



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

- Козлов Р.С., Каприн А.Д., Андреева И.В., Зикиряходжаев А.Д., Власова М.Ю., Дехнич А.В., Довгань Е.В., Коваленко Т.Н., Михайлов С.И., Стецюк О.У.
- 245** Практические рекомендации по применению антибиотиков при хирургии молочной железы: антибиотикопрофилактика и лечение инфекций области хирургического вмешательства и имплант-ассоциированных инфекций
- Мацвай А.Д., Безруков В.М., Николаева П.А., Стеценко И.Ф., Нурмуханова В.А., Дикая Г.С., Гордукова М.А., Галева Е.В., Шипулин Г.А.
- 275** Опыт культивирования и молекулярно-генетическая характеристика полных геномов *Mycoplasma pneumoniae*, изолированных в России
- Белякова Е.Н., Шипулин Г.А.
- 286** Оспа обезьян: эпидемиологическая ситуация, диагностика, профилактика, новые вызовы и проблемы современности

Антимикробные препараты

- Рачина С.А., Федина Л.В., Стафеев А.Н., Кремнева А.О., Дехнич А.В.
- 302** Цефтобипрол медокарил: клинико-фармакологическая характеристика и возможности клинического применения
- Агеевец В.А.
- 311** Вторая жизнь полимиксина
- Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В.
- 318** *In vitro* активность макролидных антибиотиков в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации: «Status praesens»

Антибиотикорезистентность

- Козлов Р.С., Палагин И.С., Иванчик Н.В., Трушин И.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., и исследовательская группа «ДАРМИС-2023»
- 328** Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2023»
- Шагабиева Ю.З., Шпилева М.В., Лагун К.М., Охлопкова О.В., Плахова К.И., Носов Н.Ю.
- 338** Генетическое разнообразие и антибиотикорезистентность *Neisseria gonorrhoeae* в России за период 2022–2023 гг.
- Ни О.Г., Шифман Е.М., Яковлев С.В., Быков А.О., Горбачева А.А., Круглов А.Н., Белоцерковский Б.З., Матюшков Н.С., Галата А.А., Проценко Д.Н.
- 345** Распространенность носительства генов, детерминирующих продукцию карбапенемаз, у пациентов, госпитализированных в Московский многопрофильный стационар
- Эйдельштейн И.А., Гуцин А.Е., Гладин Д.П., Романов А.В., Негашева Е.С., Фриго Н.В., Козлов Р.С., Потеев Н.Н., Козлова Н.С., Борухович Д.Г.
- 356** Высокая распространенность резистентности к макролидам и фторхинолонам у *Mycoplasma genitalium*, выделенных у пациентов из двух мегаполисов России – Москвы и Санкт-Петербурга в 2021–2024 гг.

Опыт работы

- Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Бошняк Р.Е., Пульнова Н.Л., Кабикова О.Ф., Иванова М.Ю., Черешнева Е.В.
- 370** Участие *Pneumocystis jirovecii* в инфекционной и соматической патологии детей и взрослых при иммуносупрессии различного генеза
- Старкова Д.А., Гладышев Н.С., Полев Д.Е., Егорова С.А., Сварваль А.В.
- 378** Мутации в гене 23S рРНК, ассоциированные с устойчивостью к кларитромицину клинических изолятов *Helicobacter pylori* в Санкт-Петербурге
- Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Козлов А.В., Алексеев Д.В., Каюмов К.А., Бочкарёва П.В., Антипов В.А., Железнова А.И.
- 384** Межприборное сравнение аналитической чувствительности автоматических микробиологических анализаторов гемокультур

Цефтобипрол медокарил: клинико-фармакологическая характеристика и возможности клинического применения

Рачина С.А.^{1,2}, Федина Л.В.^{3,4}, Стафеев А.Н.¹, Кремнева А.О.¹, Дехнич А.В.⁵

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская поликлиника №64 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Светлана Александровна Рачина
Эл. почта: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

Ключевые слова: цефтобипрола медокарил, пневмония, инфекционный эндокардит, метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Цефтобипрола медокарил представляет собой цефалоспорин пятого поколения (или анти-MRSA цефем) с широким спектром действия. Цефтобипрол активен против грамположительных бактерий, включая штаммы, устойчивые к другим бета-лактамам антибиотикам, такие как метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* и пенициллинорезистентный *Streptococcus pneumoniae*, а также против грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa*. В данном обзоре рассмотрены механизм действия и профиль безопасности цефтобипрола, а также обобщены результаты клинических исследований препарата. Приведены возможные области клинического применения цефтобипрола при инфекциях кожи и мягких тканей, осложненной стафилококковой бактериемии, инфекционном эндокардите, а также внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Обобщая имеющиеся сведения, цефтобипрол может рассматриваться в качестве важнейшего антибактериального препарата для лечения тяжелой пневмонии, не связанной с проведением искусственной вентиляции легких, инфекций кожи и мягких тканей, а также в составе комбинированной антимикробной терапии инфекционного эндокардита.

Review

Ceftobiprole medocaril: clinical and pharmacological characteristics and possibilities of clinical use

Rachina S.A.^{1,2}, Fedina L.V.^{3,4}, Stafeev A.N.¹, Kremneva A.O.¹, Dekhnich A.V.⁵

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² City Outpatient Clinic No. 64, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁵ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Svetlana A. Rachina
E-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

Key words: ceftobiprole medocaril, pneumonia, endocarditis, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

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

Ceftobiprole medocaril is a fifth-generation cephalosporin (anti-MRSA cephem) with a broad spectrum of antibacterial activity. Ceftobiprole is active against gram-positive bacteria, including strains resistant to other beta-lactams, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, as well as gram-negative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa*. The purpose of this review is to consider the mechanism of action and safety profile of ceftobiprole, as well as to summarize the results of clinical studies of the drug. Possible areas of clinical use of ceftobiprole for infections of the skin and soft tissues, complicated staphylococcal bacteremia, infective endocarditis, as well as community-acquired and nosocomial pneumonia are given. Summarizing the available information, ceftobiprole can be considered as the most important antibacterial drug for the treatment of severe pneumonia not associated with mechanical ventilation, skin and soft tissue infections, as well as a part of combination antimicrobial therapy for infective endocarditis.

Введение

Цефтобипрол медокарил – парентеральный цефалоспорин (ЦС) пятого поколения, обладающий активностью в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий [1]. Одна из важнейших особенностей цефтобипрола – высокая активность в отношении метициллинорезистентных штаммов золотистого стафилококка (MRSA), что отличает его от большинства β -лактамных антибиотиков (АБ) и представляет важное преимущество в клинической практике [2]. В Российской Федерации (РФ) данный АБ был зарегистрирован в период с 2009 по 2011 г. для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ), включая инфицированную диабетическую стопу без сопутствующего остеомиелита, однако клинически в данный период не применялся из-за отсутствия поставок препарата в РФ. В апреле 2024 г. цефтобипрол был одобрен в РФ для лечения внебольничной пневмонии (ВП) и нозокомиальной пневмонии (НП), за исключением ИВЛ-ассоциированной (НПивл) [3].

Следует отметить, что цефтобипрол используется по данным показаниям в ряде стран Европейского союза, Канаде, Швейцарии, Израиле, Аргентине и др., а в 2024 г. одобрен FDA для лечения осложненных стафилококковых бактериемий (включая правосторонний инфекционный эндокардит) у взрослых, ИКМТ и ВП – у взрослых и детей в возрасте 3 мес. и старше [4, 5].

В данном обзоре представлены ключевые клинико-фармакологические характеристики препарата, перспективы его применения в лечении различных инфекций в свете имеющихся литературных данных как в рамках утвержденных показаний, так и вне их.

Механизм действия и микробиологическая активность цефтобипрола

Цефтобипрол представляет собой парентеральный пирролидинон-3-илиден-метил ЦС (Рисунок 1) с расширенным по сравнению с ЦС IV поколения (цефепимом) спектром действия за счет наличия активности против MRSA, устойчивых к другим бета-лактамам штаммов *Streptococcus pneumoniae* и, в целом, более высокой *in vitro* активности против всех грамположительных бактерий при сохранении высокой активности против грамотрицательных бактерий (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.) [6].

Механизм действия, как и у других β -лактамных АБ, связан с ингибированием транспептидазной активности различных пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), что приводит к нарушению синтеза клеточной стенки бактерий [7]. Цефтобипрол (наряду с цефтаролином) в отличие от остальных β -лактамных АБ обладает высокой аффинностью в отношении ПСБ2а (кодируемый генами *tes*) и ПСБ2х, которые определяют устойчивость к метициллину у *Staphylococcus aureus* и к пенициллину у *S. pneumoniae* соответственно.

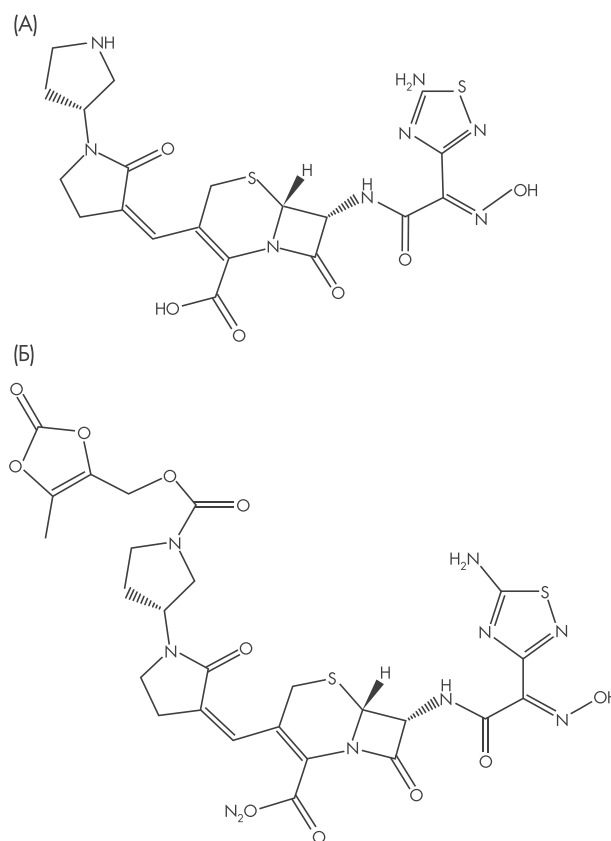


Рисунок 1. (А) Цефтобипрол, активный цефалоспорин (Б) Цефтобипрол медокарил, водорастворимое пролекарство [6]

Наличие крупной гидрофобной боковой цепи при С3 в молекуле цефтобипрола способствует конформационному изменению ПСБ2а, приводящему к более сильному и энергетически более выгодному взаимодействию с сайтом связывания ПСБ2а и образованию стабильного ациферментного комплекса. Это взаимодействие, наряду со сродством цефтобипрола к ряду других стафилококковых ПСБ, таких как ПСБ1, ПСБ3 и ПСБ4, объясняет его высокую активность против различных видов стафилококков, включая коагулазонегативные (CoNS) [2]. В отличие от других цефалоспоринов цефтобипрол имеет достаточно низкие значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении *Enterococcus faecalis*, что обусловлено высоким сродством к ПСБ5 и является уникальной характеристикой среди ЦС [8].

Цефтобипрол активен *in vitro* в отношении большинства представителей *Enterobacterales*, за исключением изолятов, экспрессирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), карбапенемазы (кроме ОХА-48 при условии отсутствия одновременной продукции БЛРС) и многие AmpC ферменты [1, 9, 10].

Антисинегнойная активность цефтобипрола достигается за счет связывания с ПСБ3, однако он разрушается при экспрессии *P. aeruginosa* AmpC β -лактамаз и карбапенемаз [11].

Таблица 1. Активность цефтобипрола в отношении клинических изолятов различных видов бактерий по результатам международных наблюдательных исследований [12]

Микроорганизм	МПК ₅₀ (мг/л)	МПК ₉₀ (мг/л)	Доля чувствительных изолятов, %*
MSSA	0,5	1–2	99,2–100
MRSA	1–2	2	96,5–100
CoNS	0,5–1	1–2	НП (> 90–100)
MR-CoNS	1	1–4	НП (> 90–100)
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,06–0,25	0,06–0,5	99,3–99,8
β-гемолитические стрептококки	≤ 0,06	≤ 0,06	НП (100)
Группа <i>Streptococcus viridans</i>	≤ 0,06	0,25	НП (> 90–100)
<i>E. faecalis</i>	0,5	2–4	НП (95,9–100)
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,06	≤ 0,06–0,25	НП (> 90–100)
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,06–0,12	0,12 – > 4	НП (> 90–100)
Enterobacterales	≤ 0,06	16 – > 16	73,8–87
<i>P. aeruginosa</i>	2–4	8 – > 16	НП (61,8–86)

MSSA – метициллиночувствительный *S. aureus*, MRSA – метициллинорезистентный *S. aureus*, CoNS – коагулазонегативные стафилококки, MR-CoNS – метициллинорезистентные коагулазонегативные стафилококки, МПК – минимальная подавляющая концентрация.

* Чувствительность оценивалась в соответствии с критериями EUCAST, версия 9.0. НП – не применимо в связи с отсутствием критериев интерпретации, значения в скобках – доля потенциально чувствительных изолятов при значении МПК < 4 мг/л.

Цефтобипрол проявляет клинически значимую активность против грамположительных анаэробов (*Clostridium* spp. и *Fusobacterium* spp.), но не действует на грамотрицательные (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Veillonella* spp.) [6, 12]. Препарат не активен в отношении большинства неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*) и *Enterococcus faecium* [12].

Данные по активности цефтобипрола в отношении клинических изолятов различных возбудителей, полученные в рамках наблюдательных исследований в разных странах, представлены в Таблице 1.

Данные по активности препарата в отношении 1460 клинических изолятов *Staphylococcus* spp., *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, выделенных у пациентов в различных регионах РФ в 2022–2023 гг., приведены в Таблице 2.

Результаты исследований свидетельствуют о высокой активности цефтобипрола в отношении клинических изолятов стафилококков, включая MSSA, MRSA и CoNS, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Чувствительность Enterobacterales к цефтобипролу зависела от распространенности продуцентов БЛРС и карбапенемаз [12].

Стоит отметить, что оценка чувствительности респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), а также CoNS к цефтобипролу вызывает определенные сложности. В частности, в соответствии с рекомендациями EUCAST, чувствительность *S. pneumoniae* к цефтобипролу может оцениваться только с определением МПК, а для *H. influenzae* и CoNS отсутствуют критерии интерпретации. В случае отсутствия общепринятых критериев

Таблица 2. Активность цефтобипрола в отношении клинических изолятов *S. pneumoniae*, *Staphylococcus* spp. и *H. influenzae*, выделенных в различных регионах РФ в 2022–2023 гг.

Микроорганизм	МПК ₅₀ (мг/л)	МПК ₉₀ (мг/л)	Доля чувствительных изолятов, %*
MSSA (n = 564)	0,25	0,25	100
MRSA (n = 99)	0,25	2	99
CoNS (n = 111)	0,25	2	–**
<i>S. pneumoniae</i> (n = 419)	0,008	0,25	98,8
<i>H. influenzae</i> (n = 267)	0,06	0,125	–**

MSSA – метициллиночувствительный *S. aureus*, MRSA – метициллинорезистентный *S. aureus*, CoNS – коагулазонегативные стафилококки, МПК – минимальная подавляющая концентрация.

* Чувствительность определялась в соответствии с критериями EUCAST, версия 14.0.

** Отсутствуют современные критерии интерпретации.

для определения клинической категории чувствительности сравнительная оценка активности цефтобипрола с другими АБ возможна на основании значений МПК.

По данным некоторых исследований, цефтобипрол *in vitro* проявлял синергизм с даптомицином в отношении MSSA, MRSA, CoNS, а с амикацином и левофлоксацином – против *P. aeruginosa* [13–15].

Также было показано, что цефтобипрол обладает активностью в отношении MSSA, MRSA, CoNS в биопленках (отдельно и в комбинации с рифампицином или ванкомицином), что обуславливает хорошие перспективы его применения при инфекциях, связанных с высокой вероятностью их формирования (например, инфекции, ассоциированные с различными имплантированными устройствами и искусственными материалами) [16].

Цефтобипрол, как и все β-лактамы АБ, характеризуется время-зависимым действием – предиктором его эффективности является длительность периода, в течение которого концентрация препарата в плазме крови превышает МПК для конкретного возбудителя ($T_{>MPC}$) [17].

На экспериментальных моделях инфекций показано, что поддержание свободной концентрации цефтобипрола в плазме выше МПК в течение 30–60% интервала дозирования обеспечивает бактерицидное действие в отношении *S. aureus*, *S. pneumoniae* и энтеробактерий «дикого» типа [18]. Следует отметить, что в модели пневмонии фармакодинамический предиктор эффективности цефтобипрола был сходным для фенотипически различных штаммов *S. aureus* (метициллиночувствительный *S. aureus*, внебольничные MRSA и нозокомиальные MRSA) [19].

Особенности фармакокинетики цефтобипрола

Цефтобипрол медокарил является пролекарством. В плазме крови он быстро превращается в активный метаболит под действием эстераз типа А [20].

Таблица 3. Фармакокинетические характеристики цефтобипрола* у здоровых добровольцев [12]

Показатель	Значение
C_{\max}	$29,2 \pm 5,52$ мг/л
Связывание с белками	16,0%
Vd	$21,7 \pm 3,3$ л
$T_{1/2}$	$3,1 \pm 0,3$ ч.
ПФК _{0-∞}	$104,0 \pm 13,9$ мг·ч/л
Клиренс общий	$4,89 \pm 0,69$ л/ч
Клиренс почечный	$4,08 \pm 0,72$ л/ч
Экскреция с мочой	$83,1 \pm 9,1\%$

*После однократной в/в инфузии 500 мг в течение 2 ч.

Фармакокинетические характеристики цефтобипрола у здоровых добровольцев суммированы в Таблице 3.

Цефтобипрол характеризуется низкой степенью связывания с белками плазмы (16%), а его объем распределения составляет 18,4 л и приближается к объему внеклеточной жидкости у человека. Фармакокинетика цефтобипрола является линейной в диапазоне 125–1000 мг с низкой вариабельностью (30%) и отсутствием кумуляции. Экспозиция цефтобипрола у женщин несколько выше (~15%), чем у мужчин, однако коррекция дозы препарата в зависимости от пола не требуется. Концентрация цефтобипрола у здоровых добровольцев в жидкости, выстилающей альвеолы, мягких тканях и жировой ткани составила 25,5%, 69% и 49% vs концентрация в плазме соответственно [21, 22].

Цефтобипрол подвергается минимальному метаболизму в печени (около 4%) с образованием неактивного метаболита. Кроме того, цефтобипрол существенно не индуцирует и не ингибирует ферменты цитохрома P450 и не является ни субстратом, ни ингибитором P-гликопротеина. Этот факт подразумевает низкий риск межлекарственных взаимодействий.

Цефтобипрол у взрослых вводят внутривенно в дозе 500 мг каждые 8 ч. в виде 2-часовой инфузии. Препарат быстро выводится почками, преимущественно в неизменном виде, период полувыведения составляет 3 ч. Преобладающим механизмом выведения является клубочковая фильтрация, при этом примерно 89% дозы выводится в виде пролекарства, активного препарата (цефтобипрола) и неактивного нециклического метаболита.

У пациентов с нарушением функции почек системный клиренс цефтобипрола хорошо коррелирует с клиренсом креатинина (КК) [20]. Коррекция режима дозирования требуется при почечной дисфункции средней и тяжелой степени: 500 мг каждые 12 ч., 250 мг каждые 12 ч., 250 мг каждые 24 ч. при КК 30–<50 мл/мин, <30 мл/мин, терминальной хронической болезни почек или интермиттирующем гемодиализе соответственно. У пациентов с повышенным почечным клиренсом (>130 мл/мин) время инфузии цефтобипрола должно быть увеличено до 4 ч. [23, 24].

Профиль безопасности цефтобипрола

Цефтобипрол в целом хорошо переносится пациентами и имеет низкую частоту нежелательных лекарственных реакции [25]. Наиболее распространенными из них (выявляющиеся с частотой $\geq 3\%$) при объединении данных рандомизированных клинических исследований (РКИ) при ИКМТ, ВП и НП были тошнота, рвота, диарея, реакция в месте инфузии, дисгевзия, реакция гиперчувствительности (крапивница и др.) [4, 12]. В редких случаях также сообщалось о развитии гипонатриемии и миоклонусе.

В РКИ, у пациентов, получавших цефтобипрол, наблюдалась невысокая частота *S. difficile*-ассоциированного колита [12]. Возможным объяснением является то, что цефтобипрол обладает некоторой *in vitro* активностью в отношении *S. difficile*. В одном из исследований было показано, что цефтобипрол не стимулировал рост и продукцию токсинов *S. difficile* в содержимом слепой кишки мышей, в отличие от цефтазидима, цефокситина, цефтриаксона, цефотаксима и эртапенема [26].

Возможные области клинического применения цефтобипрола

Инфекции кожи и мягких тканей

ИКМТ характеризуются относительно предсказуемой этиологией (преимущественно вызваны грамположительными микроорганизмами, такими как *S. aureus* и *Streptococcus pyogenes*). Однако, в ряде клинических ситуаций как при первичных, так и вторичных ИКМТ (некротизирующие инфекции, синдром диабетической стопы, инфицированные укусы и т. д.) этиология ИКМТ может отличаться и носить полимикробный характер, что важно учитывать при выборе режима АБТ.

По данным карты антибиотикорезистентности (www.AMRmap.ru) доминирующими бактериальными возбудителями, выявлявшимися у пациентов с внебольничными ИКМТ в РФ в 2018–2022 гг. являлись *S. aureus* (46,6%), Enterobacterales (31,2%), *P. aeruginosa* (11,4%) и *S. pyogenes* (7,7%) [27]. При этом частота выделения MRSA составила около 10%.

Цефтобипрол в трех РКИ продемонстрировал как минимум сопоставимую с АБ сравнения клиническую и микробиологическую эффективность у различных категорий пациентов с ИКМТ [28–30]. В международное двойное слепое РКИ, проводившееся в 129 центрах, Noel G. и соавт. включали пациентов с осложненными ИКМТ, вызванными грамположительными микроорганизмами [29]. Первая группа получала цефтобипрол по 500 мг каждые 12 ч., вторая – ванкомицин по 1 г каждые 12 ч. Продолжительность лечения составляла 7–14 дней. Частота излечения в клинически оцениваемой популяции значимо не различалась между группами и составила 93,3% для цефтобипрола, 93,5% – для ванкомицина. В группе ИКМТ, вызванных MRSA, цефтобипрол был эффективным у 56/61 (91,8%), ванкомицин – у 54/60 (90,0%) пациентов.

В другом двойном слепом многоцентровом РКИ у пациентов с осложненными ИКМТ, вызванными грамположительными или грамотрицательными микроорганизмами, эффективность цефтобипрола в режиме монотерапии (500 мг каждые 8 ч.) сравнивалась с комбинацией ванкомицина (1 г каждые 12 ч.) и цефтазидима (1 г каждые 8 ч.), назначавшихся в течение 7–14 дней [28]. Эффективность в клинически оцениваемой популяции не различалась и составила 90,5 и 90,2% в исследуемой и контрольной группе соответственно.

Следует отметить, что цефтобипрол демонстрировал высокую эффективность в отношении ИКМТ, вызванных как грамположительными, так и грамотрицательными возбудителями (91,8 vs. 87,9%). Его эффективность при MRSA инфекциях составила 89,7% vs. 86,1% в группе сравнения.

В двойном слепом РКИ TARGET эффективность цефтобипрола в режиме 500 мг каждые 8 ч. при ИКМТ сравнивалась с комбинацией ванкомицина с азтреонамом (назначались в режиме 1 г или 15 мг/кг каждые 12 ч. и 1 г каждые 12 ч. соответственно). В исследовании рандомизировано 679 пациентов, ранняя клиническая эффективность (48–72 ч.) была сопоставимой в группах и составила 91,3% для цефтобипрола и 88,1% для режима сравнения. Клинический ответ, оцениваемый исследователем на визите оценки эффективности (клинически оцениваемая популяция), достигнут у 97,9% пациентов, получавших цефтобипрол, и у 95,2% пациентов, получавших ванкомицин + азтреонам [30].

Следует отметить, что во всех трех исследованиях цефтобипрол был сопоставим по переносимости с АБ сравнения.

Осложненная стафилококковая бактериемия

S. aureus является одним из наиболее частых возбудителей бактериемии, развитие которой, в свою очередь характеризуется высокой летальностью, составляющей по данным разных исследований от 15% до 50% [31]. Для лечения стафилококковой бактериемии наиболее часто применяются антистафилококковые β-лактамы (оксациллин, цефазолин), гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин) и липопептиды (даптомицин) [32]. Тем не менее, возможности эффективной АБТ стафилококковой бактериемии остаются ограниченными [33]. Основным недостатком большинства β-лактамов при лечении стафилококковой бактериемии является отсутствие активности против MRSA. Ванкомицин уступает по эффективности β-лактамам АБ при бактериемии, вызванной метициллиночувствительным *S. aureus* [34].

Благодаря своей бактерицидной активности как в отношении MSSA, так и в отношении MRSA, цефтобипрол имеет хорошие перспективы для эмпирической терапии инфекций, протекающих с предполагаемой/подтвержденной стафилококковой бактериемией [35, 36].

В 2023 г. опубликованы результаты двойного слепого многоцентрового РКИ ERADICATE, сравнивающего цефтобипрол с даптомицином при лечении ос-

ложненной стафилококковой бактериемии. Всего было рандомизировано 390 пациентов, которые в соотношении 1:1 получали цефтобипрол (500 мг каждые 6 ч. в течение 8 дней, далее каждые 8 ч.) или даптомицин (6–10 мг/кг каждые 24 ч. в комбинации с азтреонамом (по усмотрению исследователей)) [37]. Общий успех терапии был достигнут у 69,8% пациентов в группе цефтобипрола и у 68,7% – в группе даптомицин +/- азтреонам. Результаты оказались сопоставимыми между цефтобипролом и режимом сравнения в основных подгруппах и в отношении вторичных исходов, включая летальность (9,0 vs. 9,1%) и частоту микробиологической эрадикации (82,0 vs. 77,3%) [37].

Стоит отметить, что активность цефтобипрола против CoNS, *E. faecalis*, Enterobacterales и *P. aeruginosa* дает теоретические преимущества для его использования в качестве эмпирической АБТ вероятных бактериемий неуточненной этиологии, например катетер-ассоциированной инфекции кровотока [36].

Инфекционный эндокардит

Инфекционный эндокардит (ИЭ) относится к категории серьезных инфекций с частым развитием осложнений и высокой летальностью [38, 39]. Наиболее частыми возбудителем ИЭ остается *S. aureus*, далее следуют стрептококки и энтерококки [39]. Реже встречаются грамотрицательные бактерии (частота их выявления составляет всего 4–6%), но развитие грамотрицательных ИЭ ассоциируется с худшими клиническими исходами [40].

Интерес к использованию цефтобипрола при ИЭ обусловлен наличием бактерицидной активности в отношении ключевых возбудителей, включая MSSA, MRSA и CoNS, а также благоприятным профилем безопасности [12]. Определенное преимущество при ИЭ протезов клапанов или внутрисердечных устройств может иметь упоминавшаяся ранее активность препарата в биопленках и синергизм против стафилококков с рядом других АБ, в частности, даптомицином.

Исследования у животных продемонстрировали высокую эффективность цефтобипрола при стафилококковых эндокардитах [41]. Данные о клиническом применении цефтобипрола при ИЭ пока немногочисленны и представлены преимущественно отдельными наблюдениями или их серией [42–45].

Tascini С. и соавт. описали 12 пациентов с ИЭ, получавших цефтобипрол. У всех пациентов был диагностирован стафилококковый ИЭ, а у 8 из 12 был ИЭ протезированного клапана [43]. Цефтобипрол назначался в большинстве случаев после неэффективности предыдущих режимов АБТ, при этом 11 пациентов получали его в комбинации с даптомицином. Клиническая эффективность составила 83% (10/12), у двух пациентов были зафиксированы неблагоприятные исходы (фатальные нарушения ритма).

В описанном ранее исследовании ERADICATE одним из локусов инфекции у пациентов со стафилококковой бактериемией являлся правосторонний ИЭ.

Клинический эффект был достигнут у 10/15 (67%) пациентов и 7/10 (70%) в группе сравнения [37].

Внебольничная пневмония

ВП является довольно распространенной причиной госпитализации и летальности во всем мире. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость ВП в РФ в 2022 г. среди взрослых составила 397,5 на 100 тыс., смертность – 9,6 на 100 тыс. взрослого населения [46].

Наиболее частыми возбудителями ВП являются *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *H. influenzae*, респираторные вирусы, энтеробактерии, *S. aureus* и *Legionella pneumophila* [47]. Удельный вес различных возбудителей варьируется в зависимости от многих факторов (тяжесть ВП, наличие хронических сопутствующих заболеваний, предшествующая фармакотерапия, эпидемиологическая обстановка и др.). У госпитализированных пациентов ключевым возбудителем ВП является *S. pneumoniae*, при тяжелом течении заболевания значимо возрастает актуальность *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *L. pneumophila* [48–50].

Цефтобипрол имеет ряд важных преимуществ при лечении ВП. Во-первых, препарат проявляет высокую активность *in vitro* в отношении всех ключевых «типичных» бактериальных возбудителей, включая *S. aureus* и *S. pneumoniae*, в том числе изолятов, резистентных к пеницилинам и ЦС III поколения [51]. Исследования, выполненные в РФ, свидетельствуют о постепенном росте частоты встречаемости таких штаммов [52, 53]. Во-вторых, его связывание с белками плазмы является минимальным, что позволяет достигать высоких концентраций в легочной паренхиме [51]. В-третьих, особенности спектра активности цефтобипрола (в частности, высокая антистафилококковая активность) позволяют рекомендовать его как АБ первой линии у пациентов с сахарным диабетом, при развитии ВП на фоне гриппа и у лиц с терминальной хронической болезнью почек и заместительной почечной терапией [36].

В случае тяжелой хронической обструктивной болезни легких, наличии бронхоэктазов значимым может оказаться наличие у препарата антисинегнойной активности [36].

Эффективность цефтобипрола при лечении ВП изучалась в многоцентровом двойном слепом РКИ у взрослых пациентов с ВП, нуждающихся в госпитализации и парентеральной АБТ [54]. Пациенты исследуемой группы получали цефтобипрол (500 мг каждые 8 ч. в виде 2-часовой инфузии) и цефтриаксон, который назначался в монотерапии в дозе 2 г каждые 24 ч. или в комбинации с линезолидом (600 мг каждые 12 ч.) по решению врача-исследователя. Длительность АБТ составила 7–14 дней. По показателям основных конечных точек, клинического излечения и микробиологической эрадикации цефтобипрол не уступал препаратам сравнения. Среди 469 пациентов, подлежащих клинической оценке, клиническая эффективность в группе цефтобипрола составила 86,6%, в группе цефтриаксон

+/- линезолид – 87,4%. Частота микробиологической эрадикации составила 88,2 и 90,8% соответственно. Оба режима АБТ демонстрировали хорошую переносимость, однако в группе исследуемого препарата несколько чаще регистрировались нежелательные лекарственные реакции, преимущественно за счет различий в частоте тошноты (7 vs. 2%) и рвоты (5 vs. 2%) [54].

Нозокомиальная пневмония

НП занимает 1-2 место в структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и относится к ведущим причинам смерти от нозокомиальных инфекций у пациентов в критическом состоянии [55, 56].

Наиболее часто НП вызывают грамотрицательные микроорганизмы, такие как Enterobacterales (*Klebsiella pneumoniae* и др.), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.; реже выявляются стафилококки, в т.ч. MRSA, и другие неферментирующие бактерии [55, 57]. В этиологии ранней НП сохраняется этиологическая значимость таких возбудителей, как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, метициллиночувствительные *S. aureus* и энтеробактерии с близким к природному профилем чувствительности к АБ [50, 58].

Важным этапом выбора оптимального лечения НП является стратификация пациентов на группы риска. В российских рекомендациях при выборе режима АБТ учитываются сроки развития заболевания (ранняя vs. поздняя НП) и наличие факторов риска выявления поли-/экстремально резистентных возбудителей (ППВ/ЭРВ) [58]. При этом для лечения ранней НП без факторов риска допускается использование ингибиторозащищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов III-IV поколения, фторхинолонов. При поздней НП и НПивл препаратами выбора являются антисинегнойные карбапенемы, которые назначаются в комбинации с одним из АБ, активных против MRSA.

Эффективность цефтобипрола при НП изучалась в рамках многоцентрового двойного слепого РКИ, в которое был включен 781 пациент, в том числе 210 – с НПивл [59]. Пациенты исследуемой группы получали цефтобипрол по 500 мг каждые 8 ч., контрольной – цефтазидим по 2 г каждые 8 ч. в комбинации с линезолидом по 600 мг каждые 12 ч. Клиническая эффективность цефтобипрола при НП, исключая пациентов с НПивл, была сравнима с группой контроля и составила 77,8% vs. 76,2% в клинически оцениваемой популяции. При НПивл цефтобипрол оказался менее эффективным – 37,7% vs. 55,9%. Частота микробиологической эрадикации также значимо не различалась при сравнении групп пациентов с НП без НПивл (62,9% vs. 67,5%), но была ниже для цефтобипрола в группе НПивл – 30,4% vs. 50,0% в группе цефтазидим + линезолид.

Следует отметить, что повсеместное распространение ЭРВ в российских стационарах существенно ограничивает возможности эмпирической АБТ НП, в том числе представленные в текущей версии рекомендаций по НП [58]. Разнообразие возбудителей НП и механизмов их приобретенной устойчивости к АБ в РФ делает чрезвычайно затруднительной разработку универсальных режи-

мов эмпирической АБТ НП и НПивл, а также демонстрирует необходимость максимально ранней идентификации возбудителей с использованием всех доступных методов и возможности перехода к этиотропной терапии.

Цефтобипрол, учитывая спектр активности, результаты РКИ и текущую эпидемиологическую ситуацию в РФ, может применяться в монотерапии для эмпирической АБТ ранней НП у лиц без факторов риска ПРВ/ЭРВ, назначаться в комбинации с другими АБ, в частности, как препарат с выраженной бактерицидной активностью против MRSA, а также использоваться для этиотропной терапии как ранней, так и поздней НП, не связанной с ИВЛ.

Заключение

Таким образом, цефтобипрола медокарил – цефалоспори́н V поколения, который сочетает в себе известные

свойства большинства β-лакта́мных АБ (быстрый и выраженный бактерицидный эффект в отношении широкого круга клинически значимых бактериальных возбудителей, благоприятный профиль безопасности) и важнейшие дополнительные преимущества, в первую очередь активность в отношении «проблемных» грамположительных возбудителей, таких как MRSA, CoNS, пенициллинорезистентные *S. pneumoniae*.

Имеющаяся доказательная база позволяет рассматривать цефтобипрол как важную терапевтическую опцию при лечении госпитализированных взрослых пациентов с ВП, включая тяжелое течение заболевания, а также пациентов с НП, не связанной с ИВЛ.

Среди других показаний наиболее перспективным выглядит применение цефтобипрола при ИКМТ, включая осложненные, стафилококковые бактериемии, а также для комбинированной АБТ ИЭ.

Литература

1. Del Pozo J.L., Patel R. Ceftobiprole medocaril: a new generation beta-lactam. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44(11):801-825. DOI: 10.1358/dot.2008.44.11.1264007
2. Lovering A.L., Gretes M.C., Safadi S.S., Danel F., de Castro L., Page M.G.P., et al. Structural insights into the anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) activity of ceftobiprole. *J Biol Chem*. 2012;287(38):32096-32102. DOI: 10.1074/jbc.M112.355644
3. State Register of Medicinal Products. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Accessed June 10, 2024. Russian. (Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Ссылка активна на 10 июня 2024 г.)
4. Basilea announces submission of a new drug application to the US Food and Drug Administration for its antibiotic ceftobiprole. Available at: www.drugs.com/nda/ceftobiprole_230804.html. Accessed June 10, 2024.
5. FDA approves new antibiotic for three different uses. Available at: www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-antibiotic-three-different-uses. Accessed June 10, 2024.
6. Morosini M.I., Díez-Aguilar M., Cantón R. Mechanisms of action and antimicrobial activity of ceftobiprole. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(Suppl. 3):3-10. PMID: 31364335.
7. ElSolh A. Ceftobiprole: a new broad spectrum cephalosporin. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(10):1675-1686. DOI: 10.1517/14656560903048967
8. Pfaller M.A., Flamm R.K., Duncan L.R., Streit J.M., Castanheira M., Sader H.S. Antimicrobial activity of ceftobiprole and comparator agents when tested against contemporary Gram-positive and -negative organisms collected from Europe (2015). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;91(1):77-84. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.12.020
9. Davies T.A., Page M.G.P., Shang W., Andrew T., Kania M., Bush K. Binding of ceftobiprole and comparators to the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(7):2621-2624. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.12.020
10. Queenan A.M., Shang W., Bush K., Flamm R.K. Differential selection of single-step AmpC or efflux mutants of *Pseudomonas aeruginosa* by using cefepime, ceftazidime, or ceftobiprole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(10):4092-4097. DOI: 10.1128/AAC.00060-10
11. Arias C.A., Singh K.V., Panesso D., Murray B.E. Evaluation of ceftobiprole medocaril against *Enterococcus faecalis* in a mouse peritonitis model. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(3):594-598. DOI: 10.1093/jac/dkm237
12. Giacobbe D.R., De Rosa F.G., Del Bono V., Grossi P.A., Pea F., Petrosillo N., et al. Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(9):689-698. DOI: 10.1080/14787210.2019.1667229
13. Barber K.E., Werth B.J., Ireland C.E., Stone N.E., Nonejuie P., Sakoulas G., et al. Potent synergy of ceftobiprole plus daptomycin against multiple strains of *Staphylococcus aureus* with various resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):3006-3010. DOI: 10.1093/jac/dku236
14. 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
15. Kresken M., Körber-Irrgang B., Läufer J., Decker-Burgard S., Davies T. *In vitro* activities of ceftobiprole combined with amikacin or levofloxacin against *Pseudomonas*

- aeruginosa*: evidence of a synergistic effect using time-kill methodology. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(1):70-75. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.028
16. Abbanat D., Shang W., Amsler K., Santoro C., Baum E., Crespo-Carbone S., et al. Evaluation of the *in vitro* activities of ceftobiprole and comparators in staphylococcal colony or microtitre plate biofilm assays. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(1):32-39. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.013
 17. Murthy B., Schmitt-Hoffmann A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin with broad-spectrum activity. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(1):21-33. DOI: 10.2165/00003088-200847010-00003
 18. Hong L.T., Downes K.J., FakhriRavari A., Abdul-Mutakabbir J.C., Kuti J.L., Jorgensen S., et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists: an executive summary. *Pharmacotherapy*. 2023;43(8):736-739. DOI: 10.1002/phar.2842
 19. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2017;19(2):84-90. Russian. [Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84-90.]
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. Tong S.Y.C., Davis J.S., Eichenberger E., Holland T.L., Fowler V.G. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603-661. DOI: 10.1128/CMR.00134-14
 24. Turner N.A., Sharma-Kuinkel B.K., Maskarinec S.A., Eichenberger E.M., Shah P.P., Carugati M., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):203-218. DOI: 10.1038/s41579-018-0147-4
 25. Lupia T., Pallotto C., Corcione S., Boglione L., De Rosa F.G. Ceftobiprole perspective: current and potential future indications. *Antibiotics*. 2021;10(2):170. DOI: 10.3390/antibiotics10020170
 26. McDanel J.S., Perencevich E.N., Diekema D.J., Herwaldt L.A., Smith T.C., Chrischilles E.A., et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):361-367. DOI: 10.1093/cid/civ308
 27. Rosanova M.T., Aguilar P.S., Sberna N., Lede R. Efficacy and safety of ceftaroline: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Infect Dis*. 2019;6:2049936118808655. DOI: 10.1177/2049936118808655
 28. 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
 29. Pallotto C., Martinelli L., Baldelli F., Bucaneve G., Cecchini E., Malincarne L., et al. [Trends in infective endocarditis in a medium-sized University Hospital in Italy: analysis of 232 cases]. *Infez Med*. 2014;22(2):124-131. PMID: 24955799.
 30. Falcone M., Tiseo G., Durante-Mangoni E., Ravasio V., Barbaro F., Ursi M.P., et al. Risk factors and outcomes of endocarditis due to non-HACEK Gram-negative bacilli: data from the prospective multicenter Italian endocarditis study cohort. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4):e02208-17. DOI: 10.1128/AAC.02208-17
 31. Fernandez J., Abbanat D., Shang W., He W., Amsler K., Hastings J., et al. Synergistic activity of ceftobiprole and vancomycin in a rat model of infective endocarditis caused by methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(3):1476-1484. DOI: 10.1128/AAC.06057-11
 32. Mahmoud E., Al Mansour S., Bosaeed M., Alharbi A., Alsaedy A., Aljohani S., et al. Ceftobiprole for treatment of MRSA blood stream infection: a case series. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2667-2672. DOI: 10.2147/IDR.S254395
 33. Tascini C., Attanasio V., Ripa M., Carozza A., Pallotto C., Bernardo M., et al. Ceftobiprole for the treatment of infective endocarditis: a case series. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:56-59. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.07.020
 34. Rachina S., Zakharenkov I., Dekhnich N., Kozlov R., Sinopalnikov A., Ivanchik N., et al. Aetiology of severe community-acquired pneumonia and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in adults in Russia. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(5):1368-1370. DOI: 10.1093/jac/dkab014
 35. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaytsev A.A., Kozlov R.S.,

- Rachina S.A., Rudnov V.A., et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. Pul'monologija. 2022;32(3):295-355. Russian. (Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А. и соавт. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(3):295-355.) DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355
36. Hsu W.H., Hsu C.K., Lai C.C. Ceftobiprole medocaryl for the treatment of pneumonia. Expert Rev Anti Infect Ther. 2023;21(6):551-563. DOI: 10.1080/14787210.2023.2202851
37. Nicholson S.C., Welte T., File T.M., Strauss R.S., Michiels B., Kaul P., et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaryl with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. Int J Antimicrob Agents. 2012;39(3):240-246. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.11.005
38. Rachina S.A., Fedina L.V., Sukhorukova M.V., Sychev I.N., Larin E.S., Alkhavov A. Diagnosis and antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice. A review. Terapevticheskii arkhiv. 2023;95(11):996-1003. Russian. (Рачина С.А., Федина Л.В., Сухорукова М.В., Сычев И.Н., Ларин Е.С., Алхавов А.А. Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике. Терапевтический архив. 2023;95(11):996-1003.) DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202467
39. Awad S.S., Rodriguez A.H., Chuang Y.C., Marjanek Z., Pareigis A.J., Reis G., et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaryl versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2014;59(1):51-61. DOI: 10.1093/cid/ciu219
40. Martínez Pérez-Crespo P.M., López Cortés L.E. Ceftobiprole: a clinical view. Rev Esp Quimioter. 2021;34(Suppl. 1):32-34. DOI: 10.37201/req/s01.09.2021
41. Nerandzic M.M., Donskey C.J. Effect of ceftobiprole treatment on growth of and toxin production by *Clostridium difficile* in cecal contents of mice. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(5):2174-2177. DOI: 10.1128/AAC.01612-10