

Цефотаксим/сульбактам: важное пополнение в арсенале ингибиторозащищённых бета-лактамов

*С. В. ЯКОВЛЕВ, М. П. СУВОРОВА

Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва

Cefotaxime/Sulbactam: an Important Addition to the Arsenal of Inhibitor-Protected Beta-Lactam Antibiotics

S. V. YAKOVLEV, M. P. SUVOROVA

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

В России зарегистрирован новый ингибиторозащищённый бета-лактамовый антибиотик, представляющий собой фиксированную комбинацию антистрептококкового цефалоспоринового III поколения цефотаксима и ингибитора бета-лактамаз сульбактама в соотношении 2:1. Цефотаксим/сульбактам по антимикробному спектру сочетает высокую активность защищённых аминопенициллинов против грамположительных бактерий и высокую активность защищённых цефалоспоринов против энтеробактерий. Кроме того, за счёт сульбактама в спектр антимикробной активности цефотаксима/сульбактама входит также один из ведущих возбудителей инфекций в ОРИТ *Acinetobacter baumannii*. Добавление сульбактама к цефотаксиму приводит к двукратному снижению показателя МПК₅₀ *E.coli* и *K.pneumoniae*, и ещё более выраженному для *P.mirabilis*. Частота устойчивых штаммов *K.pneumoniae*, *E.cloaceae*, *S.marcescens* и *A.baumannii* существенно (в 3–10 раз) снижается при комбинировании цефотаксима с сульбактамом в соотношении 2:1 по сравнению с цефотаксимом без ингибитора. Большое клиническое значение для лечения нозокомиальных инфекций имеет высокая активность цефотаксима/сульбактама в отношении штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих БЛРС и *A.baumannii*, устойчивого к имипенему. В 4 клинических исследованиях, проведённых в России и других странах, показана высокая эффективность цефотаксима/сульбактама у взрослых и детей при лечении пневмонии, перитонита, инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей. В соответствии с клиническими рекомендациями СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) применение цефотаксима/сульбактама рекомендовано у пациентов II типа (внебольничные инфекции с риском БЛРС) и IIIа типа (нозокомиальные инфекции без риска *P.aeruginosa* и карбапенемаз). При среднетяжёлых инфекциях цефотаксим/сульбактам назначается в дозе 1,5 г (1+0,5 г) каждые 8–12 ч, при тяжёлых инфекциях доза может быть увеличена до 3 г (2+1 г) каждые 6 ч. Цефотаксим/сульбактам можно вводить внутривенно в виде болюса, либо в виде 60-минутной инфузии. Инфузионное введение является предпочтительным, так как позволяет повысить вероятность достижения эффекта, учитывая время-зависимый характер антимикробного действия бета-лактамовых антибиотиков.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, резистентность, ингибиторозащищённые бета-лактамы, цефотаксим, сульбактам.

A new inhibitor-protected beta-lactam antibiotic has been registered in Russia, a fixed combination of antistreptococcal cephalosporin III, cefotaxime and inhibitor of beta-lactamase sulbactam in a 2:1 ratio. The antimicrobial spectrum of cefotaxime/sulbactam combines the high activity of protected aminopenicillins against gram-positive bacteria and the high activity of protected cephalosporins against enterobacteria. Furthermore due to the addition of sulbactam, cefotaxime/sulbactam's antimicrobial activity spectrum also includes one of the leading infectious agents in the ICU — *Acinetobacter baumannii*. Adding sulbactam to cefotaxime leads to a two-fold decrease in the IPC₅₀ of *E.coli* and *K.pneumoniae*, and even more pronounced decrease in *P.mirabilis*. The frequency of resistant strains of *K.pneumoniae*, *E.cloaceae*, *S.marcescens*, and *A.baumannii* significantly (3–10 times) decreases when combining cefotaxime with sulbactam in a 2:1 ratio compared to cefotaxime without an inhibitor. The high activity of cefotaxime/sulbactam against *K.pneumoniae* strains producing BLRS and resistant to imipenem *A.baumannii* is of high clinical significance for the treatment of nosocomial infections. High efficacy of cefotaxime/sulbactam in adults and children in the treatment of pneumonia, peritonitis, urinary tract infections, as well as skin and soft tissues has been shown in 4 clinical studies conducted in Russia and other countries. In accordance with the clinical guidelines of Antimicrobial Therapy Control Strategy, cefotaxime/sulbactam combination is recommended for patients of type II (community-acquired infections with risk of ESBL) and type IIIa (nosocomial infections without the risk of *P.aeruginosa* and carbapenemases). For moderately severe infections, cefotaxime/sulbactam combination is prescribed in a dose of 1.5 g (1+0.5 g) every 8–12 hours; in severe infections, the dose may be increased to 3 g (2+1 g) every 6 hours. Cefotaxime/sulbactam can be administered intravenously as a bolus, or as a 60-minute infusion. Infusion is preferred because it increases the likelihood of achieving the desired effect, given the time-dependent nature of the antimicrobial action of beta-lactam antibiotics.

Keywords: antibacterial therapy, resistance, inhibitor-protected beta-lactams, cefotaxime, sulbactam.

© С. В. Яковлев, М. П. Суворова, 2019

*Адрес для корреспонденции: 115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина

Актуальность проблемы антибиотикорезистентности в стационаре

Открытие в 20-х годах XX века пенициллина ознаменовало начало качественно нового этапа в борьбе с патогенными бактериями, а появление в 1940-х годах в клинической практике первых антибиотиков позволило проводить эффективную антимикробную терапию. Инфекционные заболевания стали курабельными. Вскоре были созданы новые классы антибиотиков с потенциально более широкими возможностями лечения инфекций за счёт расширения спектра антимикробной активности препаратов, улучшения их фармакокинетических характеристик. В настоящее время в РФ зарегистрировано 105 антибактериальных препаратов, причём большая часть из них (42) представлена бета-лактамами антибиотиками. Успешность бета-лактамов антибиотиков определяется их общими биологическими свойствами — бактерицидный характер действия, сходными фармакокинетическими параметрами, равновесными концентрациями, достигаемыми в крови и внеклеточной жидкости, а также большим количеством синтезированных препаратов этого класса с различными антимикробными характеристиками и относительно невысокой стоимостью. Всё это позволило бета-лактамам занять ведущие позиции средств 1-й линии терапии большинства инфекций различной локализации.

