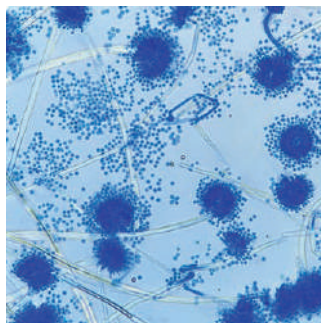




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

**Учредители:**

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

**Главный редактор:**  
Синопальников А.И.

**Адрес редакции:**

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

**Эл. почта:** info@cmac-journal.ru

**Адрес для корреспонденции:**

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)52-06-02

**Издатель МАКМАХ:**

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

**Адрес типографии:**

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

**Электронная версия журнала:**

https://cmac-journal.ru

**Подписка на сайте издателя:**

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через пред-  
приятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 04.11.2026

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, 2026.

## Содержание

### Болезни и возбудители

Носов Н.Ю., Никонорова Е.Р., Соломка В.С., Плахова К.И.

- 148** Разработка схемы молекулярного типирования *Chlamydia trachomatis* на основе анализа высоковариабельных локусов генома

Андреева И.В., Андреев В.А., Довгань Е.В., Карпова Е.П., Овчинников А.Ю., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У.

- 171** Двухуровневые комбинированные пробиотики – новая парадигма профилактики респираторных инфекций и антибиотикоассоциированных состояний

### Антимикробные препараты

Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Попов Д.А.

- 187** Цефтобиол: новые данные о микробиологической активности, клинической эффективности и безопасности применения у разных групп пациентов (обзор литературы)

Костина А.В., Костылева М.Н., Строк А.Б., Петрайкина Е.Е., Зырянов С.К.

- 195** Применение биопенема у пациентов детского возраста: что нам известно

Горелов А.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Андреева И.В., Бавыкина И.А., Байлова О.П., Бикбаева Г.Р., Бондарь Г.Н., Довгань Е.В., Дондурей Е.А., Ермаков А.М., Ермоленко К.Д., Ермоленко К.Ю., Зайцев А.В., Захаренко С.М., Зольникова О.Ю., Зорина Л.А., Зырянов С.К., Качковский М.А., Кулыгина Ю.А., Лозко Н.И., Осипенко М.Ф., Пинелис М.Л., Приворотский В.Ф., Репецкая М.Н., Рязанцев С.В., Сагитова Г.Р., Стецюк О.У., Трофименко И.Н., Усенко Д.В., Фесенко О.В., Хамитов Р.Ф., Чемисова О.С., Шабалов А.М., Шаталина С.И., Шебеко С.К., Шевяков М.А., Яковлева Л.В.

- 203** Антибиотики и пробиотики: старые вызовы и новые решения. Резолюция саммита экспертов

### Антибиотикорезистентность

Кузьменков А.Ю., Гуляева Н.А., Виноградова А.Г., Мещурова С.Ю., Бабичева А.И.

- 209** Факторы риска и прогностические модели наличия бактериальных возбудителей с клинически значимыми фенотипами антимикробной резистентности: систематический обзор

Оганесян Э.Г., Гусарова К.В., Ковыршин С.В., Жук А.С., Тараскина А.Е., Любимова А.В., Васильева Н.В.

- 241** Генетические механизмы устойчивости *Candidozyma auris* к флуцитозину, индуцированной *in vitro*

Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Козлов Р.С.

- 253** Сравнительный анализ результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и используемые стандарты интерпретации в медицинских организациях Российской Федерации

Бондарева И.Б., Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Пуцман Г.А., Савоцкая А.М.

- 264** Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии

Бонцевич Р.А.

- 279** Архитектура знаний в антимикробной терапии: от кластерной стратификации к карте корреляционных связей

### Опыт работы

Божкова А.Г., Шимановский Н.Л., Мелкумян А.Р., Чистякова Д.А., Алексеев М.В., Ачкасов С.И.

- 290** Полногеномный анализ пробиотического штамма *Lactocaseibacillus* – идентификация генетических детерминант продукции бактериоцинов как основа для стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотиков

Решетнева И.Т., Рукусуева Т.В., Перьянова О.В.

- 301** Молекулярно-генетические особенности и распространенность генов резистентности *Salmonella enterica* к тетрациклину

Козлова Е.Ю., Эйдельштейн И.А., Плесакачевская Т.А., Новикова О.Б., Шалкина Л.А., Корнюшина В.М., Романов А.В., Козлов Р.С.

- 309** Мониторинг резистентности к макролидам у *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных у детей Смоленской области в 2009–2024 гг.: исследование «DeMaRes»

Власова А.В., Горев В.В., Лукаш У.В., Смирнова Е.В., Волкова Н.Н., Горохов Д.В., Быстрова А.А., Брунова О.Ю., Валиева С.И., Теновская Т.А., Ртищев А.Ю., Сорокин Е.В., Джандарова Д.Т., Комаров А.Г.

- 320** Локальный опыт адаптации шкалы «СКАТ 2025» для стратификации риска резистентных возбудителей и выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии в многопрофильной детской больнице

### Описание клинических случаев

Веселова Е.И., Кузнецова Е.Н., Зилфова Д.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Васильева И.А.

- 330** Лечение генерализованного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, у пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием бедаквилина в схеме терапии: клинические примеры

Демченкова М.В., Съемщикова Ю.П., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Савинцева И.Н.

- 338** Сепсис, вызванный *Lactobacillus*: описание клинического случая

Андреев С.С., Яцков К.В., Рязанцева Е.В., Исаев Т.К., Трушин Р.Н., Кузнецова Д.С., Желнова Е.И., Лысенко М.А.

- 344** Применение резафунгина для лечения глубокого инвазивного кандидоза, обусловленного *Candidozyma auris*: клиническое наблюдение

## Цефтобипрол: новые данные о микробиологической активности, клинической эффективности и безопасности применения у разных групп пациентов (обзор литературы)

Зубарева Н.А.<sup>1</sup>, Паршаков А.А.<sup>1</sup>, Попов Д.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Александр Андреевич Паршаков  
Эл. почта: parshakov@live.ru

Ключевые слова: цефтобипрол, MRSA, внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, инфекционный эндокардит, комбинированная терапия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

В обзоре представлены актуальные данные о микробиологической активности, эффективности и безопасности полусинтетического цефалоспорины 5-го поколения цефтобипрола в современной клинической практике. Поскольку ранее уже публиковались обзоры литературы по этой теме, настоящая работа основана преимущественно на новых источниках, опубликованных в 2023–2026 гг., включая крупные международные исследования (SENTRY, CANWARD, CEFTO-CURE и др.). Исследования *in vitro* подтверждают, что цефтобипрол имеет высокую активность в отношении пневмококков, золотистого стафилококка (как оксациллиночувствительных, так и резистентных штаммов), энтеробактерий, не продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, чувствительных изолятов *P. aeruginosa*, *E. faecalis* и ряда анаэробов. Согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов, монотерапия цефтобипролом по эффективности не уступает комбинированным схемам при различных заболеваниях. Цефтобипрол также отличается предсказуемой фармакокинетикой и хорошим профилем безопасности, в том числе у пациентов с ожирением (коррекция дозы не требуется), с почечной недостаточностью (при строгом соблюдении режима дозирования), у детей, у больных муковисцидозом и при инфекциях центральной нервной системы. Комбинации цефтобипрола с другими антибактериальными препаратами (в частности, с ампициллином или триметопримом-сульфаметоксазолом) имеют аддитивный или синергический эффект. Представленные данные подтверждают, что цефтобипрол является высокоэффективным и безопасным препаратом, а новые публикации существенно расширяют доказательную базу для его применения в сложных клинических ситуациях.

### Review

## Ceftobiprole: an update on microbiological activity, clinical efficacy, and safety across diverse patient populations (a literature review)

Zubareva N.A.<sup>1</sup>, Parshakov A.A.<sup>1</sup>, Popov D.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia

<sup>2</sup> A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Contacts:

Aleksandr A. Parshakov  
E-mail: parshakov@live.ru

Key words: ceftobiprole, MRSA, community-acquired pneumonia, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue infections, infective endocarditis, combination therapy.

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

This review presents current data on the microbiological activity, efficacy, and safety of the fifth-generation semisynthetic cephalosporin ceftobiprole in modern clinical practice. While literature reviews on this topic have been previously published, this work is based primarily on new sources published in 2023–2026, including large international studies (SENTRY, CANWARD, CEFTO-CURE, etc.). *In vitro* studies confirm that ceftobiprole has high activity against pneumococci, *Staphylococcus aureus* (both oxacillin-sensitive and resistant strains), extended-spectrum beta-lactamase-negative Enterobacterales, susceptible isolates of *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, and a number of anaerobes. According to the results of randomized controlled trials and meta-analyses, ceftobiprole monotherapy is as effective as combination regimens in various conditions. Ceftobiprole also has predictable pharmacokinetics and a good safety profile, including in obese patients (no dose adjustment required), those with renal insufficiency (with strict adherence to the dosing regimen), children, patients with cystic fibrosis, and those with central nervous system infections. Combinations of ceftobiprole with other antibacterial agents (particularly ampicillin or trimethoprim-sulfamethoxazole) have additive or synergistic effects. The presented data confirm that ceftobiprole is a highly effective and safe drug, and new publications significantly expand the evidence base for its use in complex clinical situations.

## Введение

Цефтобипрол – цефалоспорин 5-го поколения, отличающийся широким спектром активности в отношении грамположительных микроорганизмов (включая метициллинорезистентный золотистый стафилококк (MRSA) и пенициллинорезистентный пневмококк), энтеробактерий, не продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), чувствительных изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* и ряда анаэробов. Особенностью его действия является высокая аффинность к пенициллин-связывающим белкам, что позволяет преодолевать механизмы резистентности у MRSA. Препарат применяется в виде пролекарства – цефтобипрола медокарила [1]. Учитывая, что к настоящему времени уже имеются обзорные публикации, охватывающие более ранний период исследований по данной теме [2–4], данная статья основана преимущественно на новых источниках, что позволяет отразить последние данные и учесть актуальные тенденции в изучаемой области. Мы также не будем останавливаться на особенностях клинической фармакологии цефтобипрола, поскольку это описано ранее [5–7], а сфокусируемся на исследованиях, оценивающих микробиологическую активность препарата и его применение при различных нозологиях.

Микробиологическая активность цефтобипрола подтверждена в крупных международных исследованиях *in vitro*. При анализе более 19 тыс. клинических изолятов *Staphylococcus aureus* из 37 медицинских центров, полученных в период с 2016 по 2022 г., была продемонстрирована высокая активность препарата в отношении 99,7% всех изолятов, в том числе 99,3% MRSA и 98,1% изолятов с множественной лекарственной устойчивостью. Ключевым результатом исследования стала обнаруженная способность цефтобипрола сохранять активность против 87,3% изолятов, нечувствительных к цефтаролину. Это указывает на отсутствие полной перекрестной резистентности между этими двумя цефалоспоридами [8]. При изучении 150 генетически разнообразных изолятов MRSA чувствительность к цефтобипролу составила 97,3%, что превосходит чувствительность к цефтаролину (85,3%), особенно в отношении генетических линий, связанных с госпитальными инфекциями [9]. В крупном канадском исследовании «CANWARD», включавшем более 20 тыс. изолятов, полученных за период 2015–2023 гг., цефтобипрол продемонстрировал 99,8% активность в отношении MRSA и 100% для всех протестированных изолятов *Streptococcus pneumoniae*, включая пенициллинорезистентные штаммы. Среди грамотрицательных бактерий цефтобипрол показал высокую активность против непродуцирующих БЛРС *E. coli* (97,9%) и *Klebsiella pneumoniae* (97,4%), а его активность против *P. aeruginosa* была сопоставима с цефепимом [10]. В исследовании, посвященном инфекциям кожи и мягких тканей, цефтобипрол показал 99,7% активность против *S. aureus*, включая 99,4% MRSA, а также высокую активность против бета-гемолитических

стрептококков, коагулазонегативных стафилококков и *E. faecalis* [11].

В современных экспериментальных исследованиях *in vitro* широко изучена эффективность цефтобипрола в составе комбинированной терапии в отношении бактериальных биопленок. В исследовании на 46 клинических изолятах грамположительных бактерий, включая ванкомицинорезистентные энтерококки, наибольший синергизм по результатам анализа кривых киллинга был продемонстрирован для комбинации цефтобипрола с даптомицином, которая оказалась эффективной против всех тестируемых изолятов. Это может быть связано с тем, что цефтобипрол способен увеличивать связывание даптомицина с мембраной бактериальной клетки за счет уменьшения положительного поверхностного заряда. Комбинация с линезолидом также показала синергизм в отношении четырех изолятов различных видов [12].

Как указывалось в ранее представленных работах, определенные сложности для клинического применения цефтобипрола могут создавать отсутствие коммерческих автоматизированных систем для определения чувствительности возбудителей. Однако в недавнем исследовании Sader H. и соавт. (2026) на выборке из более 42 тыс. клинических изолятов доказано, что среди микроорганизмов, чувствительных к цефтаролину, доля чувствительных к цефтобипролу превышает 99%. Данная закономерность подтверждена для *S. aureus* (включая MRSA), *S. pneumoniae*, бета-гемолитических стрептококков, *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* и других клинически значимых бактерий. Частота ошибок прогнозирования составила менее 1%. Таким образом, чувствительность к цефтобипролу может быть ориентировочно определена на основании результатов тестирования чувствительности к цефтаролину [13], принимая во внимание, что ряд устойчивых к цефтаролину изолятов, могут, как было указано выше, сохранять чувствительность к цефтобипролу. В крупном исследовании, включившем более 8 тыс. грамположительных клинических изолятов, выделенных у пациентов с острой инфекцией кожи и мягких тканей (ИКМТ) из более 30 медицинских центров США в 2016–2020 гг., основным патогеном был *S. aureus*. Его чувствительность к цефтобипролу составила 99,8%. Чувствительность MRSA достигла 99,5%, что несколько выше, чем у цефтаролина (96,5%). Важно, что среди 95 изолятов MRSA, нечувствительных к цефтаролину, 85,3% сохраняли чувствительность к цефтобипролу. Препарат также проявил высокую активность против бета-гемолитических стрептококков (чувствительность – 100%), *Streptococcus viridans*, коагулазонегативных стафилококков и *E. faecalis* (чувствительность – 98,5%) [14].

В исследовании Duncana L. и соавт. (2022) оценивали активность цефтобипрола *in vitro* против 565 клинических изолятов от пациентов с инфекциями костей и суставов, собранных в 30 медицинских центрах в период 2016–2020 гг. Преобладали грамположительные возбу-

дители (70,6%), среди которых основным был *S. aureus* (47,4% всех изолятов), причем 34,3% из них составили MRSA. Цефтобипрол проявил высокую активность против *S. aureus* (99,6% чувствительных), включая метициллинчувствительные стафилококки (MSSA) (100% чувствительных) и MRSA (98,9% чувствительных). Препарат также был активен в отношении коагулазонегативных стафилококков, *E. faecalis* и бета-гемолитических стрептококков. Среди грамотрицательных изолятов (29,4%) цефтобипрол показал активность, сопоставимую с цефепимом, против *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli* и *Proteus mirabilis*. Авторы делают вывод, что высокая активность цефтобипрола в отношении ключевых возбудителей инфекций костей и суставов, включая MRSA, в сочетании с данными о проникновении в костную ткань и эффективностью в экспериментальных моделях остеомиелита, обосновывает перспективность и целесообразность дальнейшего изучения препарата для лечения данной категории инфекций [15].

В нескольких исследованиях представлен потенциал комбинированной терапии с применением цефтобипрола. Изучена активность комбинаций цефтобипрола и цефтаролина с триметопримом-сульфаметоксазолом против 100 клинических изолятов MRSA. Чувствительность к цефтобипролу составила 96%, к цефтаролину – 94%. При тестировании на 20 отобранных изолятов (включая все нечувствительные к цефалоспорином) аддитивный эффект наблюдался в 35% случаев для пары цефтобипрол+триметоприм-сульфаметоксазол и в 10% для комбинации цефтаролин+триметоприм-сульфаметоксазол. Антагонистический эффект не зарегистрирован. Важно, что 3 из 4 изолятов, резистентных к цефтобипролу, становились чувствительными к нему при добавлении триметоприма-сульфаметоксазола, тогда как добавление триметоприма-сульфаметоксазола не восстанавливало чувствительность к цефтаролину [16].

Представленные выше данные крупных исследований *in vitro* демонстрируют широкий спектр микробиологической активности цефтобипрола в отношении грамположительных возбудителей (в том числе MSSA и MRSA) и ряда грамотрицательных патогенов.

Закономерным следующим этапом оценки клинического значения этих свойств являются результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов, которые подтверждают, что цефтобипрол является эффективной и безопасной опцией терапии ряда инфекций, в том числе тяжелого течения [17].

Перспективным современным направлением клинического применения цефтобипрола является лечение пациентов с хирургической ИКМТ [18]. Клиническая эффективность цефтобипрола при ИКМТ подтверждена несколькими РКИ. В двойном слепом многоцентровом исследовании III фазы сравнивали цефтобипрол (500 мг каждые 12 ч.) и ванкомицин (1 г каждые 12 ч.). Выборка составила 784 пациента с осложненными ИКМТ (раневые осложнения, абсцессы, целлюлит), вызванными грамположительными бактериями. Частота излечения

через 7–14 дней после завершения терапии составила 93,3% в группе цефтобипрола и 93,5% в группе ванкомицина. Среди пациентов с ИКМТ, вызванными MRSA, клиническое излечение достигнуто у 91,8% пациентов получавших цефтобипрол и 90% получавших ванкомицин [19]. В другом РКИ (исследование «TARGET») цефтобипрол (500 мг каждые 8 ч.) сравнивали с комбинацией ванкомицина и азтреонама у 679 пациентов с ИКМТ. По конечной точке исследования «ранний клинический ответ через 48–72 ч.» цефтобипрол не уступал компаратору: успех достигнут у 91,3% против 88,1%. По конечной точке «визит для подтверждения излечения» результаты также подтвердили не уступающую эффективность цефтобипрола: 90,1% против 89%. В подгруппе пациентов с инфекцией, вызванной MSSA, частота эрадикации возбудителя при применении цефтобипрола была значимо выше, чем в группе сравнения (97,8% против 87,7%) [20]. Наконец, в третьем РКИ сравнивали монотерапию цефтобипролом (500 мг каждые 8 ч. в виде двухчасовой инфузии) и комбинацию ванкомицина с цефтазидимом. В данном исследовании выборка составила 828 пациентов с синдромом диабетической стопы, абсцессами мягких тканей, раневыми осложнениями и целлюлитом. Эффективность также оценивалась по показателю «визит для подтверждения излечения» и составила 90,5% в группе цефтобипрола и 90,2% в группе сравнения. Это подтверждает не меньшую эффективность цефтобипрола в сравнении с комбинированной терапией. У пациентов с грамположительными инфекциями частота излечения составила 91,8% против 90,3%, при грамотрицательных – 87,9% против 89,7%. Среди пациентов с MRSA клинический успех достигнут в 89,7% больных, получавших цефтобипрол и у 86,1% пациентов, получавших комбинированную терапию [21]. Обобщающие данные систематического обзора и метаанализа трех РКИ с участием 2291 пациентов с ИКМТ подтвердили, что клинический успех не различался между цефтобипролом и компараторами (ванкомицин в монотерапии или в комбинации с цефтазидимом или азтреонамом) [22].

Профиль безопасности цефтобипрола во всех упомянутых выше исследованиях был сопоставим. Частота нежелательных явлений в сравнении с ванкомицином составила 52% против 51%. Отмена терапии из-за нежелательных явлений потребовалась у 4% пациентов в группе цефтобипрола и 6% в группе ванкомицина. У пациентов, получавших цефтобипрол, чаще наблюдались тошнота (14%) и дисгевзия (8%), тогда как у получавших ванкомицин – зуд (6%) и сыпь (3%) [19]. В исследовании «TARGET» тошнота также встречалась чаще при терапии цефтобипролом (10,8% против 5,8%) [20], а в исследовании с ванкомицином и цефтазидимом цефтобипрол ассоциировался с меньшей частотой реакций гиперчувствительности (5% против 10%) [21]. Метаанализ подтвердил, что общая частота нежелательных явлений не различалась, однако цефтобипрол ассоциировался с более высоким риском тошноты и более низким риском нефротоксичности по сравнению с компараторами [22].

Таким образом, цефтобипрол представляет собой эффективную и безопасную альтернативу для монотерапии ИКМТ, включая случаи, вызванные MRSA, грамотрицательными и полимикробными возбудителями.

Помимо ИКМТ, цефтобипрол продемонстрировал высокую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности при ряде других тяжелых инфекционных заболеваний. Так, например, в исследовании третьей фазы по лечению пациентов с внебольничной пневмонией, цефтобипрол продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с комбинацией цефтриаксона и линезолида, оцениваемую по клиническому успеху на третий день терапии. Кроме того, у наиболее тяжелых пациентов (III и более высокие классы по шкале Pneumonia Outcomes Research Team (PORT)) 28-дневная летальность в группе цефтобипрола была статистически значимо ниже (2,1% против 7,8%), что указывает на потенциальное преимущество данного препарата [23]. Систематический обзор и метаанализ шести РКИ, который объединил данные четырех тысяч пациентов подтвердил, что монотерапия цефтобипролом не уступает комбинированному или стандартным режимам при лечении осложненных ИКМТ, пневмонии и стафилококковой бактериемии. При этом цефтобипрол был связан с более высокой частотой нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности тошноты, тогда как кожные аллергические реакции значимо чаще встречались в группе комбинированной терапии [24]. В систематическом обзоре с непрямым сравнением цефтобипрола и цефтаролина продемонстрировано, что при внебольничной пневмонии оба препарата сопоставимы, однако при нозокомиальной пневмонии и сопутствующих факторах риска только цефтобипрол значимо снижает летальность по сравнению с комбинацией цефтазидима и линезолида, а при ИКМТ цефтобипрол превосходил цефтаролин по частоте эрадикации возбудителя [25].

Представленные в современной литературе исследования подтверждают эффективность цефтобипрола в различных группах пациентов. В многоцентровом наблюдательном исследовании CEFTO-CURE с участием 195 пациентов, преимущественно с нозокомиальной пневмонией, продемонстрирован клинический успех в 79% случаев наблюдений. При этом проведенный post hoc анализ не выявил преимуществ комбинированной терапии по сравнению с монотерапией цефтобипролом [26]. У пациентов с полимикробными инфекциями, получавшими лечение в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, клинический успех лечения был достигнут в 79% случаев. [27]. В исследовании серии случаев применения цефтобипрола у 10 пациентов с муковисцидозом и инфекционными обострениями, вызванными MRSA и *P. aeruginosa*, наблюдалось улучшение функции легких и снижение уровня лейкоцитов крови [24]. Описан успешный случай лечения стрептококкового абсцесса головного мозга у пациента с множественными очагами с помощью цефтобипрола в дозе 500 мг каждые 8 ч. в виде трехчасовой инфузии в ком-

бинации с фосфомицином. Концентрация препарата в спинномозговой жидкости составила 1,2 мг/л, что более чем в десять раз превышало минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для возбудителя и привело к выздоровлению. Этот случай демонстрирует потенциал цефтобипрола для лечения инфекций центральной нервной системы [28]. Post hoc анализ, объединивший данные более полутора тысяч пациентов из трех регистрационных исследований III фазы, показал, что у пациентов с ожирением коррекция дозы цефтобипрола не требуется, а профиль безопасности и эффективность сходны с общей популяцией. Важно отметить, что у пациентов с тяжелым ожирением (индекс массы тела 40 кг/м<sup>2</sup> и более) и пневмонией наблюдалась тенденция к снижению частоты эффективности терапии. Однако число таких пациентов было крайне малым для того, чтобы сделать окончательные выводы [29].

В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3-й фазы, проведенного на 390 взрослых со стафилококковой бактериемией, было показано, что цефтобипрол в дозе 500 мг внутривенно каждые 6 ч. в течение 8 дней и каждые 8 ч. далее был не менее эффективен, чем даптомицин в дозе 6–10 мг/кг в сутки. В общей сложности у 132 из 189 пациентов (69,8%) в группе цефтобипрола и у 136 из 198 пациентов (68,7%) в группе даптомицина наблюдался успех лечения (скорректированная разница, 2,0 процентных пункта; 95% ДИ (-7,1–11,1). Результаты оказались сопоставимыми между группами цефтобипрола и даптомицина в ключевых подгруппах и в отношении вторичных исходов, включая смертность (9% и 9,1% соответственно; 95% ДИ (-6,2–5,2) и процент пациентов с микробиологической эрадикацией (82% и 77,3%; 95% ДИ (-2,9–13) [30]. Поскольку одним из частых и серьезных осложнений стафилококковой bacteriemia является эндокардит представляет интерес оценка возможности использования данного режима терапии при этом заболевании. Клиническая эффективность указанных режимов комбинированной терапии нашла подтверждение в ретроспективном одноцентровом исследовании Cojutti P. и соавт., которые оценили эффективность лечения 23 взрослых пациентов со стафилококковой бактериемией или инфекционным эндокардитом путем использования даптомицина в сочетании с непрерывной инфузией цефтобипрола. MRSA был выявлен в 91,3% случаев. Клиническое излечение наблюдалось у 77,8% пациентов с бактериемией и у 91,7% пациентов с инфекционным эндокардитом при хорошем профиле безопасности. Повышение уровня креатинфосфокиназы наблюдалось у двух пациентов, эозинофилия – у 69,6% [31].

В дополнение к данным у взрослых пациентов, клинический интерес представляет применение цефтобипрола в педиатрической практике. В рандомизированном исследовании III фазы с участием 138 пациентов (от 3 мес. до 18 лет) с пневмонией, требующей госпитализации, цефтобипрол (n = 94) сравнивали со стандартными цефалоспоридами (n = 44). Дозы цефтобипрола подби-

рали по возрасту (10–20 мг/кг каждые 8 ч.). Частота нежелательных явлений была сопоставима (20,2% против 18,2%), а связанные с лечением нежелательные явления отмечены только в группе цефтобипрола (8,5%). Ранний клинический ответ на 4-й день составил 95,7% против 93,2%, клиническое излечение – 90,4% против 97,7%. Авторы заключили, что цефтобипрол хорошо переносится и демонстрирует эффективность, сходную со стандартной терапией, что позволяет рассматривать его как дополнительный вариант лечения пневмонии в педиатрической практике [32].

В исследовании с участием 21 пациента с тяжелыми инвазивными инфекциями, вызванными *E. faecalis* (инфекционный эндокардит и бактериемия), оценивали эффективность комбинации ампициллина (непрерывная инфузия) и цефтобипрола (продолгованные трехчасовые инфузии). Целевой фармакодинамический показатель (100% времени поддержания  $4 \times \text{МПК}$ ) был достигнут более чем у 60% пациентов для обоих препаратов. В экспериментах по кинетике бактерицидности на 10 изолятах *E. faecalis* цефтобипрол в концентрации  $4 \times \text{МПК}$  проявлял самостоятельную бактерицидную активность в отношении ряда штаммов, включая умеренных и сильных продуцентов биопленок. У изолятов с гетерорезистентностью или выраженным биопленкообразованием, где цефтобипрол в монорежиме был недостаточно активен, добавление ампициллина приводило к синергидному бактерицидному эффекту [33].

Вопросы безопасности и фармакокинетики цефтобипрола также были детально изучены. В международном ретроспективном исследовании RETRACE оценена безопасность препарата у 396 пациентов с такими факторами риска, как тяжелая почечная или печеночная недостаточность, а также иммунодефицитные состояния. Общая частота нежелательных явлений была ожидаемо выше в группе пациентов с факторами риска. Однако лишь у 11% пациентов они были расценены, как связанные с цефтобипролом, а серьезные события, связанные с терапией, составили менее 2%. Критически важным выводом стало то, что превышение рекомендованных доз препарата было связано с трехкратным повышением риска острой почечной недостаточности, что подчеркивает необходимость строгого соблюдения дозировок [34].

Систематический обзор, посвященный фармакокинетики бета-лактамов у пациентов с ожоговой травмой, не выявил специфических особенностей цефтобипрола у данной категории, однако на основе общих принципов предполагается необходимость высоких доз и предпочтительно непрерывной инфузии для достижения адекватных фармакодинамических показателей, а также важность терапевтического лекарственного мониторинга [36].

Физико-химическое исследование стабильности цефтобипрола показало, что раствор препарата в концентрации 6,25 мг/мл в 0,9% растворе натрия хлорида сохраняет более 95% исходной концентрации в течение 24 ч. как при хранении как в холодильнике (2–8°C),

так и при комнатной температуре (25°C). В растворе декстрозы стабильность была значительно ниже [35].

## Заключение

Цефтобипрол представляет собой высокоэффективный и хорошо изученный *in vitro* и клинически цефалоспорины 5-го поколения, сохраняющий высокую активность в отношении наиболее актуальных для клинической практики грамположительных и ряда грамотрицательных возбудителей без полной перекрестной устойчивости к цефтаролину. Он предоставляет клиницисту ряд важных преимуществ перед стандартной терапией. Препарат позволяет эффективно использовать монотерапию вместо комбинированных схем при инфекциях кожи и мягких тканей, пневмонии и стафилококковой бактериемии, не уступая по эффективности ванкомицину, комбинациям с цефтазидимом или азтреонамом и сочетанию цефтриаксона с линезолидом, что снижает полипрагмазию и лекарственную нагрузку. Цефтобипрол сохраняет активность против 87,3% изолятов MRSA, устойчивых к цефтаролину, и 98,1% штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, что делает его важным резервным препаратом при неудаче использования других цефалоспоринов. Профиль безопасности цефтобипрола выгодно отличается более низким риском нефротоксичности по сравнению с ванкомицином и комбинированными схемами. Препарат обладает предсказуемой фармакокинетикой у особых групп: коррекция дозы не требуется при ожирении, возможно применение при почечной недостаточности (со строгим соблюдением режима), у детей в возрасте старше 3 мес., при муковисцидозе и инфекциях ЦНС с хорошим проникновением в спинномозговую жидкость. Комбинации цефтобипрола с даптомицином, ампициллином или триметопримом-сульфаметоксазолом демонстрируют аддитивный или синергический эффект, открывая дополнительные возможности для преодоления резистентности.

У пациентов с внебольничной пневмонией цефтобипрол ассоциируется со снижением 28-дневной летальности (2,1% против 7,8%), а при нозокомиальной пневмонии он значительно снижает летальность по сравнению с комбинацией цефтазидима и линезолида. При инфекциях кожи и мягких тканей цефтобипрол обеспечивает 90–93% клинического успеха с более высокой частотой эрадикации возбудителя и меньшей частотой аллергических реакций. При стафилококковой бактериемии и эндокардите цефтобипрол не уступает даптомицину, а его комбинация с даптомицином позволяет достичь излечения эндокардита у 91,7% пациентов. При инфекциях, вызванных *E. faecalis*, комбинация с ампициллином дает синергидный эффект против биопленкообразующих штаммов. При инфекциях костей и суставов цефтобипрол активен в отношении 98,9% MRSA и 100% MSSA, что в сочетании с хорошим проникновением в костную ткань обосновывает его применение при остеомиелите. Задokumentирован успешный случай лечения

стрептококкового абсцесса мозга с концентрацией в спинномозговой жидкости, более чем в 10 раз превышающей МПК. В педиатрии цефтобипрол показал эффективность, сравнимую со стандартной терапией пневмонии у детей в возрасте старше 3 мес.

Таким образом, цефтобипрол является высокоэффективным и безопасным антибиотиком, который может

использоваться при широком спектре тяжелых инфекций в режиме монотерапии, снижать риск нефротоксичности, преодолевать резистентность к другим цефалоспорином и эффективно применяться у различных групп пациентов, включая детей, лиц с ожирением, почечной недостаточностью, муковисцидозом и инфекциями центральной нервной системы.

## Литература

1. Zu S., Wen M.-h., Lin Y.-y., Zheng L., Hu X.-m. Biological properties and clinical applications of ceftobiprole: current status and perspective review. *LabMed Discovery*. 2025;2(3):100088. DOI: 10.1016/j.lmd.2025.100088
2. Syed Y.Y. Ceftobiprole medocaril: a review of its use in patients with hospital- or community-acquired pneumonia. *Drugs*. 2014;74(13):1523-1542. DOI: 10.1007/s40265-014-0273-x
3. Zhanel G.G., Lam A., Schweizer F., Thomson K., Walkty A., Rubinstein E., et al. Ceftobiprole: a review of a broad-spectrum and anti-MRSA cephalosporin. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(4):245-254. DOI: 10.2165/00128071-200809040-00004
4. Rachina S.A., Fedina L.V., Stafeev A.N., Kremneva A.O., Dekhnich A.V. Ceftobiprole medocaril: clinical and pharmacological characteristics and possibilities of clinical use. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2024;26(3):302-310. Russian (Пачина С.А., Федина Л.В., Стафеев А.Н., Кремнева А.О., Дехнич А.В. Цефтобипрол медокарил: клинико-фармакологическая характеристика и возможности клинического применения. *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия*. 2024;26(3):302-310.) DOI: 10.36488/cmasc.2024.3.302-310
5. Mouton J.W., Schmitt-Hoffmann A., Shapiro S., Nashed N., Punt N.C. Use of Monte Carlo simulations to select therapeutic doses and provisional breakpoints of BAL9141. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(5):1713-1718. DOI: 10.1128/AAC.48.5.1713-1718.2004
6. Leventogiannis K., Mouktaroudi M., Giamarellos-Bourboulis E.J. Clinical evidence supporting ceftaroline fosamil and ceftobiprole for complicated skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2023;36(2):89-94. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000900
7. Murthy B., Schmitt-Hoffmann A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin with broad-spectrum activity: clinical pharmacokinetics. 2008;47(1):21-33. DOI: 10.2165/00003088-200847010-00003
8. Sader H.S., Smart J.I., Mendes R.E., Castanheira M. Ceftobiprole activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates collected in the United States from 2016 through 2022. *Antimicrob Agents Chemother*. 2025;69(2):e01402-24. DOI: 10.1128/aac.01402-24
9. Winkler M.L., Kimbrough J.H., Sader H.S., Castanheira M., Mendes R.E. Activity of ceftobiprole against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of diverse genetic types. *J Glob Antimicrob Resist*. 2025;44:323-331. DOI: 10.1016/j.jgar.2025.07.022
10. Gemme É., Walkty A., Baxter M., Adam H.J., Lagacé-Wiens P., Weiss K., et al. *In vitro* activity of ceftobiprole against 20,255 recent clinical bacterial isolates in Canada (CANWARD 2015-2023). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2025;112(4):116838. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2025.116838
11. Flamm R.K., Duncan L.R., Hamed K.A., Smart J.I., Mendes R.E., Pfaller M.A. Ceftobiprole activity against bacteria from skin and skin structure infections in the United States from 2016 through 2018. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6):e02566-19. DOI: 10.1128/AAC.02566-19
12. Campanile F., Bongiorno D., Mongelli G., Zanghi G., Stefani S. Bactericidal activity of ceftobiprole combined with different antibiotics against selected Gram-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93(1):77-81. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.07.015
13. Sader H.S., Mendes R.E., Nicolau D.P., Zappas K.K., Castanheira M. Inference of ceftobiprole susceptibility through surrogate testing of ceftaroline. *J Clin Microbiol*. 2026;e01706-25. DOI: 10.1128/jcm.01706-25
14. Maher J.M., Mendes R.E., Jones M., Castanheira M., Sader H.S. *In vitro* activity of ceftobiprole against Gram-positive clinical bacterial isolates causing skin and skin structure infections in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2026;115(1):117298. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2026.117298
15. Duncan L.R., Hamed K.A., Smart J.I., Pfaller M.A., Flamm R.K., Mendes R.E. Ceftobiprole activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens causing bone and joint infections in the United States from 2016 to 2020. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2022;103(3):115713. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2022.115713
16. Mirza H.C., Ögüç Şanlı Ö. Evaluation of *in vitro* activity of ceftaroline, ceftobiprole and their combination with trimethoprim/sulfamethoxazole against MRSA isolates: a two center study. *J Chemother*. 2024;36(6):457-464. DOI: 10.1080/1120009X.2024.2316539
17. Zimmerman J., Giuliano C., Kale-Pradhan P.B. Ceftobiprole medocaril: a new fifth-generation cephalosporin. *Ann Pharmacother*. 2025;59(7):657-665. DOI: 10.1177/10600280241293773

18. McCarthy M.W. Ceftobiprole medocaril for skin and skin-structure infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2025;21(5):519-523. DOI: 10.1080/17425255.2025.2474127
19. Noel G.J., Strauss R.S., Amsler K., Heep M., Pypstra R., Solomkin J.S. Results of a double-blind, randomized trial of ceftobiprole treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(1):37-44. DOI: 10.1128/AAC.00551-07
20. Overcash J.S., Kim C., Keech R., Gumenchuk I., Ninov B., Gonzalez-Rojas Y., et al. Ceftobiprole compared with vancomycin plus aztreonam in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: results of a phase 3, randomized, double-blind trial (TARGET). *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e1507-17. DOI: 10.1093/cid/ciaa974
21. Noel G.J., Bush K., Bagchi P., Ianus J., Strauss R.S. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 2008;46(5):647-655. DOI: 10.1086/526527
22. Lan S.H., Lee H.Z., Lai C.C., Chang S.P., Lu L.C., Hung S.H., et al. Clinical efficacy and safety of ceftobiprole in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(1):95-102. DOI: 10.1080/14787210.2021.1927711
23. Shorr A.F., Jones M.E., Friedmann S., Ionescu D., Saulay M., Smart J.I., et al. Ceftobiprole versus cefttriaxone ± linezolid in community-acquired bacterial pneumonia (CABP): re-analysis of a randomized, phase 3 study using 2020 FDA guidance. *PLoS One.* 2025;20(6):e0326758. DOI: 10.1371/journal.pone.0326758
24. Jame W., Basgut B., Abdi A. Ceftobiprole mono-therapy versus combination or non-combination regimen of standard antibiotics for the treatment of complicated infections: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2024;109(3):116263. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116263
25. Gomom Yu.M., Petrichenko A.S. A systematic review with meta-analysis and indirect comparison of the results of studies evaluating the efficacy and safety of ceftobiprole and ceftaroline in adult patients in the treatment of infections of various localizations. *MyRWD.* 2025;5(2):40-57. Russian (Гомон Ю.М., Петриченко А.С. Систематический обзор с метаанализом и непрямым сравнением результатов исследований по оценке эффективности и безопасности применения цефтобиброла и цефтаролина у взрослых пациентов в терапии инфекций различных локализаций. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2025;5(2):40-57.) DOI: 10.37489/2782-3784-myrdw-073
26. Gentile I., Buonomo A.R., Corcione S., Paradiso L., Giacobbe D.R., Bavaro D.F., et al. CEFTO-CURE study: CEFTObiprole Clinical Use in Real-life – a multi-centre experience in Italy. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;62(1):106817. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106817
27. Bellut H., Arrayago M., Amara M., Roujansky A., Micaelo M., Bruneel F., et al. Real-life use of ceftobiprole for severe infections in a French intensive care unit. *Infect Dis Now.* 2024;54(1):104790. DOI: 10.1016/j.idnow.2023.104790
28. Giuliano S., Angelini J., Flammini S., Della Siega P., Vania E., Montanari L., et al. A case report of treatment of a streptococcal brain abscess with ceftobiprole supported by the measurement of drug levels in the cerebrospinal fluid. *Heliyon.* 2024;10(6):e27285. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27285
29. Holland T.L., Shorr A.F., Overcash J.S., Engelhardt M., Jones M., Ionescu D., et al. Impact of obesity on clinical outcomes in patients treated with ceftobiprole: results from phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2025;80(6):1526-1534. DOI: 10.1093/jac/dkaf096
30. Holland T.L., Cosgrove S.E., Doernberg S.B., Jenkins T.C., Turner N.A., Boucher H.W., et al. Ceftobiprole for treatment of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med.* 2023;389(15):1390-1401. DOI: 10.1056/NEJMoa2300220
31. Cojutti P.G., Pascale R., Grechi A., Ambretti S., Viale P., Pea F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of high-dose daptomycin in combination with continuous infusion ceftobiprole in a case series of documented staphylococcal bacteremia or endocarditis: is there any room for TDM-guided dosing reduction? *Antibiotics.* 2026;15(3):315. DOI: 10.3390/antibiotics15030315
32. Bosheva M., Gujabidze R., Károly É., Nemeth A., Saulay M., Smart J.I., et al. A phase 3, randomized, investigator-blinded trial comparing ceftobiprole with a standard-of-care cephalosporin, with or without vancomycin, for the treatment of pneumonia in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(6):e222-229. DOI: 10.1097/INF.0000000000003077
33. Giuliano S., Angelini J., Campanile F., Conti P., Flammini S., Pagotto A., et al. Evaluation of ampicillin plus ceftobiprole combination therapy in treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis and bloodstream infection. *Sci Rep.* 2025;15(1):3519. DOI: 10.1038/s41598-025-87512-8
34. Membrillo De Novales F.J., Falcone M., Soriano A., Fernández-Hidalgo N., Francisci D., Gentile I., et al. Safety of ceftobiprole in patients with impaired renal, hepatic or immune function: a multinational retrospective hospital chart review (RETRACE study). *Int J Antimicrob Agents.* 2025;65(4):107450. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2025.107450
35. Esteban-Cartelle B., Anaya B.J., Pérez Menéndez-Conde C., Vicente-Oliveros N., Serrano D.R., Álvarez-Díaz A., et al. Stability of ceftobiprole medocaril in portable elastomeric infusion devices. *Infect Dis Ther.* 2025;14(8):1685-1696. DOI: 10.1007/s40121-025-01174-7
36. Tebano G., La Martire G., Raumer L., Cricca M., Melandri D., Pea F., et al. Which are the best regimens of broad-spectrum beta-lactam antibiotics in burn patients? A systematic review of evidence from pharmacology studies. *Antibiotics.* 2023;12(12):1737. DOI: 10.3390/antibiotics12121737