

Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим/сульбактам (Максиктам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019)

*С. В. ЯКОВЛЕВ¹, М. П. СУВОРОВА¹, А. О. БЫКОВ², С. В. ЖУРАВЕЛЬ³, Е. В. ПОПУГАЕВ³, Л. Ю. КУЛАГИНА⁴, И. Н. ОЧАКОВСКАЯ⁵, М. Г. ФЕДОРОВА⁶, О. В. ПРИБИТКОВА⁷, А. А. ЗАТЕЙЩИКОВА⁸, О. Г. МАЛКОВА⁹, Т. Н. МАЛОРОДОВА¹⁰, Е. С. НЕКАЕВА¹¹, Н. Г. ОГОНЬКИН¹², Ю. А. СТРЕЖ¹³, И. Н. СЫЧЕВ¹⁴, О. И. ТАЗИЕВА¹⁵, С. Г. ФОМИНЫХ¹⁶

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗ, Москва

⁴ ГАУЗ Республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан, Казань

⁵ Краевая клиническая больница № 2, Краснодар

⁶ ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск

⁷ ГБУЗ Областная клиническая больница № 3, Челябинск

⁸ Городская клиническая больница № 51 ДЗ, Москва

⁹ ГАУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург

¹⁰ Городская больница № 2, Белгород

¹¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород

¹² ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток

¹³ ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», Томск

¹⁴ Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ, Москва

¹⁵ ГБУЗ ПК Городская клиническая больница им. С. Н. Гринберга, Пермь

¹⁶ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Омск

An Open-Label, Multicenter, Observational Study of The Effectiveness of The Cefepime/Sulbactam Antibiotic (Maxictam®-AF) In Patients With Intra Abdominal Infection, Nosocomial Pneumonia or Ventilator-Associated Pneumonia (Study MAXI-2019)

*S. V. YAKOVLEV¹, M. P. SUVOROVA¹, A. O. BYKOV², S. V. ZHURAVEL³, K. A. POPUGAEV³, L. YU. KULAGINA⁴, I. N. OCHAKOVSKAYA⁵, M. G. FEDOROVA⁶, O. V. PRIBYTKOVA⁷, A. A. ZATEYSHCHIKOVA⁸, O. G. MALKOVA⁹, T. N. MALORODOVA¹⁰, E. S. NEKAIEVA¹¹, N. G. OGONKIN¹², YU. A. STREZH¹³, I. N. SYCHEV¹⁴, O. I. TAZIEVA¹⁵, S. G. FOMINYKH¹⁶

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

⁴ Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Kazan

⁵ Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar

⁶ Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, Irkutsk

⁷ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk

⁸ City Clinical Hospital No. 51, Moscow

⁹ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg

¹⁰ City Hospital No. 2, Belgorod

¹¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

¹² Pacific State Medical University, Vladivostok

¹³ Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk

¹⁴ S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow

¹⁵ S. N. Greenberg City Clinical Hospital, Perm

¹⁶ Omsk State Medical University, Omsk

Цель исследования: изучение в реальной клинической практике эффективности антибиотика цефепим/сульбактам у пациентов с абдоминальной инфекцией, нозокомиальной пневмонией (НП) или ИВЛ-ассоциированной пневмонией (НПивл). **Материал и методы.** Исследование проведено в 14 клиниках РФ с октября 2019 г. по март 2020 г. Дизайн исследования: открытое проспективное, несравнительное, многоцентровое, наблюдательное исследование. В исследование включались пациенты, отвечавшие критериям включения/исключения и подписавшие письменное информированное согласие. Исследуемый антибиотик: цефепим/сульбактам (препарат Максиктам®-АФ). Первичным параметром оценки эффективности был клинический эффект после окончания терапии цефепимом/сульбактамом — выздоровление/улучшение или отсутствие эффекта. **Результаты.** В

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: Коломенский проезд, 4, ГКБ им. С. С. Юдина, 115446

исследуемый антибиотик: цефепим/сульбактам (препарат Максиктам®-АФ). Первичным параметром оценки эффективности был клинический эффект после окончания терапии цефепимом/сульбактамом — выздоровление/улучшение или отсутствие эффекта. **Результаты.** В

исследование было включено 140 пациентов (средний возраст 60,8 лет), получивших хотя бы одну дозу цефепима/сульбактама, из них 37 пациентов были с абдоминальной инфекцией, 72 — с НП и 31 — с НПивл. Большинство включённых пациентов находились в ОРИТ (82,1%), и состояние их было тяжёлым: среднее значение АРАСНЕ II составило 15,5 балла, SOFA — 5,4 балла, значение Мангеймского индекса перитонита у пациентов с абдоминальной инфекцией составило от 14 до 35 баллов, в среднем 24,3 балла. Большинство пациентов, получавших цефепим/сульбактам (68,6%), имели один или более факторов риска полирезистентных возбудителей при госпитализации. Цефепим/сульбактам назначали в 1-й или 2-й линии эмпирической терапии в суточной дозе 4 г (в 68,3%), 6 г (2,9%) или 8 г (28,8%); большинству пациентов цефепим/сульбактам был назначен в монотерапии (72,3%). Средняя длительность терапии цефепимом/сульбактамом составила $9,6 \pm 3,5$ дней. Итоговая оценка эффективности лечения проведена у 132 пациентов: выздоровление или улучшение отмечено у 80,6% больных с абдоминальной инфекцией, эффективность при НП и НПивл была несколько выше — 95,6 и 89,3%. Эффект отсутствовал у 5,3% больных, а рецидив или суперинфекция отмечены в 3,0 и 1,5%. Большинство пациентов (81,3%), получавших лечение цефепимом/сульбактамом, были выписаны из стационара. Серьёзных побочных эффектов не отмечено. У пациентов с положительным эффектом возраст и значения АРАСНЕ II были достоверно меньше (59,58 лет и 14,79 баллов) по сравнению с теми, у кого эффект отсутствовал (67,95 лет и 18,39 баллов). В результате проведённого многофакторного анализа было установлено, что вероятность выздоровления пациентов при лечении цефепимом/сульбактамом не зависела от диагноза инфекции, нахождения в ОРИТ, наличия сепсиса или септического шока. **Заключение.** Проведённое многоцентровое исследование установило высокую клиническую эффективность антибиотика цефепим/сульбактам в реальной клинической практике при лечении тяжёлых пациентов с абдоминальной инфекцией, нозокомиальной пневмонией или ИВЛ-ассоциированной пневмонией.

Ключевые слова: цефепим/сульбактам, проспективное клиническое исследование, многоцентровое исследование, нозокомиальная пневмония, ИВЛ-ассоциированная пневмония, абдоминальная инфекция, карбапенем-замещающая терапия.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of cefepime/sulbactam in patients with intra-abdominal infection, nosocomial pneumonia (NP) or ventilator-associated pneumonia (VAP) in actual clinical practice. **Material and methods.** The study was conducted in 14 Russian Clinics from October 2019 to March 2020. Study design: an open-label, prospective, non-comparative, multicenter, observational study. The study included patients who met the inclusion/exclusion criteria and signed a written informed consent. The studied antibiotic: cefepime/sulbactam (Maxictam®-AF). The primary parameter for effectiveness evaluation was the clinical effect after the conclusion of cefepime/sulbactam therapy — recovery/improvement or no effect. **Results.** The study included 140 patients (average age — 60.8 years) who received at least one dose of cefepime/sulbactam; 37 of them had intraabdominal infection, 72 — NP, and 31 — VAP. Most of the included patients were in the ICU department (82.1%) and their condition was severe: the average APACHE II score was 15.5 points, SOFA — 5.4 points, the Mannheim peritonitis index value in patients with intra-abdominal infection was from 14 to 35 points, with an average of 24.3 points. The majority of patients treated with cefepime/sulbactam (68.6%) had one or more risk factors for multi-resistant pathogens upon hospital or ICU admission. Cefepime/sulbactam was prescribed as the 1st or 2nd line of empirical therapy at a daily dose of 4 g (in 68.3%), 6 g (2.9%) or 8 g (28.8%); most patients were prescribed cefepime/sulbactam in monotherapy (72.3%). The average duration of therapy with cefepime/sulbactam was 9.6 ± 3.5 days. The final assessment of treatment effectiveness was carried out in 132 patients: recovery or improvement was noted in 80.6% of patients with intra-abdominal infection, the effectiveness in NP and VAP was slightly higher — 95.6 and 89.3%. The effect was absent in 5.3% of patients, relapse or superinfection was noted in 3.0 and 1.5%. The majority of patients (81.3%) treated with cefepime/sulbactam were discharged from the hospital. No serious side effects were observed. In patients with a positive effect, age and values of APACHE II were significantly lower (59.58 years and 14.79 points) compared to those with no effect (67.95 years and 18.39 points). A multivariate analysis found that the probability of recovery of patients treated with cefepime/sulbactam did not depend on the diagnosis of infection, ICU admission, the presence of sepsis or septic shock. **Conclusion.** The multicenter study has established a high clinical efficacy of cefepime/sulbactam in real clinical practice in the treatment of patients with severe intraabdominal infection, nosocomial pneumonia or ventilator-associated pneumonia.

Keywords: cefepime/sulbactam, prospective clinical trial, multicenter study, nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia, intra-abdominal infection, carbapenem-sparing therapy, carbapenem-replacement therapy.

Введение

Проблема антибиотикорезистентности стала наиболее острой в конце 90-х годов прошлого столетия, когда в стационарах Европы и России стали появляться, а затем доминировать энтеробактерии, устойчивые к цефалоспориновым антибиотикам за счёт продукции бета-лактамаз класса А расширенного спектра (БЛРС). Ранние БЛРС групп TEM и SHV гидролизуют цефалоспорины I–III поколений, но появившиеся позже и ставшие доминирующими БЛРС группы CTX-M также успешно гидролизуют цефалоспорины IV поколения [1]. В России БЛРС впервые были выявлены в 1998 г. [2], однако уже в те годы в некоторых стационарах >90% штаммов *Klebsiella* spp. демонстри-

ровали устойчивость к цефалоспорином III поколения [3]. Последующие исследования показали, что распространённость БЛРС в стационарах России была более высокой по сравнению с другими странами [4]. Распространённость БЛРС-продуцентов в различных отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) РФ составляла от 10 до 92% (в среднем 52%), наиболее часто БЛРС выявляли у *Klebsiella* spp. (в 81%) и *Escherichia coli* (в 50%) [5], в последующем они стали регистрироваться у других представителей *Enterobacterales*.

К другим распространённым бета-лактамазам относятся цефалоспорины класса C — AmpC. Эти бета-лактамазы кодируются геном, локализуемым в хромосомах, поэтому, в отличие от

плазмидных БЛРС, обычно не передаются другим энтеробактериям. В то же время они характеризуются индуцибельностью и гиперпродукцией, возникающей на фоне лечения [6]. Продуценты БЛРС способны гидролизовать все цефалоспорины, а продуценты AmpC — все, кроме цефепима.

Представители *Enterobacterales* являются самыми частыми возбудителями нозокомиальных инфекций. Сложности лечения инфекций, вызванных *Enterobacterales*, продуцирующих различные цефалоспорины, заключается в том, что эти микроорганизмы обычно характеризуются ассоциированной устойчивостью к другим классам антибиотиков — аминогликозидам и фторхинолонам. В то же время продуценты БЛРС и AmpC сохраняют полную чувствительность к карбапенемам, что объясняет существенное увеличение использования этих антибиотиков в наших стационарах в XXI веке для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций.

В результате широкого, часто бесконтрольного назначения карбапенемов в последние 10 лет в ОРИТ стали регистрироваться грамотрицательные бактерии, устойчивые к карбапенемам за счёт продукции новых бета-лактамаз — карбапенемаз, причём не только у энтеробактерий, но и неферментирующих бактерий — *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Первые карбапенемазы были описаны в середине 90-х годов прошлого столетия — VIM и KPC, в последующем были выявлены новые классы карбапенемаз — OXA type и NDM [7]. Примерно с 2010 г. стало наблюдаться глобальное экстенсивное распространение известных карбапенемаз в стационарах во всех регионах мира, что позволило экспертам ВОЗ высказать реальное опасение о возможном наступлении «постантибиотической эры» из-за крайне ограниченных опций эффективной терапии таких инфекций [8].

В связи с имеющейся прямой корреляцией между частотой назначений карбапенемов и риском развития инфекции, вызванной карбапенеморезистентными бактериями у конкретного пациента, с одной стороны, а также селекцией и распространением в стационаре карбапенемаз у нозокомиальных штаммов бактерий [9], с другой стороны, специалисты всё чаще и настойчивее стали призывать ограничить применение карбапенемовых антибиотиков. Такие рекомендации получили название «карбапенем-замещающей» стратегии или технологии («carbapenem-sparing strategy») [10, 11], рекомендованной, прежде всего, при лечении инфекций, вызванных продуцентами БЛРС. Этим объясняется ренессанс интереса к ингибиторозащищённым бета-лактамам широкого спектра, которые, с одной стороны, не уступают в эффективности карбапенемам при лечении инфекций, вызванных БЛРС продуцентами

(по крайней мере при ангиогенных и мочевых инфекциях) [12, 13], с другой стороны, не вызывают селекции резистентных бактерий, в том числе продуцентов карбапенемаз [14]. В качестве антибиотиков, замещающих карбапенемы, обсуждаются ингибиторозащищённые цефалоспорины, которые активны против наиболее актуальных возбудителей инфекций в стационаре и потенциально эффективны против БЛРС-продуцентов. Среди последних наиболее перспективной комбинацией является цефепим/сульбактам.

Цефепим/сульбактам представляет собой новую фиксированную комбинацию цефалоспорины IV поколения цефепима с ингибитором бета-лактамаз сульбактамом и является первым оригинальным антибиотиком, разработанным в России в 2006 г. [15] и получившим разрешение на медицинское применение в 2018 г. под торговым названием Максиктам®-АФ. Этот комбинированный антибиотик характеризуется широким спектром антимикробной активности, включающим основных возбудителей нозокомиальных инфекций — *Staphylococcus aureus*, *Enterobacterales*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. Основное достоинство цефепима/сульбактама заключается в том, что антибиотик проявляет активность против грамотрицательных микроорганизмов, в том числе БЛРС-продуцирующих энтеробактерий, полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, в также *A. baumannii*, в том числе устойчивых к карбапенемам [16–18]. Клинически важно для эмпирического применения, что цефепим/сульбактам, в отличие от цефоперазона/сульбактама, стабилен к хромосомным AmpC бета-лактамазам за счёт собственной активности цефепима, а в сравнении с пиперациллином/тазобактамом действует на второго по частоте возбудителя нозокомиальных инфекций в ОРИТ — *A. baumannii* — за счёт собственной активности сульбактама. Эффективность и безопасность цефепима/сульбактама была показана в многоцентровом исследовании III фазы у больных с острым пиелонефритом [19].

Цель проспективного многоцентрового исследования — изучить в реальной клинической практике эффективность антибиотика цефепима/сульбактама у пациентов с абдоминальной инфекцией, нозокомиальной пневмонией (НП) или ИВЛ-ассоциированной пневмонией (НПивл).

Материал и методы

Исследование проведено в 14 клиниках РФ с октября 2019 г. по март 2020 г. Дизайн исследования: открытое, проспективное, несравнительное, многоцентровое, наблюдательное исследование.

В исследование включались пациенты, отвечавшие критериям включения/исключения и подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии включения:

1. Подписанное пациентом (или его законным представителем) информированное согласие на участие пациента в исследовании.

2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше.
3. Абдоминальная инфекция и/или нозокомиальная пневмония и/или пневмония, ассоциированная с ИВЛ.

Критерии не включения:

1. Возраст менее 18 лет.
2. Наличие тяжёлой сопутствующей патологии, затрудняющей оценку результатов лечения (включая, но не ограничиваясь):
 - проведение паллиативного оперативного вмешательства по поводу злокачественного новообразования;
 - инфекция ВИЧ;
 - декомпенсированный цирроз печени с явлениями печёночной энцефалопатии;
 - проведение программного гемодиализа вследствие тяжёлой почечной недостаточности.
3. Повышенная чувствительность к цефепиму, а также к другим цефалоспорином, пенициллинам, другим бета-лактамам антибиотикам, аргинину, сульбактаму.
4. Участие пациента в другом клиническом исследовании.

Критерии диагноза исследуемых заболеваний представлены ниже:

- *Абдоминальная инфекция (не менее 3 критериев):*
 - лихорадка $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $\leq 36,0^{\circ}\text{C}$;
 - лейкоцитоз $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $\leq 4 \times 10^9/\text{л}$;
 - симптомы раздражения брюшины;
 - гнойное отделяемое по дренажам;
 - УЗИ признаки внутрибрюшного абсцесса;
 - наличие очага инфекции в брюшной полости.
- *Нозокомиальная пневмония без ИВЛ (наличие как минимум 3 критериев):*
 - лихорадка $> 38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $< 36,0^{\circ}\text{C}$;
 - гнойный характер мокроты;
 - лейкоцитоз $> 11 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$;
 - новые, прогрессирующие или персистирующие (> 24 ч) инфильтративные тени на рентгенограмме грудной клетки, выполненной в переднезадней проекции.
- *Нозокомиальная пневмония, ассоциированная с ИВЛ:*
 - лихорадка $> 38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $< 36,0^{\circ}\text{C}$;
 - гнойный характер мокроты;
 - лейкоцитоз $> 11 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$;
 - новые, прогрессирующие или персистирующие (> 24 ч) инфильтративные тени на рентгенограмме грудной клетки, выполненной в переднезадней проекции;
- Продолжительность ИВЛ до развития пневмонии более 48 ч.

Этот наблюдательный проект не подразумевал какого-либо вмешательства в рутинную клиническую практику, включая выбор метода лечения или специальных методов обследования. Исследователи регистрировали демографические данные пациентов, жизненные параметры (температура, частота дыхания, ЧСС, АД), факторы риска резистентных возбудителей, показатели тяжести состояния пациента и инфекции (ДОП, APACHE II, SOFA, Мангеймский индекс перитонита) до начала лечения, а также лабораторные показатели (лейкоциты, нейтрофилы, С-реактивный белок, прокальцитонин) до начала и после окончания антибактериальной терапии.

Исследуемый антибиотик: цефепим/сульбактам (препарат Максиктам®-АФ), флаконы 2 г (1 г + 1 г). Рекомендованная суточная доза цефепима/сульбактама — от 4 до 8 г, длительность лечения — от 7 до 14 сут. Наблюдали за пациентами от дня назначения исследуемого антибиотика до выписки из стационара.

Первичные параметры оценки эффективности:

- клинический эффект после окончания терапии цефепимом/сульбактамом — выздоровление/улучшение или отсутствие эффекта.

Вторичные параметры оценки эффективности:

- рецидив инфекции от момента окончания терапии до выписки пациента из стационара;

- суперинфекция от момента окончания терапии до выписки пациента из стационара;
- время от начала терапии до развития рецидива или суперинфекции;
- исход заболевания — выписка из стационара, смерть;
- длительность нахождения в ОРИТ от начала терапии исследуемым антибиотиком до перевода в другое отделение;
- длительность госпитализации в ОРИТ от начала терапии исследуемым антибиотиком до выписки пациента из стационара.

Клиническую эффективность оценивали как выздоровление/улучшение и отсутствие эффекта. Положительный клинический эффект терапии (выздоровление или улучшение) расценивали в случае положительной динамики клинической картины инфекции и лабораторных показателей в течение 1–3 дней после окончания антибактериальной терапии, при этом не было необходимости дополнительного назначения антибиотиков. Эффект расценивали как «невозможно оценить», если длительность терапии была менее 48 ч, например, в результате развития побочных эффектов или смерти пациента.

Суперинфекцию определяли в ситуации, когда в течение 14 дней после окончания лечения исследуемым антибиотиком диагностировали новую инфекцию, той же или другой локализации, но вызванную другим микроорганизмом; в случае новой инфекции такой же локализации, вызванной первоначальным возбудителем, в любые сроки после окончания терапии, эффект оценивали как «рецидив инфекции».

Для проверки количественных данных на нормальность использовался критерий Шапиро–Уилка, достоверные различия между группами пациентов выявлялись методами Манна–Уитни, Хи-квадрат, точный критерий Фишера или парным критерием Вилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и средне-квадратическими отклонениями (в формате $M \pm \sigma$), качественных показателей — 95% доверительным интервалом. Наличие зависимостей между клиническими характеристиками выявлялось методом подсчёта коэффициентов корреляции Спирмена. Проведён дисперсионный анализ повторных измерений RM ANOVA для оценки влияния диагноза на динамику значений лабораторных показателей (при поступлении / при выписке). При проверке гипотез статистически значимыми результаты считались при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование было включено 140 пациентов, получивших хотя бы одну дозу цефепима/сульбактама, из них 37 пациентов были с абдоминальной инфекцией, 72 — с НП и 31 — с НПивл. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В исследовании преобладали пациенты старшей возрастной группы, средний возраст был 60,8 лет. У пациентов с НПивл средний возраст был достоверно выше ($p = 0,003$) по сравнению с пациентами с абдоминальной инфекцией.

Причинами госпитализации обследованных пациентов были:

- абдоминальная инфекция — патология брюшной полости и малого таза (56,8%), заболевания поджелудочной железы (40,5%);
- НП — инфаркт головного мозга (30,6%), заболевания лёгких (22,2%), политравма (13,9%), острая сердечно-сосудистая патология (8,3%), патология брюшной полости (6,9%);

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, получавших лечение цефепимом/сульбактамом, тяжесть инфекции и факторы риска полирезистентных возбудителей

Параметры	Число пациентов [95% доверительный интервал]			
	Все пациенты (n=140)	Абдоминальные инфекции (n=37)	Нозокомиальная пневмония (n=72)	ИВЛ-ассоциированная пневмония (n=31)
Пол				
Мужской	85 (60,71%) [52,11–68,85]	22 (59,46%) [41,10–75,25]	48 (66,67%) [54,57–77,34]	16 (48,39%) [30,15–66,94]
Женский	55 (39,29%) [31,15–47,89]	15 (40,54%) [24,75–57,90]	24 (33,33%) [22,66–45,43]	16 (51,61%) [33,06–69,85]
Возраст, лет				
Диапазон	20–93	20–85	21–88	29–93
$M \pm SD$	60,84±16,57	53,76±15,69	62,06±16,69	66,45±14,81
Медиана	65,00	55,00	66,00	70,00
Масса тела, кг				
Диапазон	42–150	49–150	42–120	49–106
$M \pm SD$	76,15±16,59	78,62±18,37	75,17±16,18	75,41±15,42
Медиана	74,50	76,00	74,00	75,00
Нахождение в ОРИТ	115 (82,14%) [74,78–88,10]	31 (83,78%) [67,99–93,81]	53 (73,61%) [61,90–83,30]	31 (100,00%) [88,78–100,00]
ДОП1, баллы	—	—	—	5,43±2,60
Мангеймский индекс перитонита, баллы	—	24,33±7,14	—	—
APACHE II, баллы²				
Диапазон	3,00–35,00	3,00–25,00	4,00–31,00	8,00–35,00
$M \pm SD$	15,47±7,33	12,00±6,28	15,03±6,77	19,57±7,13
Медиана	13,50	10,00	12,00	19,00
SOFA, баллы³				
Диапазон	0,00–13,00	0,00–9,00	1,00–9,00	1,00–13,00
$M \pm SD$	5,41±2,71	3,68±2,61	5,77±2,47	6,40±2,54
Медиана	6,00	4,00	6,00	6,00
Факторы риска полирезистентных возбудителей при госпитализации				
Антибиотики ⁴	70 (50,00%) [41,44–58,56]	19 (51,35%) [34,40–68,08]	33 (45,83%) [34,02–58,00]	18 (58,06%) [39,08–75,45]
Госпитализация ⁵	48 (34,29%) [26,48–42,77]	15 (40,54%) [24,75–57,90]	25 (34,72%) [23,88–46,86]	8 (25,81%) [11,86–44,61]
Перевод пациента из другого стационара	32 (22,86%) [16,19–30,71]	9 (24,32%) [11,77–41,20]	14 (19,44%) [11,06–30,47]	9 (29,03%) [14,22–48,04]
Пребывание в домах длительного ухода	1 (0,71%) [0,02–3,92]	0 (0,00%) [0,00–9,49]	1 (1,39%) [0,04–7,50]	0 (0,00%) [0,00–11,22]
Диализ в предшествующие 30 дней	1 (0,71%) [0,02–3,92]	0 (0,00%) [0,00–9,49]	0 (0,00%) [0,00–4,99]	1 (3,23%) [0,08–16,70]

Примечание. М — среднее значение; SD — среднее квадратичное отклонение; ДОП — шкала оценки наличия и тяжести НПивл [Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Белоцерковский Б. З. и др. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ у хирургических больных. М., 2000]; ² — при поступлении в ОРИТ; ³ — при назначении исследуемого антибиотика; ⁴ — антибактериальная терапия в течение последних трёх месяцев; ⁵ — госпитализация в течение 2 и более дней в предшествующие 3 мес.

• НПивл — инфаркт головного мозга (51,6%), политравма и заболевания брюшной полости (по 21,0%), острая сердечно-сосудистая патология (9,7%).

Большинство включённых пациентов находились в ОРИТ (82,1%) и состояние их было тяжёлым, среднее значение APACHE II составило 15,5 балла, причём у пациентов НПивл тяжесть была достоверно выше по сравнению с пациентами с абдоминальной инфекцией.

Среднее значение SOFA перед назначением исследуемого антибиотика составило 5,4 балла, медиана — 6 баллов, что свидетельствовало о наличии сепсиса у большинства пациентов; органная дисфункция была более выражена при НП и НПивл. Пациенты с НПивл имели средний балл по шкале ДОП 5,4, значение Мангеймского индекса перитонита у пациентов с абдоминальной

инфекцией составило от 14 до 35 баллов, в среднем 24,3 балла. Абдоминальная инфекция включала перитонит (29,0%), абсцессы (29,0%), деструктивный панкреатит (25,8%), холангит (6,5%), а также другие формы инфекции (9,7%); у 26 пациентов инфекция была внебольничной, у 11 — нозокомиальной. Среднее количество saniрующих операций в этой группе пациентов составило 1,63±2,53.

Большинство пациентов, получавших цефепим/сульбактам (68,6%), имели один или более факторов риска наличия полирезистентных возбудителей при госпитализации, в частности, приём антибиотиков в предшествующие 3 мес. (50%), госпитализация в предшествующие 3 мес. (34,3%), перевод из другого стационара (22,9%).

Цефепим/сульбактам назначали в 1-й или 2-й линии эмпирической терапии в суточной дозе 4 г

(68,3%), 6 г (2,9%) или 8 г (28,8%); отмечена тенденция назначения более высокой суточной дозы антибиотика у больных НПивл и абдоминальной инфекцией. Большинству пациентов цефепим/сульбактам был назначен в монотерапии (72,3%), 38 пациентов получали исследуемый антибиотик в комбинации с одним или двумя другими антибиотиками. Всего было назначено 43 антибиотика в комбинации: амикацин (34,9%), фторхинолоны (20,9%), линезолид (14,0%), полимиксин В и тигециклин (по 9,3%), ванкомицин (7%), метронидазол (4,7%). Комбинированную терапию чаще назначали больным с абдоминальной инфекцией (в 35,3%), несколько реже при НПивл (29%) и НП (23,6%). Длительность терапии цефепимом/сульбактамом составляла от 1 до 21 дня, в среднем $9,6 \pm 3,5$ дней, медиана 9 дней. Средняя длительность терапии не различалась в зависимости от локализации инфекции.

На фоне лечения цефепимом/сульбактамом отмечено снижение параметров, характеризующих системное воспаление, — лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ, прокальцитонина (табл. 2).

Результаты применения цефепима/сульбактама представлены в табл. 3. У большинства пациентов (119 из 140, 85%) на фоне лечения достигнуто выздоровление или улучшение, в результате чего не потребовалось в последующем назначения других антибиотиков. Положительный эффект лечения несколько чаще достигался у больных с НП (90,3%), чем с НПивл (80,7%) и абдоминальной инфекцией (78,4%), но различия были не достоверные. У 7 пациентов (5%) положительный эффект не наблюдался, что требовало коррекции антибактериальной терапии. В 2,9 и 1,4% случаев после достигнутого улучшения отмечен, соответственно, рецидив инфекции или суперинфекция. Рецидив инфекции развился в сроки от 2 до 19 дней после начала терапии цефепимом/сульбактамом (в среднем через $11,7 \pm 5,9$ дней, медиана 13 дней). Сроки развития суперинфекции составили от 4 до 6 дней после начала терапии, в среднем через $5,0 \pm 1,4$ дней, медиана 5 дней.

У 8 пациентов (5,7%) эффект было невозможно оценить, так как длительность лечения исследуемым антибиотиком была меньше 48 ч из-за смерти пациента ($n=6$) или перевода в другой стационар ($n=2$).

Итоговая оценка эффективности лечения была проведена у 132 из 140 пациентов. Выздоровление пациентов после лечения цефепимом/сульбактамом несколько чаще наблюдалось у больных с НП и НПивл (95,6 и 89,3%), чем при абдоминальной инфекции (80,6%), однако различия между группами были не достоверны (рисунок).

Большинство пациентов (81,3%), получавших лечение цефепимом/сульбактамом, были выписаны из стационара, причём в случае абдоми-

Таблица 2. Значение лабораторных показателей до и после лечения цефепимом/сульбактамом

Показатели	До лечения	После лечения
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		
<i>n</i>	140	136
Диапазон	1,31–57,80	2,07–11,2
<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	$13,76 \pm 7,63$	$10,48 \pm 13,43$
Медиана	13,20	7,20
Палочкоядерные нейтрофилы, %		
<i>n</i>	111	104
Диапазон	0–27,00	0–24,00
<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	$6,85 \pm 4,93$	$4,00 \pm 5,11$
Медиана	6,00	2,00
Сегментоядерные нейтрофилы, %		
<i>n</i>	124	124
Диапазон	39,00–97,00	36,00–88,00
<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	$74,08 \pm 10,89$	$67,28 \pm 11,28$
Медиана	75,00	68,00
С-реактивный белок, мг/л		
<i>n</i>	131	126
Диапазон	1,20–360,00	0,00–348,00
<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	$101,96 \pm 84,68$	$41,66 \pm 57,64$
Медиана	91,50	23,01
Прокальцитонин, нг/мл		
<i>n</i>	88	77
Диапазон	0,04–40,42	0,02–20,00
<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	$1,85 \pm 4,79$	$1,22 \pm 9,41$
Медиана	0,40	0,26

нальной инфекции и НП несколько чаще (86,4% и 84,7%), чем в случае НПивл (67,7%), что закономерно отражает худший прогноз пациентов, находящихся в ОРИТ на длительной ИВЛ; средняя длительность ИВЛ у больных НПивл в настоящем исследовании составила $14,3 \pm 15,3$ дней, медиана — 12 дней (медиана длительности ИВЛ у пациентов с абдоминальной инфекцией и НП составила 1 день).

Летальный исход зарегистрирован у 21 пациента (15%), причём у 10 больных смерть была связана с инфекцией (47,6%), у 11 больных смерть наступила в результате других причин.

У пациентов с положительным эффектом возраст был достоверно меньше ($59,58$ лет, 95% доверительный интервал $56,50$ – $62,66$) по сравнению с теми, у кого эффект отсутствовал ($67,95$ лет, 95% ДИ $62,42$ – $73,48$, $p=0,044$), также как и значения АРАСНЕ II при поступлении в отделение — $14,79$ баллов (95% ДИ $13,18$ – $16,41$) и $18,39$ баллов (95% ДИ $14,67$ – $22,10$), $p=0,051$.

Средняя длительность нахождения в ОРИТ составила $15,45 \pm 12,49$ дней (медиана 12 дней) и была больше у пациентов с НПивл. Средняя длительность госпитализации составила $25,19 \pm 14,48$ дней (медиана 22 дня) и не различалась у пациентов с абдоминальной инфекцией, НП и НПивл. Серьёзных нежелательных лекарственных реакций при применении цефепима/сульбактама не зарегистрировано.

В результате проведённого многофакторного анализа было установлено, что вероятность выздоровления пациентов при лечении цефепимом/суль-

Таблица 3. Результаты применения цефепима/сульбактама и исходы заболевания

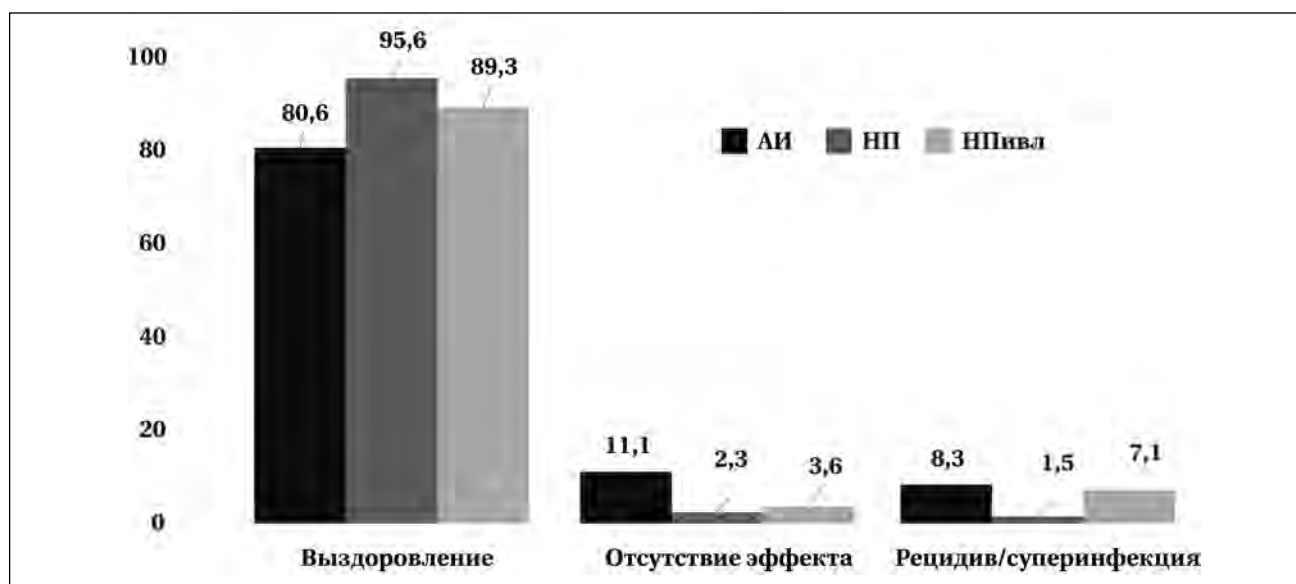
Параметры	Число пациентов (%) [95% доверительный интервал]			
	Все пациенты (n=140)	Абдоминальные инфекции (n=37)	Нозокомиальная пневмония (n=72)	ИВЛ-ассоциированная пневмония (n=31)
Клинический эффект				
Выздоровление	119 (85,00%) [79,34–91,50]	29 (78,38%) [63,98–91,81]	65 (90,28%) [82,51–96,84]	25 (80,65%) [62,53–92,55]
Отсутствие эффекта	7 (5,00%) [2,06–10,17]	4 (10,81%) [3,03–25,42]	2 (2,78%) [0,34–9,81]	1 (3,23%) [0,08–17,22]
Рецидив инфекции	4 (2,86%) [0,80–7,31]	2 (5,41%) [0,68–18,66]	1 (1,38%) [0,04–7,60]	1 (3,23%) [0,08–17,22]
Суперинфекция	2 (1,43%) [0,18–5,17]	1 (2,70%) [0,07–14,53]	0 (0,00%) [0,00–5,06]	1 (3,23%) [0,08–17,22]
Невозможно оценить ¹	8 (5,71%) [3,03–12,02]	1 (2,70%) [0,07–14,53]	4 (5,56%) [1,53–13,62]	3 (9,67%) [3,76–30,72]
Исход заболевания				
Выписка из стационара	114 (81,43%) [72,16–88,12]	32 (86,49%) [67,66–95,14]	61 (84,72%) [71,73–92,38]	21 (67,74%) [45,84–83,90]
Смерть	21 (15,00%) [9,06–23,81]	3 (8,11%) [2,20–25,69]	9 (12,50%) [5,77–24,99]	9 (29,03%) [13,85–51,01]
Нет данных ²	5 (3,57%) [1,26–9,69]	2 (5,41%) [1,14–22,10]	2 (2,78%) [0,58–12,23]	1 (3,23%) [0,41–21,19]
Длительность лечения				
Длительность терапии цефепимом/сульбактамом, дни, $M \pm SD$	9,55 ± 3,46	10,05 ± 4,03	9,41 ± 3,30	9,24 ± 3,09
Длительность нахождения в ОРИТ, дни, $M \pm SD^3$	15,45 ± 12,49	13,09 ± 11,81	13,28 ± 9,51	21,84 ± 15,60
Длительность госпитализации, $M \pm SD^3$	25,19 ± 14,48	26,92 ± 16,89	22,91 ± 11,91	28,52 ± 16,40

Примечание. ¹ – длительность терапии цефепимом/сульбактамом составила менее 48 ч; ² – пациент продолжает лечение в стационаре на момент предоставления итогового отчёта или переведён в другой стационар; ³ – после диагностики инфекции.

бактамом не зависела от диагноза инфекции (абдоминальная, НП, НПивл), нахождения в ОРИТ, наличия сепсиса или септического шока. Вероятность наступления летального исхода достоверно повышалась у пациентов старше 60 лет (отношение шансов 4,870, 95% ДИ 1,170–33,470), каждый балл повышения показателя АРАСНЕ II также увеличивал

этот риск (ОШ = 1,090, 95% ДИ 1,010–1,190), в отличие от показателя SOFA, повышение которого на каждый балл достоверно не влияло на летальность (ОШ = 1,090, 95% ДИ 0,890–1,330).

Полученные результаты коррелируют с данными ранее проведённых исследований эффективности цефепима/сульбактама. Эффектив-



Клиническая эффективность применения цефепима/сульбактама у 132 больных с разными инфекциями без учёта показателя «невозможно оценить».

АИ – абдоминальная инфекция; НП – нозокомиальная пневмония; НПивл – ИВЛ-ассоциированная пневмония.

ность цефепима/сульбактама в настоящем исследовании (85,0%) была несколько ниже по сравнению с ранее проведённым исследованием III фазы (97,9%) [19], однако в том исследовании были больные исключительно с инфекцией мочевыводящих путей, при которой эффективность антибиотиков выше и результаты лечения лучше. Наоборот, в другом исследовании IV фазы [20] эффективность цефепима/сульбактама была несколько ниже (71,1%), однако в той работе были более тяжёлые пациенты с серьёзной коморбидностью, находящиеся в ОРИТ и в 85% случаев имевшие сепсис или септический шок.

Следует подчеркнуть низкую частоту суперинфекции на фоне лечения цефепимом/сульбактамом (1,43%). Это совпадает с полученными ранее данными [20] о более низкой частоте суперинфекции при применении цефепима/сульбактама по сравнению с карбапенемовыми антибиотиками и подтверждает данные об экологической безопасности лечения ингибиторозащищёнными бета-лактамами по сравнению с карбапенемами; для последних характерна селекция полирезистентных микробов и риски суперинфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими грамотрицательными бактериями [9, 21, 22].

В настоящем исследовании документирована высокая клиническая эффективность цефепима/сульбактама при эмпирической терапии тяжёлых инфекций в стационаре, что подтверждает постулат о возможности замены карбапенемов ингибиторозащищёнными бета-лактамами в качестве исполнения карбапенем-замещающей стратегии (Carbapenem-sparing strategy). Данная стратегия отвечает современной концепции сдерживания антибиотикорезистентности и рекомендована в программах «Antimicrobial Stewardship» и «СКАТ» [10–11, 23–27]. Главное требование к антибиотику для эмпирической терапии инфекций в Российских стационарах — это активность против БЛРС-продуцирующих энтеробактерий. Возможность применения цефепима/сульбактама для лечения инфекций, вызванных БЛРС продуцентами обоснована в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* [15, 16, 28], фармакодинамическом моделировании [18] и подтверждена клиническими данными [20]. В настоящее время ведущие эксперты в антимикробной терапии рекомендуют ингибиторозащищённые бета-лактамы для лечения инфекций, вызванных БЛРС продуцентами [11, 13, 29–31].

Наряду с этим, цефепим/сульбактам характеризуется высокой активностью против других значимых нозокомиальных патогенов — *A.baumannii* и

P.aeruginosa [17, 18, 32, 33]. Более того, появились данные, что цефепим/сульбактам сохраняет активность против некоторых карбапенеморезистентных штаммов *K.pneumoniae* — продуцентов карбапенемаз ОХА-48, и 73% карбапенеморезистентных штаммов *A.baumannii*, продуцирующих ОХА-23 карбапенемазу [18, 28]. Синергидный эффект комбинации цефепима и сульбактама в отношении *K.pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазу ОХА-48, показан в недавно опубликованной работе Е. Mataraci-Kara и соавт. [34]. Авторы показали, что при добавлении сульбактама к цефепиму значения МПК₅₀ и МПК₉₀ снижаются с 64 до 4 мг/л и с >250 до 16 мг/л. Более того, концентрации, предотвращающие мутации (МРС), также снижались примерно в 8 раз, что свидетельствует об экологически благоприятном профиле цефепима/сульбактама.

Заключение

Проведённое проспективное многоцентровое исследование установило высокую клиническую эффективность антибиотика цефепим/сульбактам в реальной клинической практике при лечении пациентов с абдоминальной инфекцией, нозокомиальной пневмонией или ИВЛ-ассоциированной пневмонией, причём большинство пациентов были с тяжёлой инфекцией, учитывая исходные показатели тяжести (APACHE II — 15,5 баллов, SOFA — 5,41 баллов, Мангеймский индекс перитонита — 24,3 балла).

Таким образом, высокая активность цефепима/сульбактама в отношении большинства грамотрицательных возбудителей инфекций в стационаре — *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, продуцирующих различные цефалоспорины (AmpC, БЛРС) и частично карбапенемазы (ОХА-типе, КРС), подтверждённая высокой клинической эффективностью антибиотика в нашем исследовании, делает обоснованными рекомендации по возможности применения цефепима/сульбактама в качестве карбапенемозамещающего антибиотика при эмпирической терапии внебольничных и нозокомиальных инфекций с риском полирезистентных возбудителей у пациентов II и III типов стратификации СКАТ. Такая позиция ведущих экспертов в области антимикробной терапии по цефепиму/сульбактаму ранее была обозначена в материалах Совета экспертов [35] и Методических рекомендациях по лечению инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями [36], а также во Временных рекомендациях по лечению бактериальных осложнений при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [37].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bush K., Bradford P.A. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. Cold Spring Harb Perspect Med 2016 Aug 1; 6 (8): a025247.
2. Gazouli M., Sidorenko S.V., Tzelepi E., Kozlova N.S., Gladin D.P., Tzouvelekis L.S. A plasmid-mediated beta-lactamase conferring resist-

ance to cefotaxime in a *Salmonella typhimurium* clone found in St Petersburg, Russia. J Antimicrob Chemother. 1998; 41 (1): 119–121.

3. Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахмедова Л.И. и др. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжёлых нозокомиальных инфекций (исследование «Micromax»).

- Антибиотики и химиотер. — 1999. — № 11. — С. 7. / Sidorenko S.V., Strachunskij L.S., Akhmedova L.I. i dr. Rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya sravnitel'noj aktivnosti tsefepima i drugikh antibiotikov v otnoshenii vzbuditelej tyazhelykh nozokomial'nykh infektsij (issledovanie «Micromax»). Antibiotiki i Khimioter 1999; 11: 7. [in Russian]
4. Jones R.N., Pfaller M.A. MYSTIC Study Group (Europe). Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. Clin Microbiol Infect 2003; 9 (7): 708–712.
 5. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2008. — Т. 10. — № 2. — С. 96–112. / Reshed'ko G.K., Ryabkova E.L., Krechikova O.I. i dr. Rezistentnost' k antibiotikam gramotritsatel'nykh vzbuditelej nozokomial'nykh infektsij v ORIT mnogoprofil'nykh statSIONarov Rossii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya 2008; 10 (2): 96–112. [in Russian]
 6. Nathisuwan S., Burgess D.S., Lewis J.S. Extended-spectrum beta-lactamases: epidemiology, detection, and treatment. Pharmacotherapy 2001; 21 (8): 920–928.
 7. ECDC Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme. Antimicrobial resistance 2010: global attention on carbapenemase-producing bacteria. Euro Surveill 2010; 15 (46): 19719. doi:10.2807/ese.15.46.19719-en.
 8. Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance. Webcast of Q-A Session on global report on surveillance. 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1).
 9. Lim C.L.L., Chua A.Q., Teo J.Q.M., Cai Y., Lee W., Kwa A.L. Importance of control groups when delineating antibiotic use as a risk factor for carbapenem resistance, extreme-drug resistance, and pan-drug resistance in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2018 Nov; 76: 48–57.
 10. Wilson A.P.R. Sparing carbapenem usage. J Antimicrob Chemother 2017 Sep 1; 72 (9): 2410–2417.
 11. Corcione S., Lupia T., Maraolo A.E., Mornese Pinna S., Gentile I., De Rosa F.G. Carbapenem-sparing strategy: carbapenemase, treatment, and stewardship. Curr Opin Infect Dis 2019 Dec; 32 (6): 663–673.
 12. Karaiskos I., Giamarellou H. Carbapenem-Sparing Strategies for ESBL Producers: When and How. Antibiotics (Basel) 2020 Feb 5; 9 (2): 61.
 13. Harris P.N., Tambyah P.A., Paterson D.L. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? Lancet Infect Dis 2015 Apr; 15 (4): 475–485.
 14. Akova M. Sulbactam-containing beta-lactamase inhibitor combinations. Clin Microbiol Infect 2008 Jan; 14 Suppl 1: 185–188.
 15. Юдин С.М., Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Назаров А.В., Зыков П.И. Средство для лечения инфекционных болезней, вызванных множественно-устойчивыми бактериями. Патент на изобретение, №2377985, Россия, год публикации 2010, №заявки 2006145753/15. / Jyudin S.M., Sidorenko S.V., Yakovlev S.V., Nazarov A.V., Zykov P.I. Sredstvo dlya lecheniya infektsionnykh boleznej, vyzvannykh mnozhestvenno-ustojchivymi bakteriyami. Patent na izobretenie, №2377985, Rossiya, god publikatsii 2010, №zayavki 2006145753/15. [in Russian]
 16. Roussel-Delvallez M., Wallet F., Dao A. et al. Bactericidal activity of three beta-lactams alone or in combination with a beta-lactamase inhibitor and two aminoglycosides against *Klebsiella pneumoniae* harboring extended-spectrum beta-lactamases. Clin Microbiol Infect 1998; 4: 570–576.
 17. Tong W., Wang R., Chai D., Li Z., Pei F. In vitro activity of cefepime combined with sulbactam against clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. Int J Antimicrob Agents 2006; 28 (5): 454–456. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.008.
 18. Wareham D.W., Momin M.H.F.A., Phee L.M., Hornsey M., Standing J.F. Cefepime/sulbactam as an enhanced antimicrobial combination therapy for the treatment of MDR Gram-negative infections. J Antimicrob Chemother 2020 Jan 1; 75 (1): 135–139.
 19. Журавлева М.В., Василюк В.Б., Горелов Д.С. и др. Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности цефепима/сульбактама и цефепима для лечения острого пиелонефрита. Клин фармакол тер. — 2018. — № 27 (5). — С. 41–45. / Zhuravleva M.V., Vasil'yuk V.B., Gorelov D.S. i dr. Otkrytoe randomizirovannoe sravnitel'noe issledovanie po izucheniuyu effektivnosti i bezopasnosti tsefepima/sul'baktama i tsefepima dlya lecheniya ostrogo pielonefrita. Klin Farmakol Ter 2018; 27 (5): 41–45. [in Russian]
 20. Суворова М.П., Быков А.О., Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Сычев И.Н., Мирзахамидова С.С., Бурмистрова Е.Н. Эффективность, безопасность и риск селекции резистентной микрофлоры при лечении тяжелых инфекций в стационаре препаратом с действующими веществами цефепим + сульбактам по сравнению с препаратами карбапенемов. Анестезиология и реаниматология. — 2020. — № 3. — С. 59–69. / Suvorova M.P., Bykov A.O., Yakovlev S.V., Protsenko D.N., Sychev I.N., Mirzakhamidova S.S., Burmistrova E.N. Effektivnost', bezopasnost' i risk selektsii rezistentnoj mikroflory pri lechenii tyazhelykh infektsij v statsionare preparatom s deystvuyushchimi veshchestvami tsefepim + [sul'baktam] po sravneniyu s preparatami karbapenemov. Anesteziologiya i Reanimatologiya 2020; 3: 59–69. [in Russian]
 21. Dizbay M., Özger H.S., Karaşahin Ö., Karaşahin E.F. Treatment efficacy and superinfection rates in complicated urinary tract infections treated with ertapenem or piperacillin tazobactam. Turk J Med Sci 2016 Dec 20; 46 (6): 1760–1764.
 22. Eljaaly K., Enani M.A., Al-Tawfiq J.A. Impact of carbapenem versus non-carbapenem treatment on the rates of superinfection: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect Chemother 2018 Nov; 24 (11): 915–920.
 23. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, Н.И.Брико, С.В.Сидоренко, Д.Н.Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018. — 156 с. / Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoy meditsinskoj pomoshchi. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. S.V.Yakovleva, N.I.Briko, S.V.Sidorenko, D.N.Protsenko. M.: Izdatel'stvo «Pero», 2018; 156. [in Russian]
 24. Bassetti M., Carmelutti A., Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2017; 15 (1): 55–65.
 25. Lambregts M.M.C., Hendriks B.J.C., Visser L.G., Bernards S.T., de Boer M.G.J. Using local clinical and microbiological data to develop an institution specific carbapenem-sparing strategy in sepsis: a nested case-control study. Antimicrob Resist Infect Control 2019 Jan 25; 8: 19.
 26. Peri A.M., Doi Y., Potoski B.A., Harris P.N.A., Paterson D.L., Righi E. Antimicrobial treatment challenges in the era of carbapenem resistance. Diagn Microbiol Infect Dis 2019 Aug; 94 (4): 413–425.
 27. Pakyz A.L., Oinonen M., Polk R.E. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2009 May; 53 (5): 1983–1986.
 28. Wang F.D., Lin M.L., Lee W.S., Liu C.Y. In vitro activities of beta-lactam antibiotics alone and in combination with sulbactam against Gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents 2004 Jun; 23 (6): 590–595.
 29. Bassetti M., Peghin M., Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Curr Opin Infect Dis 2016 Dec; 29 (6): 583–594.
 30. Rodríguez-Baño J. The times they are a-changin': carbapenems for extended-spectrum- β -lactamase-producing bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2015 Sep; 59 (9): 5095–5096.
 31. Palacios-Baena Z.R., Gutiérrez-Gutiérrez B., Calbo E. et al. Empiric Therapy With Carbapenem-Sparing Regimens for Bloodstream Infections due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Results From the INCREMENT Cohort. Clin Infect Dis 2017 Oct 30; 65 (10): 1615–1623.
 32. Deveci A., Coban A.Y., Acicbe O., Tanyel E., Yaman G., Durupinar B. In vitro effects of sulbactam combinations with different antibiotic groups against clinical *Acinetobacter baumannii* isolates. J Chemotherapy 2012 Oct; 24 (5): 247–252.
 33. Sader H.S., Jones R.N. Comprehensive in vitro evaluation of cefepime combined with aztreonam or ampicillin/sulbactam against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. Int J Antimicrob Agents 2005 May; 25 (5): 380–384.
 34. Mataraci-Kara E., Yilmaz M., Özbek-Çelik B. In Vitro Synergistic Effect and mutant prevention concentrations of cefepime alone or in combination with sulbactam against OXA-48-positive *Klebsiella pneumoniae* isolates. Curr Microbiol 2020 Sep; 77 (9): 2137–2142.
 35. Алехин А.В., Арутюнов Г.П., Багненко С.Ф. и др. Резолюция совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащищенных бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций 11 февраля 2019 г., Москва. Антибиотики и химиотерапия. — 2019. — Т. 64. — № 1–2. — С. 34–36. / Alekhin A.V., Arutyunov G.P., Bagnenko S.F. i dr. Rezolyutsiya sovrata ekspertov po voprosu ispol'zovaniya ingibitorozashchishchennykh beta-laktamov v lechenii vnebol'nichnykh i nozokomial'nykh infektsij 11 fevralya 2019 g., Moskva. Antibiotiki i khimioter 2019; 64 (1–2): 34–36. [in Russian]
 36. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Подушин Ю.С., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Шлык И.В., Эдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 17. — № 1. — С. 52–83. / Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamyshova D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabukhov V.V., Polushin Yu.S., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Shlyk I.V., Edel'shteyn M.V., Yakovlev S.V. Metodicheskie rekomendatsii «Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsij, vyzvannykh polirezistentnymi mikroorganizmami». Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii 2020; 17 (1): 52–83. [in Russian]
 37. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)». Министерство здравоохранения РФ. Интернет-ресурс: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach->

es/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 / Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Versiya 9 (26.10.2020)». Ministerstvo zdravookhraneniya RF. Internet

resurs: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедр госпитальной терапии №2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. ORCID 0000-0001-7606-8608

Суворова Маргарита Петровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. ORCID 0000-0002-1389-6454

Быков Андрей Олегович — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОВ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва. ORCID 0000-0001-5244-7769

Журавель Сергей Владимирович — д. м. н., заведующий научным отделом анестезиологии, ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва. ORCID: 0000-0002-9992-9260

Попугаев Константин Александрович — д. м. н., заместитель директора, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва. Доцент ВАК. ORCID: 0000-0003-1945-323X

Кулагина Людмила Юрьевна — заведующий отделением клинической фармакологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ, врач высшей категории, ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань. ORCID: 0000-0002-7135-4274

Очаковская Ирина Николаевна — заведующий отделом клинической фармакологии, Краевая клиническая больница №2, Краснодар. ORCID: 0000-0002-2367-1670

Федорова Марина Геннадьевна — клинический фармаколог, ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск. ORCID: 0000-0003-4909-846X

Прибыткова Ольга Владимировна — к. м. н., зав. отделением клинической фармакологии в ГБУЗ №ОКБ №3 г. Челябинска, доцент каф. фармакологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, гл. внештатный клинический фармаколог управления здравоохранения г. Челябинска, Челябинск. ORCID: 0000-0002-0818-9237

Затейщикова Анна Анатольевна — врач-терапевт высшей категории, заведующая терапевтическим отделением, Городская клиническая больница № 51, Москва. ORCID: 0000-0003-2563-6083

Малкова Ольга Геннадьевна — д. м. н., старший ординатор отделения анестезиологии и реанимации ГАУЗ СО Свердловская областная клиническая больница №1, г. Екатеринбург. Отличник здравоохранения РФ. ORCID ID: 0000-0002-5305-5449

Малородова Татьяна Николаевна — к. м. н., врач-клинический фармаколог, Городская больница №2 г. Белгорода; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Белгородского государственного национального исследовательского университета, Белгород. ORCID: 0000-0002-4186-2577

Некаева Екатерина Сергеевна — заведующая приёмно-консультативным отделением, врач-терапевт, врач-клинический фармаколог, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО «ПИМУ»), Нижний Новгород. ORCID: 0000-0002-8511-2276

Огонькин Николай Григорьевич — клинический ординатор, кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток. ORCID: 0000-0002-6125-6013

Стреж Юлия Александровна — заведующая отделом клинической фармакологии, ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», Томск. ORCID: 0000-0002-2789-3553

Сычев Игорь Николаевич — к. м. н., заведующий отделом клинической фармакологии, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва. ORCID: 0000-0002-2970-3442

Тазиева Ольга Ивановна — врач клинический фармаколог ГБУЗ ПК Городская клиническая больница им. С. Н. Гринберга, главный специалист Министерства здравоохранения Пермского края. Председатель аккредитационной комиссии в Пермском крае по специальности клиническая фармакология. Врач-терапевт высшей квалификационной категории, Пермь. ORCID ID: 0000-0001-6730-2167

Фоминых Стелла Геннадьевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клинический фармаколог БУЗОО «ГК БСМП №1», Омск. ORCID: 0000-0002-5575-4083