Однако, вскоре после появления первых антибиотиков, было замечено, что некоторые микроорганизмы могут приобретать устойчивость к антимикробным средствам; этот феномен сначала отметили микробиологи, а потом стали замечать клиницисты, не наблюдая клинического эффекта лечения в отношении ранее чувствительных микроорганизмов. В настоящее время проблема антибиотикорезистентности драматично возросла качественно и количественно, создавая реальную угрозу эффективной антимикробной терапии и приближая нас к «постантибиотической эре» [1].

Возможности микроорганизмов в формировании устойчивости к антибиотикам достаточно разнообразны, но их можно объединить в принципиально общие группы:

- Модификация мишени антибиотика, например, изменение структуры пенициллинсвязывающих белков (устойчивость стафилококков к метициллину/оксациллину, устойчивость пневмококков к пенициллинам).

- Снижение проницаемости внешних структур микробной клетки для антибиотика в результате модификации или утраты пориновых каналов (устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* к имипенему, устойчивость *Klebsiella* spp. к карбапенемам и цефалоспорином).

- Активация эффлюксных помп (насосов), в результате увеличивается выведение антибиоти-

ка из периплазматического пространства бактерий во внешнюю среду, наиболее характерна для *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. (устойчивость синегнойной палочки к меропенему и цефепиму).

- Ферментативная инактивация антибиотика.

Ферментативная инактивация или гидролиз является основным и клинически наиболее важным механизмом устойчивости бактерий к бета-лактамам антибиотикам. В настоящее время описано более 1000 различных энзимов, отличающихся по химической структуре активного центра, локализации генов, субстратному профилю и чувствительности к ингибиторам бета-лактамаз (табл. 1) [2—3]. По способности продуцировать бета-лактамазы и клиническому значению этого феномена микроорганизмы можно разделить на несколько групп (табл. 2).

Наиболее важное клиническое значение представляют ферменты класса А — бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), способные гидролизовать пенициллины и все цефалоспорины. В стационарах России распространённость БЛРС традиционно является одной из самых высоких в мире, в ОРИТ среди представителей семейства *Enterobacterales* этот показатель приближается к 90% или превышает его [4]. В исследовании ЭР-ГИНИ показано, что в стационарах России частота *Klebsiella pneumoniae*, устойчивой к цефалоспорином III—IV поколения составляет более 90%, а аналогичный показатель для *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli* превысил 50% [5—6]. Эффективное лечение таких инфекций затруднено, так как БЛРС-продуцирующие энтеробактерии обычно характеризуются ассоциированной устойчивостью к фторхинолонам и аминогликозидам.

К крайне негативной глобальной тенденции следует отнести выход продуцентов БЛРС за пределы стационара, такие бактерии всё чаще обнаруживаются у пациентов с внебольничными инфекциями, а также в окружающей среде [7]. Это создаёт дополнительные сложности антибактериальной терапии внебольничных инфекций, так как в случае инфекции, вызванной БЛРС-продуцентом, закономерна неэффективность цефалоспориновых антибиотиков, а также фторхинолонов, которые традиционно назначаются у таких пациентов.

В последние годы эпидемиологическая ситуация ухудшилась в связи с широким распространением во всех регионах мира, в том числе и в России, карбапенемаз — ферментов, относящихся к классам А, В и D и способных гидролизовать карбапенемы. Карбапенемазы характеризуются значительным разнообразием, в том числе по субстратному профилю, в том числе есть ферменты, эффективно гидролизующие карбапенемы, но в меньшей степени другие бета-лактамы, такие как цефалоспорины и монобактамы [7].

В связи с широким распространением в наших стационарах возбудителей инфекций, продуциру-

Таблица 1. Клинико-микробиологическая и молекулярная классификация бета-лактамаз [2–3, в модификации]

Молекулярный класс (Ambler) и локализация	Активный центр	Субстратный профиль (гидролиз)	Активность ингибиторов СБ и КК	Примеры ферментов	Микроорганизмы
А (плазмидная)	Серин	Пенициллины	Да	PC1	<i>Staphylococci</i>
		Пенициллины и цефалоспорины I	Да	Бета-лактамазы широкого спектра: TEM-1, TEM-2, SHV-1	Enterobacterales
		Пенициллины, цефалоспорины I–IV, азтреонам	Да	Бета-лактамазы расширенного спектра: TEM-3-26, SHV-2-6, CTX-M-15	Enterobacterales
		Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, азтреонам	Варианбельно	Карбапенемазы: KPC, GES, IMI-2	<i>K.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , в меньшей степени другие энтеробактерии
В (плазмидная)	Цинк	Все бета-лактамы, кроме азтреонама	Нет	IMP, NDM, VIM	Enterobacterales, <i>P.aeruginosa</i> , <i>A.baumannii</i>
С (хромосомная)	Серин	Цефалоспорины I–III	Нет	Цефалоспориназы: AmpC, FOX-1, CMY-2	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>S.marcescens</i> , <i>P.aeruginosa</i>
D (плазмидная)	Серин	Оксациллин, цефалоспорины III–IV	Варианбельно	OXA-11, OXA-15	<i>P.aeruginosa</i> , <i>A.baumannii</i>
		Оксациллин, карбапенемы, частично цефалоспорины	Нет	Карбапенемазы: OXA-48	<i>K.pneumoniae</i> , в меньшей степени другие энтеробактерии
		Оксациллин, карбапенемы, частично цефалоспорины	Нет	Карбапенемазы: OXA-23, OXA-24/40	<i>A.baumannii</i>

Примечание. СБ – сульбактам; КК – клавулановая кислота.

