

Цефотаксим/сульбактам: клинико-фармакологическая характеристика

Ортенберг Э.А.¹, Голуб А.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

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

Контактный адрес:

Алексей Викторович Голуб
Эл. почта: Alex.Golub@antibiotic.ru

Ключевые слова: цефалоспорины III поколения, сульбактам, цефотаксим/сульбактам, антибиотикорезистентность, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевых путей.

Резистентность возбудителей инфекций человека к антимикробным препаратам, реализуемая с помощью продукции бета-лактамаз, является серьезной проблемой современного здравоохранения. Цефотаксим/сульбактам – комбинированный ингибиторозащищенный цефалоспорин III поколения, недавно ставший доступным в России, – способен преодолевать механизмы устойчивости, связанные с синтезом сериновых бета-лактамаз, в т.ч. и некоторых ферментов расширенного спектра. В обзоре обсуждаются аспекты применения препарата в клинической практике с учетом актуальных данных по антибиотикорезистентности возбудителей инфекций нижних дыхательных путей, а также результатов клинических исследований его эффективности и безопасности.

Review

Cefotaxime/sulbactam: clinical and pharmacological characteristics

Ortenberg E.A.¹, Golub A.V.²

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Alexey V. Golub
E-mail: Alex.Golub@antibiotic.ru

Key words: third-generation cephalosporins, sulbactam, cefotaxime/sulbactam, antimicrobial resistance, lower respiratory tract infections, urinary tract infections.

The recently approved cefotaxime/sulbactam, combination of third-generation cephalosporin (cefotaxime) and beta-lactamase inhibitor (sulbactam), can combat resistance mechanisms associated with the production of serine beta-lactamases, including some extended spectrum beta-lactamases. This paper reviews the use of this combination antibiotic in clinical practice based on the current data on antimicrobial resistance in pathogens causing lower respiratory tract infections and the results of completed clinical studies of its efficacy and safety.

Проблема антибиотикорезистентности возбудителей инфекций и пути ее преодоления

Антибиотикорезистентность возбудителей инфекций человека – одна из наиболее актуальных и острых проблем современного здравоохранения. По прогнозам экспертов, к 2050 г. потери мирового ВВП, ассоциированные с устойчивостью к антимикробным препаратам (АМП), составят около 100 трлн долларов США. Еще более тревожными выглядят оценки потерь наиболее ценного ресурса – человеческого жизней (до 10 млн в год) [1]. Бета-лактамы явились родоначальниками АМП как нового вида лекарственных средств, и почти одновременно с их открытием медицине пришлось столкнуться с феноменом приспособления микроорганизмов (МО) к существованию в изменившихся условиях окружающей среды путем ферментативной внеклеточной инактивации угрожающего им антибиотика.

Продукция ферментов бета-лактамазы и сегодня остается основным механизмом устойчивости грамотрицательных возбудителей инфекций человека к пеницилинам, цефалоспорином (ЦС), монобактамам и даже

карбапенемам. Эволюционное развитие бета-лактамов, например, в виде появления новых поколений ЦС до определенного момента с успехом решало вопрос возможной клинической неэффективности «ранних» препаратов с появлением их более «старших» поколений. Однако ответным шагом со стороны МО оказалась закономерная эволюция бета-лактамаз – появление ферментов широкого спектра, а затем и бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [2]. Характерной особенностью БЛРС является способность гидролизовать все без исключения ЦС, несмотря на индивидуальную чувствительность каждого отдельного представителя этого важнейшего класса АМП к различным видам ферментов, что поставило под вопрос саму возможность их дальнейшего использования [3].

В настоящее время существует несколько направлений борьбы с антибиотикорезистентностью. С одной стороны, речь идет о принятии решительных и адекватных мер по сдерживанию роста и распространения этого феномена

путем реализации Стратегий контроля антимикробной резистентности на глобальном и национальном уровне, а также Программ контроля за использованием АМП на уровне отдельных учреждений здравоохранения.

