

Цефепим/сульбактам — новый инновационный отечественный антибиотик для лечения тяжёлых инфекций в стационаре и реализации карбапенем-замещающей стратегии сдерживания антибиотикорезистентности

С. В. ЯКОВЛЕВ^{1,2}, М. П. СУВОРОВА^{1,2}, А. О. БЫКОВ^{3,4}

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

² Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ Городская клиническая больница № 40 ДЗ Москвы, Москва, Российская Федерация

Cefepime/Sulbactam — A New Innovative Antibiotic for In-Hospital Treatment of Severe Infections and The Implementation of Carbapenem-Replacement Strategy to Contain Antibiotic Resistance

SERGEY V. YAKOVLEV^{1,2}, MARGARITA P. SUVOROVA^{1,2}, ANDREY O. BYKOV^{3,4}

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

² S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russia

Резюме

Цефепим/сульбактам — комбинированный антибиотик, состоящий из антипсевдомонадного цефалоспоринового IV поколения цефепима и ингибитора бета-лактамаз сульбактама в соотношении 1:1. Антибиотик цефепим/сульбактам разработан в 2006 г., изучен на стадиях доклинических и клинических исследований, разрешён к медицинскому применению, и с 2019 г. производится в РФ. Цефепим обладает широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, сульбактам добавляет к антимикробному спектру цефепима двух клинически важных возбудителей — *Acinetobacter baumannii* и *Bacteroides fragilis*. Кроме того, сульбактам защищает цефепим от гидролиза бета-лактамазами класса A широкого и расширенного спектра, а сам цефепим стабилен к хромосомным бета-лактамазам класса C и частично стабилен к карбапенемам класса D OXA типа. В исследованиях *in vitro* показано, что к цефепиму/сульбактаму чувствительны большинство клинических штаммов ESBL-продуцирующих *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp., а также часть штаммов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, устойчивых к карбапенемам в результате продукции карбапенемаз класса D. Эффективность и безопасность цефепима/сульбактама изучена в трёх клинических исследованиях. У больных с острым внебольничным пиелонефритом клиническая и бактериологическая эффективность препарата составила 97,9 и 97,6%. В многоцентровом исследовании МАКСИ-19 клиническая эффективность цефепима/сульбактама у больных с абдоминальной инфекцией, нозокомиальной пневмонией и ИВЛ-ассоциированной пневмонией составила 78,4, 90,3 и 80,7% соответственно. В сравнительном исследовании изучена эффективность цефепима/сульбактама и карбапенемов при тяжёлых нозокомиальных инфекциях (у 84% пациентов был сепсис или септический шок). Клиническая эффективность цефепима/сульбактама и карбапенемов была высокой и достоверно не различалась (71 и 62%), также как и бактериологическая эффективность — 87 и 73%, при этом у большинства больных были выделены типичные госпитальные возбудители, характеризовавшиеся полирезистентностью или экстремальной резистентностью к антибиотикам (наиболее часто — *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli*). На фоне применения карбапенемов выделение карбапенеморезистентных бактерий было отмечено достоверно чаще (74,5%), чем на фоне цефепима/сульбактама (20,0%), $p=0,0001$. Риск суперинфекции был также достоверно выше при применении карбапенемов, чем цефепима/сульбактама (53,3 и 22,2%, $p=0,001$). При тяжёлых инфекциях цефепим/сульбактам применяли в дозе 4 г (2 г + 2 г) каждые 12 ч или 2 г (1 г + 1 г) каждые 8 ч. В настоящее время цефепим/сульбактам следует рассматривать как надёжную опцию лечения тяжёлых инфекций в стационаре в качестве карбапенем-замещающей стратегии с целью снижения рисков селекции карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, ПМГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация, 119048. E-mail: antimicrob@yandex.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 8/2 Trubetskaya st., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119048 Russia. E-mail: antimicrob@yandex.ru

Ключевые слова: цефепим/сульбактам; ингибиторозащищённые цефалоспорины; полирезистентные возбудители; селекция резистентности; карбапенем-замещающая стратегия

Для цитирования: Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Цефепим/сульбактам — новый инновационный отечественный антибиотик для лечения тяжёлых инфекций в стационаре и реализации карбапенем-замещающей стратегии сдерживания антибиотикорезистентности. *Антибиотики и химиотер.* 2021; 66: 3–4: 82–98. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-82-98.

Abstract

Cefepime/sulbactam is a combined antibiotic consisting of the 4th generation cephalosporin cefepime and the beta-lactamase inhibitor sulbactam in 1:1 ratio. Cefepime/sulbactam antibiotic was developed in Russia in 2006, it had passed pre-clinical and clinical studies, was approved for medical use, and has been produced in Russia since 2019. Cefepime has a wide spectrum of antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative microorganisms, sulbactam adds two clinically important pathogens to the antimicrobial spectrum of cefepime — *Acinetobacter baumannii* and *Bacteroides fragilis*. In addition, sulbactam protects cefepime from hydrolysis by class A broad- and extended-spectrum beta-lactamases, and cefepime itself is stable against class C chromosomal beta-lactamases and partially stable to OXA-type class D carbapenemases. *In vitro* studies have shown that most clinical strains of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp. are sensitive to cefepime/sulbactam, as well as some strains of *K. pneumoniae* and *A. baumannii* that are resistant to carbapenems as a result of the production of class D carbapenemases. The efficacy and safety of cefepime/sulbactam have been determined in three clinical studies. Clinical and bacteriological efficacy of the drug was 97.9% and 97.6% in patients with acute community-acquired pyelonephritis. In the MAXI-19 multicenter study, the clinical efficacy of cefepime/sulbactam in patients with intra-abdominal infections, nosocomial pneumonia, and ventilator-associated pneumonia was 78.4, 90.3, and 80.7%, respectively. A comparative study examined the efficacy of cefepime/sulbactam and carbapenems in severe nosocomial infections (84% of patients had sepsis or septic shock). Clinical efficacy of cefepime/sulbactam and carbapenems was high and did not significantly differ (71% vs. 62%), as well as the bacteriological efficacy — 87% vs. 73%, while typical hospital pathogens characterized by MDR or XDR were identified in the majority of patients (most often — *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli*). During treatment with carbapenems, carbapenem-resistant bacteria were detected significantly more often (74.5%, most often *A. baumannii* — 44.7%, *K. pneumoniae* — 38.3%), compared to cefepime/sulbactam (20.0%, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*, both at 15.5%), $P=0.0001$. The risk of superinfection was also significantly higher with carbapenems than with cefepime/sulbactam (53.3% vs. 22.2%, $P=0.001$). For severe infections, cefepime/sulbactam was administered at a dose of 4 g (2 g + 2 g) every 12 hours or 2 g (1 g + 1 g) every 8 hours. Currently, cefepime/sulbactam should be considered as a reliable option for the treatment of severe infections in the hospital as a carbapenem-replacement strategy to reduce the risks of selection of carbapenem-resistant gram-negative bacteria.

Keywords: cefepime/sulbactam; beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination; multi-drug resistant pathogens; extensively-drug resistant pathogens; selection of resistance; carbapenem-replacement strategy; carbapenem-sparing strategy.

For citation: Yakovlev S. V., Suvorova M. P., Bykov A. O. Cefepime/sulbactam – a new innovative antibiotic for in-hospital treatment of severe infections and the implementation of carbapenem-replacement strategy to contain antibiotic resistance. *Antibiot i khimioter.* 2021; 66: 3–4: 82–98. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-82-98.

Открытие антибиотиков в середине XX века и последующее внедрение их в медицинскую практику привело к значительному снижению летальности при наиболее тяжёлых и распространённых инфекционных заболеваниях (пневмония, эндокардит, менингит, туберкулёз, сепсис), а также снижению заболеваемости некоторыми социально значимыми болезнями, такими как острая ревматическая лихорадка, гонорея, сифилис. Однако вскоре ситуация осложнилась появлением устойчивых к антибиотикам стафилококков и пневмококков, а впоследствии и грамотрицательных бактерий, причём особую остроту и драматизм ситуация приобрела в XXI веке, когда в лечебных учреждениях стали распространяться микроорганизмы, устойчивые ко многим, а иногда и ко всем антибиотикам. Такая ситуация позволила специалистам высказать опасение о приближении «доантибиотической эры» [1].

Проблема антибиотикорезистентности имеет важное значение для общества, не только медицинское, но и социально-экономическое. Инфекции, вызванные устойчивыми микробами, отли-

чаются более длительным течением, требуют prolongации сроков госпитализации на 6–13 сут, в 5 раз повышают риск летального исхода [2–4].

В 2017 г. ВОЗ приняла стратегию по сдерживанию антибиотикорезистентности, усилению системы контроля за применением антимикробных препаратов, внедрению в клиническую практику новых препаратов [5]. Эксперты ВОЗ также обозначили приоритеты в создании и внедрении в практику новых антимикробных препаратов [6], где на первом месте по важности («критическая необходимость» — «Critical Priority») указали антибиотики для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными энтеробактериями, которые устойчивы к цефалоспорином, а также карбапенеморезистентные *Enterobacterales*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*.

В свою очередь, в Российской Федерации были приняты несколько важных нормативных документов, обозначивших стратегию борьбы с антибиотикорезистентностью, прежде всего, Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2018 г. [7]. Таким образом, политика сдерживания антибио-

тикорезистентности, а также разработка и производство новых отечественных антибактериальных препаратов стало стратегическим направлением государственной политики. Первым отечественным антибиотиком, разработанным в РФ с целью преодоления устойчивости грамотрицательных бактерий, обозначенных в приоритетном списке ВОЗ [6], является препарат цефепим/сульбактам.

Антибиотик цефепим/сульбактам разработан в 2006 г. [8] и изучен отечественными специалистами на всех этапах — от идеи, доклинических и клинических исследований, до технологического процесса производства. Препарат одобрен Минздравом РФ для медицинского применения 20.12.2018 г. Цефепим/сульбактам производится на фармацевтическом предприятии на территории России и применяется в медицинских организациях России под торговым названием Максиктам-АФ.

Характеристика цефепима/сульбактама и химическая структура

Цефепим/сульбактам — комбинированный антибиотик в соотношении 1:1, состоящий из антипсевдомонадного цефалоспоринона IV поколения цефепима и суицидного ингибитора бета-лактамаз сульбактама, представляющего собой сульфон пенициллина. На большинство чувствительных микробов антибиотик действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки, необратимо ингибируя синтез пептидогликана на пенициллинсвязывающих белках.

Цефепим имеет в своей химической структуре метоксиимид-аминоазаоловую группу в положении 7β цефемового кольца и имеет положительно заряженную четвертичную аммониевую группу при 3 положении метилен-дигидротиазинового части цефемового кольца. Цефепим является цвиттерионом, не несущим заряда. Это происходит в результате нейтрализации положительно заряженной 3-четвертичной аммониевой группы отрицательным зарядом карбоновой кислоты. Такая конфигурация молекулы связана с высокой растворимостью в воде и быстрым проникновением в бактериальную клетку через отрицательно заряженные пориновые каналы в цитоплазматической мембране. Различные заместители в 3 положении цефемовой молекулы улучшают антибактериальную активность и фармакокинетические свойства, расширяют спектр (рис. 1) [9]. По сравнению с цефалоспоринонами III поколения цефепим характеризуется более высокой активностью против *Enterobacteriales*, большей стабильностью к бета-лактамазам классов А и С, и повышенной активностью против грамположительных бактерий —

стафилококков (сравнимой с активностью цефазолина) и стрептококков (сравнимой с активностью аминопенициллинов).

Сульбактам является полусинтетическим сульфеном пенициллановой кислоты. Он действует как «суицидный» ингибитор в отношении бета-лактамаз. Сульбактам, являясь бета-лактамом, по существу лишен антимикробной активности, за исключением двух микроорганизмов — *Acinetobacter baumannii* и *Bacteroides fragilis*, в отношении которых проявляет собственную активность от умеренной до высокой. Спектр ингибирующей бета-лактамазы активности сульбактама близок тазабактаму и клавулановой кислоте, хотя сульбактам в целом проявляет более низкую активность, в особенности в отношении энзимов TEM-1 и SHV-1 [10]. Наряду с этим, есть данные, что сульбактам активнее клавулановой кислоты в отношении большинства хромосомных бета-лактамаз [11].

Можно привести несколько аргументов в качестве обоснования разработки комбинации цефепима с сульбактамом, а не другим ингибитором бета-лактамаз [8]:

1. В данной комбинации наблюдается идеальное совпадение параметров фармакокинетики цефепима и сульбактама (период полувыведения 1,3 и 2 ч, объём распределения около 20 л, связь с белками плазмы 20–38%, отсутствие метаболизма и одинаковый путь выведения через почки), что является необходимым условием достижения синергизма действия против бактерий.

2. Сульбактам, в отличие от клавулановой кислоты, не является индуктором хромосомных бета-лактамаз класса С бактериями группы *Enterobacter* — *Serratia* — *Citrobacter* — *Morganella* и не провоцирует устойчивость к цефалоспоринонам в процессе терапии, что может снижать эффективность лечения инфекций комбинированных препаратов с клавулановой кислотой [12–14].

3. Сульбактам обладает собственной природной активностью против актуального возбудителя нозокомиальных инфекций *A.baumannii*, что позволяет использовать антибиотик в ОРИТ.

4. Сульбактам характеризуется большей стабильностью в процессе производства и в растворе, что позволяет гарантировать сохранение активности препарата при хранении и во время введения в инфузионном растворе.

Также можно привести важный аргумент в пользу выбора цефепима в качестве основного антибиотика комбинации. Дело в том, что цефепим, в отличие от других цефалоспоринов, не гидролизруется бета-лактамазами класса С, характеризуется более высокой активностью против грамположительных микробов, а также, как и цефтазидим, плохо гидролизруется наиболее рас-

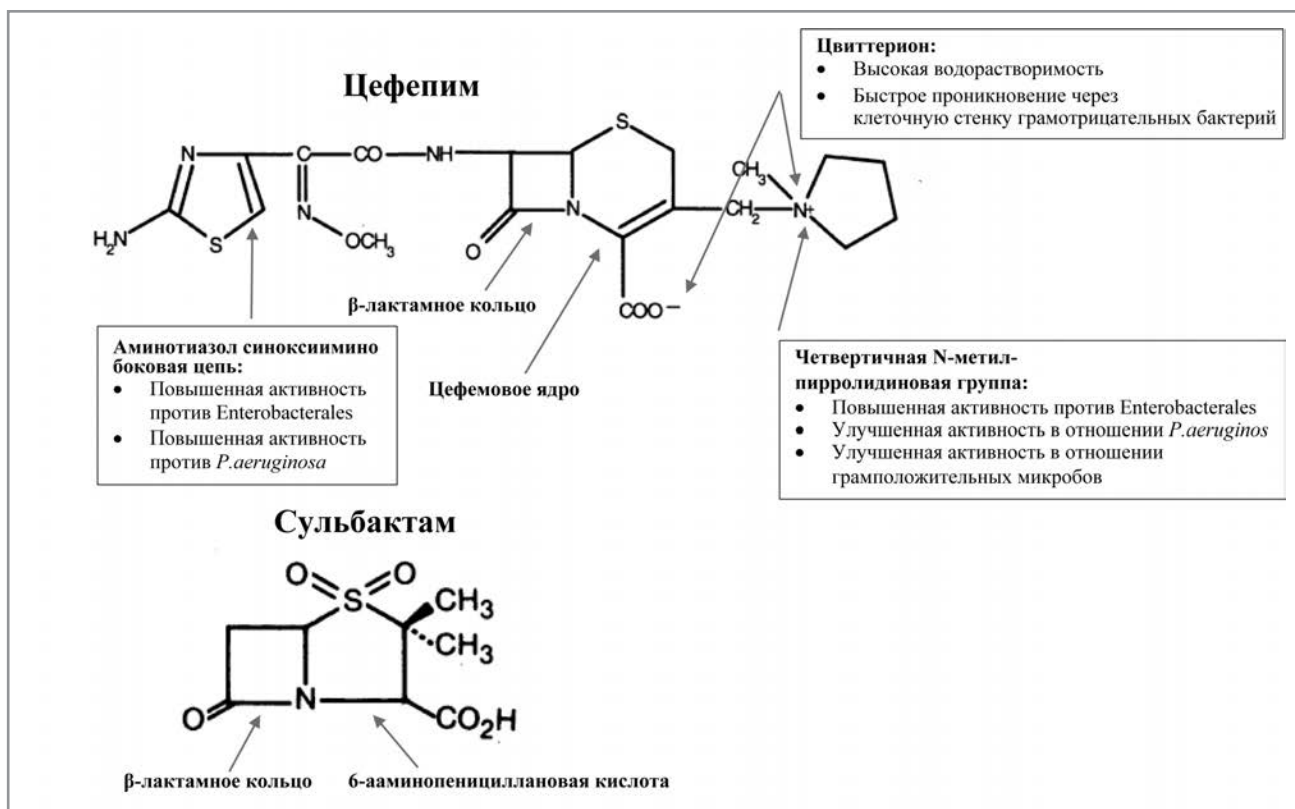


Рис. 1. Химическая структура цефепима и сульбактама и группы в структурной формуле цефепима, отвечающие за некоторые его антимикробные свойства [9]

Fig. 1. Chemical structure of cefepime and sulbactam, as well as groups in the structural formula of cefepime, which are responsible for some of its antimicrobial properties [9].

пространённой в нашей стране карбапенемазой класса D OXA-48.

Антимикробная активность

Цефепим/сульбактам характеризуется широким спектром антимикробной активности [9, 15]. На большинство чувствительных микробов антибиотик действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки, необратимо ингибируя синтез пептидогликана на пенициллин-связывающих белках.

Среди грамположительных бактерий к цефепиму/сульбактаму проявляют чувствительность *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки (чувствительные к метициллину), *Streptococcus pneumoniae* (в т. ч. устойчивые к пенициллину), стрептококки групп A, B, C, G, включая *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *viridans group Streptococci*, некоторые стрептококки группы D — *S. bovis*, а также анаэробные микроорганизмы *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium perfringens*.

Цефепим/сульбактам активен против большинства грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Enterobacterales*

(*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., *Citrobacter freundii*, *Campylobacter jejuni*; *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*), *Aeromonas* spp., *Pseudomonas* spp., включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, а также анаэробов — *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella* spp. Большинство указанных микроорганизмов чувствительно к комбинации за счёт собственной активности цефепима. Сульбактам добавляет к спектру активности цефепима *Acinetobacter baumannii* (который природно устойчив к цефалоспорином) и *Bacteroides fragilis* [16], за счёт связывания сульбактама с пенициллин-связывающими белками 2-го типа этих микроорганизмов.

Более того, добавление сульбактама к цефепиму в соотношении 1:1 существенно повышает чувствительность грамотрицательных бактерий к цефепиму. Так, значения МПК₉₀ *E. coli* для цефепима составили 128 мг/л, а для комбинации с сульбактамом в 16 раз меньше — 8 мг/л. Сходные данные по снижению МПК₉₀ при добавлении сульбактама к цефепиму получены для *K. pneumoniae* (32 и 16 мг/л), *P. mirabilis* (32 и 2 мг/л),

Таблица 1. Критерии чувствительности микроорганизмов к цефепиму/сульбактаму (критерии EUCAST 2021 года по цефепиму)

Table 1. Criteria for the sensitivity of microorganisms to cefepime/sulbactam (EUCAST 2021 criteria for cefepime)

Микроорганизмы	Пограничные величины МПК, мг/л		Пограничные значения диаметра зон, мм	
	S≤	R>	S≥	R<
<i>Enterobacterales</i>	1	4	27	24
<i>Acinetobacter baumannii</i> ¹	—	—	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,001	8	50	21
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25	0,25	28	28
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	4	20	20
<i>Aeromonas</i> spp.	1	4	27	24
<i>Staphylococcus</i> spp.	*	*	*	*
<i>Streptococci</i> groups A, B, C, G	**	**	**	**
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2	***	***
<i>Streptococci</i> group viridans	0,5	0,5	25	25

Примечание. ¹ — Критерии чувствительности отсутствуют, так как EUCAST рассматривает этот микроорганизм, как природно устойчивый к цефалоспорином. В то же время распределение МПК цефепима для диких штаммов *A.baumannii* показывает, что около 50% штаммов имеют МПК ≤8 мг/л, то есть попадают в диапазон нерезистентных для грамотрицательных бактерий [17]. * — Критерии для цефепима отсутствуют. Эксперты EUCAST предлагают проводить скрининг по цефокситину. В случае чувствительности к цефокситину это следует расценивать как чувствительность к цефалоспорином, включая цефепим, кроме цефиксима, цефтазидима, цефтазидима/авибактама, цефтибутена и цефтолозана/тазобактама, которые не должны применяться для лечения стафилококковых инфекций. ** — Самостоятельные критерии для цефепима отсутствуют. Правила EUCAST предлагают расценивать штаммы, чувствительные к бензилпенициллину, как чувствительные к цефепиму в обычной дозе. *** — Эксперты EUCAST предлагают проводить скрининг чувствительности к бета-лактамам по диску с оксациллином. При чувствительности к оксациллину (зона >20 мм) следует расценивать как чувствительность к цефепиму в обычной дозе.

Note. ¹ — No susceptibility criteria are available as EUCAST considers this organism to be naturally resistant to cephalosporins. At the same time, the distribution of MIC of cefepime for wild *A.baumannii* strains shows that about 50% of the strains have MIC of ≤8 mg/L, that is, they fall into the range of nonresistant to gram-negative bacteria [17]. * — There are no criteria for cefepime. EUCAST experts suggest screening for cefoxitin. In case of sensitivity to cefoxitin, this should be regarded as susceptibility to cephalosporins, including cefepime, except for cefixime, ceftazidime, ceftazidime/avibactam, ceftibuten, and ceftolozan/tazobactam, which should not be used to treat staphylococcal infections. ** — There are no independent criteria for cefepime. EUCAST regulations suggest that strains sensitive to benzylpenicillin should be considered sensitive to cefepime at the usual dose. *** — EUCAST experts suggest screening for beta-lactam sensitivity using the oxacillin disk. In case of sensitivity to oxacillin (area > 20 mm), it should be regarded as sensitivity to cefepime at the usual dose.

E.cloacae, *P.stuartii*, *S.marcescens* (256 и 2 мг/л), *A.baumannii* (256 и 16 мг/л), *P.aeruginosa* (32 и 16 мг/л) [8].

К комбинации цефепима и сульбактама природно устойчивы энтерококки, метициллинорезистентные стафилококки, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*, *Legionella* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*.

Оценку чувствительности к цефепиму/сульбактаму следует проводить, используя критерии цефепима для всех микроорганизмов, кроме *A.baumannii*. Критерии чувствительности EUCAST к цефепиму представлены в табл. 1. В отношении *A.baumannii* критерии чувствительности цефепима отсутствуют, так как EUCAST расценивает этот микроорганизм как природно устойчивый к цефалоспорином. Однако это положение можно принять с определённым допущением. Дело в том, что анализ распределения МПК цефепима для диких штаммов *A.baumannii* показывает, что

около 50% штаммов имеют МПК ≤8 мг/л, то есть попадают в диапазон нерезистентных для грамотрицательных бактерий [17]. Наряду с этим, сульбактам обладает природной активностью против *A.baumannii*, однако критерии чувствительности в базе данных EUCAST отсутствуют. В то же время анализ распределения МПК сульбактама для диких штаммов ацинетобактера показывает, что 65% имеют значения МПК ≤8 мг/л [17], что формально позволяет отнести их к категории чувствительных к сульбактаму.

Также отсутствуют критерии чувствительности к цефепиму для стафилококков. Но эксперты EUCAST предлагают проводить скрининг *S.aureus* дисками к цефокситину, и в случае чувствительности к цефокситину трактовать это как чувствительность к цефепиму и другим антистафилококковым бета-лактамам (оксациллину, цефазолину). Таким образом, EUCAST расценивает цефепим (а соответственно, и цефепим/сульбактам) как эф-

Таблица 2. Сравнительная антимикробная активность цефепима и цефепима в комбинации с сульбактамом (1:1) в отношении клинических штаммов грамотрицательных бактерий [18]

Table 2. Comparative antimicrobial activity of cefepime and cefepime/sulbactam combination (1:1) against clinical strains of gram-negative bacteria [18]

Микроорганизмы	МПК ₅₀ , мг/л		МПК ₉₀ , мг/л		% устойчивых штаммов	
	цефепим	цефепим/СБ	цефепим	цефепим/СБ	цефепим	цефепим/СБ
<i>Escherichia coli</i>	0,03	0,03	0,25	0,25	5,8	1,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i> non-ESBL	0,06	0,03	2	1	2	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	8	8	64	16	24	10
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,12	0,12	8	4	6	2
<i>Serratia marcescens</i>	0,25	0,25	16	8	9,8	5,9
<i>Acinetobacter baumannii</i> IMI-S	8	1	16	8	8,8	1,4
<i>Acinetobacter baumannii</i> IMI-R	32	2	64	16	60	16,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2	16	16	10	6

Примечание. ESBL — Extended spectrum beta-lactamases (бета-лактамазы расширенного спектра); IMI-S — чувствительный к имипенему; IMI-R — устойчивый к имипенему.

Note. ESBL — Extended spectrum beta-lactamases; IMI-S — sensitive to imipenem; IMI-R — resistant to imipenem.

фективный антистафилококковый антибиотик, в отличие от цефтазидима, цефтазидима/авибактама, цефтолозана/тазобактама, цефиксима и цефтибутена.

В работе F-D. Wang и соавт. [18] изучена антимикробная активность цефепима и цефепима в комбинации с сульбактамом в соотношении 1:1, а также уровень резистентности наиболее актуальных грамотрицательных возбудителей инфекций (табл. 2). Наиболее значимое снижение МПК после добавления сульбактама к цефепиму отмечено для штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующей ESBL (снижение МПК₉₀ в 4 раза), *A. baumannii*, устойчивого к имипенему (снижение МПК₅₀ в 16 раз и МПК₉₀ в 4 раза, снижение количества резистентных штаммов с 60 до 16%). Для других энтеробактерий снижение МПК произошло в меньшей степени, для *Paeruginosa* добавление сульбактама не повышало активность цефепима. Следует отметить, что значения МПК₅₀ для всех изученных микробов попадали в диапазон чувствительности (≤ 8 мг/л). По сравнению с цефепимом/сульбактамом активность комбинации цефоперазон/сульбактам была значительно ниже против всех изученных микроорганизмов, особенно в отношении карбапенеморезистентного *A. baumannii*, ESBL-продуцирующей *K. pneumoniae* и *E. cloacae*. Авторы делают вывод, что комбинация цефепима и сульбактама может быть высокоэффективной в клинической практике при лечении инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями, и особенно карбапенеморезистентным *A. baumannii*.

В работе A. Devesi с соавт. [19] изучены антимикробные эффекты комбинации цефепима и сульбактама в отношении 10 клинических штаммов *A. baumannii*. МПК цефепима для этих штаммов составили 16–64 мг/л, а сульбактама — 32–1024 мг/л. Для комбинации цефепима и сульбактама значения МПК были существенно ниже, и все попадали

в диапазон чувствительных — от 2 до 4 мг/л, при этом для 6 из 10 штаммов комбинация сульбактама с цефепимом проявляла синергизм. Авторы подчеркивают перспективность комбинации цефепим/сульбактам для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*.

В другой работе [20] изучили активность *in vitro* цефепима, сульбактама и их комбинации в отношении 32 штаммов *A. baumannii*, устойчивых к карбапенемам, за счёт продукции карбапенемазы OXA-23; все штаммы также продуцировали ESBL и Amp-C цефалоспорины. При добавлении сульбактама к цефепиму средние значения МПК₅₀ снизились с 32 до 8 мг/л, а МПК₉₀ со 128 до 16 мг/л, при этом для 33,3% штаммов комбинация двух антибиотиков демонстрировала синергизм, 58,3% штаммов — частичный синергизм, 8,4% — аддитивный или индифферентный эффект; антагонизма не выявлено ни в одном случае.

В интересной экспериментальной работе французских микробиологов M. Roussel-Delvallez с соавт. [21] изучена бактерицидная активность и кинетика бактериального киллинга ESBL-продуцирующей *K. pneumoniae* (10 штаммов с разными ESBL) имипенема, цефепима и цефепима в комбинации с сульбактамом. Имипенем по сравнению с цефепимом характеризовался более высокой бактерицидной активностью и более стойким киллингом. Однако после добавления сульбактама к цефепиму различия в киллинге бактерий между этой комбинацией и имипенемом были нивелированы: имипенем и цефепим/сульбактам приводили к быстрому бактерицидному эффекту с 4-кратным снижением $\log_{10}$ количества бактерий через 6 ч в экспозиции без последующего возобновления роста через 24 ч. Эти результаты экспериментально обосновывают возможность применения цефепима/сульбактама для лечения инфекций, вызванных ESBL-продуцен-

тами, причём следует ожидать равную эффективность этой комбинации и карбапенемов.

В недавно опубликованной работе авторов из Великобритании [22] изучена антимикробная активность цефепима и цефепима/сульбактама против полирезистентных грамотрицательных бактерий, а также проведено фармакодинамическое моделирование вероятности достижения эффекта. Добавление сульбактама к цефепиму приводило к снижению МПК₉₀ с 32 до 4 мг/л в отношении ESBL-продуцирующих штаммов *K.pneumoniae* (*bla*_{SHV}, CTX-14/15, OXA-1); в отношении карбапенеморезистентных штаммов снижались значения МПК₅₀ с 256 до 32 мг/л, но не МПК₉₀ — 256 мг/л. Наиболее отчётливый положительный эффект присоединения сульбактама к цефепиму был продемонстрирован для штаммов *A.baumannii*, продуцирующих карбапенемазу OXA-23: средние значения МПК₅₀ снизились с 256 до 8 мг/л, а МПК₉₀ с 256 до 64 мг/л. Фармакодинамическое моделирование показало, что 48% всех штаммов и 73% карбапенеморезистентных штаммов *A.baumannii* могут быть надёжно подавлены комбинацией цефепима и сульбактама. Авторы делают вывод, что цефепим/сульбактам может быть надёжной опцией терапии инфекций, вызванных полирезистентными (в том числе карбапенеморезистентными) грамотрицательными бактериями и является оптимальным кандидатом для реализации карбапенем-замещающей стратегии сдерживания антибиотикорезистентности.

Потенциал цефепима/сульбактама при лечении инфекций, вызванных карбапенеморезистентной *K.pneumoniae* показан в работе E. Matagasi-Kaga с соавт. [23]. Авторы изучили антимикробную активность цефепима, цефепима/сульбактама и карбапенемов в отношении 40 клинических штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазу класса D OXA-48 и устойчивых к карбапенемам. Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ снижались, соответственно, в 16 и 32 раза при добавлении сульбактама к цефепиму, и значения МПК₅₀ оказались в диапазоне чувствительности — 4 мг/л (рис. 2). Авторы подчёркивают перспективы использования комбинации цефепима и сульбактама в клинической практике против карбапенеморезистентных энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазу класса D. Хорошая активность комбинированного антибиотика

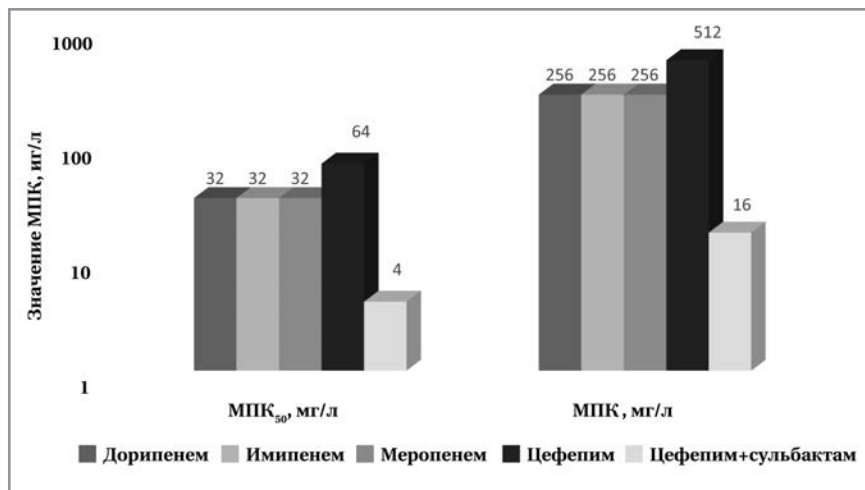


Рис. 2. Антимикробная активность (значения МПК₅₀ и МПК₉₀) карбапенемов, цефепима и цефепима/сульбактама против 40 клинических штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазу OXA-48

Fig. 2. Antimicrobial activity (MIC₅₀ and MIC₉₀ values) of carbapenems, cefepime and cefepime/sulbactam against 40 clinical *K.pneumoniae* strains producing OXA-48 carbapenemase.

связана, с одной стороны, слабым гидролизом цефепима карбапенемазами класса D, а также частично ингибирующей активностью сульбактама против карбапенемазы OXA-48 — с другой.

Таким образом, комбинация цефепима и сульбактама преодолевает устойчивость, связанную с продукцией различных бета-лактамаз:

- Класса А
 - PC-1 стафилококков;
 - широкого спектра (TEM-1, 2 и SHV-1) *Enterobacteriales*;
 - расширенного спектра — ESBL (CTX-M-15, TEM 3-26, SHV 2-6).
- Класса С
 - хромосомные цефалоспорины AmpC, FOX-1

Частично цефепим/сульбактам проявляет активность против карбапенемаз класса D — OXA-48 из-за слабого гидролиза цефепима этой карбапенемазой и возможной активностью ингибитора; по крайней мере указанная комбинация характеризуется меньшими значениями МПК по сравнению с цефепимом.

Фармакокинетика

Как было отмечено ранее, цефепим и сульбактам характеризуются сходными параметрами фармакокинетики. Основные фармакокинетические параметры цефепима и сульбактама приведены в табл. 3.

Максимальные концентрации цефепима и сульбактама достигаются сразу после в/в болюсного введения и составляют 60–70 мг/мл для обоих препаратов. Оба антибиотика в умеренной

Таблица 3. Фармакокинетические параметры цефепима и сульбактама [9, 15–16, 24]**Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefepime and sulbactam [9, 15–16, 24]**

Параметры	Цефепим	Сульбактам
$C_{\max}$ в крови после введения 1 г, мкг/мл	67–75	60
$C_{\max}$ в крови после введения 2 г, мкг/мл	133–190	НД
Связь с белком, %	16–20	38
Объём распределения (Vd), л	18	28
$T_{1/2}$, ч	1,8–2,0	1–1,3
Метаболизм	Не более 6%, неактивные метаболиты – N-метилпирролидин N-оксид, 7-эпимер цефепима и N-метил пирролидин	Нет
Выведение с мочой	81–86% в неизменённом виде, остальное количество — с желчью и с мочой в виде неактивных метаболитов	85% в неизменённом виде
Выведение с желчью	Около 10%	Около 3%
Проникновение в ликвор при менингите, %	33	34

степени связаны с альбуминов плазмы — 20 и 38%, и объём распределения составляет 18 л для цефепима (что характерно для цефалоспориновых антибиотиков) и немного больше — 28 л для сульбактама. Цефепим в небольшом количестве метаболизирует в печени с образованием неактивных метаболитов, оба препарата в основном выводятся почками, в меньшей степени — с желчью; период полувыведения составляет 1 и 2 ч для цефепима и сульбактама. Цефепим и сульбактам хорошо распределяются в организме человека и в большинстве тканей достигается терапевтический уровень концентраций, включая органы брюшной полости и малого таза (исключение — предстательная железа), поджелудочную железу, печень и желчевыводящие пути, почки, лёгкие и бронхи. Показатель проникновения в спинномозговую жидкость при менингите составляет около 33% для цефепима и сульбактама, что также делает возможным достижение терапевтических концентраций в ликворе.

Клинические исследования цефепима/сульбактама

Эффективность и безопасность цефепима/сульбактама изучена в трёх клинических исследованиях (1 предрегистрационное III фазы и 2 пострегистрационных), два исследования сравнительных и 1 несравнительное (табл. 4).

В предрегистрационном исследовании III фазы, проведённом по методологии non-inferiority, изучена эффективность и переносимость цефепима/сульбактама (препарат Максиктам-АФ, Рузфарма) в сравнении с цефепимом (препарат Максипим, Bristol-Myers Squibb) у пациентов с острым внебольничным пиелонефритом [25]. Цефепим/сульбактам назначали в суточной дозе 4 г — по 2 г (1+1 г) с интервалом 12 ч, цефепим — в дозе 2 г с интервалом 12 ч, средняя длительность лечения составила 7,7 дней. Оба антибиотика показали равную клиническую эффективность, что

подтвердило задачу non-inferiority. Следует отметить высокую клиническую и бактериологическую эффективность цефепима/сульбактама — соответственно, 97,9 и 97,6%. Побочные эффекты были зарегистрированы только у 1 пациента при применении исследуемого антибиотика (бактериальный вагиноз).

В пострегистрационном многоцентровом исследовании IV фазы МАКСИ-19 [26] 140 пациентов с различными инфекциями (37 — с абдоминальной инфекцией, 72 — с нозокомиальной пневмонией, 31 — с ИВЛ-ассоциированной пневмонией) получали цефепим/сульбактам в суточной дозе от 4 до 8 г в течение в среднем 9,6 дней, в 72% — в режиме монотерапии. Большая часть пациентов (82%) находились в ОРИТ, что подразумевает высокий риск колонизации полирезистентными микроорганизмами. Следует подчеркнуть тяжесть включённых в исследование пациентов: APACHE II в среднем 15,5 баллов, SOFA — 5,4 балла, Мангеймский индекс перитонита — 24,3 балла. Клиническая эффективность цефепима/сульбактама у тяжёлых пациентов составила 85%, суперинфекция наблюдалась только у 1,4% пациентов; серьёзных побочных эффектов зарегистрировано не было. Наибольшая клиническая эффективность цефепима/сульбактама наблюдалась при нозокомиальной пневмонии (90,3%), несколько ниже была при ИВЛ-ассоциированной пневмонии (80,7%) и абдоминальной инфекции (78,4%).

В открытом, рандомизированном одноцентровом исследовании изучили сравнительную эффективность цефепима/сульбактама и карбапенемов у пациентов с различными нозокомиальными инфекциями или инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи [27]. Большинство пациентов находились в ОРИТ и находились в тяжёлом состоянии в результате инфекции (сепсис или септический шок у 84% пациентов, SOFA — 5 баллов, прокальцитонин — 12,9 нг/мл) и тяжёлого основного заболевания или коморбидности: среднее значение APACHE II составило 13,2 балла,

Таблица 4. Клинические исследования антибиотика цефепим/сульбактам
Table 4. Clinical studies of cefepime/sulbactam antibiotic

Исследования	Журавлева М.В. и соавт., 2018 [25]	МАКСИ-19, 2020 [26]	Суворова М.П. и соавт., 2020 [27]
Вид исследования	Предрегистрационное, III фазы	Пострегистрационное, IV фазы	Пострегистрационное
Дизайн	Открытое, рандомизированное, многоцентровое, сравнительное, non-inferiority	Открытое, рандомизированное, многоцентровое, несравнительное	Открытое, рандомизированное, одноцентровое, сравнительное
Количество центров	6	14	1
Число пациентов, получавших цефепим/сульбактам	49	140	45
Средний возраст пациентов, лет	40,7	60,8	60,6
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная и нозокомиальная	Нозокомиальная и ИСМП
Отделения	Урология, терапия	ОРИТ — 82%, остальные — хирургия, терапия	ОРИТ — 80%, остальные — хирургия, терапия
Диагнозы инфекции	Острый пиелонефрит	Абдоминальная инфекция, нозокомиальная пневмония, НПивл	Разные
Тяжесть инфекции и пациентов	НД	APACHE II — 15,5 баллов, SOFA — 5,4 балла, Мангеймский индекс перитонита — 24,3 балла, прокальцитонин — 1,9 нг/мл	APACHE II — 13,2 балла, SOFA — 5,3 балла, индекс коморбидности Charlson — 4,2; сепсис — 51,1%, септический шок — 33,3%, прокальцитонин — 12,9 нг/мл
Антибиотики сравнения	Цефепим	НЕТ	Карбапенемы
Моно- или комбинированная терапия	Монотерапия	72% монотерапия	78% монотерапия
Средняя длительность терапии, дни ($\pm$ SD)	7,7 $\pm$ 1,0	9,6 $\pm$ 3,5	7,5 $\pm$ 0,6
Суточная доза	4 г	4 г — 68%; 6 г — 3%; 8 г — 29%	4–8 г, в среднем 6,4 $\pm$ 2,0 г
Возбудители инфекции	<i>E.coli</i> — 63%, <i>E.faecalis</i> — 8,2%, <i>K.pneumoniae</i> — 6,1%	НД	<i>A.baumannii</i> — 26,4%, <i>K.pneumoniae</i> — 22,6%, <i>E.coli</i> — 17,0%, <i>Paeruginosa</i> — 11,3, <i>S.aureus</i> и <i>P.mirabilis</i> — по 7,5%
Клиническая эффективность	Выздоровление — 97,9%	Выздоровление — 85,0%	Выздоровление или улучшение: цефепим/сульбактам — 71,1%, карбапенемы — 61,7% ($p=0,383$)
Эрадикация возбудителя, %	97,6	НД	Цефепим/сульбактам — 87,5, карбапенемы — 73,0 ($p=0,176$)
Суперинфекция, %	0	1,4%	Цефепим/сульбактам — 22,2, карбапенемы — 53,3 ($p=0,001$)
Исходы заболевания	Выписка — 100%	Выписка — 81,4%, смерть — 15,0%	Выписка: цефепим/сульбактам — 53,3%, карбапенем — 40,4%; смерть: цефепим/сульбактам — 46,7%, карбапенем — 59,6% ($p=0,296$)
Нежелательные лекарственные реакции, %	2,1	0	Цефепим/сульбактам — 15,6%, карбапенемы — 10,6%

индекс коморбидности Charlson — 4,2 балла. Пациенты получали цефепим/сульбактам в суточной дозе от 4 до 8 г (в среднем 6,4 г) при средней длительности лечения 7,5 дней. Препаратами сравнения у 47 пациентов, сходных по тяжести заболевания, были карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем, дорипенем) в стандартной дозе. У 78% больных цефепим/сульбактам применяли в монотерапии, а карбапенемы — у 83%. Остальные пациенты получали цефепим/сульбактам или карбапенем в комбинации с другим антибиотиком (наиболее часто с полимиксином или тигециклином или ванкомицином).

Клиническая эффективность цефепима/сульбактама и карбапенемов была высокой и достоверно не различалась (71 и 62%), также как и бактериологическая эффективность — 87 и 73%, при этом у большинства больных были выделены типичные госпитальные возбудители, характеризовавшиеся полирезистентностью или экстре-

мальной резистентностью к антибиотикам (наиболее часто — *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *E.coli*).

Частота развития побочных эффектов на фоне применения цефепима/сульбактама и карбапенемов достоверно не различалась. Документированная антибиотикоассоциированная диарея, вызванная *C.difficile*, наблюдалась у 2 пациентов при применении цефепима/сульбактама (4,4%), и у 5 пациентов (10,6%) на фоне карбапенемов; досрочная отмена терапии потребовалась в двух случаях диареи на фоне карбапенемов и в одном случае на фоне цефепима/сульбактама. Другие побочные эффекты чаще наблюдались при применении цефепима/сульбактама и характеризовались желудочно-кишечными симптомами (тошнота, боли в животе и диарея при исключении клостридиальной этиологии); указанные симптомы были лёгкими или умеренно-выраженными, не требовали отмены терапии и проходили после завершения лечения.

Однако, основной целью данного исследования было установить экологическую безопасность лечения цефепимом/сульбактамом и карбапенемом, то есть оценить риски выделения карбапенеморезистентных бактерий после начала лечения и частоту суперинфекции. На фоне применения карбапенемов выделение карбапенеморезистентных бактерий было отмечено достоверно чаще (74,5%, наиболее часто *A.baumannii* — 44,7%, *K.pneumoniae* — 38,3%), чем на фоне цефепима/сульбактама (20,0%, *Paeruginosa* и *K.pneumoniae* по 15,5%), $p=0,0001$. Риск суперинфекции был также достоверно выше при применении карбапенемов, чем цефепима/сульбактама (53,3 и 22,2%, $p=0,001$). В результате, пациенты, получавшие цефепим/сульбактам, достоверно меньший срок находились в ОРИТ после начала лечения — 10,7 и 16,3 дней, $p=0,037$, а также была тенденция к меньшим срокам стационарного лечения — 16,2 и 21,4 дней, соответственно, $p=0,059$. При применении цефепима/сульбактама по сравнению с карбапенемами был достоверно меньший относительный риск развития суперинфекции ($RR=0,402$, 95% ДИ 0,220–0,735) и выделения карбапенеморезистентных бактерий ($RR=0,269$, 0,146–0,493). В результате исследования был сделан вывод об экологической безопасности и большей надёжности лечения цефепимом/сульбактамом по сравнению с карбапенемами.

Рекомендации по применению и дозированию цефепима/сульбактама

В инструкции по медицинскому применению цефепима/сульбактама указаны следующие показания:

- инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит;

- инфекции мочевыводящих путей как осложнённые, включая пиелонефрит, так и неосложнённые;

- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции брюшной полости, включая перитонит и инфекции желчных путей;

- воспалительные заболевания органов малого таза;

- септицемия;

- фебрильная нейтропения.

Цефепим/сульбактам может применяться у взрослых и детей старше 2 мес. У детей, в отличие от взрослых пациентов, дополнительно в качестве показания включён бактериальный менингит, но исключены абдоминальные инфекции и воспалительные заболевания органов малого таза. Как все бета-лактамы цефепим и сульбактам могут применяться у беременных женщин (категория FDA B) в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Цефепим/сульбактам может назначаться в суточных дозах от 4 (2+2 г) до 8 г (4+4 г), предпочтительный путь введения — внутривенно болюсно или в виде 2-часовой инфузии.

Рекомендованное дозирование цефепима/сульбактама приведено в табл. 5. Максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г.

При крайне тяжёлых инфекциях (сепсисе с полиорганной недостаточностью, септическом шоке) оптимально сначала ввести нагрузочную дозу цефепима/сульбактама 2 г (1 г цефепима + 1 г сульбактама) в виде болюса, а затем сразу начать 2-часовую инфузию 2 или 4 г в зависимости от выбранного режима дозирования — по 2 г (1 г цефепима + 1 г сульбактама) каждые 8 ч или по 4 г (2 г цефепима + 2 г сульбактама) каждые 12 ч [28].

У детей старше 2 мес. и массой тела менее 40 кг при среднетяжёлых инфекциях рекомендуемая доза цефепима/сульбактама составляет 50 мг/кг по цефепиму каждые 12 ч, при тяжёлых инфекциях дозу следует увеличить до 50 мг/кг по цефепиму каждые 8 ч. Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг/сут, а цефепима — максимальную суточную дозу у взрослых 6 г.

Пациентам с нарушением функции почек требуется корректировка дозы цефепима и сульбактама. Режим дозирования зависит от степени нарушения функции почек, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов. Рекомендуемые максимальные суточные дозы цефепима/сульбактама в зависимости от клиренса креатинина:

- > 60 мл/мин — по 4 г (2 г цефепима + 2 г сульбактама) каждые 12 ч;

- 30–60 мл/мин — по 2 г (1 г цефепима + 1 г сульбактама) каждые 8 ч;

Таблица 5. Рекомендации по дозированию цефепима/сульбактама в соотношении 1:1 (1 флакон содержит 1 г цефепима + 1 г сульбактама) у взрослых с нормальной функцией почек и детей с массой тела >40 кг
Table 5. Recommendations for dosing cefepime/sulbactam in a 1:1 ratio (1 vial contains 1 g of cefepime + 1 g of sulbactam) in adults with normal renal function and children weighing > 40 kg

Инфекции	Режим дозирования	Примечания
Инфекции мочевыводящих путей	2 г (1 г + 1 г) каждые 12 ч	По инструкции антибиотик можно вводить в/в и в/м, но предпочтительным является в/в введение
Другие нетяжёлые внебольничные инфекции: пневмония и ХОБЛ, инфекции абдоминальные и малого таза, инфекции кожи и мягких тканей	2 г (1 г + 1 г) каждые 12 ч или 2 г (1 г + 1 г) каждые 8 ч	
Тяжёлые нозокомиальные инфекции: пневмония, включая НПивл, инфекции брюшной полости и малого таза (перитонит, холангит, деструктивный панкреатит, эндометрит, в т.ч. послеродовый, сальпингоофарит), инфекции мягких тканей и области хирургического вмешательства	2 г (1 г + 1 г) каждые 8 ч или 4 г (2 г + 2 г) каждые 12 ч	Антибиотик можно вводит болюсно, но с позиции фармакодинамики более оптимальным является инфузионное введения в течение 2 ч, что повышает вероятность достижения эффекта в отношении малочувствительных микроорганизмов
Сепсис и септический шок; фебрильная нейтропения	4 г (2 г + 2 г) каждые 12 ч	На основании фармакодинамических исследований целесообразно ввести нагрузочную дозу 2 г в виде болюса, а затем сразу начать в/в 2-часовую инфузию 4 г антибиотика
Менингит у детей с массой тела >40 кг	4 г (2 г + 2 г) каждые 12 ч + дополнительная доза цефепима 2 г	Пример: 06:00 – 4 г цефепима/сульбактама, 14:00 – 2 г цефепима, 22:00 – 4 г цефепима/сульбактама

- 11–29 мл/мин — по 2 г (1 г цефепима + 1 г сульбактама) каждые 12 ч;
- <11 мл/мин — по 2 г (1 г цефепима + 1 г сульбактама) каждые 24 ч.

У пациентов, которым проводится программный гемодиализ суточная доза цефепима/сульбактама не должна превышать 2 г (1 г цефепима + 1 г сульбактама), причём в день диализа препарат следует вводить по окончании диализа (при гемодиализе в течение 3 ч из организма удаляется приблизительно 68 % введённой дозы цефепима). При амбулаторном перитонииальном диализе препарат можно использовать в исходных рекомендованных дозах по цефепиму: 500 мг, 1 г или 2 г в зависимости от тяжести инфекции, с интервалами между введениями — 48 ч.

В случае проведения продлённой заместительной почечной терапии в ОРИТ (вено-венозная гемодиализация или вено-венозная гемодиализация) цефепим/сульбактам следует применять в обычной суточной дозе 6 или 8 г, так как цефепим выводится с гемодиализатом [29].

Приготовленный для в/в введения раствор можно хранить при комнатной температуре в течение 24 ч, а в холодильнике — до 48 ч. Изменение цвета не влияет на активность препарата.

Рекомендованная длительность лечения составляет 7–10 дней; при тяжёлых инфекциях может потребоваться более продолжительное лечение.

В случае лечения фебрильной нейтропении обычная продолжительность терапии составляет 7 дней или до выхода пациента из агранулоцитоза.

Место цефепима/сульбактама в лечении инфекций в стационаре

Антибиотик цефепим/сульбактам предназначен для лечения внебольничных и нозокомиальных инфекций различной локализации, вызванных полирезистентными микроорганизмами, в том числе устойчивыми к цефалоспорином, аминогликозидам и фторхинолонам. Эффективность цефепима/сульбактама документирована в клинических исследованиях в эмпирическом режиме, а также обоснована данными *in vitro* и клинически подтверждена при целенаправленной терапии в случаях установленного возбудителя. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями СКТАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) [30] назначение ингибиторозащищённого цефалоспорино широкого спектра цефепима/сульбактама обосновано и рекомендуется в качестве первой линии эмпирической терапии у пациентов II типа¹ (внебольничные инфекции с риском полирезистентных возбудителей, главным образом, ESBL-продуцирующих энтеробактерий) и IIIа типа² (нозокомиальные инфекции без риска

¹ Факторы риска полирезистентных возбудителей при внебольничных инфекциях у пациентов II типа стратификации: применение антибиотиков или госпитализация в предшествующие 3 мес., лечение программным гемодиализом, лица из учреждений длительного пребывания.

² Критерии отнесения пациента с нозокомиальной инфекцией к IIIа типу: нахождение вне ОРИТ или в ОРИТ менее 5 сут, общая длительность госпитализации менее 10 дней, ранее в эту госпитализацию не получал антибиотиков.

Paeruginosa и карбапенемаз). Также цефепим/сульбактам может применяться у пациентов IIIb типа³, но только в комбинации с полимиксином и/или тигециклином при отсутствии эффекта от предшествующей терапии.

Следует обсудить тактические вопросы назначения цефепима/сульбактама в качестве средства эмпирической терапии и обосновать его применение при различных инфекциях.

- **Внебольничная пневмония среднетяжёлого и тяжёлого течения.** При этом заболевании традиционно рекомендуются незащищённые цефалоспорины или респираторные фторхинолоны (однако применение последних в последнее время ограничено из-за их токсичности), так как основные возбудители — *S.pneumoniae*, *H.influenzae* — обычно чувствительны к этим антибиотикам. Цефепим/сульбактам может рассматриваться для лечения осложнённой пневмонии (абсцесс, деструкция лёгочной ткани, эмпиема плевры), а также в первой линии терапии у пациентов с серьёзной коморбидностью (сахарный диабет, цирроз печени, застойная сердечная недостаточность, хроническая алкогольная интоксикация, а также малоподвижные больные), так как в этом случае возрастает значение грамотрицательных возбудителей, прежде всего, *K.pneumoniae*, *E.coli*, часто продуцирующие ESBL. Особое показание для назначения цефепима/сульбактама — лёгочная бактериальная суперинфекция у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (наиболее частый возбудитель — *S.aureus* и энтеробактерии), что приводится в Российских методических рекомендациях [31], начиная с 4-й версии.

- **Нозокомиальная пневмония и ИВЛ-ассоциированная пневмония.** Цефепим/сульбактам может рассматриваться как препарат первой линии терапии у больных с нозокомиальной пневмонией, развившейся в отделениях терапевтического, неврологического и хирургического профиля. По клиническим данным, эффективность цефепима/сульбактама при нозокомиальной пневмонии в монотерапии составила 90% [26]. У пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией назначение цефепима/сульбактама обосновано в ранние сроки пребывания в ОРИТ (до 5 сут); при более поздней НПивл назначение цефепима/сульбактама обосновано в комбинации с другим антибиотиком (полимиксин или тигециклин, или фосфомицин) с учётом данных локального микробиологического мониторинга. Такая комбинация обоснована, учитывая что цефепим/сульбактам активен против некоторых грамотрицательных микроорганизмов, которые устойчивы к полимиксину и тигециклину (*Proteus mirabilis*, *P.vulgaris*, *Providencia* spp., *Serratia*

marcescens, *Mosganella morganii*). Также следует помнить, что полимиксин не активен против грамположительных микробов, а фосфомицин — против *A.baumannii*. Клиническая эффективность цефепима/сульбактама при НПивл составила 81% [26].

- **Инфекционное обострение хронического бронхита/ХОБЛ.** Назначение цефепима/сульбактама обосновано у больных ХОБЛ 2-го типа (частота обострений 3–4 раза в год и/или возраст >65 лет, и/или тяжёлая коморбидность, и/или выраженная бронхообструкция с показателем ОФВ₁/ФЖЕЛ от 35 до 50%) — в этом случае преобладающими возбудителями будут грамотрицательные бактерии — *H.influenzae* и энтеробактерии, и особенно обострении 3-го типа ОФВ₁/ФЖЕЛ <35%) у больных с тяжёлой ХОБЛ и бронхоэктазами. В этой ситуации следует помнить о вероятной этиологической роли *Paeruginosa* в обострении.

- **Осложнённые инфекции мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрит.** Назначение цефепима/сульбактама обосновано пациентам с внебольничным пиелонефритом, имеющим факторы риска полирезистентных возбудителей (ESBL) — прежде всего, предшествующее стационарное лечение и приём антибиотиков в ближайшие 3 мес., а также пациентам с нозокомиальными инфекциями верхних и нижних отделов мочевыводящих путей, в том числе катетер-ассоциированными. Клиническая эффективность цефепима/сульбактама при внебольничном пиелонефрите в рандомизированном исследовании составила 97,6%, а эрадикация возбудителя достигнута у 97,6% пациентов.

- **Абдоминальные инфекции (вторичный перитонит, в том числе послеоперационный).** У госпитализированных пациентов назначение цефепима/сульбактама целесообразно у пациентов с факторами риска полирезистентных возбудителей (ESBL-продуцирующие энтеробактерии), такими как предшествующее стационарное лечение и приём антибиотиков в ближайшие 3 мес., проживание в учреждениях длительного ухода и перевод из другого стационара. Следует ожидать более надёжный клинический эффект цефепима/сульбактама по сравнению с ингибиторозащищёнными аминопенициллинами у пациентов с тяжёлой коморбидностью — циррозом печени, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью. Оправдано применение цефепима/сульбактама в качестве средства стартовой эмпирической терапии больных с деструктивным панкреатитом (инфицированный панкреонекроз). В соответствии с рекомендациями СКАТ цефепим/сульбактам, наряду с тигециклином и эр-

³ Критерии отнесения пациента с нозокомиальной инфекцией к IIIa типу: нахождение в ОРИТ более 5 сут, общая длительность госпитализации более 10 дней, ранее в эту госпитализацию пациент получал антибиотики.

Таблица 6. Возможности ингибиторозащищённых бета-лактамов в сравнении с карбапенемами по преодолению устойчивости *Enterobacterales*, связанной с продукцией бета-лактамаз

Table 6. Potential of inhibitor-protected beta-lactams in comparison with carbapenems to overcome the resistance of *Enterobacterales* associated with the production of beta-lactamases

	Цефалоспорины			Карбапенемазы		
	Класс А – широкого спектра (TEM-1,2, SHV-1)	Класс А – расширенного спектра – ESBL (CTX-M)	Класс С – AmpC	Класс А – KPC	Класс D – OXA-48	Класс В – NDM, VIM
Цефепим/сульбактам	+	+	+	0	±	0
Цефоперазон/сульбактам	+	+	0	0	0	0
Цефотаксим/сульбактам	+	+	0	0	0	0
Цефтазидим/авибактам	+	+	+	+	+	0
Цефтолозан/тазобактам	+	+	0	0	0	0
Пиперациллин/тазобактам	+	+	0	0	0	0
Ампициллин/сульбактам	+	±	0	0	0	0
Имипенем, меропенем	+	+	+	0	0	0

Примечание. «+» — высокая стабильность к бета-лактамазам и надежный клинический эффект; «±» — вариабельная стабильность, клинический эффект плохо предсказуем; «0» — антибиотик эффективно гидролизруется ферментами, эффект маловероятен.

Note. «+» — High stability against beta-lactamases and reliable clinical effect; «±» — Variable stability, clinical effect is unpredictable; «0» — The antibiotic is effectively hydrolyzed by the enzymes, clinical effect is unlikely.

тапенемом, рассматривается в качестве средства первой линии терапии послеоперационного перитонита (IIIb тип стратификации). При инфекциях желчевыводящих путей следует учитывать возможную роль в этиологии энтерококков и комбинировать цефепим/сульбактам с фторхинолоном, ванкомицином или линезолидом. При абдоминальных инфекциях комбинировать цефепим/сульбактам с метронидазолом не целесообразно, так как сульбактам обладает собственной активностью против грамотрицательных анаэробов, прежде всего, *Bacteroides fragilis*. Клиническая эффективность цефепима/сульбактама при вторичном перитоните составила 78%, по данным многоцентрового исследования.

- *Инфекции малого таза — эндометрит, сальпингоофарит, пельвиоперитонит, в том числе в случае послеродовых осложнений.* При острой инфекции цефепим/сульбактам может назначаться в монотерапии, при хронических процессах — в комбинации с доксициклином, учитывая возможную роль атипичных микробов (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*), наряду с грамотрицательными бактериями.

- *Осложнённые инфекции кожи и мягких тканей.* Назначение цефепима/сульбактама обосновано при некротических инфекциях мягких тканей (флегмона, целлюлит, пиомиозит, фасциит), при этом оптимально его комбинированное применение с клиндамицином или респираторным фторхинолоном. Также обосновано назначение цефепима/сульбактама в первой линии эмпирической терапии нозокомиальных инфекций мягких тканей — послеоперационная раневая инфекция, инфи-

цированные пролежни или трофические язвы, диабетическая стопа, учитывая, что спектр активности этого антибиотика охватывает всех актуальных возбудителей — *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Enterobacterales*, *Paeruginosa*, *Clostridium* spp.

- *Сепсис внебольничный и нозокомиальный при риске инфицирования полирезистентными возбудителями.* Назначение цефепима/сульбактама в эмпирической терапии тяжёлых инфекций обосновано широким антимикробным спектром и его возможностями преодолевать различные механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий. В табл. 6 приведена сравнительная характеристика ингибиторозащищённых бета-лактамов и карбапенемов по преодолению устойчивости *Enterobacterales*, связанной с продукцией бета-лактамаз. Самой высокой стабильностью к бета-лактамазам, в том числе карбапенемазам, закономерно обладает цефтазидим/авибактам, но следующим по потенциальной эффективности антибиотиком является цефепим/сульбактам. В этом аспекте цефепим/сульбактам превосходит другие ингибиторозащищённые цефалоспорины и пиперациллин/тазобактам и не уступает карбапенемам. Клинические данные подтверждают высокую эффективность цефепима/сульбактама при тяжёлых инфекциях, осложнённых сепсисом или септическим шоком — выздоровление или улучшение отмечено у 71% больных, эрадикация возбудителя — у 87,5% [27].

Важное значение препарата цефепим/сульбактам в клинической практике заключается в том, что он предназначен заменить карбапенемы в стартовой эмпирической терапии нозокомиальных инфекций и тяжёлых внебольничных инфек-

ций, в том числе у пациентов в ОРИТ. Эта тактика способствует уменьшению использования карбапенемов в стационаре и снижению «карбапенемового прессинга», что является важным звеном в снижении риска селекции микроорганизмов — продуцентов карбапенемаз. В различных работах была показана прямая зависимость между объёмом потребления карбапенемов и частотой выделения карбапенеморезистентных *Enterobacteriales*, *Paeruginosa* и *A.baumannii* в стационаре [32–34]. Кроме того, ограничительная политика назначения карбапенемов в отдельных стационарах приводила к снижению частоты карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий [35–36].

В настоящее время ингибиторозащищённые бета-лактамы широкого спектра рассматриваются в качестве оптимальных кандидатов для замены карбапенемов с целью снижения карбапенемового прессинга и снижения риска инфекций, вызванных карбапенеморезистентными бактериями [37–41]. Использование вместо карбапенемов для лечения инфекций, вызванных ESBL-продуцентами, ингибиторозащищённых бета-лактамов широкого спектра приводит к экологически благоприятному эффекту — снижению частоты выделения продуцентов карбапенемаз, при этом без потери клинической эффективности лечения таких инфекций. Ингибиторозащищённые бета-лактамы широкого спектра, в т. ч. цефепим/сульбактам могут быть использованы в таких ситуациях вместо карбапенемов, учитывая их активность против БЛРС-продуцирующих бактерий и эффективность, не уступающую карбапенемам при этих инфекциях, что документировано как в клинических исследованиях [42–44], так и в систематических обзорах и метаанализах [45–47]. Возможность эффективного лечения цефепимом/сульбактамом инфекций, вызванных ESBL-продуцирующими энтеробактериями, документирована в нескольких работах [18, 21, 22].

Наряду с ESBL-продуцентами, в двух работах показана возможность эффективного применения цефепима/сульбактама при инфекциях, вызванных *K.pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазу класса D OXA-48 [22, 23], которая является самой распространённой карбапенемазой в стационарах России. Однако это перспективное применение цефепима/сульбактама требует подтверждения в клинических исследованиях.

Важная область целенаправленного назначения цефепима/сульбактама — нозокомиальные инфекции, вызванные вторым по частоте возбудителем в ОРИТ *A.baumannii*, что является очень актуально, учитывая, что против этого возбудителя есть только ещё два потенциально эффективных антибиотика — полимиксин и тигециклин. Хорошую активность *in vitro* цефепима/сульбактама

против ацинетобактера, устойчивого к карбапенемам, показали несколько исследователей [18–20, 22]. Следует отметить, что также фармакодинамическое моделирование прогнозирует высокую эффективность антибиотика (>50%) против *A.baumannii*, устойчивого к карбапенемам в результате продукции карбапенемазы класса D OXA-23 [22]. В отечественном методическом документе по лечению инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, приводятся рекомендации по комбинированной терапии цефепимом/сульбактамом и полимиксином в случае карбапенеморезистентного *A.baumannii* [48].

Заключение

Новый инновационный комбинированный бета-лактамы антибиотик цефепим/сульбактам разработан и изучен в нашей стране и с 2019 г. применяется в клинической практике. С цефепимом/сульбактамом клиницисты связывают определённые надежды в клиническом решении проблемы лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Новый антибиотик проявляет активность против наиболее актуальных возбудителей инфекций в стационаре, в том числе полирезистентных, таких как энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и устойчивые к цефалоспорином, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, в том числе устойчивые к карбапенемам. Добавление сульбактама к цефепиму существенно повышает активность последнего против грамотрицательных бактерий и снижает частоту устойчивых штаммов, а также добавляет принципиально новое и важное качество — активность против *A.baumannii*, что даёт возможность эффективного применения нового антибиотика в ОРИТ.

Эффективность цефепима/сульбактама *in vitro* документирована в нескольких зарубежных исследованиях и подтверждена в клинике в трех рандомизированных отечественных исследованиях. Позиция цефепима/сульбактама при лечении инфекций в стационаре определена рекомендациями СКАТ — у пациентов II и IIIa типов стратификации по риску антибиотикорезистентности в качестве средства 1-й линии эмпирической терапии, а также у пациентов IIIb типа в комбинации с другими антибиотиками. При инфекциях в ОРИТ, вызванных *A.baumannii*, цефепим/сульбактам является одной из трёх опций терапии и рекомендован в первой линии целенаправленной терапии в комбинации с полимиксином или тигециклином, тем более, что *in vitro* выявлен чёткий синергизм между сульбактамом и полимиксином в отношении ацинетобактера [19, 49].

Кроме того, крайне важное стратегическое свойство цефепима/сульбактама в современной медицине заключается в том, что антибиотик в меньшей степени по сравнению с незащищёнными цефалоспоридами и карбапенемами вызывает селекцию устойчивых микробов, что способствует улучшению микробной экологии в стационаре, и его применение может уменьшить частоту назначений карбапенемов и снизить риски селекции карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий.

Литература/References

1. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. (Assesed at http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf?ua=1).
2. http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal_home_5_1451036133.pdf.
3. Roberts R.R., Hota B., Ahmad I. et al. Hospital and social costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. Clin Infect Dis. 2009; 49: 1175–1184.
4. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотер. 2016; 61 (5–6): 32–42. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelenov S.V. i chleny issledovatel'skoy gruppy ERGINI. Multicentre study of the prevalence and clinical value of hospital-acquired infections in emergency hospitals of Russia: ERGINI study. Antibiotiki i Khimioter. 2016; 61 (5–6): 32–42. (in Russian)]
5. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. ВОЗ, 2016 г. (доступно на сайте www.who.int). [Global nyj plan dejstvij po bor'be s ustojchivost'ju k protivomikrobnym preparatam. VOZ, 2016 g. (dostupno na sajte www.who.int).]
6. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO, February 27, 2017. (<https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>)
7. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 года, № 2045-п. [Strategiya preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnnoj rezistentnosti v Rossijskoj Federatsii na period do 2030 goda. Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federatsii ot 25 sentyabrya 2017 goda, № 2045-p. (in Russian).]
8. Средство для лечения инфекционных болезней, вызванных множественноустойчивыми бактериями. Патент на изобретение, №2377985, Россия, год публикации 2010, № заявки 2006145753/15. [Sredstvo dlya lecheniya infekcionnykh boleznej, vyzvannykh mnozhestvenno-ustojchivymi bakteriyami. Patent na izobretenie, №2377985, Rossiya, god publikatsii 2010, № zayavki 2006145753/15. (in Russian)]
9. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Цефалоспориновые антибиотики 4-го поколения. Цефепим. М.: Дипак, 2005; 112. [Yakovlev S.V., Yakovlev V.P. Tsefalosporinovy antibiotiki 4-go pokoleniya. Tsefepim. Moscow: Dipak, 2005; 112. (in Russian)]
10. Bush K. Beta-lactamase inhibitors from laboratory to clinic. Clin Microbiol Rev. 1988 Jan; 1 (1): 109–123. doi: 10.1128/cmr.1.1.109.
11. Акар Ж.Ф. Распространение бета-лактамаз среди патогенных микроорганизмов. Антибактериальное действие комбинированного препарата ампициллин/сульбактама (уназина). Антибиотики и химиотер. 1991; 36 (1): 5–8. [Akar Zh.F. Rasprostranenie beta-laktamaz sredi patogennykh mikroorganizmov. Antibakterial'noe dejstvie kombinirovannogo preparata ampicillin/sul'baktama (unazina). Antibiotiki i khimioter. 1991; 36 (1): 5–8. (in Russian)]
12. Buynak J.D. Understanding the longevity of the beta-lactam antibiotics and of antibiotic/beta-lactamase inhibitor combinations. Biochem Pharmacol. 2006; 71: 930–940.
13. Tompson K.S., Moland E.S. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 3548–3554.

Препарат цефепим/сульбактам к настоящему времени включён экспертами в ряд методических и клинических рекомендаций по антимикробной терапии [30, 31, 48].

Стратегически важное значение цефепима/сульбактама в современной антимикробной терапии подчёркнуто ведущими специалистами в области реаниматологии, антимикробной терапии и микробиологии в Резолюции Совета Экспертов 2019 г. [50].

14. Burgess D.S., Hall R.G. In vitro killing of parenteral beta-lactams against standart and high inocula of ESBL and non-ESBL producing *Klebsiella pneumoniae*. Diafn Microbiol Infect Dis. 2004; 49: 41–46.
15. Barradell L.B., Bryson H.M. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. 1994 Mar; 47 (3): 471–505. doi: 10.2165/00003495-199447030-00007.
16. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Цефоперазон. Цефоперазон/сульбактам. Антибиотики группы цефалоспоринов. М.: Дипак. 2008; 184. [Yakovlev V.P., Yakovlev S.V. Tsefoperazon. Tsefoperazon/sul'bakam. Antibiotiki gruppy tsefalosporinov. Moscow: Dipak. 2008; 184. (in Russian)]
17. https://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/
18. 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. Intern J Antimicrob Agents. 2004; 23: 590–595.
19. 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 Chemother. 2012 Oct; 24 (5): 247–252. doi: 10.1179/1973947812Y.0000000029.
20. 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 Nov; 28 (5): 454–456. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.008.
21. Roussel-Delvallez M., Wallet F., Dao A., Marti V., Sirot D., Beaucaire G., Courcol R. 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 (10): 570–576. doi: 10.1111/j.1469-0691.1998.tb00039.x.
22. Wareham D.W., Momin M.H.E.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. doi: 10.1093/jac/dkz420.
23. 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. doi: 10.1007/s00284-020-02094-0.
24. Kucers' The use of antibiotics. Ed. By M.L.Grayson, Sixth edition. Hodder Arnold, an Hachette UK Company, 2010.
25. Журавлева М.В., Василюк В.Б., Горелов Д.С., Фарапонова М.В., Шуньков В.Б., Курнаков А.М. и др. Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности цефепима/сульбактама и цефепима для лечения острого пиелонефрита. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27 (5): 41–45. [Zhuravleva M.V., Vasiljuk V.B., Gorelov D.S., Faraponova M.V., Shun'kov V.B., Kurnakov A.M. i dr. Otkrytoe randomizirovannoe sravnitel'noe issledovanie po izucheniyu effektivnosti i bezopasnosti tsefepima/sul'baktama i tsefepima dlya lecheniya ostrogo pielonefrita. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2018; 27 (5): 41–45. (in Russian)]
26. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О., Журавель С.В., Попугаев Е.В., Кулагина Л.Ю. и соавт. 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). Антибиотики и химиотер. 2020, 65 (11–12): 49–58. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O., Zhuravel' S.V., Popugaev E.V., Kulagina L.Jyu. i soavt. 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). *Antibiotiki i Khimioter.* 2020; 65 (11–12): 49–58. (in Russian)]
27. 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 тяжёлых инфекций в стационаре препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам] по сравнению с препаратами карбапенемов. *Анестезиология и реаниматология.* 2020; 3: 59–69. [Suvorova M. P., Bykov A. O., Yakovlev S. V., Protsenko D. N., Sychev I. N., Mirzakhmidova S. S., Burmistrova E. N. Effektivnost', bezopasnost' i risk selektsii rezistentnoj mikroflory pri lechenii tyazhelykh infektsij v stacionare preparatom s deystvuyushchimi veshchestvami tsefepim + [sul'baktam] po sravneniyu s preparatami karbapenemov. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2020; 3: 59–69. (in Russian)]
 28. Al-Shaer M.H., Neely M.N., Liu J., Cherabuddi K., Venugopalan V., Rhodes N.J., Klinker K., Scheetz M.H., Peloquin C.A. Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Cefepime in Critically Ill Patients and Guidance for Initial Dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Aug 20; 64 (9): e00745–20. doi: 10.1128/AAC.00745-20.
 29. Al-Shaer M.H., Philpott C.D., Droege C.A., Courter J.D., Healy D.P., Droege M.E., Ernst N.E., Mueller E.W., Peloquin C.A. Cefepime population pharmacokinetics and target attainment in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Mar 15; AAC.00144–21. doi: 10.1128/AAC.00144-21.
 30. 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. (доступно www.antimicrob.net). [Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoy 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. (dostupno www.antimicrob.net). (in Russian)]
 31. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Министерство здравоохранения РФ. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Vremennye_MP_COVID-19_\(v.10\).pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Vremennye_MP_COVID-19_(v.10).pdf). [Vremennye metodicheskie rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Versiya 10 (08.02.2021). Ministerstvo zdравookhraneniya RF. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Vremennye_MR_COVID-19_\(v.10\).pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Vremennye_MR_COVID-19_(v.10).pdf). (in Russian)]
 32. 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. doi: 10.1016/j.jiac.2018.08.004.
 33. Hayajneh W.A., Al-Azzam S., Yusef D., Lattyak W.J., Lattyak E.A., Gould I., López-Lozano J.M., Conway B.R., Conlon-Bingham G., Aldeyab M.A. Identification of thresholds in relationships between specific antibiotic use and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) incidence rates in hospitalized patients in Jordan. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Jan 19; 76 (2): 524–530. doi: 10.1093/jac/dkaa463.
 34. 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. doi: 10.1016/j.ijid.2018.05.017.
 35. Pakyz A.L., Oinonen P., 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. doi: 10.1128/AAC.01535-08.
 36. Yusef D., Hayajneh W.A., Bani Issa A., Haddad R., Al-Azzam S., Lattyak E.A., Lattyak W.J., Gould I., Conway B.R., Bond S., Conlon-Bingham G., Aldeyab M.A. Impact of an antimicrobial stewardship programme on reducing broad-spectrum antibiotic use and its effect on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in hospitals in Jordan. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Jan 19; 76 (2): 516–523. doi: 10.1093/jac/dkaa464. PMID: 33219679.
 37. Rodríguez-Baño J. The times they are a-changin': carbapenems for extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 5095–5096. doi:10.1128/AAC.01333-15.
 38. 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; 15 (4): 475–485.
 39. 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. doi: 10.1097/QCO.0000000000000598.
 40. Wilson A.P.R. Sparing carbapenem usage. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Sep 1; 72 (9): 2410–2417. doi: 10.1093/jac/dkx181.
 41. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антимикробной терапии. *Антибиотики и химиотер.* 2020; 65 (5–6): 41–69. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Infektsii, vyzvannye karbapenemorezistentnymi enterobakteriyami: epidemiologiya, klinicheskoe znachenie i vozmozhnosti optimizatsii antimikrobnoy terapii. *Antibiotiki i Khimioter.* 2020; 65 (5–6): 41–69. (in Russian)]
 42. Gutiérrez-Gutiérrez B., Pérez-Galera S., Salamanca E., de Cueto M., Calbo E., Almirante B. et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jun 20; 60 (7): 4159–4169. doi: 10.1128/AAC.00365-16.
 43. Harris P., Yin M., Jureen R. et al. Comparable outcomes for β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations and carbapenems in definitive treatment of bloodstream infections caused by cefotaxime-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Res Infect Control.* 2015; 4: 14–24.
 44. Ko J.-H., Lee R.N., Joo E.-J. et al. Appropriate non-carbapenems are not inferior to carbapenems as initial empirical therapy for bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: a propensity score weighted multicenter cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017, online version, <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3133-2>.
 45. Muhammed M., Flokas M.E., Detsis M., Alevizakos M., Mylonakis E. Comparison between carbapenems and β -lactam/ β -lactamase inhibitors in the treatment for bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: A Systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4 (2): ofx099. doi: 10.1093/ofid/ofx099.
 46. Sfeir M., Askin G., Christos P. Beta-lactam/ β -lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: Systematic review and meta-analysis. *Intern J Antimicrob Agents* 2018; 52 (5): 554–570.
 47. Son S.K., Lee N.R., Ko J.-H. et al. Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (10): 2631–2642.
 48. 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., Полушин 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; 17: 1: 52–83. [Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dehnic A.V., Zamiatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamysheva D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabuhov V.V., Polushin Ju.S., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Shlyk I.V., Jedel'shtejn 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)]
 49. Bian X., Liu X., Feng M., Bergen B., Li J., Chen Y. et al. Enhanced bacterial killing with colistin/sulbactam combination against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2021 Feb; 57 (2): 106–271. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106271.
 50. Алехин А.В., Арутюнов Г.П., Багненко С.Ф., Баялиева А.Ж., Журавлева М.В., Каприн А.Д., Котенко О.Н., Крылов В.В., Мирошниченко Ю.В., Молчанов И.В., Натаров С.В., Петрайкина Е.Е., Полушин Ю.С., Проценко Д.Н., Скопец А.А., Сидоренко С.В., Щеголев А.В., Хубутия М.Ш., Юдин С.М., Яковлев С.В. Резолюция совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащитных бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций 11 февраля 2019 г., Москва. Антибиотики и химиотер. 2019; 64 (1–2): 34–36. [Alekhin A.V., Arutyunov G.P., Bagненко S.F., Bayaliev A.Zh., Zhuravleva M.V., Kaprin A.D., Kotenko O.N., Krylov V.V., Miroshnichenko Yu.V., Molchanov I.V., Natarov S.V., Petraykina E.E., Polushin Ju.S., Protsenko D.N., Skopets A.A., Sidorenko S.V., Shchegolev A.V., Khubutiya M.Sh., Iyudin S.M., Yakovlev S.V. Council of experts resolution on the use of inhibitor-protected beta-lactams in the treatment of community-acquired and nosocomial infections 11 February, 2019, Moscow. *Antibiotiki i Khimioter.* 2019; 64 (1–2): 34–36. (in Russian)]

Информация об авторах

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. 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), врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID 0000-0002-1389-6454

Быков Андрей Олегович — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, врач анестезиолог-реаниматолог ГКБ №40 ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-5244-7769

About the authors

Sergey V. Yakovlev — D. Sc. in medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Margarita P. Suvorova — Ph. D. in medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Andrey O. Bykov — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia