftaroline in Gram-positive and -negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(5):2344–51.
48. Jacqueline C., Caillon J., Le Mabecque V., et al. *In vivo* efficacy of ceftaroline (PPI-0903), a new broad-spectrum cephalosporin, compared with linezolid and vancomycin against methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(9):3397–400.
49. Jacqueline C., Amador G., Batard E., et al. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(4):863–6.
50. Zhanel G.G., Rossnagel E., Nichol K., et al. Ceftaroline pharmacodynamic activity versus community-associated and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, heteroresistant vancomycin-intermediate *S. aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus* and vancomycin-resistant *S. aureus* using an *in vitro* model. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(6):1301–5.
51. Jacqueline C., Caillon J., Batard E., et al. Evaluation of the *in vivo* efficacy of intramuscularly administered ceftaroline fosamil, a novel cephalosporin, against a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain in a rabbit endocarditis model. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(10):2264–5.
52. Jacqueline C., Caillon J., Le Mabecque V., et al. *In vivo* activity of a novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin, ceftaroline, against vancomycin-susceptible and -resistant *Enterococcus faecalis* strains in a rabbit endocarditis model: a comparative study with linezolid and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(12):5300–2.
53. Jacqueline C., Amador G., Caillon J., et al. Efficacy of the new cephalosporin ceftaroline in the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acute osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(8):1749–52.
54. Cottagnoud P., Acosta F., Biek D., Cottagnoud M., Lieb S. Efficacy of ceftaroline fosamil against penicillin-sensitive and -resistant *Streptococcus pneumoniae* in an experimental rabbit meningitis model. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12–15, 2010; Boston, MA. Abstract B-702.
55. Ge Y., Liao S., Thye D., et al. Ceftaroline (CPT) dose adjustment recommendations for subjects with mild or moderate renal impairment (RI). Abstracts of the Forty-seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007; Chicago, IL. Washington, DC, USA: American Society for Microbiology; Abstract A-35.
56. Ge Y., Maynard D., Rickert D.E. Comparative pharmacokinetics of ceftaroline in rats, rabbits, and monkeys following a single intravenous or intramuscular injection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(2):912–4.
57. Riccobene T., Fang E., Thye D. A single- and multiple-dose study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of ceftaroline (CPT) administered by intramuscular (IM) injection to healthy subjects. Abstracts of the Forty-eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 2008. Washington, DC, USA: American Society for Microbiology; Poster #A-1888.
58. Ge Y., Liao S., Thye D.A., Talbot G.H. Ceftaroline (CPT) dose adjustment recommendations for subjects with mild or moderate renal impairment (RI). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17–20, 2007; Chicago, IL. Abstract A-35.
59. Hernandez P.O., Lema S., Tying S.K., et al. Ceftaroline in complicated skin and skin-structure infections. *Infect Drug Resist* 2012; 5:23–35.
60. Labandeira-Rey M., Couzon F., Boisset S., et al. *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007; 315:1130–3.