С другой стороны, исследователи говорят о перспективах разработки новых АМП и способах повышения активности имеющихся препаратов в условиях уже развившейся устойчивости МО. Поистине «прорывным» событием явилось открытие ингибиторов бета-лактамаз (ИБЛ) – веществ бета-лактамной природы, необратимо связывающих бета-лактамазы и тем самым предотвращающих ферментативную инактивацию антибиотика. Первые одобренные ИБЛ – клавуланат, тазобактам и сульбактам – широко используются и сегодня в составе классических комбинаций с пенициллинами и ЦС. Более того, именно с учетом текущего состояния антибиотикорезистентности повышается актуальность комбинаций тазобактама и сульбактама или новых ИБЛ не бета-лактамной природы (авибактам) с хорошо известными или новыми АМП [4].

Современная классификация бета-лактамаз предусматривает их деление по наличию в активном центре аминокислоты серина (сериновые бета-лактамазы) или Zn^{2+} (металло-бета-лактамазы – МБЛ). Далее номенклатура выделяет отдельные молекулярные классы, функциональные группы и подгруппы ферментов (Рисунок 1). Внутри каждой подгруппы уже открыты десятки отдельных представителей бета-лактамаз, характеризующихся различным гидролитическим спектром и чувствительностью к ингибиторам, но по сути являющихся производными нескольких «родоначальников» – ферментов типа TEM, SHV, CTX-M, AmpC, OXA и некоторых других [2]. С прикладной точки зрения следует рассматривать спектр активности каждого из ИБЛ в отношении разных молекулярных классов, а лучше – функциональных групп ферментов.

Так, входящий в состав комбинированного препарата сульбактам способен необратимо связываться преимущественно с сериновыми бета-лактамазами классов А, С и D, некоторые из которых относятся к БЛРС (большинство производных TEM, SHV, некоторые виды AmpC и CTX-M), причем активность сульбактама в отношении

AmpC выгодно отличает его от клавуланата. Другим положительным отличием сульбактама является низкий потенциал индукции продуцирования бета-лактамаз различными МО при его использовании [5].

Цефотаксим/сульбактам: история создания и потенциал в борьбе с антибиотикорезистентностью

Идея создания комбинированных антибиотиков является далеко не новой: история клинического применения ингибиторозащищенных пенициллинов и ЦС насчитывает уже не один десяток лет. Каждый такой препарат с момента появления и на протяжении длительного времени успешно решал поставленные исследователями, разработчиками и врачами задачи. Основной смысл комбинации АМП с ИБЛ заключается в «жертвовании» последним ради инактивации бета-лактамаз и создании тем самым условий для действия антибиотика на пенициллинсвязывающие белки (ПСБ) микробной клетки (восстановление активности антибиотика). Однако не стоит забывать и о хорошо известном феномене снижения минимальных подавляющих концентраций (МПК) возбудителей к АМП в присутствии ИБЛ (повышение активности антибиотика), что объясняется способностью последних связываться с другими видами ПСБ, на которые не действует «основной» АМП, входящий в комбинацию [6].

Проведенные в России и за рубежом классические микробиологические исследования демонстрируют значительное снижение МПК грамотрицательных МО к ЦС в присутствии сульбактама. Так, отечественными исследователями было продемонстрировано многократное снижение МПК 528 БЛРС-продуцирующих штаммов грамотрицательных нозокомиальных возбудителей к цефтриаксону, в результате чего по действовавшим на тот момент критериям оценки чувствительности (CLSI, 2007) большинство штаммов возбудителей (82,9%) перешло в разряд чувствительных (в сравнении с 16,3% при тестировании без сульбактама), при этом подавляющее большинство штаммов тестируемых МО продуциро-

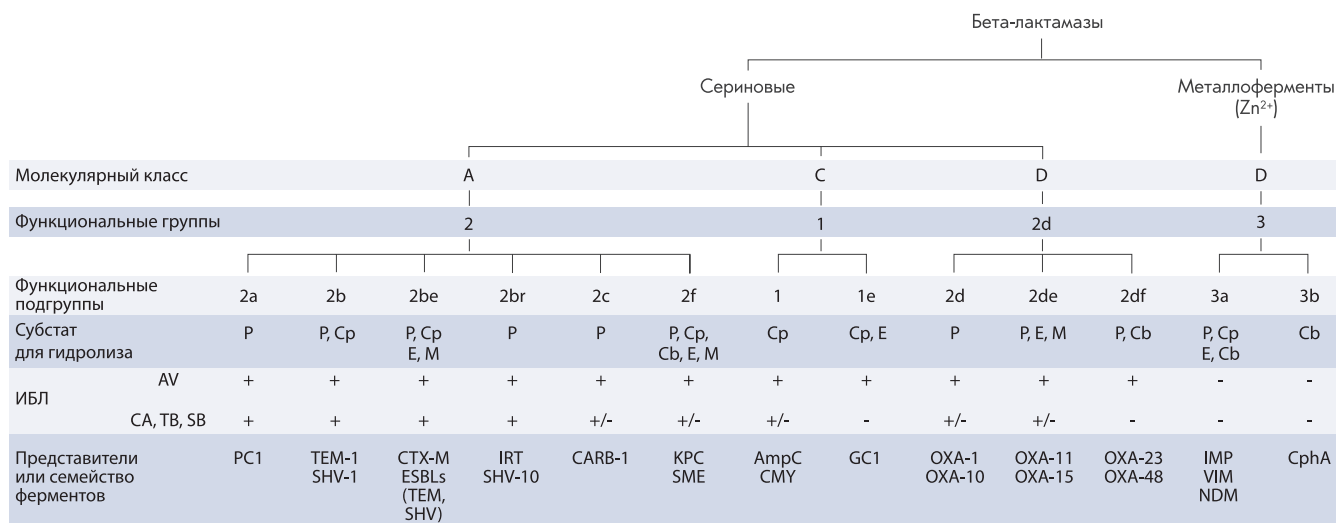


Рисунок 1. Сводная структурно-функциональная классификация бета-лактамаз и спектр активности

ИБЛ AV – авибактам; CA – клавуланат; TB – тазобактам; SB – сульбактам; P – пенициллин; Cp – ЦС; E – ЦС широкого спектра; M – монобактамы; Cb – карбапенемы.

вало БЛРС типа СТХ-М изолированно (63,5%) или в комбинации СТХ-М + SHV (21,0%) [7].

Уникальной отличительной особенностью сульбактама является его собственная антимикробная активность в отношении клинически значимых штаммов ацинетобактеров, гонококков и бактериоидов [5]. Кроме того, активность в отношении ацинетобактера как проблемного возбудителя нозокомиальных инфекций может представлять собой отдельную клиническую задачу для содержащего сульбактам комбинированного препарата. С учетом вышесказанного, на современном этапе сульбактам представляется весьма интересным кандидатом для создания ингибиторозащищенного АМП.

Несмотря на то что первые микробиологические исследования цефотаксима/сульбактама были проведены в Европе еще в начале 1990-х гг., с началом нового тысячелетия данная тема получила неожиданное развитие в Китае и Индии с применением высокотехнологичных молекулярных методов исследований [6]. Это можно объяснить сходством наличия дефицита бюджетов здравоохранения в развивающихся странах и поиском путей решения проблемы антибиотикорезистентности относительно малыми затратами.

В результате были установлены основные механизмы устойчивости грамотрицательных возбудителей к цефотаксиму и его оптимальные соотношения с сульбактамом, наиболее эффективно нейтрализующие бета-лактамазы и максимально снижающие МПК возбудителей. Так, при анализе генотипов бета-лактамаз у резистентных к цефотаксиму штаммов было показано, что их устойчивость опосредована преимущественно продукцией БЛРС типа СТХ-М и ТЕМ, а соотношение цефотаксима и сульбактама 1:1 или 2:1 максимально быстро ингибирует эти ферменты, при этом МПК₉₀ для всех штаммов возбудителей снижалась в 2 и более раз для соотношения 2:1 [8, 9].

Необходимо отметить, что аналогичные исследования проводились и в отношении комбинаций сульбактама с цефтриаксоном. Было установлено, что сульбактам не влияет на фармакокинетику обоих представителей ЦС III *in vivo* [10]. Однако его комбинация именно с цефотаксимом выглядит более предпочтительной в связи с максимально сходными фармакокинетическими характеристиками ($T_{1/2}$ цефотаксима и сульбактама составляет приблизительно 1 ч., $T_{1/2}$ цефтриаксона – более 6 ч.) и вытекающими из этого особенностями дозирования цефотаксима/сульбактама – 3–4 р/сут, что предотвращает критическое снижение сывороточных концентраций сульбактама в интервале дозирования (что возможно при режиме дозирования цефтриаксона/сульбактама 1–2 р/сут).

Представленные выше результаты явились предпосылками для появления коммерческих комбинаций ЦС III без антисинегнойной активности (цефотаксима или цефтриаксона) с сульбактамом на фармацевтических рынках Индии и Китая, а высокие показатели эффективности и безопасности терапии инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, сделали такие препараты лидерами потребления в госпитальном секторе [11].

Клинические исследования эффективности и безопасности цефотаксима/сульбактама

Многоцентровое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности цефотаксима/сульбактама и амоксициллина/клавуланата у детей с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) показало высокую эффективность обоих препаратов. Внутривенная терапия цефотаксимом/сульбактамом или препаратом сравнения в течение 7 дней сопровождалась клиническим успехом в 93,6% и 89,8% случаев соответственно ($p > 0,05$), причем авторы отмечали ее высокую безопасность и хорошую переносимость [12].

Подобные результаты были получены и в недавнем отечественном исследовании цефотаксима/сульбактама у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией, требующих госпитализации [13]. В 2014–2015 гг. в многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов «Кларуктам» (цефотаксим/сульбактам производства ООО «Рузфарма», Россия) и «Клафоран» (оригинальный цефотаксим) было включено 100 пациентов. Цефотаксим/сульбактам в дозе 1000 мг + 500 мг и оригинальный цефотаксим в дозе 1000 мг назначались пациентам 3 р/сут в/в на протяжении 7–10 дней.

Лишь у одного пациента в каждой группе на 4-ый день терапии наблюдалась клиническая неэффективность терапии, в результате чего была произведена смена АМП. Таким образом, частота клинического выздоровления составила 98,0% (49/50) для каждого из сравниваемых препаратов. Средняя длительность терапии составила $9,18 \pm 1,17$ дней и $9,16 \pm 9,94$ дней в группе цефотаксима/сульбактама и группе цефотаксима соответственно. Основным возбудителем инфекции в обеих группах ожидаемо являлся пневмококк, при этом частота эрадикации возбудителей в подгруппе пациентов с бактериологически доказанной инфекцией составила 100% для цефотаксима/сульбактама (18/18) и 97,5% для цефотаксима (21/22).

Частота развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) за время исследования составила 28,0% (14/50) и 20,0% (10/50) для цефотаксима/сульбактама и цефотаксима соответственно, при этом все НЛР были нетяжелыми, преходящими и не требовали отмены препарата. На основании полученных результатов авторами были сделаны выводы о сопоставимости профилей клинической и микробиологической эффективности, а также безопасности препаратов «Кларуктам» и «Клафоран» у пациентов с внебольничной пневмонией, требующих госпитализации [13].

Кроме того, имеются недавно полученные данные о сравнительной оценке эффективности терапии цефотаксимом/сульбактамом или цефепимом/тазобактамом у взрослых пациентов с инфекциями мочевых путей (ИМП). Наиболее частыми возбудителями таких инфекций были представители порядка *Enterobacteriales* (*E. coli* – 73,3%, *Klebsiella* spp. – 13,3%, *Proteus* spp. – 6,6%). Общая эффективность терапии в группе цефотаксима/сульбактама составила $89,3 \pm 9,1\%$, в группе препарата сравнения – $94,5 \pm 5,1\%$ [14].

Аналогичное исследование было проведено у госпитализированных пациентов с осложненными ИМП, которые получали цефотаксим/сульбактам или цефепе-

разон/сульбактам. Частота клинического и микробиологического выздоровления составила 88,0–87,8% и 76,0–77,0% соответственно. Авторы отметили высокую безопасность обоих режимов терапии ИМП комбинация ЦС III с сульбактамом [15].

Обсуждение

Залогом успеха терапии пациентов с инфекциями является своевременное назначение препарата или комбинации препаратов, антимикробный спектр которых включает большинство возможных возбудителей инфекции в данной анатомической области. Кроме того, следует учитывать вероятность наличия устойчивых возбудителей, и в этом случае терапию необходимо проводить теми АМП, которые способны преодолеть резистентность. Важно помнить, что клиническая неэффективность стартового эмпирического режима и откладывание начала адекватной терапии повышают риск неблагоприятного исхода.

Появление цефотаксима/сульбактама на отечественном рынке расширяет небогатый арсенал средств, способных повысить шансы на благоприятный клинический исход. Данный препарат позволяет преодолевать механизмы устойчивости к бета-лактамам, реализуемые через продукцию возбудителями ферментов бета-лактамаз, включая и некоторые БЛРС. Следует отметить, что для успешного выбора терапии необходимо знание актуальных данных по антибиотикорезистентности возбудителей в конкретном стационаре или географическом регионе. Наличие локальной микробиологической лаборатории и клинического микробиолога в штате ЛПУ позволило бы решить эту задачу, однако подобные «идеальные» условия существуют далеко не во всех учреждениях здравоохранения.

Несмотря на это, сегодня у любого медицинского специалиста в России появилась возможность оперативно и бесплатно получить актуальную информацию об устойчивости возбудителей в любом регионе с помощью уникальной открытой онлайн платформы анализа данных резистентности к антибиотикам – карты антимикробной резистентности (AMRmap, <http://map.antibiotic.ru>) [16].

При обращении к данному онлайн ресурсу с запросом о спектре и чувствительности к антибиотикам возбудителей внебольничных ИНДП по всей России наиболее свежей информацией являются данные за 2013–2016 гг. Сформировав запрос по профилю отделений (включая терапевтическую реанимацию), локализации инфекции в дыхательной системе и различным видам клинического материала (мокрота, эндотрахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж, плевральная жидкость, кровь, биоптат из грудной полости, аутопсийный материал), мы получили данные по 875 штаммам МО. Наиболее частыми возбудителями оказались пневмококки – 45,0% (394/875), энтеробактерии – 19,0% (166/875) и гемофилы – 17,5% (153/875). Среди отдельных МО лидерами являлись *S. pneumoniae* – 45,0% (394/875), *H. influenzae* – 17,4% (152/875) и *K. pneumoniae* – 9,4% (82/875).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что пневмококки (как не продуцирующие бета-лактамазы МО) ответственны за возникновение ИНДП

только в половине случаев, вторая же половина возбудителей представлена МО, способными к продукции бета-лактамаз. Это подтверждают данные по чувствительности гемофил и клебсиелл к цефотаксиму – 86,9% и 48,8% соответственно. Чувствительность пневмококков к цефотаксиму при этом также высока – 78,4%, что свидетельствует об универсальности цефотаксима/сульбактама и делает обоснованным его применение в данной клинической ситуации.

Согласно современным представлениям, ЦС III в качестве монотерапии рекомендуются к назначению у госпитализированных в терапевтическое отделение пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией, имеющих тем не менее солидный набор факторов риска в виде сопутствующих заболеваний и принимавших в последние 3 месяца другие АМП. У госпитализированных пациентов с тяжелой пневмонией без факторов риска наличия синегнойной палочки в качестве возбудителя рекомендуется комбинировать ЦС III с современными макролидами или респираторными фторхинолонами [17]. Принимая во внимание феномен повышения активности бета-лактамов в отношении грамотрицательных возбудителей в присутствии ИБЛ, эмпирическое назначение цефотаксима/сульбактама представляется совершенно оправданным и у пациентов с инфекционным обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) легкого и среднетяжелого течения в отсутствии факторов риска синегнойной инфекции [18].

Сформировав запрос по внебольничным ИМП, мы получили сведения о 1104 штаммах МО, выделенных за период 2013–2016 гг. Основными возбудителями таких инфекций являлись представители порядка *Enterobacteriales* – 86,6% (956/1104), среди которых *E. coli* и *K. pneumoniae* занимали лидирующие позиции – 60,0% (662/1104) и 16,7% (184/1104) соответственно. Чувствительность всех энтеробактерий к цефотаксиму определяется на уровне 60,5%, что объясняется широким распространением устойчивости данного семейства МО к ЦС посредством продукции БЛРС. Для решения вопроса о целесообразности использования цефотаксима/сульбактама в качестве стартового препарата эмпирической антибактериальной терапии пиелонефрита необходимо провести исследования чувствительности имеющихся или вновь полученных штаммов энтеробактерий к цефотаксиму в соответствии с актуальными на сегодняшний день критериями определения чувствительности в присутствии фиксированной концентрации сульбактама 4 мкг/мл.

Таким образом, учитывая текущее состояние антибиотикорезистентности возбудителей инфекций человека, цефотаксим/сульбактам может быть рекомендован для терапии пациентов с внебольничными ИНДП (пневмонией). Наряду с этим следует отметить, что для рекомендации к использованию данного препарата при ИМП (пиелонефрите) необходимо провести исследования чувствительности их возбудителей в соответствии с современными требованиями.

Заключение

Проблема сдерживания антибиотикорезистентности занимает сегодня ключевое место среди актуальных вопросов здравоохранения. К сожалению, несо-

тря на высокие затраты на разработку и клинические исследования новых АМП, их применение не привело к решению абсолютно всех проблем, ассоциированных с продукцией бета-лактамаз грамотрицательными МО. На этом фоне поиски менее затратных способов преодоления устойчивости с помощью комбинаций уже известных ЦС и ИБЛ представляются достаточно логичной и обоснованной альтернативой. Успешным примером такого подхода является создание комбинированного препарата цефотаксима/сульбактама.

Обнадеживающие результаты проведенных иссле-

дований и положительный опыт использования цефотаксима/сульбактама в странах Юго-Восточной Азии подтолкнули отечественную фарминдустрию к производству данного препарата под торговым названием «Кларуктам» в соответствии с международными стандартами качества GMP (Good Manufacturing Practice). Не претендуя на роль панацеи в лечении пациентов с инфекциями, тем не менее на сегодняшний день цефотаксим/сульбактам способен успешно решить вопрос парентеральной терапии у определенных категорий госпитализированных пациентов с ИНДП.

Литература

1. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Available at: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.
2. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10):e01076-18. DOI: 10.1128/AAC.01076-18
3. Colodner R., Raz R. Extended-spectrum beta-lactamases: the end of cephalosporins? *Isr Med Assoc J*. 2005;7(5):336-338.
4. Castanheira M., Doyle T.B., Mendes R.E., Sader H.S. Comparative activities of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against *Enterobacteriaceae* isolates producing extended-spectrum β -lactamases from U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(7):e00160-19. DOI: 10.1128/AAC.00160-19
5. Akova M. Sulbactam-containing β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(Suppl. 1):185-188. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01847.x
6. Bauernfeind A. Perspectives of beta-lactamase inhibitors in therapy of infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella* with plasmidic resistance to third generation cephalosporins. *Infection*. 1990;18(1):48-52. DOI: 10.1007/bf01644185
7. Kozlov R.S., Martinovich A.A., Dekhnich A.V. Comparison of the *in vitro* efficacy of ceftriaxone and ceftriaxone/sulbactam against ESBL-producing *Enterobacteriaceae* strains. *Vnutrennjaja medicina*. 2008;5-6:84-86. Russian. (Козлов Р.С., Мартинович А.А., Дехнич А.В. Сравнение *in vitro* эффективности цефтриаксона и цефтриаксона/сульбактама в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов семейства *Enterobacteriaceae*. *Внутренняя медицина*. 2008;5-6:84-86.)
8. Li C.-Q., Chen W., Wang T. Rationality of combination and proportion of cefotaxime/sulbactam *in vitro*. *Chinese Journal of New Drugs*. 2010;19(9):759-761.
9. Yang W.-J., Shao Z.-J., Zeng Y., Luo G., Zhou -M. *In vitro* and *in vivo* synergistic antibacterial activity of cefotaxime/sulbactam. *Chinese Journal of Antibiotics*. 2008;33(8):487-490.
10. Payasi A., Chaundhary M., Gupta A., Dwivedi V.K., Bhatnagar A. Pharmacokinetic study of sulbactam. *J Toxicol Sci*. 2010;35(4):459-464. DOI: 10.2131/jts.35.459
11. Kamath S.G., Varun H.V., Rani D.U., Aithal S., Patil U.N. Prescribing patterns of antimicrobials in surgical departments in a tertiary care hospital in south India. *Int J Pharm Sci Res*. 2014;5(3):1051-1058. DOI: 10.13040/IUPSR.0975-8232.5(3).1051-58
12. Pareek A., Kulkarni M., Daga S., Deshpande A, Chandurkar N. Comparative evaluation of efficacy and safety of cefotaxime-sulbactam with amoxicillin-clavulanic acid in children with lower respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(16):2751-2757. DOI: 10.1517/14656566.9.16.2751
13. Report of the results of a clinical trial of a medicinal product for medical use according to the protocol "An open randomized comparative study to investigate the efficacy and safety of Klaruktam, a powder for the preparation of a solution for intravenous and intramuscular administration of 1000 mg + 500 mg (LLC Ruzfarma, Russia) and Claforan[®], powder for preparation of a solution for intravenous and intramuscular administration of 1 g (Aventis Pharma Limited, produced by Pateon UK Limited, UK) in a hospitalized patients with community-acquired pneumonia." Moscow, St. Petersburg, Yaroslavl, 2016. Russian. (Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения по протоколу «Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Кларуктам, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг + 500 мг (ООО «Рузфарма», Россия) и препарата Клафоран[®], порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г («Авентис Фарма Лимитед», произведено «Патеон ЮК Лимитед», Великобритания) у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией». Москва, Санкт-Петербург, Ярославль, 2016.)
14. Kaur K., Gupta A., Sharma A., Walia G., Singh B., Kaur K. Evaluation of efficacy and tolerability of cefotaxime and sulbactam versus cefepime and tazobactam in patients of urinary tract infection – a prospective comparative study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):HC05-8. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9742.5090
15. Makwana S.P., Solanki M.N., Dikshit R.K. Cefoperazone + sulbactam versus cefotaxime + sulbactam combination therapy for the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients: safety and efficacy analysis. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2019;9(2):187-195. DOI: 10.5455/njppp.2019.9.1236526122018
16. Kuzmenkov A.Yu, Trushin I.V, Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84-90.)
17. Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations. Russian Respiratory Society. Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2018. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. Russian. (Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2018. Доступно по адресу: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>.)
18. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations. Russian Respiratory Society. Available at: http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf. Russian. (Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество. Доступно по адресу: http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf.)