Таблица 2. Продукция бактериями бета-лактамаз и клиническое значение этого механизма устойчивости к бета-лактамам антибиотикам

Бактерии, продуцирующие бета-лактамазы			
Постоянная продукция бета-лактамаз класса В — природная устойчивость к бета-лактамам	Продукция бета-лактамаз — основной механизм устойчивости к бета-лактамам	Продукция бета-лактамаз — возможный, но не основной механизм устойчивости к бета-лактамам	Продукция бета-лактамаз у бактерий не описана
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>E.coli</i> и другие энтеробактерии; <i>Staphylococcus aureus</i> и коагулазонегативные стафилококки; <i>Haemophilus influenzae</i> ; <i>Moraxella catarrhalis</i> ; <i>Acinetobacter baumannii</i> ; <i>Bacteroides</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Neisseria</i> spp.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Streptococcus</i> spp.

ющих различные бета-лактамазы, клиницисты особые надежды связывают с появлением в клинической практике новых антибиотиков, позволяющих преодолевать наиболее актуальные механизмы устойчивости, прежде всего, комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз. К таким препаратам относится новый бета-лактаманый антибиотик, ингибиторозащищённый цефалоспорин — цефотаксим/сульбактам.

Ингибиторозащищённые бета-лактаманые антибиотики

Комбинированные антибиотики, в состав которых входят пенициллин или цефалоспорин и ингибитор бета-лактамаз называются ингибиторозащищённые бета-лактамы. В настоящее время в клинической практике применяются 4 ингибитора бета-лактамаз: три ингибитора бета-лак-

тамной структуры (сульбактам, тазобактам и клавулановая кислота) и один не бета-лактаманый структуры — авибактам.

Ранним ингибиторам присущи общие особенности взаимодействия с бета-лактамазами, отличающие их от других бета-лактаманых антибиотиков. На первом этапе взаимодействия (общем для всех соединений) происходит разрушение бета-лактаманого кольца и образование комплекса фермент–антибиотик. Однако в дальнейшем пути протекания реакций различаются: для обычных антибиотиков образовавшийся комплекс практически сразу же распадается с высвобождением разрушенной молекулы антибиотика и активной молекулы фермента; в случае ингибиторов комплекс оказывается стабильным и молекула фермента «исключается» из процесса дальнейшего гидролиза антибиотиков. Благодаря описанным особенно-

стям взаимодействия с бета-лактамазами клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам получили название «суицидные» ингибиторы [8].

Можно выделить ряд общих характеристик ингибиторозащищённых бета-лактамов [8—10]:

- Ингибиторы бета-лактамаз, имея бета-лактаманную структуру, защищают антибиотик от гидролиза бета-лактамазами, но не обладают собственной клинически значимой антимикробной активностью; исключением является сульбактам, проявляющий высокую самостоятельную активность против *Acinetobacter baumannii*.

- Спектр природной активности комбинации определяется природным спектром основного антибиотика; ингибитор только способствует восстановлению чувствительности антибиотика к некоторым бактериям, продуцирующим бета-лактамазы.

- Все комбинации антибиотиков с ранними ингибиторами бета-лактамаз характеризуются высокой активностью против анаэробных микроорганизмов.

В настоящее время в клинической практике применяются несколько комбинаций пенициллинов и цефалоспоринов с ингибиторами бета-лактамаз:

1. Ингибиторозащищённые аминопенициллины: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам;

2. Ингибиторозащищённые пенициллины широкого спектра: тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам;

3. Ингибиторозащищённые цефалоспорины: цефотаксим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам и цефепим/сульбактам.

Между этими группами ингибиторозащищённых бета-лактамов есть существенные различия в их антимикробном спектре, что и определяется область их клинического применения.

Комбинированные препараты на основе аминопенициллинов пригодны только для лечения относительно лёгких внебольничных инфекций, поскольку эти антибиотики обладают относительно узким спектром действия, не включающим многие госпитальные патогены, а уровень их активности не высок.

Комбинированные препараты на основе карбоксипенициллинов (тикарциллин/клавуланат) и уреидопенициллинов (пиперациллин/тазобактам), несмотря на широкий спектр действия этих антибиотиков, также оказались недостаточно эффективными из-за высокой чувствительности к гидролизу бета-лактамазами и при высоком уровне продукции этих ферментов ингибиторы не могут полностью защитить антибиотики от разрушения. Кроме этого, клавулановая кислота, входящая в состав препарата тикарциллин/клавуланат, обладает способностью индуцировать синтез хромосомных бета-лактамаз класса С бактериями группы *Enterobacter* — *Serratia* —

Citrobacter — *Morganella*, что снижает активность препарата в отношении указанных бактерий [11—12].

К недостаткам цефоперазона/сульбактама следует отнести более низкую по сравнению с другими цефалоспоридами III поколения активность против энтеробактерий и отсутствие природной активности против грамположительных бактерий, прежде всего, стрептококков и стафилококков. Цефепим/сульбактам характеризуется наиболее широким спектром активности против грамотрицательных микроорганизмов, включающем также неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ), прежде всего, *P.aeruginosa*.

Цефотаксим/сульбактам по антимикробному спектру сочетает высокую активность защищённых аминопенициллинов против грамположительных бактерий и высокую активность защищённых пенициллинов широкого спектра и цефалоспоринов против энтеробактерий. Кроме того, за счёт сульбактама в спектр антимикробной активности цефотаксим/сульбактама входит также один из ведущих возбудителей инфекций в ОРИТ *Acinetobacter baumannii*.

Характеристика и антимикробная активность цефотаксима/сульбактама

Цефотаксим/сульбактам — комбинированный антибиотик, состоящий из антистрептококкового цефалоспорина III поколения цефотаксима и суицидного ингибитора бета-лактамаз сульбактама, представляющего собой сульфон пенициллината. На большинство чувствительных микробов антибиотик действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки, необратимо ингибируя синтез пептидогликана на пенициллинсвязывающих белках.

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

1. В данной комбинации наблюдается идеальное совпадение параметров фармакокинетики цефотаксима и сульбактама (период полувыведения 1—1,5 ч, объём распределения 15—20 л), что является необходимым условием достижения синергизма действия против бактерий.

2. Сульбактам, в отличие от клавулановой кислоты, не является индуктором бета-лактамаз и не провоцирует устойчивость к цефалоспоридам в результате гиперпродукции ферментов класса С [10—12].

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 ак-

Таблица 3. Критерии чувствительности микроорганизмов к цефотаксиму/сульбактаму (критерии EUCAST 2019 г. по цефотаксиму)

Показатели	Категории чувствительности (пограничные значения)		
	Чувствительные		Устойчивые
	Обычная доза (Normal exposure)	Увеличенная доза (Increased exposure)	
МПК, мкг/мл	≤1	2	> 2
Зона задержки роста, мм	≥20	17–19	< 17

Таблица 4. Сравнительная антимикробная активность цефотаксима и цефотаксима в комбинации с сульбактамом в отношении грамотрицательных бактерий семейства Enterobacterales [13]

Микроорганизм	Антибиотик	Диапазон МПК, мкг/мл	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл	% R
<i>Escherichia coli</i>	Цефотаксим	0,03–256	16	256	47,1
	Цефотаксим + сульбактам	0,03–64	8	256	23,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Цефотаксим	0,003–256	64	128	57,6
	Цефотаксим + сульбактам	0,03–128	8	64	6,0
<i>Proteus mirabilis</i>	Цефотаксим	0,03–256	64	256	62,2
	Цефотаксим + сульбактам	0,5–4	1	2	0
<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i>	Цефотаксим	0,03–256	16	128	45,5
	Цефотаксим + сульбактам	0,03–256	16	256	36,4

тивности препарата при хранении и во время введения в инфузионном растворе.

Спектр комбинированного антибиотика в основном определяется спектром природной активности цефотаксима. К цефотаксиму/сульбактаму проявляют высокую чувствительность многие грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы (критерии чувствительности — табл. 3):

— грамотрицательные: Enterobacterales (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp.), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Aeromonas hydrophila*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*;

— грамположительные: *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* групп В и С, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*

Анаэробные бактерии: *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp.

Кроме того, благодаря собственной активности сульбактама в спектр природной активности цефотаксима/сульбактама добавляется *A.baumannii* и актуальный возбудитель абдоминальных инфекций *Bacteroides fragilis*.

К цефотаксиму/сульбактаму природно устойчивы НФГОБ (*P.aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*), а также некоторые грамположительные бактерии — энтерококки, MRSA, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*.

Сравнительная активность цефотаксима и цефотаксима/сульбактама в отношении энтеробактерий представлена в табл. 4.

Добавление сульбактама к цефотаксиму приводит к двукратному снижению показателя МПК₅₀ *E.coli* и *K.pneumoniae*, и ещё более выраженному для *P.mirabilis*. Частота устойчивых

штаммов *E.coli* и *K.pneumoniae* к цефотаксиму/сульбактаму в 2 и 10 раз меньше по сравнению с цефотаксимом, для *P.mirabilis* эти различия ещё более показательные — 62 и 0% [13].

На диаграмме (рис. 1) показана частота резистентных штаммов грамотрицательных бактерий к цефотаксиму и цефотаксиму/сульбактаму [14]. Частота устойчивых штаммов *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *S.marcescens* и *A.baumannii* существенно (в 3–10 раз) снижается при комбинировании цефотаксима с сульбактамом в соотношении 2:1 по сравнению с цефотаксимом без ингибитора. Следует также отметить высокую активность цефотаксима/сульбактама в отношении штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих БЛРС и *A.baumannii*, устойчивого к имипенему, что имеет большое клиническое значение и определяет потенциал антибиотика при нозокомиальных полирезистентных инфекциях.

Фармакокинетика цефотаксима и сульбактама

Как было отмечено ранее, цефотаксим и сульбактам характеризуются сходными основными параметрами фармакокинетики (табл. 5) [15].

Цефотаксим и сульбактам характеризуются линейной фармакокинетикой, не кумулируются в организме при повторных введениях.

Цефотаксим метаболизирует в организме с образованием активного метаболита 3-дезацетилцефотаксима. Антимикробная активность метаболита ниже активности цефотаксима в 4–8 раз, однако исследования показывают отчётливый синергизм этих соединений против большинства микроорганизмов. Цефотаксим достигает терапевтических концентраций в жидкостях и тканях организма в отношении большинства возбудителей инфекций, при этом концентрации во внеклеточной жидкости примерно равновесны с сывороточными. Цефотаксим плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, но при менингите проникновение в ликвор

Таблица 5. Фармакокинетические параметры цефотаксима и сульбактама

Параметры	Цефотаксим 1000 мг	Сульбактам 500 мг
C_{\max} в крови после в/м введения, мкг/мл	20—30	6—24
C_{\max} в крови после в/в введения, мкг/мл	100	60
Связь с белком, %	25—40	38
$T_{1/2}$, ч	1—1,2	1—1,3
Метаболизм	В печени; активный метаболит — 3-деацетилцефотаксим	Нет
Выведение с мочой	50—60% в неизменённом виде, 25—29% — в виде активного метаболита и остальное количество в виде неактивных метаболитов М2 и М3	85% в неизменённом виде
Выведение с желчью	<10%	Около 3%

улучшается и средняя концентрация препарата в ликворе составляет 5 мкг/мл [15].

Период полувыведения цефотаксима увеличивается у пациентов > 80 лет и при ХПН — 2,5 ч; $T_{1/2}$ у детей — 0,75—1,5 ч, у новорождённых, в том числе недоношенных детей — 1,4—6,4 ч.

Сульбактам также проникает в большинство тканей и жидкостей организма, концентрации во внеклеточной жидкости равны сывороточным. Концентрации сульбактама в альвеолах составляют 75% от сывороточных, в ликворе — 34% (без менингита — 11%), миометрии — 64%. При ХПН выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчётным клиренсом креатинина. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью выявлено значительное удлинение периода полувыведения сульбактама (в среднем 6,9 и 9,7 ч в различных исследованиях).

Совместное применение цефотаксима и сульбактама не изменяет фармакокинетические параметры каждого из препаратов.

Клинические исследования

Высокий потенциал цефотаксима/сульбактама в лечении бактериальных инфекций подтверждён в нескольких рандомизированных клинических исследованиях.

Клиническая эффективность цефотаксима/сульбактама была изучена в сравнении с цефотаксимом в предрегистрационном открытом рандомизированном исследовании, проведённом в нескольких медицинских организациях России. Цефотаксим/сульбактам назначали госпитализированным пациентам с внебольничной пневмонией среднетяжёлого течения внутривенно в дозе 1,5 г с интервалом 8 ч. Среди возбудителей пневмонии доминировал *S.pneumoniae*, в меньшей степени — *S.aureus*. Результаты исследования документировали высокую клиническую и бактериологическую эффективность цефотаксима/сульбактама у этих пациентов (соответственно, 98,0 и 100%) при минимальном количестве клинически значимых побочных явлений [16].

Клиническая эффективность цефотаксима в комбинации с сульбактамом (2:1) была изучена в многоцентровом исследовании, проведённом в 12 больницах Германии у пациентов с различными тяжёлыми бактериальными инфекциями — нижних

дыхательных путей, абдоминальными и мягких тканей [17]. Антибиотик назначали в дозе 3 г с интервалом 8 ч. Клиническая эффективность цефотаксима в комбинации с сульбактамом составила 93%, эрадикация достигнута у 90,5% пациентов; только у 7,6 и 1,9% больных отмечено персистирование или суперинфекция. Побочные эффекты наблюдались у 3,3% больных. Авторы констатируют высокий потенциал комбинированного антибиотика в лечении тяжёлых инфекций в стационаре.

В многоцентровом исследовании, проведённом в Индии, была изучена сравнительная эффективность цефотаксима/сульбактама (2:1) и амоксициллин/клавуланата (5:1) у 102 госпитализированных детей в возрасте от 3 мес. до 12 лет с внебольничной пневмонией [18]. Цефотаксим/сульбактам назначали в/в в дозе 75 мг/кг в сутки (расчёт по цефотаксиму), суточную дозу делили на три введения. Клиническая эффективность цефотаксима/сульбактама оказалась высокой — 93,6%, и не отличалась достоверно от препарата сравнения (89,8%). В то же время диарея на фоне лечения отмечена чаще при применении амоксициллина/клавуланата (7,7 и 2,0%).

Клиническая эффективность цефотаксима/сульбактама (2:1) была изучена у пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей с доминирующим возбудителем *E.coli*. Антибиотик вводили внутривенно в дозе 1,5 г с интервалом 12 ч, сравнивали результаты лечения в двух группах в зависимости от длительности терапии — 5 или 10 дней. Клиническая эффективность в среднем составила 89,3%, при этом она была выше в группе 10-дневной терапии (79,0 и 98,6%). Эрадикация возбудителя при применении антибиотика наблюдалась у 86,5% больных, при этом бактериологическая эффективность лечения также была несколько выше в группе 10-дневной терапии (80,0 и 93,3%). Авторы в заключении делают вывод о высокой эффективности цефотаксима/сульбактама при мочевых инфекциях [19].

Применение цефотаксима/сульбактама

Цефотаксим применяется для лечения внебольничных и нозокомиальных инфекций, вызванных чувствительными возбудителями у взрос-

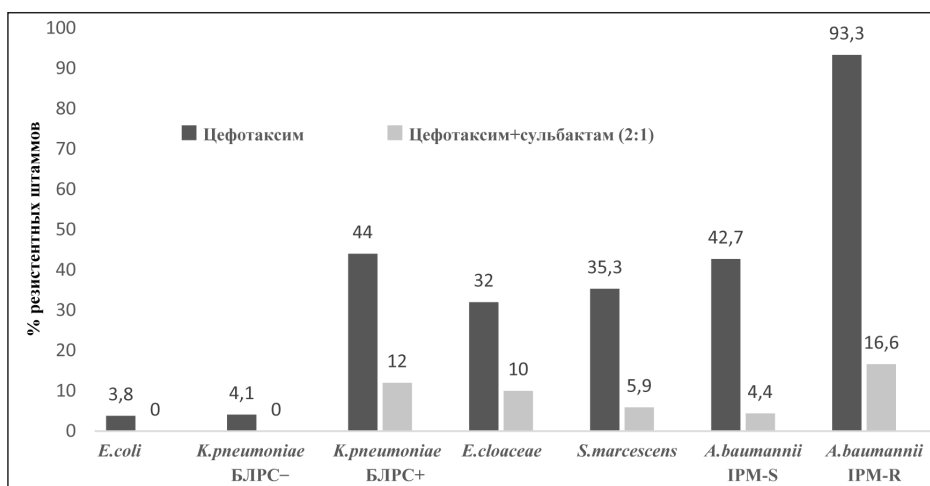


Рис. 1. Резистентность *Enterobacteriales* и *Acinetobacter baumannii* к цефотаксиму и цефотаксим/сульбактаму (2:1).

Примечание. БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; IPM – имипенем; S – чувствительный; R – резистентный.

лых и детей всех возрастов, включая новорождённых. Основные показания для назначения цефотаксима/сульбактама в качестве средства эмпирической терапии: инфекции нижних дыхательных путей (пневмония и бронхит), инфекции верхних дыхательных путей (острый средний отит, риносинусит, в т. ч. нозокомиальный), осложнённые инфекции мочевыводящих путей, абдоминальные инфекции, гинекологические инфекции малого таза, инфекции мягких тканей, сепсис. Цефотаксим/сульбактам не является препаратом выбора для лечения менингита, однако при возникновении вторичного менингита у больного с пневмонией или инфекцией другой локализации применение препарата может быть обосновано, учитывая проникновение через гематоэнцефалический барьер как цефотаксима, так и сульбактама.

В качестве средства целенаправленной терапии цефотаксим/сульбактам рекомендован для лечения острой гонореи, лайм-боррелиоза.

В соответствии с клиническими рекомендациями СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) позиционирование ингибиторозащищённого цефалоспоринового широкого спектра без антисинегнойной активности цефотаксима/сульбактама определено для пациентов II типа (внебольничные инфекции с риском БЛРС) и IIIа типа (нозокомиальные инфекции без риска *P.aeruginosa* и карбапенемаз) — рис. 2 [20].

• Пневмония внебольничная среднетяжёлого (CRB65 1—2 балла) или тяжёлого течения (CRB65 3—4 балла), в т. ч. вызванная *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и *K.pneumoniae*. Особое показание для назначения цефотаксима/сульбактама — коморбидность пациента (сахарный диабет, цирроз печени, застойная сердечная недостаточность, хроническая алкогольная интоксикация), аспирационная пневмония, а также пациенты, получавшие на догоспиталь-

ном этапе антибиотиков макролиды или фторхинолоны. При осложнённой пневмонии (деструкция, абсцесс) цефотаксим/сульбактам целесообразно комбинировать с клиндамицином или линкомицином.

• Пневмония нозокомиальная у пациентов вне ОРИТ — препарат 1-й линии терапии в отделениях терапевтического, неврологического и хирургического профиля. Назначение также обосновано у пациентов с пневмонией, развившейся в домах престарелых или психиатрических клиниках.

• Инфекционное обострение хронического бронхита/ХОБЛ. Назначение цефотаксима/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.

• Осложнённые инфекции мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрит. Цефотаксим/сульбактам может быть назначен пациентам с внебольничным пиелонефритом, имеющим факторы риска полирезистентных возбудителей (БЛРС), 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-ассоциированных.

• Абдоминальные инфекции — вторичный перитонит, в том числе послеоперационный. У госпитализированных пациентов назначение цефотаксима/сульбактама целесообразно у пациентов с факторами риска полирезистентных возбудителей (БЛРС), 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 цефотаксима/сульбактама по сравнению с ингибиторозащищёнными аминопенициллинами у пациентов с тяжёлой коморбидностью — циррозом печени, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью. Оправдано применение цефотаксима/сульбактама в качестве средства стартовой эмпирической терапии больных с деструктивным панкреатитом. При инфекциях желчевыводящих путей следует учитывать возможную роль в этио-

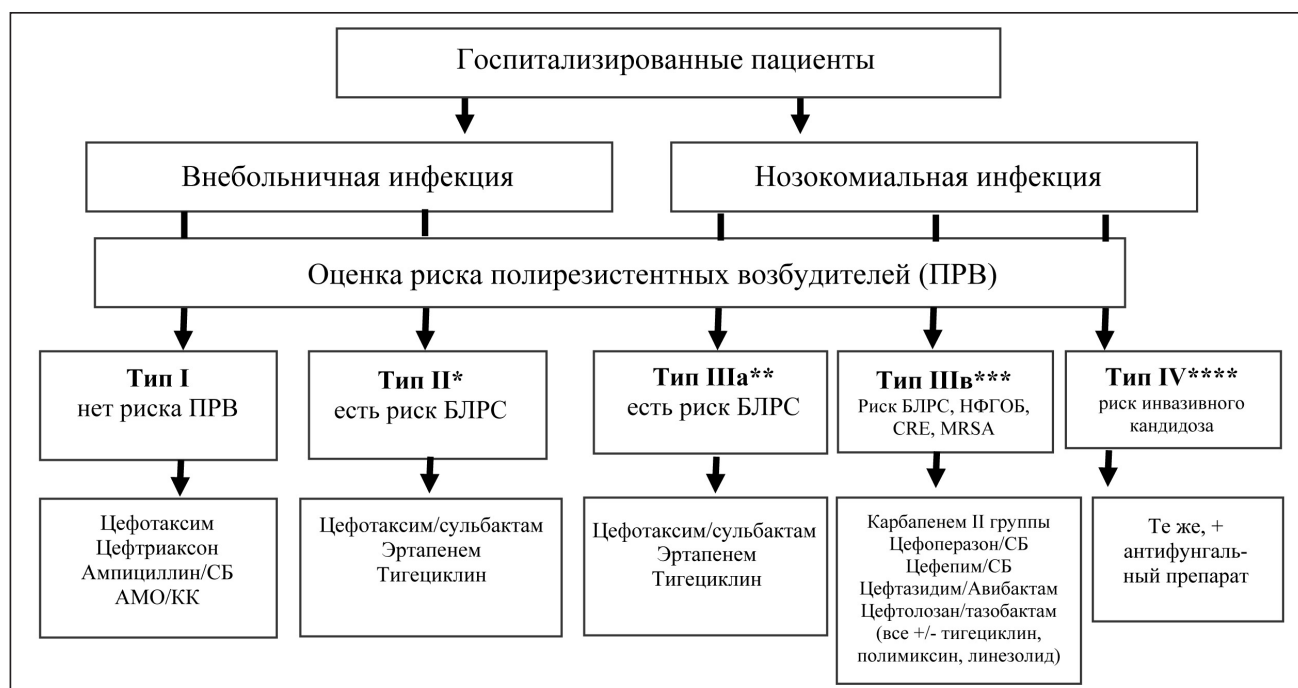


Рис. 2. Эмпирический выбор antimикробной терапии при сепсисе с учётом стратификации риска полирезистентных возбудителей (программа СКАТ, 2018).

Примечание. * — предшествующая госпитализация, антибиотики в предшествующие 3 мес., проживание в домах длительного ухода, лечение программным гемодиализом; ** — пациенты вне ОРИТ и не находившиеся в ОРИТ > 3 суток, не получавшие антибиотики во время госпитализации; *** — пациенты в ОРИТ > 3 суток и/или получавшие антибиотики > 2 дней; **** — пациенты с лихорадкой более 38°C на фоне адекватной антибактериальной терапии плюс имеющие более одного фактора риска инвазивного кандидоза: 1) в/в катетер, 2) полное парентеральное питание, 3) операции на брюшной полости, 4) применение глюкокортикоидов или цитостатиков. НФГОБ — неферментирующие грамотрицательные бактерии (*P.aeruginosa*, *A.baumannii*); БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра; CRE — карбапенеморезистентные энтеробактерии.

логии энтерококков и комбинировать цефотаксим/сульбактам с фторхинолоном.

• Инфекции малого таза — эндометрит, сальпингоофарит, пельвиоперитонит, в том числе в случае послеродовых осложнений. При острой инфекции цефотаксим/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.

Применение цефотаксима/сульбактама у пациентов II и IIIa типов стратификации с риском полирезистентных возбудителей, преимущественно БЛРС, обосновано и с эпидемиологической точки зрения для уменьшения назначений карбапенемов в стационаре. Широкое применение карбапенемов закономерно сопровождается увеличением у пациентов риска суперинфекции, вызванной энтеробактериями и ацинетобактером, продуцирующим карбапенемазы, а также селекцией и распространением в стационаре карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий [21—23]. Использование вместо карбапенемов для лечения инфекций, вызванных БЛРС-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 [24—25]. Ингибиторозащищённые бета-лактамы широкого спектра, в т.ч. цефотаксим/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 [26—29], так и в систематических обзорах и метаанализах [30—32].

Цефотаксим/сульбактам вводят внутривенно в виде болюса или 60-минутной инфузии (предпочтительно) или внутримышечно. Доза, способ и частота введения должны определяться тяжестью инфекции, чувствительностью возбудителя и состоянием пациента. Лечение может быть начато до получения результатов теста на определение чувствительности. Рекомендации по дозированию цефотаксима/сульбактама указаны в табл. 6.

Максимальная суточная доза сульбактама не должна превышать 4 г. При необходимости введения более 12 г препарата (при соотношении основных компонентов цефотаксим+сульбактам 2:1) увеличение дозы достигается за счёт дополнительного введения цефотаксима.

Таблица 6. Дозирование цефотаксима/сульбактама (2:1)

Инфекции	Суточная доза*	Разовая доза*	Интервал между дозами	Длительность лечения, дни
Внебольничные инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит	3–4,5 г	1,5 г	8–12 ч	5–7
Внебольничная пневмония среднетяжёлого течения, ХОБЛ, инфекции ЛОР органов	4,5 г	1,5 г	8 ч	5–7
Внебольничная пневмония тяжёлого течения или осложнённая (деструкция, абсцедирование)	6 г	1,5 г	6 ч	10–14
Инфекции брюшной полости и малого таза	6–9 г	1,5 г	6 ч 8 ч	5–10
Нозокомиальная пневмония, в т. ч. НПивл	9–12 г	3 г	6–8 ч	7–14
Сепсис	9–12 г	3 г	6–8 ч	7–14
Инфекции ЦНС	12 г	3 г	6 ч	10–21
Острая гонорея	1,5 г	1,5 г	—	Однократно
<i>Klebsiella</i> , <i>E.coli</i> , <i>Proteus</i> , продуцирующие БЛРС	9–12 г	3 г	6–8 ч	5–10
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12 г	3 г	6 ч	7–14

Примечание. * – в 1 флаконе содержится 1 г цефотаксима и 0,5 г сульбактама; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра – устойчивость к незащищённым цефалоспорином III–IV поколения.

У детей до 12 лет с массой тела до 50 кг обычная доза составляет 100–150 мг/кг/сут, разделённая на 2–4 введения. При тяжёлых инфекциях доза может быть увеличена до 200 мг/кг в сутки.

У новорождённых суточная доза составляет 50 мг/кг, разделённая на 2–4 введения. При тяжёлых инфекциях дозу следует увеличить до 150–200 мг/кг в сутки, разделив её на 2–4 введения. Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг/сут.

Дозирование цефотаксима/сульбактама при почечной недостаточности

При клиренсе креатинина (КК) 15–30 мл/мин максимальная суточная доза сульбактама составляет 2 г, при КК < 15 мл/мин – 1 г. У больных ОПН или ХПН после введения стандартной первой дозы цефотаксима/сульбактама суточную дозу антибиотика нужно уменьшить за счёт уменьшения разовой дозы без изменения интервала дозирования. Например, при принятии решения об уменьшении суточной дозы с 12 до 6 г, следует снизить разовую дозу до 1,5 г, оставив неизменный интервал дозирования – 6 ч.

Цефотаксим/сульбактам можно вводить внутривенно в виде болюса, либо в виде 60-минутной инфузии. Инфузионное введение является предпочтительным, так как позволяет повысить вероятность достижения эффекта, учитывая время-зависимый характер антимикробного действия бета-лактамовых антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

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. Bush K., Jacoby G.A. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (3): 969–976.

Заключение

С появлением в клинической практике нового ингибиторозащищённого цефалоспорина – цефотаксима/сульбактама мы связываем 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 энтеробактерий, продуцирующие БЛРС, и *A.baumannii*, в том числе устойчивого к карбапенемам. Добавление сульбактама к цефотаксиму существенно повышает активность последнего против грамотрицательных бактерий и снижает частоту устойчивых штаммов, а также добавляет принципиально новое и важное качество – активность против *A.baumannii*. Эффективность цефотаксима/сульбактама подтверждена в нескольких рандомизированных сравнительных исследованиях. Позиция цефотаксима/сульбактама при лечении инфекций в стационаре определена рекомендациями СКАТ – пациенты II и IIIa типов стратификации по риску антибиотикорезистентности.

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

3. Drawz S.M., Bonomo R.A. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23 (1): 160–201.
4. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования Марафон в 2011–2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2014. – № 16. – С. 254–265.

- Sukhorukova M.V., Eydelshteyn M.V., Skleeenova E.Yu. i dr.* Antibiotikorezistentnost nozokomialnykh shtammov Enterobacteriaceae v staciononarakh Rossii: rezultaty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya Marafon v 2011–2012 gg. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2014; 16: 254–265. [in Russian]
5. *Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др.* Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотер. — 2016. — Т. 61. — № 5–6. С. 32–42. / *Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. i dr.* Rasprostranennost i klinicheskoe znachenie nozokomialnykh infektsiy v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: issledovanie ERGINI. Antibiotiki i khimioter 2016; 61: 5–6: 32–42. [in Russian]
 6. *Суворова М.П., Яковлев С.В., Басин Е.Е. и др.* Современные рекомендации по антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ на основании многоцентрового мониторинга возбудителей и резистентности в лечебно-профилактических учреждениях России. Фарматека. — 2015. — № 14 (307). — С. 46–50. / *Suvorova M.P., Yakovlev S.V., Basin E.E. i dr.* Sovremennye rekomendatsii po antibakterialnoy terapii nozokomialnoy pnevmonii v ORIT na osnovanii mnogotsentrovogo monitoringa vzbuditeley i rezistentnosti v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh Rossii. Farmateka 2015; 14 (307): 46–50. [in Russian]
 7. *Агеевец В.А., Лазарева И.В., Сидоренко С.В.* Проблема устойчивости к карбапенемным антибиотикам: распространение карбапенемаз в мире и России, эпидемиология, диагностика, возможности лечения. Фарматека. — 2015. — 14 (307). — С. 9–16. / *Ageevets V.A., Lazareva I.V., Sidorenko S.V.* Problema ustoychivosti k karbaпенемным antibiotikam: rasprostranenie karbaпенемаз v mire i Rossii, epidemiologiya, diagnostika, vozmozhnosti lecheniya. Farmateka 2015; 14 (307): 9–16. [in Russian]
 8. *Theuretzbacher U.* Beta-lactamases and beta-lactamase inhibitors. Chemother J 2004; 13: 206–217.
 9. *Micetich R.G., Salama S.M., Maiti S.N., Reddy A.V.N., Singh R.* Beta-lactamases and their inhibitors: an update. Curr Med Chem Anti Infect Agents 2002; 1: 193–213.
 10. *Buynak J.D.* Understanding the longevity of the beta-lactam antibiotics and of antibiotic/beta-lactamase inhibitor combinations. Biochem Pharmacol 2006; 71: 930–940.
 11. *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.
 12. *Burgess D.S., Hall R.G.* In vitro killing of parenteral beta-lactams against standard and high inocula of ESBL and non-ESBL producing *Klebsiella pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 49: 41–46.
 13. *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 RU 2377985 25.12.2006. / *Yudin S.M., Sidorenko S.V., Yakovlev S.V., Nazarov A.V., Zykov P.I.* Sredstvo dlya lecheniya infektsionnykh bolezney, vyzvannykh mnozhestvenno-ustoychivymi bakteriyami. Patent na izobretenie RU 2377985 25.12.2006. [in Russian]
 14. *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.
 15. *Kucers' The use of antibiotics*, ed. By M.L.Grayson, Sixth edition. Hodder Arnold, an Hachette UK Company, 2010.
 16. Отчет по протоколу № KL/12 «Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Кларуктам, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг + 500 мг (ООО «Русфарма», Россия) и препарата Клафоран®, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г («Авентис Фарма Лимитед», произведено «Патеон ЮК Лимитед», Великобритания) у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией». Авторы: Малеги А.Ю., Зайшев А.А., Лисин С.В., Слесивцев Ю.А. Документы компании Алкеми Фарма. / *Otchet po protokolu № KL/12 «Otkrytoe randomizirovannoe sravnitelnoe issledovanie po izucheniyu effektivnosti i bezopasnosti preparata Klaruktam, poroshok dlya prigotovleniya rastvora dlya vnutrivennogo i vnutrimyshechnogo vvedeniya 1000 mg + 500 mg (ООО «Русфарма», Rossiya) i preparata Klaforan®, poroshok dlya prigotovleniya rastvora dlya vnutrivennogo i vnutrimyshechnogo vvedeniya 1 g («Aventis Farma Limited», proizvedeno «Pateon YUK Limited», Velikobritaniya) u hospitalizirovannykh patsientov s vnebolnichnoy*
- pnevmoniey». Avtory: Malygin A.YU., Zaytsev A.A., Lisin S.V., Spesivtsev YU.A. Dokumenty kompanii Alkemi Farma. [in Russian]
17. *Manncke K., Springsklee M., Heizmann W.R., Sonntag H.G.* Sulbactam in combination with mezlocillin, piperacillin or cefotaxime: clinical and bacteriological findings in the treatment of serious bacterial infections. Int J Antimicrob Agents 1996 Apr; 6 Suppl: S47–54.
 18. *Pareek A., Kulkarni M., Daga S., Deshpande A., Chandurkar N.* Comparative evaluation of efficacy and safety of cefotaxime-sulbactam with amoxicillin-clavulanic acid in children with lower respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother 2008; 9 (16): 2751–2757.
 19. *Kaur K., Gupta A., Sharma A. et al.* Evaluation of Efficacy and Tolerability of Cefotaxime and Sulbactam Versus Cefepime and Tazobactam in Patients of Urinary Tract Infection-A Prospective Comparative Study. J Clin Diagn Res 2014; 8 (11): HC05–HC08.
 20. 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. (доступно www.antimicrob.net). / *Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoy meditsinskoj pomoshchi. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii / Pod red. S.V.Yakovleva, N.I.Briko, S.V.Sidorenko, D.N.Protsenko, M.: Izdatelstvo «Pero», 2018 — 156 s. (dostupno www.antimicrob.net). [in Russian]*
 21. *McLaughlin M., Advincula M.R., Malczynski M., Qi C., Bolon M., Scheetz M.H.* Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 5131–5133.
 22. *Chang H-J., Hsu P-C., Yang C-C. et al.* Risk factors and outcomes of carbapenem-nonsusceptible *Escherichia coli* bacteremia: a matched case-control study. J Microbiol Immunol Infect 2011; 44: 125–130.
 23. *Armand-Lefevre L., Angebault C., Barbier F. et al.* Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 1488–1495.
 24. *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.
 25. *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.
 26. *Luyt C-E., Faure M., Bonnet I. et al.* Non-Carbapenem Antibiotics to Treat Severe Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Infections in Intensive Care Unit Patients. Intern J Antimicrob Agents 2019, In press. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.02.001>
 27. *Gutiérrez-Gutiérrez B., Pérez-Galera S., Salamanca E. et al.* A Multinational, Preregistered Cohort Study of beta-lactam/beta-lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum-beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60 (7): 4159–4169.
 28. *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.
 29. *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>.
 30. *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; DOI: 10.1093/ofid/ofx099
 31. *Sfeir M., Askin G., Christos P.* Beta-lactam/ beta-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.
 32. *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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Суворова Маргарита Петровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва