



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iaacmac.ru

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

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

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

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

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

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

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

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели
При перепечатке ссылка на журнал обязательна

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

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

- Белоцерковский Б.З., Круглов А.Н., Ни О.Г., Матяш М.И., Костин Д.М., Шифман Е.М., Проценко Д.Н.
- 124** [Этиологическая структура инфекций у пациентов отделения реанимации хирургического профиля в постковидную эпоху](#)
- Рачина С.А., Купрюшина О.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Яснева А.С., Юданова Т.А., Трофименко И.Н., Антонов В.Н., Агибалова М.Н., Мержоева З.М., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Елькина М.А., Ананичева Н.А., Бурмистрова Е.Н., Сухорукова М.В.
- Рабочая группа: Барашко О.Д. (Смоленск), Кречикова О.И. (Смоленск), Тарыкина Е.В. (Москва), Кулешов В.Г. (Москва), Эм Ю.С. (Москва), Иванова К.С. (Москва), Тигунцева О.Д. (Иркутск), Волосовцова Е.С. (Москва), Мелкумян Д.С. (Москва), Кукава В.Г. (Москва)
- 141** [Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19: результаты многоцентрового проспективного исследования](#)
- Носов Н.Ю., Катунин Г.Л., Шпилевая М.В., Образцова О.А., Плахова К.И.
- 148** [Развитие методов изучения *Treponema pallidum* в Российской Федерации](#)
- Шпынов С.Н., Тартаковский И.С., Рудаков Н.В.
- 161** [Современное представление о таксономии и классификации представителей порядка Legionellales \(*Legionellaceae*, *Coxiellaceae*\) отдела Pseudomonadota](#)

Антимикробные препараты

- Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А., Козлов Р.С.
- 171** [Пиперациллин-тазобактам: место в терапии тяжелых интраабдоминальных и мочевых инфекций в РФ](#)

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Микотина А.В., Дехнич А.В., Трушин И.В., Козлов Р.С., Валиуллина И.Р., Лазарева А.В., Морозова О.А., Зубарева Н.А., Москвитина Е.Н.
- 188** [Чувствительность *Moraxella catarrhalis* к антимикробным препаратам в России: результаты многоцентрового исследования «ПЕГАС 2010–2021»](#)
- Хуснутдинова Т.А., Шалепо К.В., Будилковская О.В., Крысанова А.А., Спасибова Е.В., Синякова А.А., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Коган И.Ю.
- 194** [Мониторинг антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и новорожденных в 2010–2022 гг.](#)
- Авчинникова Д.А., Эйдельштейн И.А., Покусаева В.Н., Руднева Н.С., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Маджарова О.А., Лапука М.О., Романов А.В.
- 201** [Эпидемиология устойчивости к макролидам и фторхинолонам *Mycoplasma genitalium*, выделенных от беременных в России и Беларуси](#)

Описание клинических случаев

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Шишкина Н.М., Филиппова С.Г.
- 208** [Инфекционный эндокардит, вызванный *Cutibacterium avidum*, у пациентки с эндокардиальным электрокардиостимулятором и множественными реакциями лекарственной гиперчувствительности: описание клинического случая](#)

Опыт работы

- Бонцевич Р.А., Азизова Г.Ф., Данилова М.С., Цыганкова О.В., Батищева Г.А., Прозорова Г.Г., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Компаниец О.Г., Максимов М.Л.
- 215** [Определение знаний практикующих врачей по рациональной антимикробной терапии \(итоги проекта KANT-IV\)](#)
- Бердалиева Ф.А., Абуова Г.Н., Полукчи Т.В., Алиев Д.С., Утепбергенова Г.А., Бухарбаев Е.Б.
- 229** [Гемоперитонеум при Конго-крымской геморрагической лихорадке у детей](#)
- Отамуратова Н.Х., Абдухалилова Г.К.
- 236** [Динамика резистентности уропатогенных штаммов *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам](#)

Пиперациллин-тазобактам: место в терапии тяжелых интраабдоминальных и мочевых инфекций в РФ

Андреева И.В.¹, Стецюк О.У.¹, Андреев В.А.², Козлов Р.С.¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия
² ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева
Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Ключевые слова: пиперациллин-тазобактам, β-лактамы, антибиотики, инфекции мочевых путей, интраабдоминальные инфекции, антибактериальная терапия, антимикробные препараты.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Алфарма». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Алфарма».

Пиперациллин-тазобактам – хорошо известный β-лактамы антибиотик, который применяется в клинической практике с 1993 г. В обзоре приведена клинико-фармакологическая характеристика пиперациллина-тазобактама, результаты клинических исследований и определено место препарата в терапии пациентов с тяжелыми инфекциями мочевых путей и интраабдоминальными инфекциями в свете текущих данных по чувствительности возбудителей в РФ и актуальных клинических рекомендаций.

Review

Piperacillin-tazobactam in the treatment of severe intra-abdominal and urinary tract infections in the Russian Federation

Andreeva I.V.¹, Stetsiouk O.U.¹, Andreev V.A.², Kozlov R.S.¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia
² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Ирина В. Андреева
E-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Key words: piperacillin-tazobactam, β-lactam antibiotics, urinary tract infections, intraabdominal infections, antibacterial therapy, antimicrobials.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: this publication is supported by AlPharma. The opinions expressed in the article are those of the author(s) and may not reflect the opinions of AlPharma.

Piperacillin/tazobactam is a well-known β-lactam antibiotic that has been used in clinical practice since 1993. The review presents the clinical and pharmacological characteristics of piperacillin-tazobactam, the results of clinical studies and determines place of this antibiotic in the treatment of patients with severe urinary tract infections and intraabdominal infections in the light of current data of pathogens' susceptibility in the Russian Federation and current clinical guidelines.

Введение

С момента первого применения пенициллина более чем 80 лет назад и наступления эры антибактериальной терапии (АБТ) у врачей значительно расширились как диагностические, так и терапевтические возможности ведения пациентов с инфекционными заболеваниями. Тем не менее, тяжелые инфекции, такие как пневмония, интраабдоминальные инфекции, пиелонефрит и другие серьезные и жизнеугрожающие инфекционные процессы остаются значимой проблемой для клиницистов вследствие все еще высокой частоты развития неблагоприятных исходов [1]. Еще более усугубляет ситуацию увеличение относительной доли пациентов с нарушениями механизмов антиинфекционной защиты (сопутствующая патология, использование цитостатиков и иммуносупрессантов, выполнение сложных оперативных вмешательств и инвазивных процедур, изменения иммунитета после новой коронавирусной инфекции COVID-19), возникновение и распространение антибиотикорезистентности микроорганизмов как во внебольничной среде, так и в условиях стационара и высокая частоты случаев неадекватной антибактериальной терапии, что в совокупности приводит к удлинению сроков госпитализации и увеличению общих затрат на лечение пациентов [1–4].

Несмотря на то, что в настоящее время только в России зарегистрировано более 200 антимикробных препаратов (АМП), из них более 100 антибиотиков, относящихся к 20 различным классам и группам, β -лактамы остаются основными препаратами для лечения большинства инфекций в стационаре [5–8]. В то же время широкое и во многих случаях неоправданное применение цефалоспоринов III поколения в российских стационарах не могло не привести к появлению и распространению резистентности к ним и, в результате, значительно ограничило возможности их использования для лечения инфекций у госпитализированных пациентов, в связи с чем значимо чаще стали назначаться карбапенемы, в том числе и при тяжелых внебольничных инфекциях [6, 9]. Так, по данным крупномасштабного фармакоэпидемиологического исследования динамики потребления АМП в РФ установлено, что потребление карбапенемов в стационарах за период с 2008 по 2022 гг. выросло более чем в 3,5 раза [9]. Конечно же, значение карбапенемных антибиотиков в этиотропной терапии инфекционных заболеваний трудно переоценить. Благодаря очень широкому спектру антибактериальной активности, охватывающему практически всех возбудителей инфекционных болезней человека, и способности преодолевать механизмы резистентности, карбапенемы на протяжении уже почти 30 лет (первый карбапенем появился в клинической практике в 1985 г.) остаются наиболее эффективными и надёжными средствами терапии значимого перечня тяжёлых инфекций [10]. Однако все же в первую очередь карбапенемы (за исключением эртапенема) нужно рассматривать как АМП для лечения нозокомиальных инфекций, и лишь в исключительных случаях их следует использовать для терапии тяжёлых внебольнич-

ных инфекций [10]. Такой подход, несомненно, крайне важен для сохранения потенциала карбапенемов для будущих поколений. Именно поэтому в настоящее время все больше внимания уделяется β -лактамным антибиотикам, которые можно использовать в качестве альтернативы карбапенемам при лечении тяжёлых инфекций, но, к сожалению, перечень таких АМП весьма ограничен. Одним из таких АМП является пиперациллин-тазобактам – β -лактам, который используется в мировой клинической практике уже более 30 лет, однако именно в последние годы возрос интерес к данному препарату с позиции применения, в первую очередь, при внебольничных инфекциях, вызванных грамотрицательными патогенами. В данной публикации речь пойдет о месте пиперациллина-тазобактама в терапии тяжёлых интраабдоминальных инфекций (ИАИ) и инфекций мочевых путей (ИМП).

Пиперациллин-тазобактам – клинико-фармакологическая характеристика

Пиперациллин-тазобактам – комбинация антисинегнойного уреидопенициллина и ингибитора β -лактамаз в соотношении 8:1, активная против большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, которая рассматривается как наиболее мощная защищенная комбинация « β -лактам + ингибитор β -лактамаз» [11–14].

Пиперациллин – бактерицидный антибиотик, ингибирующий пенициллинсвязывающие белки (ПСБ), что приводит к невозможности протекания процессов синтеза клеточной стенки и разрушению бактериальной клетки. Пиперациллин обладает высокой аффинностью к ПСБ 3 типа, которая обуславливает его активность против грамотрицательных возбудителей, к ПСБ *Streptococcus pneumoniae*, способен связываться с ПСБ 2, 7 типов *Escherichia coli* [11, 14, 15]. Установлено, что благодаря высокому сродству к ПСБ 2, 3а и 3b *Haemophilus influenzae*, пиперациллин не уступает цефотаксиму и цефтриаксону в антибактериальной активности против ампициллинорезистентных штаммов, не продуцирующих β -лактамазы [11, 15].

Тазобактам – ингибитор β -лактамаз, производное пенициллановой кислоты, по химической структуре сходен с сульбактамом, обладает невысокой антибактериальной активностью из-за низкой степени сродства к ПСБ. Он инактивирует β -лактамазы, необратимо связываясь с ними, образуя стабильный ацил-ферментный комплекс. Тазобактам обладает высокой аффинностью к плазмидным β -лактамазам, которые являются одной из распространенных причин устойчивости к пенициллинам и цефалоспорином. Его добавление к пиперациллину защищает последний от разрушения β -лактамазами, которые продуцируются стафилококками, представителями порядка *Enterobacterales*, *H. influenzae* и *Bacteroides* spp. [11, 15]. Тазобактам обладает ингибирующей актив-

ностью в отношении определенных β-лактамаз класса А, включая пенициллиназы, цефалоспорины и β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), однако он обладает меньшим ингибирующим действием в отношении подтипов карбапенемаз класса А и β-лактамаз класса D. Не активен в отношении цефалоспоринов класса С и металло-β-лактамаз класса В [12, 13]. По степени ингибирования β-лактамаз тазобактам сопоставим с клавулановой кислотой и превосходит сульбактам [14].

Спектр активности пиперациллина-тазобактама [13–16]

1. Грамположительные кокки: стафилококки (метициллиночувствительные штаммы *S. aureus* – MSSA, метициллиночувствительные изоляты коагулазонегативных стафилококков), *Streptococcus pyogenes*, пенициллиночувствительные штаммы *S. pneumoniae*, большинство штаммов *Enterococcus faecalis*.
2. Грамотрицательные палочки: представители порядка Enterobacteriales (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.), включая внебольничные штаммы-продуценты БЛРС, однако у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в настоящее время нередко выявляется устойчивость к пиперациллину-тазобактаму; *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*; Природно активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, однако устойчивость нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к пиперациллину-тазобактаму в РФ в настоящее время превышает 60%.
3. Анаэробы: *Clostridium* spp.; *Bacteroides* spp. (включая *Bacteroides fragilis*).

Основные фармакокинетические параметры пиперациллина-тазобактама представлены в Таблице 1 [11]. Оба компонента препарата обладают высокой степенью распределения в тканях организма, они хорошо проникают в слизистые оболочки легких, желчного пузыря, кишечника, органов малого таза, а также в кости [17]. Средние концентрации в тканях – от 50 до 100% от плазменных. Практически не проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер.

В многочисленных клинических исследованиях доказана клиническая эффективность пиперациллина-тазобактама в лечении пациентов с инфекциями (в т.ч. нозокомиальными) тяжелой степени различной локализации, этиология которых в том числе включает и полирезистентных аэробных и анаэробных возбудителей [15, 14, 18].

Показания

Взрослые пациенты и дети старше 12 лет [18]:

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры);
- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- инфекции кожи и мягких тканей;

Таблица 1. Основные фармакокинетические параметры пиперациллина-тазобактама

Параметр	Значение
C_{max} : Пиперациллина (2 г и 4 г) Тазобактама (0,25 г и 0,5 г)	135 и 298 мкг/мл соответственно 15 и 34 мкг/мл соответственно
Время до достижения максимальной концентрации в плазме	30 мин.
Объем распределения: Пиперациллина Тазобактама	15–21 л 18–34,6 л
Связь с белками плазмы крови	30%
Метаболизм	Пиперациллин метаболизируется в слабоактивный дезэтиловый метаболит, тазобактам – в неактивный метаболит
Период полувыведения	0,7–1,2 ч.
Экскреция	Почками: пиперациллин на 68% в неизменном виде, тазобактам на 80% в неизменном виде и незначительное количество в виде метаболита. Билиарная экскреция составляет < 2%.

- инфекции костей и суставов;
- инфекции крови;
- инфекции на фоне фебрильной нейтропении;
- сепсис;
- менингит;
- профилактика послеоперационных инфекций.

У детей от 2 до 12 лет пиперациллин-тазобактам показан для использования при интраабдоминальных инфекциях и бактериальных инфекциях на фоне фебрильной нейтропении [18].

Профиль безопасности

Пиперациллин-тазобактам в дозе до 4,5 г каждые 6–8 ч. хорошо переносится пациентами [11]. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея (7%), тошнота (3,4%), рвота (1,7%), постинъекционные осложнения (флебит, тромбоз, гиперемия и уплотнение в месте введения – 5,5%) и сыпь (1,8%). НЯ, как правило, расценивались как легкие или умеренные и не требовали прекращения применения препарата [15].

Режим дозирования [14, 18]

Взрослые и дети старше 12 лет: рекомендованная суточная доза пиперациллина-тазобактама составляет 12/1,5 г. Препарат вводится внутривенно в течение не менее 20–30 мин. каждые 6–8 ч. по 2,25–4,5 г. Возможность использования дозы 3,375 г позволяет увеличить кратность введения препарата до 4 р/сут, что способствует увеличению эффективности терапии ин-

фекций, соблюдая при этом рекомендованную суточную дозу [16]. С учетом того, что максимальные разрешенные суточные дозы пиперациллина и тазобактама составляют 18 г и 2,25 г соответственно, лекарственная форма препарата 3,375 г позволяет назначать пиперациллин-тазобактам по 2 флакона (6,75 г) 3 р/сут у пациентов с тяжелыми или жизнеугрожающими инфекциями [18].

Дети от 2 до 12 лет

Интраабдоминальные инфекции: масса тела < 40 кг и нормальная функция почек – 100 мг пиперациллина + 12,5 мг тазобактама / кг массы тела каждые 8 ч. внутривенно капельно; масса тела ≥ 40 кг и нормальная функция почек – дозирование как у взрослых

Бактериальные инфекции на фоне фебрильной нейтропении: масса тела < 50 кг и нормальная функция почек – 80 мг пиперациллина+10 мг тазобактама/ кг массы тела каждые 6 ч. внутривенно капельно (в комбинации с аминогликозидом); масса тела ≥ 50 кг – дозирование как у взрослых (в комбинации с аминогликозидом).

Инфекции мочевыводящих путей

В клинических исследованиях пиперациллина-тазобактама у взрослых пациентов при инфекциях мочевыводящих путей (в частности, при остром пиелонефрите, осложненных ИМП, ИМП, связанных с оказанием медицинской помощи, а также при ИМП, вызванных проблемными возбудителями) продемонстрирована клиническая и микробиологическая эффективность пиперациллина-тазобактама, сопоставимая с препаратами сравнения (цефалоспорины IV поколения, другими ингибиторозащитными β-лактамами, парентеральным фосфомицином, карбапенемами) (Таблица 2) [19–23]. Весьма впечатляют результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования по сравнению эффективности пиперациллина-тазобактама, цефепима и эртапенема в лечении ИМП, вызванных штаммами *E. coli*, продуцирующими БЛРС [21]. В этом исследовании у госпитализированных взрослых пациентов с лихорадкой и диагнозом «ИМП, связанные с оказанием медицинской помощи» была продемонстрирована клиническая и микробиологическая эффективность пиперациллина-тазобактама сопоставимая с эртапенемом (93,9% и 97% соответственно) [21].

При большинстве инфекционных заболеваний АБТ назначается эмпирически, поскольку задержка в лечении связана с ухудшением исхода заболевания [25]. Результаты классического бактериологического исследования (если речь идет не об экспресс-тестах) запаздывают, и клиницист, как правило, получает их через 3–5 дней после забора материала. Соответственно, АБТ назначается с учетом наиболее часто выделяемых патогенов при конкретной нозологической форме и результатов определения их чувствительности к АМП в

конкретной стране/регионе/больнице/отделении, а по результатам бактериологического исследования решается вопрос о необходимости коррекции АБТ. В РФ основными эпидемиологическими исследованиями, в ходе которых определяются возбудители и изучается профиль антибиотикорезистентности уропатогенов у разных категорий пациентов с ИМП, в последние более чем 10 лет являются проекты «ДАРМИС» [26–28].

За период с 2010 по 2023 гг. этиологическая структура ИМП у взрослых пациентов в РФ практически не изменилась: наиболее распространенными возбудителями на протяжении вот уже более 10 лет остаются представители порядка Enterobacterales (80,5% в 2010–2011 гг., 90,6% в 2017–2018 гг. и более 85% в 2022–2023 гг.) [26–28]. Наиболее частым возбудителем как осложненных, так и неосложненных ИМП у взрослых пациентов является *E. coli*, частота выделения которой за указанный период варьировала от 63% до почти 75% (Рисунок 1). Вторым наиболее частым возбудителем была *K. pneumoniae*, частота выделения которой за все годы оставалась стабильной (~ 9%, Рисунок1).

У детей с ИМП отмечается аналогичная ситуация: наиболее часто также выделяются представители порядка Enterobacterales (94% в 2010–2011 гг., 93,8% в 2017–2018 гг. и 89% в 2022–2023 гг.) [26–28]. Основным уропатогеном у детей также является *E. coli* (частота выделения 70–80%), *K. pneumoniae* выделялась у 7–10% пациентов [26–28].

Что касается данных по чувствительности, то за весь указанный период времени из парентеральных АМП самая высокая активность была отмечена у карбапенемов, аминогликозидов и пиперациллина-тазобактама (Таблица 3) [26–28]. За 10 лет несколько уменьшилась активность цефалоспоринов III-IV поколений. Показатели чувствительности *E. coli* и патогенов порядка Enterobacterales к амоксициллину-клавуланату, триметоприму-сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину значительно уступали вышеупомянутым АМП (Таблица 3) [26–28]. В то же время активность пиперациллина-тазобактама в отношении и *E. coli*, и микроорганизмов порядка Enterobacterales в целом за все проанализированные периоды оставалась на стабильно высоком уровне (85–93%) (Таблица 3).

В популяции детей до 18 лет с ИМП за исследуемые периоды картина чувствительности уропатогенов к парентеральным АМП был схожа со взрослой популяцией пациентов: чувствительность к карбапенемам и амикацину составляла 97–100%, стабильно высокой оставалась чувствительность к пиперациллину-тазобактаму (86–96%), гентамицину (83–92%) и амикацину (97–100%) (Таблица 4) [26–28]. Хуже оказалась ситуация с резистентностью к амоксициллину-клавуланату. По сравнению со взрослыми пациентам продемонстрирована более высокая чувствительность и *E. coli*, и других микроорганизмов порядка Enterobacterales к фторхинолонам (76–95%), однако данная группа имеет очень ограниченные возможности применения при ИМП в педиатрической практике. Также, как и у взрослых, у

Таблица 2. Результаты наиболее значимых клинических исследований эффективности пиперациллин-тазобактама при ИМП за последние два десятилетия

Название исследования	Ключевые критерии включения	Режим дозирование пиперациллин-тазобактама, длительность терапии	Препарат(ы) сравнения, режим(ы) дозирования	Ключевые конечные параметры оценки эффективности
Сравнение эффективности пиперациллин-тазобактама с имипенем/циластатин при лечении острого неосложненного пиелонефрита и осложненных ИМП [19].	Госпитализированные взрослые пациенты с пиурией и бактериурией, диагнозом «Острый неосложненный пиелонефрит» или с осложненными ИМП	Пиперациллин-тазобактам 2/0,5 г каждые 8 ч., в течение 5–14 дней.	Имипенем/циластатин 0,5/0,5 г каждые 8 ч., в течение 5–14 дней.	Клиническая эффективность: 83% в группе пиперациллин-тазобактама и 79,9% в группе имипенема/циластатина. Микробиологическая эффективность: 57,8% и 48,6% соответственно.
Пиперациллин-сульбактам в сравнении с пиперациллином-тазобактамом в лечении инфекций дыхательных путей и ИМП: многоцентровое, рандомизированное, простое слепое, контролируемое клиническое исследование [20].	Госпитализированные взрослые пациенты с острыми инфекциями нижних дыхательных путей или ИМП, не получавшие эффективную АБТ в течение 48 ч. до включения в исследование.	Пиперациллин-тазобактам 4/0,5 г каждые 8 ч., в течение 7–14 дней.	Пиперациллин-сульбактам 4/1 г каждые 8 ч., в течение 7–14 дней.	Клиническая эффективность: 93,2% в группе пиперацилина-сульбактама и 93,4% в группе пиперацилина-тазобактама. Микробиологическая эффективность: 95% и 97,59% соответственно.
Перспективное рандомизированное контролируемое открытое исследование эффективности пиперацилина-тазобактама, цефепима и эртапенема в лечении ИМП, вызванных штаммами <i>E. coli</i> , продуцирующими БЛРС [21].	Госпитализированные взрослые пациенты с лихорадкой и диагнозом «ИМП, связанные с оказанием медицинской помощи».	Пиперациллин-тазобактам 4/0,5 г каждые 6 ч. (проводилась коррекция дозы в зависимости от выраженности нарушений функции почек).	Цефепим 2 г каждые 12 ч. (проводилась коррекция дозы в зависимости от выраженности нарушений функции почек). Эртапенем 1 г каждые 24 ч. (проводилась коррекция дозы в зависимости от выраженности нарушений функции почек).	Клиническая эффективность при ИМП, вызванных штаммами <i>E. coli</i> , продуцирующими БЛРС: 93,9% в группе пиперацилина-тазобактама, 97,0% в группе эртапенема и 33,3% в группе цефепима. Микробиологическая эффективность: 97,0% в группе пиперацилина-тазобактама и эртапенема и 33,3% в группе цефепима.
Рандомизированное исследование 2/3 фазы по сравнению эффективности фосфомидина с пиперациллином-тазобактамом в лечении осложненных ИМП, включая острый пиелонефрит [22].	Взрослые пациенты с осложненными ИМП и острым пиелонефритом, требующие госпитализации и лечения внутривенными АБП; бактериологическое исследование мочи в течение 48 ч. до рандомизации.	Пиперациллин-тазобактам 4/0,5 г каждые 8 ч., в течение 7 дней, за исключением пациентов с сопутствующей бактериемией (увеличение длительности до 14 дней на усмотрение исследователя).	Фосфомидин 6 г каждые 8 ч., в течение 7 дней, за исключением пациентов с сопутствующей бактериемией (увеличение длительности до 14 дней на усмотрение исследователя).	Клиническая эффективность: 90,8% в группе фосфомидина и 91,6% в группе пиперацилина-тазобактама. Микробиологическая эффективность: 64,7% и 54,5% соответственно.
Двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование по сравнению клинической и микробиологической эффективности цефепима-энетазобактама с пиперациллином-тазобактамом у пациентов с острым пиелонефритом [23].	Взрослые пациенты с осложненными ИМП и одним из следующих признаков: задержка мочи, периодическая катетеризация мочевого пузыря или постоянный катетер в мочевом пузыре, обструкция мочевыводящих путей, нарушение мочеиспускания, острый пиелонефрит.	Пиперациллин-тазобактам 4/0,5 г каждые 8 ч., в течение 7 дней (до 14 дней у пациентов с положительной гемокультурой).	Цефепим-энетазобактам 2/0,5 г каждые 8 ч., в течение 7 дней (до 14 дней у пациентов с положительной гемокультурой).	Клинический успех терапии (клиническое излечение + микробиологическая эрадикация патогена): 79,1% в группе цефепима-энетазобактама и 58,9% в группе пиперацилина-тазобактама.
Многоцентровое наблюдательное исследование по сравнению клинических исходов при применении пиперацилина-тазобактама в сравнении с карбапенемами у пациентов с пиелонефритом, вызванным БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий [24]	Взрослые пациенты, госпитализированные с пиелонефритом, вызванным БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> или <i>P. mirabilis</i>).	Пиперациллин-тазобактам 3,375 г каждые 6 ч. (81%) или 4,5 г внутривенно каждые 6 ч. (19%).	Эртапенем 1 г каждые 24 ч. или меропенем 1 г каждые 8 ч.	Не было выявлено различий в клиническом излечении к 7-му дню терапии или в 30-дневной летальности между группами пиперацилина-тазобактама и карбапенемов. Не было выявлено различий между двумя группами в доле пациентов с рецидивами ИМП (20% в группе пиперацилина-тазобактама vs 25% в группе карбапенемов) в течение 30 дней.

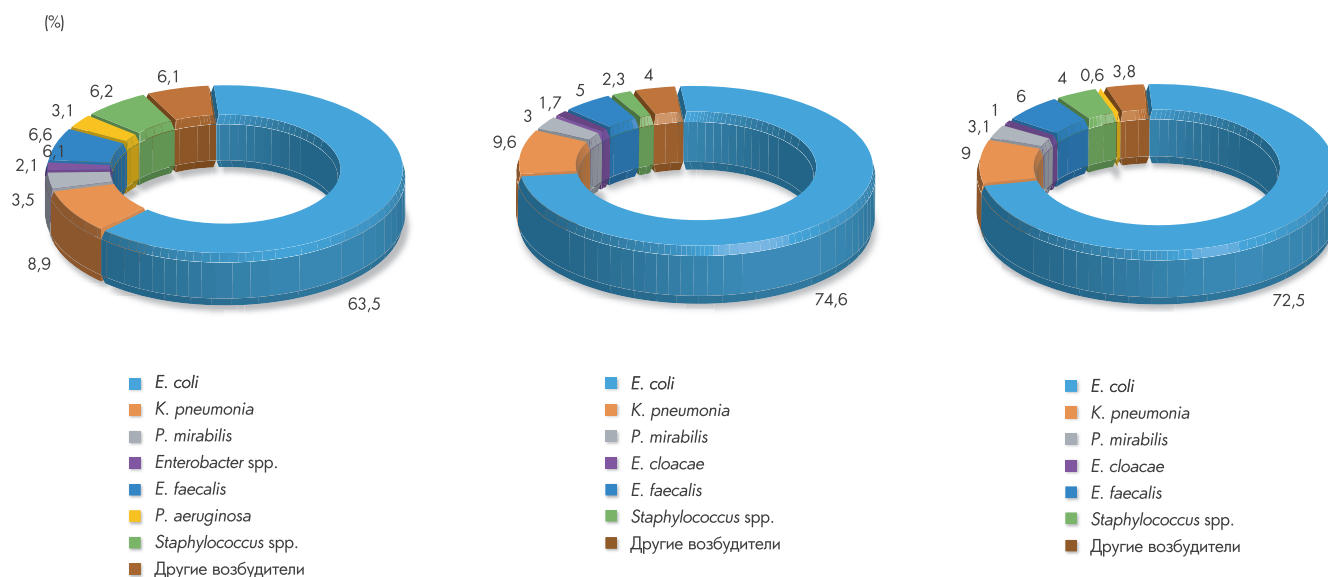


Рисунок 1. Структура возбудителей внебольничных ИМП (%), выделенных у взрослых пациентов в РФ в 2010–2011 гг. (n = 518, диаграмма №1), 2017–2018 гг. (n = 734, диаграмма №2) и 2022–2023 гг. (n = 939, диаграмма №3) (исследования «ДАРМИС», «ДАРМИС-2018» и «ДАРМИС-2023») [26–28]

Таблица 3. Динамика чувствительности внебольничных изолятов *E. coli* и всех патогенов порядка Enterobacterales, выделенных у взрослых пациентов с внебольничными ИМП в РФ [26–28]

АБП	<i>E. coli</i> , % чувствительных изолятов			Enterobacterales, % чувствительных изолятов		
	2010–2011	2017–2018	2022–2023*	2010–2011	2017–2018	2022–2023*
Фосфомицин	98,5	97,7	96,7	92,1	97,7	94,4
Нитрофурантоин	98,2	98,1	99,5	88,5	90,6	99,5
Пиперациллин-тазобактам	93,3	87,6	91,7	89,9	84,6	90
Амоксициллин-клавуланат	64,3	57,0	64,4	56,1	54,9	63,5
Цефиксим	87,5	74,6	70,7	82,1	74,4	70,2
Цефотаксим	91,2	75,0	73,0	85,9	72,9	72,8
Цефепим	92,7	76,5	80,5	88,2	74,4	79,6
Эртапенем	99,1	98,9	99,1	97,8	96,8	97,6
Меропенем	100,0	99,4	99,5	100	99,2	98,6
Гентамицин	89,4	85,9	87,3	85,2	83,4	87,4
Амикацин	98,2	97,9	99,1	95,4	94,7	98
Триметоприм-сульфаметоксазол	78,8	63,1	69,5	71,9	61,5	69,3
Ципрофлоксацин	89,1	60,6	65,2	77,7	58,4	64,9

* чувствительные и чувствительные при увеличенной экспозиции.

Таблица 4. Динамика чувствительности внебольничных изолятов *E. coli* и всех патогенов порядка Enterobacterales, выделенных у детей с внебольничными ИМП в РФ [26–28]

АБП	<i>E. coli</i> , % чувствительных изолятов			Enterobacterales, % чувствительных изолятов		
	2010–2011	2017–2018	2022–2023*	2010–2011	2017–2018	2022–2023*
Фосфомицин	98,7	99,0	98,4	90,4	99,0	91,6
Нитрофурантоин	96,2	97,1	98,4	85,0	95,0	98,4
Пиперациллин-тазобактам	96,2	90,2	89,8	92,6	88,3	86,8
Амоксициллин-клавуланат	69,1	52,9	65,6	60,2	53,3	65,3
Цефиксим	91,8	79,4	68,0	85,8	75,8	68,9
Цефотаксим	93,1	80,4	71,1	86,7	79,2	73,1
Цефепим	93,7	80,4	89,1	88,1	78,3	86,8
Эртапенем	100,0	100,0	99,2	99,5	100	94,0
Меропенем	100,0	100,0	100,0	100	100	99,4
Гентамицин	92,4	84,3	92,2	88,6	83,3	92,2
Амикацин	100,0	97,1	99,2	97,7	97,5	98,2
Триметоприм-сульфаметоксазол	83,0	68,6	72,7	78,0	69,2	72,5
Ципрофлоксацин	95,0	80,4	78,1	91,8	80,8	76,0

* чувствительные и чувствительные при увеличенной экспозиции.

детей за 10 лет несколько уменьшилась активность цефалоспоринов III поколений (Таблица 4) [26–28].

Место пиперациллина-тазобактама в клинических рекомендациях по терапии ИМП у взрослых пациентов и детей

На текущий момент в РФ разработаны Клинические рекомендации (КР) по терапии острого цистита у женщин (2021 г.), ИМП при беременности (2022 г.) и инфекций ИМП у детей (2021 г.), которые утверждены Научно-практическим советом Министерства здравоохранения России и размещены на сайте Минздрава в рубрикаторе клинических рекомендаций. В настоящее время пока не разработаны КР по терапии острого пиелонефрита у взрослых пациентов, но врачам доступны Рекомендации Европейской урологической ассоциации (The European Association of Urology – EAU) по ведению больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями почек, мочевых путей и мужских половых органов (2022 г.) и Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», разработанные Российским обществом урологов, Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Межрегиональной общественной организацией содействия эффективному использованию лекарственных средств в урологии «Рациональная фармакотерапия в урологии» (2022 г.) [28–31].

Согласно рекомендациям Европейской урологической ассоциации, парентеральная эмпирическая АБТ в стационаре при неосложненном пиелонефрите включает [28]:

- Препараты первой линии: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) в случае, если, согласно эпидемиологическим данным, резистентность к фторхинолонам не превышает 10%, или цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).
- Препараты второй линии: цефепим, **пиперациллин-тазобактам**, аминогликозиды.
- АМП резерва (в случае выделения полирезистентных патогенов): карбапенемы, цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авибактам, цефидерокол, плазомицин (последние 2 препарата не зарегистрированы в РФ).

Для терапии осложненных ИМП в рекомендациях Европейской урологической ассоциации обозначены следующие подходы к выбору антибактериального препарата (АБП) [28]:

- Учитывая высокие показатели резистентности амоксициллин, амоксициллин-клавуланат и триметоприм-сульфаметоксазол не являются препаратами выбора для эмпирической терапии пиелонефрита и не подходят для лечения осложненных ИМП.
- Ципрофлоксацин и другие фторхинолоны не рекомендованы для использования в качестве варианта эмпирической терапии осложненных ИМП у пациентов, госпитализированных в стационар, или если эти препараты использовались в течение предшествовавших 6 месяцев.
- У пациентов с осложненными ИМП, требующих госпитализации, эмпирическая терапия проводится следующими внутривенными АБП: аминогликозид; аминогликозид ± пенициллины с расширен-

ным спектром активности*; цефалоспорин II или III поколения; пенициллины с расширенным спектром активности*.

- Выбор АМП должен основываться на локальных данных об антибиотикорезистентности, режим терапии должен учитывать полученные результаты определения чувствительности выделенного патогена к АМП.

В Федеральных клинических рекомендациях «Анти-микробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» предложены следующие подходы к терапии пиелонефрита [30]: при остром неосложненном пиелонефрите тяжелого течения пациентам показана госпитализация для обследования, выявления осложняющих факторов, дренирования мочевых путей и возможного оперативного лечения. Стартовая АБТ начинается парентерально, при улучшении состояния возможен перевод на пероральную терапию тем же АМП (или препаратом из той же группы), чтобы общая длительность лечения составила 7–14 дней. Карбапенемные антибиотики рекомендуется назначать только после получения результатов бактериологического исследования и выявления полирезистентных патогенов. В качестве препаратов стартовой парентеральной терапии перечислены:

- Левофлоксацин 750 мг 1 раз/сутки или 500 мг 2 р/сут
- Ципрофлоксацин 400 мг 2 р/сут
- Цефепим 1–2 г 2 р/сут
- **Пиперациллин-тазобактам 4,5 г 3 р/сут**
- Цефотаксим-сульбактам 1 г 2 р/сут
- Эртапенем 1 г 1 р/сут

При остром неосложненном пиелонефрите тяжелого течения, требующем госпитализации (риск БЛРС), длительность АБТ составляет не менее 10–14 дней рекомендуются следующие АМП:

- Цефепим-сульбактам 1–2 г 2 р/сут
- **Пиперациллин-тазобактам 4,5 г 3 р/сут**
- Цефтолозан-тазобактам 1,5 г 3 р/сут
- Цефтазидим-авибактам 2,5 г 3 р/сут
- ± Гентамицин 5 мг/кг 1 р/сут – 5 дней
- ± Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут – 5 дней

Важно подчеркнуть, что назначение пиперациллина-тазобактама в дозе 3,375 г каждые 6 ч. (4 р/сут) способствует увеличению эффективности терапии инфекций при соблюдении рекомендованной суточной дозы, а в случае тяжелых инфекций с использованием данной лекарственной формы можно назначать максимальную суточную дозу пиперациллина-тазобактама 18/2,25 г (по 2 флакона 3 р/сут) [16, 18].

Экспертами Союза педиатров России и МАКМАХ разработаны клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ИМП [31]. В рекомендациях разграничена лечебная тактика в случае амбула-

Таблица 5. Эмпирическая АБТ внебольничных ИМП (пиелонефрита) у детей парентеральными АМП в стационаре [31]

Нетяжелое течение	
Препараты выбора	Альтернативные препараты
Цефтриаксон Цефотаксим Цефтазидим Цефепим	Амоксициллин-клавулановая кислота (только при известной чувствительности возбудителя) Эртапенем Фосфомицин Амикацин
Тяжелое течение	
Препараты выбора	Альтернативные препараты
Эртапенем Имипенем Меропенем Фосфомицин	Цефтазидим-авибактам Цефоперазон-сульбактам Пиперациллин-тазобактам (с 12 лет) Цефотаксим-сульбактам Цефепим-сульбактам Амикацин Гентамицин Амоксициллин-сульбактам Ампициллин-сульбактам Амоксициллин-клавулановая кислота (только при известной чувствительности возбудителя)

торного лечения и при госпитализации в стационар, а в стационаре отдельно приведены подходы к антибактериальной терапии детей с тяжелым течением ИМП (Таблица 5). Так, при госпитализации детей любого возраста с пиелонефритом в стационар рекомендуется использовать в качестве препаратов выбора (предпочтительно внутривенно) цефалоспорины III-IV поколения парентерально. В случае же тяжелого течения пиелонефрита препараты выбора для эмпирической терапии включают эртапенем, имипенем, меропенем или фосфомицин. В качестве альтернативных препаратов перечислены, цефоперазон-сульбактам, пиперациллин-сульбактам (с 12 лет), ингибиторозащищенные цефалоспорины, аминогликозиды, ингибиторозащищенные аминопенициллины (при известной чувствительности возбудителя) (Таблица 5) [31].

Таким образом, пиперациллин-тазобактам присутствует в Федеральных клинических рекомендациях в качестве препарата выбора (стартовая парентеральная терапия) у взрослых пациентов с тяжелым течением острого неосложненного пиелонефрита, госпитализированных в стационар, а также у пациентов с риском выделения БЛРС-продуцирующих патогенов [30], в рекомендациях Европейской урологической ассоциации в качестве препарата второй линии у госпитализированных взрослых пациентов при неосложненном пиелонефрите и препарата выбора при осложненных ИМП [28] и в КР «Инфекции мочевыводящих путей у детей» при тя-

* Термин «пенициллины с расширенным спектром активности» в данном контексте включает в себя аминопенициллины, ингибиторозащищенные аминопенициллины и пиперациллин-тазобактам.

желом течения пиелонефрита у детей старше 12 лет в качестве альтернативного препарата [31].

Интраабдоминальные инфекции

ИАИ – распространённая инфекционная хирургическая патология, требующая экстренного лечения, значимая причина смертности в стационарах во всем мире [32]. Краеугольным камнем лечения ИАИ помимо ранней диагностики, адекватного контроля очага инфекции, быстрой стабилизации физиологических функций, хирургического лечения, является своевременно назначенная адекватная и в большинстве случаев непродолжительная АБТ [32, 33]. ИАИ, как правило, вызываются микроорганизмами, колонизирующими желудочно-кишечный тракт, проникающими в обычно стерильные области брюшной полости. Часто ИАИ имеют полимикробную этиологию с вовлечением широкого спектра грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов. Ведущую роль играют грамотрицательные возбудители, главным образом, энтеробактерии (*E. coli*, *Klebsiella* spp. и др.), *P. aeruginosa*, неспорообразующие анаэробы (особенно *B. fragilis*). Частота выделения грамположительных микроорганизмов составляет менее 30% [34]. В микробиологической структуре ИАИ, развивающихся в послеоперационном периоде или во время пребывания пациента в стационаре, особое значение приобретают нозокомиальные штаммы энтерококков, а также *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*, которые обычно отличаются высоким уровнем устойчивости к антибиотикам [2]. Первичный перитонит наиболее часто вызывается *E. coli*, *K. pneumoniae*, пневмококками, стрептококками, реже – анаэробами. Редкое выделение анаэробов при первичном перитоните обусловлено высокой концентрацией кислорода в асцитической жидкости. Вторичный перитонит имеет смешанную аэробно-анаэробную этиологию [34]. Так, согласно исследованию SMART (2010–2012 гг., США, 3888 штаммов) наиболее распространенными возбудителями ИАИ являются представители порядка Enterobacterales (83,2%), затем по частоте выделения идет *P. aeruginosa* (12,2%) [35]. Таким образом, при выборе АБТ при внебольничных ИАИ следует назначать антибиотики, активные, в первую очередь, в отношении грамотрицательных микроорганизмов (энтеробактерий, синегнойной палочки) и, в большинстве случаев, анаэробов. В Таблице 6 представлена активность АМП, применяемых при ИАИ, в отношении основных возбудителей [32].

Текущие сведения о возбудителях внебольничных ИАИ у взрослых пациентов и детей до 18 лет, а также данные о резистентности возбудителей, выделенных у взрослых и детей с ИАИ в РФ за период с 2018 по 2022 гг., представлены по данным on-line проекта «Карта антибиотикорезистентности России» – AMRmap (<https://amrmap.ru/>) [37]. В 2010–2013 гг. представители порядка Enterobacterales были выделены у > 80% взрослых пациентов, в 2018–2022 гг. у взрослых па-

циентов в 77%, у детей в 72%, далее по частоте выделения у взрослых пациентов в 2010–2013 гг. и в 2018–2022 гг. была *P. aeruginosa* (8,7% и 11,1% соответственно), у детей в 2018–2022 г. вторым по частоте выделения патогенов была синегнойная палочка (22,1%) (Рисунок 3) [37].

Что касается чувствительности самого частого возбудителя внебольничных ИАИ *E. coli*, следует остановиться на следующих моментах. За анализируемый период времени из парентеральных АМП и у взрослых, и у детей самые высокие показатели чувствительности *E. coli* были к карбапенемам (98–100%), фосфомицину (97% и 99%), амикацину (98% и 99%), цефтолозану-тазобактаму (96% в отношении штаммов, выделенных у взрослых пациентов) и пиперациллину-тазобактаму (90% у взрослых пациентов и 96% у детей). Сохраняется активность гентамицина в отношении указанных изолятов кишечной палочки (83% и 89%), у взрослых пациентов значительно снизилась активность цефалоспоринов III-IV поколений (55–65%), у детей показатели несколько выше (69–77%), но все равно чувствительность хуже, чем к пиперациллину-тазобактаму и карбапенемам. Уровень устойчивости *E. coli* к ципрофлоксацину у взрослых пациентов достигает 46%, к амоксициллину-клавуланату 43%. У детей 31% штаммов оказались резистентны к амоксициллину-клавуланату [37].

Место пиперациллина-тазобактама в клинических рекомендациях по терапии ИАИ

К сожалению, на текущий момент нет разработанных российских рекомендаций по терапии интраабдоминальных инфекций ни у взрослых пациентов, ни у детей. Наиболее детальные рекомендации по тактике терапии внебольничных ИАИ представлены в руководстве по антимикробной терапии ИАИ «Stanford Health Care Intra-Abdominal Infections Empiric Antibiotics Guidance», разработанному в рамках программы Stanford Antimicrobial Safety & Sustainability Program (Таблица 7) [43]. Здесь данные рекомендации приведены лишь с ознакомительной целью и не должны использоваться для рутинного применения в российской клинической практике, поскольку они не лишены целого ряда ограничений. Связано это с несколькими ключевыми моментами. Во-первых, это применение ингибиторозащищенных аминопенициллинов. Несмотря на то, что аминопенициллин + ингибитор β-лактамаз (в первую очередь, амоксициллин-клавуланат) обладает *in vitro* активностью против грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий, рост резистентности к амоксициллину-клавуланату среди *E. coli* и других представителей Enterobacterales и во всем мире, и в РФ, за последнее десятилетие поставил под сомнение клиническую пользу этого препарата для использования в эмпирической терапии серьезных инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами, поэтому его следует использовать исключительно с учетом локальных показателей резистентности. В данном руководстве амоксициллин-клавуланат не фигурирует в качестве препарата для стартовой терапии

Таблица 6. Активность основных АМП, применяемых при ИАИ, в отношении основных возбудителей ИАИ [32]

Антибиотик	Анаэробы	<i>P. aeruginosa</i>	Чувствительные штаммы энтерококков	Enterobacterales	Продуценты БЛРС
Амикацин	-	+	-	+	+/-
Амоксициллин-клавуланат	+	-	+	+/- ^a	-
Цефтазидим-авибактам	-	+ ^b	-	+ ^c	+
Цефтолозан-тазобактам	-	+ ^b	-	+	+
Цефотаксим	-	-	-	+	-
Цефтазидим	-	+	-	+	-
Цефтриаксон	-	-	-	+	-
Ципрофлоксацин	-	+	-	+/- ^a	-
Эртапенем	+	-	+/-	+	+
Имипенем	+	+	+ ^d	+	+
Меропенем	+	+	+/-	+	+
Метронидазол	+	-	-	-	-
Пиперациллин-тазобактам	+	+	+	+	+/-
Тигециклин	+	-	+	+ ^e	+

a – высокий уровень устойчивости к АМП среди представителей порядка Enterobacterales.

b – активность против полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, кроме продуцирующих металло-бета-лактамазы (МБЛ).

c – активность против карбапенемазопродуцирующих *K. pneumoniae*, за исключением МБЛ-продуцирующих микроорганизмов порядка Enterobacterales.

d – имипенем более активен в отношении чувствительных к ампициллину энтерококков, чем эртапенем и меропенем.

e – не активен в отношении *Proteus*, *Morganella* и *Providencia*.

внебольничных ИАИ, но отмечается возможность его использования в ступенчатой терапии. Во-вторых, в качестве основных АМП для стартовой терапии во многих клинических ситуациях рекомендуются цефалоспорины III-IV поколений или ципрофлоксацин (как правило, в сочетании с метронидазолом). С точки зрения природной активности в отношении основных возбудителей ИАИ данные комбинации можно расценить как «близкие к идеальным», однако высокий уровень устойчивости энтеробактерий к вышеуказанным антибиотикам в РФ (более 45% к ципрофлоксацину и 35–45% к цефалоспорином III-IV поколений) ограничивает возможности эмпирической терапии комбинацией ципрофлоксацин + метронидазол или цефепим (цефтриаксон, цефотаксим) + метронидазол [32, 39]. В-третьих, в данном руководстве вообще не указаны карбапенемы (даже в качестве альтернативных вариантов терапии). Карбапенемы вот уже в течение нескольких десятилетий остаются препаратами выбора для борьбы с бактериями, продуцирующими БЛРС. Все препараты группы активны в отношении БЛРС-продуцирующих грамотрицательных микроорганизмов и неферментирующих грамотрицательных патогенов (за исключением эртапенема, который не обладает активностью против *P. aeruginosa* и *A. baumannii*), но использование данной группы АМП следует ограничить во избежание потери их широкого спектра активности, поскольку существуют риски возникновения резистентности и к карбапенемам [32, 39].

Если рассматривать внебольничные ИАИ, то, на наш взгляд, целесообразно включить эртапенем в качестве альтернативного препарата при лечении ряда нозологических форм. Также в данном руководстве вообще не упоминаются аминогликозиды. С учетом текущих данных по антибиотикорезистентности в РФ аминогликозиды следует рассматривать как востребованный класс АМП для использования при ИАИ в определенных клинических ситуациях, но из-за не очень благоприятного профиля безопасности (нефротоксичность и ототоксичность) некоторые авторы не рекомендуют применять аминогликозиды для рутинной терапии ИАИ [32, 39–41]. Их применение возможно у пациентов с аллергией на β-лактамы АМП или у пациентов без аллергии на β-лактамы с тяжелыми и жизнеугрожающими ИАИ в комбинации с цефалоспорином или для этиотропной терапии в случаях выделения чувствительных к аминогликозидам, но устойчивых к другим АМП грамотрицательных патогенов [40–42].

Несомненно, разумным (с точки зрения природного спектра антимикробной активности в отношении всех возбудителей ИАИ, текущих данных по антибиотикорезистентности в РФ, возможности применения в монотерапии и благоприятного профиля безопасности, характерного для β-лактамов) и востребованным вариантом терапии внебольничных ИАИ у взрослых пациентов и детей старше 2 лет является применение пиперациллина-тазобактама [32, 39].

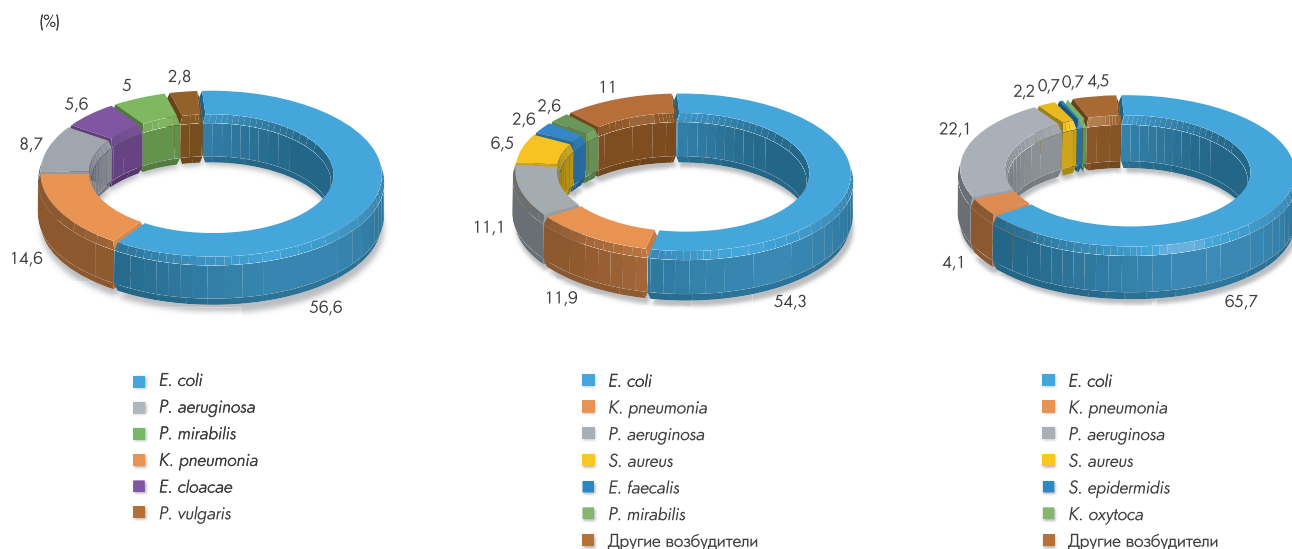


Рисунок 3. Структура возбудителей внебольничных ИАИ (%), выделенных в РФ у взрослых пациентов в 2010–2013 гг. (n = 357, диаграмма №1), 2018–2022 гг. (n = 801, диаграмма №2) и у детей в 2018–2022 гг. (n = 271, диаграмма №3) [36, 37]

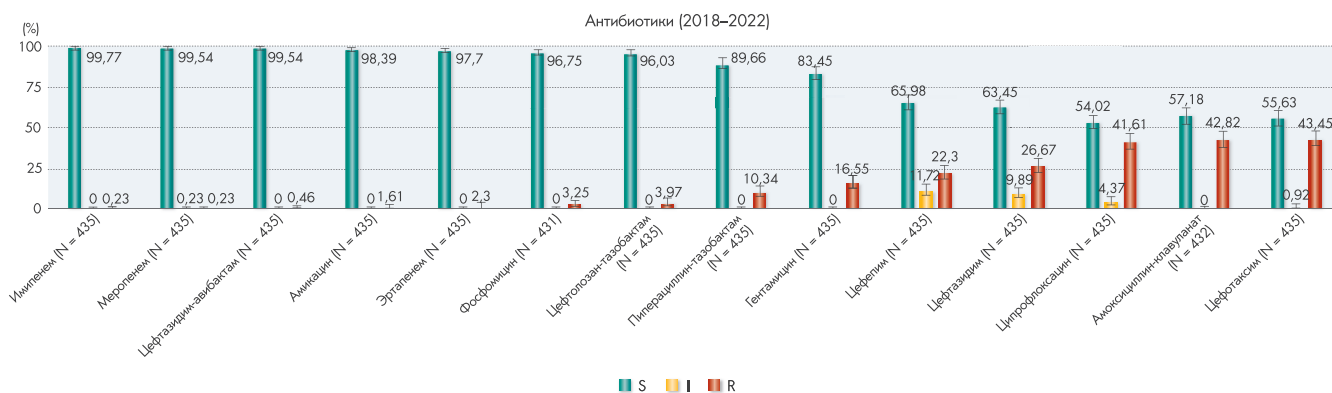


Рисунок 4. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных у взрослых пациентов с внебольничными ИАИ в РФ в 2018–2022 гг. (n = 435) [37]

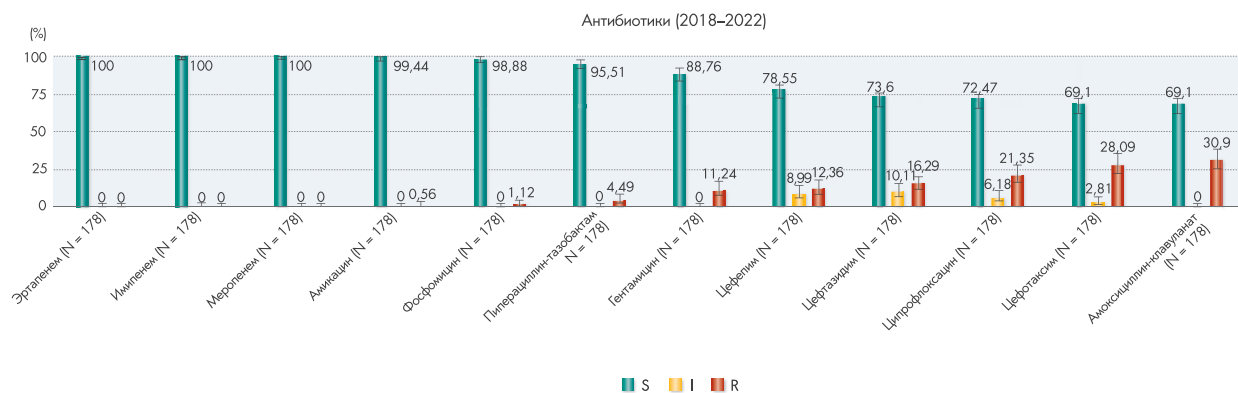


Рисунок 5. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных у детей с внебольничными ИАИ в РФ в 2018–2022 гг. (n = 178) [37]

Таблица 7. Использование АБП при лечении отдельных нозологических форм ИАИ [43, с изменениями]

Характеристики нозологии	Эмпирическая терапия	Продолжительность АБТ
Неосложненный дивертикулит: отсутствие абсцесса, перфорации, свища или толстокишечной непроходимости при проведении компьютерной томографии	<p>Небеременные иммунокомпетентные пациенты без сепсиса или воспалительных заболеваний кишечника:</p> <p>Мониторинг состояния без АБТ с инфузионной поддержкой и назначением противовоспалительной терапии</p> <p>Если пациенты не соответствуют указанным выше критериям:</p> <p>Основная схема: Цефтриаксон 2 г в/в каждые 24 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч.</p> <p>Альтернативная схема: Ципрофлоксацин 500 мг внутрь или 400 мг в/в каждые 12 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч.</p>	5–7 дней
Осложненный дивертикулит: наличие абсцесса, перфорации, свища или толстокишечной непроходимости	<p>Основная схема: Цефтриаксон 2 г в/в каждые 24 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч.</p> <p>Альтернативная схема: Ципрофлоксацин 500 мг внутрь или 400 мг в/в каждые 12 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч.</p> <p>Основная схема: Пиперациллин-тазобактам 4,5 г в/в капельно каждые 8 ч. или 3,375 г в/в капельно каждые 6 ч или 6,75 г в/в капельно каждые 8 ч.</p> <p>Альтернативные схемы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефепим 2 г в/в каждые 8 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч. (нет активности против энтерококков) • При высоком риске аллергии на β-лактамы: Ванкомицин в/в + азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч. <p>Переход на прием АМП внутрь после стабилизации состояния пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первая линия: Ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 р/сут + метронидазол 500 мг внутрь каждые 8 ч. • Вторая линия: Амоксициллин-клавуланат 875/125 мг внутрь 2 р/сут 	5–7 дней Достигнут адекватный контроль источника инфекции (дренирование абсцесса или хирургическое вмешательство): 4 дня после вмешательства. Сопутствующая грамотрицательная бактериемия: 7 дней после достижения контроля источника инфекции. Неадекватный контроль источника инфекции или отсутствие клинического улучшения: консультация специалиста по инфекционным болезням или хирурга.
Острый холецистит / острый холангит Внебольничный, без сепсиса или шока	<p>Основная схема: Цефтриаксон 2 г в/в каждые 24 ч.</p> <p>Альтернативная схема: Ципрофлоксацин 500 мг внутрь или 400 мг в/в каждые 12 ч.</p> <p>Основная схема: Пиперациллин-тазобактам 4,5 г в/в капельно каждые 8 ч. или 3,375 г в/в капельно каждые 6 ч. или 6,75 г в/в капельно каждые 8 ч.</p> <p>Альтернативные схемы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефепим 2 г в/в каждые 8 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч. (нет активности против энтерококков) • При высоком риске аллергии на β-лактамы: Ванкомицин в/в + азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч. <p>Переход на прием АМП внутрь после стабилизации состояния пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первая линия: Ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 р/сут ИЛИ • Вторая линия: Амоксициллин-клавуланат 875/125 мг внутрь 2 р/сут 	<p>Проведена успешная холецистэктомия.</p> <p>При отсутствии инфекции за пределами стенки желчного пузыря: отменить АМП в течение 24 ч после операции.</p> <p>При инфекции вне стенки желчного пузыря: продолжить применение АМП в течение 4 дней после вмешательства.</p> <p>Проведена успешная ретроградная холангиопанкреатография: 3–4 дня после операции.</p> <p>Сопутствующая грамотрицательная бактериемия: 7 дней после достижения контроля источника инфекции.</p> <p>Неадекватный контроль источника инфекции или отсутствие клинического улучшения: консультация специалиста по инфекционным болезням или хирурга.</p>
Внебольничный, с сепсисом или шоком или при наличии факторов риска выделения полирезистентных патогенов:	<p>- Госпитализация в предшествующие 90 дней</p> <p>- Применение антибиотиков широкого спектра в предшествующие 90 дней</p> <p>- Анамнез инфекции, вызванной резистентными патогенами, в предшествующий год</p> <p>- Нозокомиальная инфекция (> 48 ч. после госпитализации)</p>	

Характеристики нозологии	Эмпирическая терапия	Продолжительность АБТ
<p>Острый аппендицит</p> <p>Внебольничный, без сепсиса или шока</p> <p>Внебольничный, с сепсисом или шоком или при наличии факторов риска выделения полирезистентных патогенов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Госпитализация в предшествующие 90 дней - Применение антибиотиков широкого спектра в предшествующие 90 дней - Анамнез инфекции, вызванной резистентными патогенами, в предшествующий год - Нозокомиальная инфекция (> 48 ч. после госпитализации) 	<p>Основная схема: Цефтриаксон 2 г в/в каждые 24 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч.</p> <p>Альтернативная схема: Ципрофлоксацин 500 мг внутрь или 400 мг в/в каждые 12 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч.</p> <p>Основная схема: Пиперациллин-тазобактам 4,5 г в/в капельно каждые 8 ч. или 3,375 г в/в капельно каждые 6 ч. или 6,75 г в/в капельно каждые 8 ч.</p> <p>Альтернативные схемы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефепим 2 г в/в каждые 8 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч. (нет активности против энтерококков) • При высоком риске аллергии на β-лактамы: Ванкомицин в/в + азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч. <p>Переход на прием АМП внутрь после стабилизации состояния пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первая линия: Ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 р/сут + метронидазол 500 мг внутрь каждые 8 ч. ИЛИ • Вторая линия: Амоксициллин-клавуланат 875/125 мг внутрь 2 р/сут 	<p>Не перфоративный аппендицит, выполнена аппендэктомия: отменить АМП в течение 24 ч. после операции.</p> <p>Аппендэктомия не выполнена: курс АБТ 10 дней.</p> <p>Перфоративный аппендицит, адекватный хирургический контроль источника инфекции: отменить АМП через 4 дня после операции.</p> <p>Сопутствующая грамотрицательная бактериемия: 7 дней после достижения контроля источника инфекции.</p> <p>Неадекватный контроль источника инфекции или отсутствие клинического улучшения: консультация специалиста по инфекционным болезням.</p>
<p>Панкреонекроз</p> <p>Подозреваемый или подтвержденный инфицированный панкреонекроз</p>	<p>Основная схема: Пиперациллин-тазобактам 4,5 г в/в капельно каждые 8 ч. или 3,375 г в/в капельно каждые 6 ч. или 6,75 г в/в капельно каждые 8 ч.</p> <p>Альтернативные схемы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефепим 2 г в/в каждые 8 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч. (нет активности против энтерококков) • При высоком риске аллергии на β-лактамы: Ванкомицин в/в + азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч. <p>Примечание: рассмотреть добавление ванкомицина в/в для эмпирического перекрытия энтерококков, если присутствует хотя бы один из следующих факторов: нозокомиальная инфекция, послеоперационная инфекция, предшествующее применение цефалоспоринов, иммунокомпрометированное состояние</p>	<p>Продолжительность зависит от степени адекватности контроля источника инфекции с помощью дренажа и/или некросеквестрэктомии; консультация специалиста по инфекционным болезням.</p>
<p>Вторичный перитонит</p> <p>Внебольничный, без сепсиса и шока</p> <p>Внебольничный, с сепсисом или шоком или при наличии факторов риска выделения полирезистентных патогенов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Госпитализация в предшествующие 90 дней - Применение антибиотиков широкого спектра в предшествующие 90 дней - Анамнез инфекции, вызванной резистентными патогенами, в предшествующий год - Нозокомиальная инфекция (> 48 ч. после госпитализации) 	<p>Основная схема: Цефтриаксон 2 г в/в каждые 24 ч. + метронидазол 500 мг внутрь или в/в каждые 8 ч.</p> <p>Альтернативная схема: Ципрофлоксацин 500 мг внутрь или 400 мг в/в каждые 12 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч.</p> <p>Основная схема: Пиперациллин-тазобактам 4,5 г в/в капельно каждые 8 ч. или 3,375 г в/в капельно каждые 6 ч. или 6,75 г в/в капельно каждые 8 ч.</p> <p>Альтернативные схемы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефепим 2 г в/в каждые 8 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч. (нет активности против энтерококков) • При высоком риске аллергии на β-лактамы: Ванкомицин в/в + азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч. + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч. <p>Переход на прием АМП внутрь после стабилизации состояния пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первая линия: Ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 р/сут + метронидазол 500 мг внутрь каждые 8 ч. ИЛИ • Вторая линия: Амоксициллин-клавуланат 875/125 мг внутрь 2 р/сут 	<p>Достигнут адекватный контроль источника инфекции (дренирование абсцесса или хирургическое вмешательство): 4 дня.</p> <p>Гастроудуоденальная перфорация, прооперированная в течение 24 ч.: отменить АМП в течение 24 ч. после операции.</p> <p>Травматическая перфорация кишечника, устраненная в течение 12 ч.: отменить АМП в течение 24 ч. после операции.</p> <p>Ишемия кишки без перфорации: отменить АМП в течение 24 ч. после операции.</p> <p>Сопутствующая грамотрицательная бактериемия: 7 дней после достижения контроля источника инфекции.</p> <p>Неадекватный контроль источника инфекции или отсутствие клинического улучшения: консультация специалиста по инфекционным болезням</p>

Заключение

Пиперациллин-тазобактам, несомненно, является востребованным АМП в клинической практике в РФ. Доказанная клиническая эффективность и текущие данные по антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей инфекций мочевых путей и интраабдоминальных инфекций в РФ подтверждают актуальность применения пиперациллина-тазобактама в качестве препарата для эмпирической антибактериальной терапии у госпитализированных пациентов с внебольничными ИМП и ИАИ. Следует подчеркнуть особое значение пиперациллина-тазобактама в качестве препарата **стартовой терапии** при лечении тяжелых внебольничных инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими микроорганизмами порядка Enterobacterales и внебольничными изолятами *P. aeruginosa*. Данный подход крайне

важен в эпоху антибиотикорезистентности в ситуациях, когда для лечения такого рода серьезных инфекционных заболеваний выбор антибактериальной терапии весьма ограничен, и большинство врачей назначает карбапенемы. Применение же пиперациллина-тазобактама для лечения госпитализированных пациентов с внебольничными ИАИ и ИМП позволяет сэкономить карбапенемы для их использования при нозокомиальных инфекциях. Возможность применения дозы 3,375 г позволяет увеличить кратность введения препарата до 4 р/сут, что способствует повышению эффективности терапии инфекций при соблюдении рекомендованной суточной дозы. При необходимости назначения максимальной суточной дозы пиперациллина-тазобактама 18/2,25 г у пациентов с тяжелыми или жизнеугрожающими инфекциями лекарственная форма препарата 3,375 г позволяет назначать препарат по 2 флакона (6,75 г) 3 р/сут.

Литература

1. Stetsiuk O.U., Andreeva I.V. Modern principles of antibacterial therapy of severe and life-threatening bacterial infections. *Farmateka*. 2008;(4):12-17. Russian. (Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные принципы антибактериальной терапии тяжелых и жизнеугрожающих бактериальных инфекций. *Фарматека*. 2008;(4):12-17.)
2. Kozlov R.S., Stetsiuk O.U., Andreeva I.V. Current trends in antibiotic resistance of nosocomial infection pathogens in the Russian ICU: what's coming next? *Intensivnaja terapija*. 2007;4:217-227. Russian. (Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет дальше? *Интенсивная терапия*. 2007;4:217-227.)
3. Glazanova T.V., Shilova E.R. Immune system disturbances after a new coronavirus infection COVID-19. *Zhurnal infektologii*. 2022;14(4):26-37. Russian. (Глазанова Т.В., Шилова Е.Р. Нарушения в системе иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Журнал инфектологии*. 2022;14(4):26-37.) DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-4-26-37
4. Khachatryan N.N., Fesenko T.A., Vabischevitch N.K., Ohinko L.V., Muslimov B.G., Tchupalov M.O. Current view on antimicrobial therapy of intra-abdominal infections. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2013;15(4):301-308. Russian. (Хачатрян Н.Н., Фесенко Т.А., Вабишевич Н.К., Колинко Л.В., Муслимов Б.Г., Чупалов М.О. Особенности антибактериальной терапии больных с интраабдоминальной инфекцией. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(4):301-308.)
5. Handbook of antimicrobial therapy. Issue 3. Edited by Kozlov R.S., Dekhnich A.V. Smolensk: IACMAC, 2013, 480 p. Russian (Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3. Под редакцией Козлова Р.С., Дехнича А.В. Смоленск: МАКМАХ, 2013, 480 с.)
6. Stetsiuk O.U., Kovalenko T.N., Andreeva I.V., Belkova Yu.A. The known-unknown: third- and fourth-generation cephalosporins combined with sulbactam. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2023;25(1):41-55. Russian. (Стецюк О.У., Коваленко Т.Н., Андреева И.В., Белькова Ю.А. Неизвестное об известном: комбинации цефалоспоринов III-IV поколения с сульбактамом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(1):41-55.) DOI: 10.36488/смас.2023.1.41-55
7. Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Yu.A. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017-2021. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2022;24(3):220-225. Russian. (Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017-2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):220-225.) DOI: 10.36488/смас.2022.3.220-225
8. Klein E.Y., Milkowska-Shibata M., Tseng K.K., Sharland M., Gandra S., Pulcini C., et al. Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000-15: an analysis of pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):107-115. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30332-7
9. Gomon Yu.M., Kolbin A.S., Arepyeva M.A., Kalyapin A.A., Balykina Yu.E., Kurylev A.A., et al. Antimicrobial drug consumption in the Russian Federation (2008-2022): pharmacoepidemiological study. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2023;25(4):395-400.

- Russian. (Гомон Ю.М., Колбин А.С., Арепьева М.А., Каляпин А.А., Балыкина Ю.Е., Курылев А.А. и соавт. Потребление антимикробных препаратов в РФ в 2008-2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023; 25(4):395-400.) DOI: 10.36488/смас.2023.4.395-400
10. Ageevets V.A., Sulian O.S., Avdeeva A.A., Chulkova P.S., Gostev V.V., Ageevets I.V., et al. Comparative activity of carbapenem antibiotics against gram-negative carbapenemase producers of different groups. *Antibiotiki i himioterapija*. 2022;67(1-2):9-15. Russian. (Агеев В.А., Сулян О.С., Авдеева А.А., Чулкова П.С., Гостев В.В., Агеев И.В. и соавт. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп. Антибиотики и химиотерапия. 2022;67(1-2):9-15.) DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15
 11. Perry C.M., Markham A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 1999;57(5):805-843. DOI: 10.2165/00003495-199957050-00017
 12. Reshedko G.K. Microbiologic and clinical aspects of piperacillin/tazobactam use. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapija*. 2009;11(3):239-252. Russian. (Решедько Г.К. Микробиологические и клинические аспекты применения пиперациллина/тазобактама. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009;11(3):239-252.)
 13. Gomon Yu.M. Piperacillin-tazobactam: prospects for use in real-world practice. Real-world data and evidence. 2023;3(3):1-7. Russian. (Гомон Ю.М. Пиперациллин-тазобактам: перспективы использования в реальной клинической практике. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2023;3(3):1-7.) DOI: 10.37489/2782-3784-mygrwd-36
 14. Kozlov S.N., Kozlov R.S. Modern antimicrobial chemotherapy. Manual for physicians. Moscow: LLC "Medical Information Agency", 2017. 400 p. Russian. (Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. 400 p.)
 15. Gin A., Dilay L., Karlowsky J.A., Walkty A., Rubinstein E., Zhanel G.G. Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(3):365-383. DOI: 10.1586/14787210.5.3.365
 16. Beloborodov V.B., Goloschapov O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2022). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2022;9(2):84-114. Russian. (Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А. и соавт. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022;9(2):84-114.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114
 17. Sörgel F., Kinzig M. Pharmacokinetics and tissue penetration of piperacillin/tazobactam with particular reference to its potential in abdominal and soft tissue infections. *Eur J Surg Suppl*. 1994;(573):39-44. PMID: 7524794.
 18. Portal of general information resources and open data. General characteristics of the drug Razobactam. Available at: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=664f237930dcf8d822c136b3&codeId=P.MM.01>. Accessed September 24, 2024. Russian. (Портал общих информационных ресурсов и открытых данных. Общая характеристика лекарственного препарата Рацобактам. Доступно по адресу: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=664f237930dcf8d822c136b3&codeId=P.MM.01>. Ссылка активна на 25 сентября 2024 г.)
 19. Naber K.G., Savov O., Salmen H.C. Piperacillin 2 g/tazobactam 0.5 g is as effective as imipenem 0.5 g/cilastatin 0.5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(2):95-103. DOI: 10.1016/s0924-8579(01)00481-2
 20. Zhiyong Z., Xiaoju L., Yanbin L., Yao Y., Rujia Y., Xueqin F., et al. Piperacillin-sulbactam versus piperacillin-tazobactam: a multicentre, randomised, single-blind, controlled clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(1):22-27. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.02.018
 21. Seo Y.B., Lee J., Kim Y.K., Lee S.S., Lee J.A., Kim H.Y., et al. Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):404. DOI: 10.1186/s12879-017-2502-x
 22. Kaye K.S., Rice L.B., Dane A.L., Stus V., Sagan O., Fedosiuk E., et al. Fosfomycin for injection (ZTI-01) versus piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69(12):2045-2056. DOI: 10.1093/cid/ciz181
 23. Kaye K.S., Belley A., Barth P., Lahlou O., Knechtle P., Motta P., et al. Effect of Cefepime/enmetazobactam vs piperacillin/tazobactam on clinical cure and microbiological eradication in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(13):1304-1314. DOI: 10.1001/jama.2022.17034

24. Sharara S.L., Amoah J., Pana Z.D., Simner P.J., Cosgrove S.E., Tamma P.D. Is piperacillin-tazobactam effective for the treatment of pyelonephritis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing organisms? *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):e331-e337. DOI: 10.1093/cid/ciz1205
25. Kulabukhov V.V., Shabanov A.K., Andreeva I.V., Stetsiouk O.U., Andreev V.A. Biomarkers of infection in the optimization of antibacterial therapy: justified expectations. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2020;22(3):175-188. Russian. (Кулабухов В.В., Шабанов А.К., Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А. Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020;22(3):175-188.) DOI: 10.36488/смас.2020.3.175-187
26. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Shevelev A.N., Grinyov A.V., et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: «DARMIS» study (2010-2011). *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2012;14(4):280-302. Russian. (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В. и соавт. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012;14(4):280-302.)
27. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. and «DARMIS-2018» Study Group. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of multicenter study «DARMIS-2018». *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2019;21(2):134-146. Russian. (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. и исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21(2):134-146.) DOI: 10.36488/смас.2019.2.134-146
28. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). Report of research «Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of multicenter study DARMIS-2023», Smolensk, 2023 г. Russian. (Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Отчет о научно-исследовательской работе «Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования ДАРМИС-2023», г. Смоленск, 2023 г.)
29. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Köves B., et al. EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, the Netherlands 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
30. Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical recommendations. Moscow: Uromedia, 2022. Russian. (Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.: Уромедиа, 2022.)
31. Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Andreeva I.V., Vishneva E.A., Zokirov N.Z., et al. Urinary tract infection in children. *Clinical Guidelines (ID 281), 2021*, 51 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/281_2. Accessed September 24, 2024. Russian. (Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Вишнёва Е.А., Зокиров Н.З. и соавт. Инфекция мочевыводящих путей у детей. *Клинические рекомендации (ID 281), 2021*, 51 стр. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/281_2. Ссылка активна на 24 сентября 2024 г.)
32. Sartelli M., Coccolini F., Kluger Y., Agastra E., Abu-Zidan F.M., Abbas A.E.S., et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):49. DOI: 10.1186/s13017-021-00387-8
33. Sartelli M., Barie P., Agnoletti V., Al-Hasan M.N., Ansaloni L., Biffi W., et al. Intra-abdominal infections survival guide: a position statement by the Global Alliance For Infections In Surgery. *World J Emerg Surg.* 2024;19(1):22. DOI: 10.1186/s13017-024-00552-9
34. Beketov A.S., Sidorenko S.V., Pisarev V.V., Komarov R.M. Clinical and economic evaluation of antibacterial therapy of intra-abdominal infections. *Good clinical practice.* 2002;(3):60-67. Russian (Бекетов А.С., Сидоренко С.В., Писарев В.В., Комаров Р.М. Клинико-экономическая оценка антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций. *Качественная клиническая практика.* 2002;(3):60-67.)
35. Hackel M.A., Badal R.E., Bouchillon S.K., Biedenbach D.J., Hoban D.J. Resistance rates of intra-abdominal isolates from intensive care units and non-intensive care units in the United States: the study for monitoring antimicrobial resistance trends 2010-2012. *Surg Infect (Larchmt).* 2015;16(3):298-304. DOI: 10.1089/sur.2014.060
36. Kozlov R.S., Golub A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V., SMART Study Group. Antimicrobial resistance of gram-negative microorganisms causing complicated intra-abdominal infections in Russia. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2015;17(3):227-234. Russian. (Козлов Р.С., Голуб А. В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., исследовательская группа SMART. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015;17(3):227-234.)

37. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2021;23(2):198-204. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В. и соавт. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):198-204.) DOI: 10.36488/смас.2021.2.198-204
38. Global Alliance for Infections in Surgery Working Group. A global declaration on appropriate use of antimicrobial agents across the surgical pathway. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(8):846-853. DOI: 10.1089/sur.2017.219
39. Sartelli M., Weber D.G., Ruppé E., Bassetti M., Wright B.J., Ansaloni L., et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg*. 2016;11(1):33. DOI: 10.1186/s13017-016-0089-y
40. Mazuski J.E., Tessier J.M., May A.K., Sawyer R.G., Nadler E.P., Rosengart M.R., et al. The Surgical Infection Society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1):1-76. DOI: 10.1089/sur.2016.261
41. Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F.M., Hardcastle T., Abu-Zidan F.M., Adesunkanmi A.K., et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017;12:29. DOI: 10.1186/s13017-017-0141-6
42. Montravers P., Dupont H., Leone M., Constantin J.M., Mertes P.M., Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015;34(2):117-130. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.03.005
43. Stanford Antimicrobial Safety and Sustainability Program. Stanford Health Care Intra-Abdominal Infections Empiric Antibiotics Guidance. Available at: <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/clinicalpathways/SHC-Intra-abdominal-Guidelines.pdf>. Accessed September 24, 2024.