Анестезиология и реаниматология
2020, № 3, с. 59-69
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003159

Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology
2020, №3, pp. 59-69
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003159

Эффективность, безопасность и риск селекции резистентной микрофлоры при лечении тяжелых инфекций в стационаре препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам] по сравнению с препаратами карбапенемов

© М.П. СУВОРОВА[1], А.О. БЫКОВ[2], С.В. ЯКОВЛЕВ[1], Д.Н. ПРОЦЕНКО[2], И.Н. СЫЧЕВ[3], С.С. МИРЗАХАМИДОВА[3], Е.Н. БУРМИСТРОВА[3]

[1]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава Россиии, Москва, Россия;
[3]ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — изучить возможность использования нового ингибиторозащищенного бета-лактама цефепима/сульбактама в качестве карбапенем-замещающей технологии для лечения тяжелых инфекций в стационаре.

Материал и методы. Настоящее исследование было одноцентровое, сравнительное, ретроспективное, неинтервенционное. В исследование включали пациентов, которые с июля по ноябрь 2019 г. получали в скоропомошном многопрофильном стационаре в качестве средства 1-й линии терапии цефепим/сульбактам (Максиктам-АФ) или карбапенем. Целевое количество пациентов в каждой группе составило 50 человек, получивших по крайней мере одну дозу изучаемых антибиотиков. У пациентов двух групп оценивали клиническую и бактериологическую эффективность лечения, частоту возникновения суперинфекции, а также селекцию карбапенем-резистентных микробов после начала терапии.

Результат. Оценка результатов лечения проведена у 45 пациентов, получавших цефепим/сульбактам, и у 47 пациентов, получавших карбапенем (меропенем, эртапенем, имипенем или дорипенем). У большинства пациентов обеих групп инфекция характеризовалась тяжелым течением: у 58,7% был диагностирован сепсис, у 29,3% — септический шок, >80% пациентов находились в ОРИТ; наиболее частой инфекцией (43,5%) была нозокомиальная пневмония, включая ИВЛ-ассоциированную. Исследуемые антибиотики в большинстве случаев были назначены эмпирически (83 пациента, 90,2%), причем у 80,4% больных — в режиме монотерапии. У большинства пациентов, получавших цефепим/сульбактам или карбапенем, наблюдался положительный клинический эффект (71,1 и 61,7% соответственно) и эрадикация возбудителя (87,5 и 73,0%), различия недостоверные. Следует отметить достоверно более низкую частоту суперинфекции при лечении цефепимом/сульбактамом по сравнению с карбапенемами (22,2 и 53,3% соответственно, p=0,001). Среди микроорганизмов, вызвавших суперинфекцию при лечении карбапенемами, преобладали *K. pneumoniae* (44,8%) и *A. baumannii* (34,5%). Выделение карбапенем-резистентных микроорганизмов после начала антибактериальной терапии (в среднем через 5,3 дня) достоверно чаще наблюдалось при лечении карбапенемами (74,5%) по сравнению с цефепимом/сульбактамом (20%), p=0,0001. Карбапенем-резистентные бактерии были представлены *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, причем последний выделялся исключительно при применении карбапенемов (21 из 35 пациентов) и ни разу не зарегистрирован при лечении цефепимом/сульбактамом (p=0,0001). Длительность лечения пациентов в ОРИТ после начала антибактериальной терапии была в среднем на 6 дней меньше у пациентов, пролеченных цефепимом/сульбактамом (10,7±1,56 и 16,3±2,11 дня, p=0,037).

Заключение. Цефепим/сульбактам в качестве антибиотика 1-й линии терапии характеризуется равной с карбапенемами эффективностью при лечении тяжелых инфекций в ОРИТ. Наряду с этим при применении цефепима/сульбактама наблюдается достоверно меньший риск развития суперинфекции (RR=0,402, 95% ДИ 0,220—0,735) и селекции карбапенем-резистентных микробов (RR=0,269, 0,146—0,493) по сравнению с карбапенемами, и как результат — более короткие сроки пребывания в ОРИТ.

***Ключевые слова**: цефепим/сульбактам; карбапенем; карбапенем-шадящая терапия; карбапенем-замещающая терапия; полирезистентные инфекции; суперинфекция; карбапенем-резистентные возбудители; грамотрицательные бактерии; селекция резистентности; клиническое исследование.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Суворова М.П. — https://orcid.org/0000-0002-1389-6454
Быков А.О. — https://orcid.org/0000-0001-5244-7769
Яковлев С.В. — https://orcid.org/0000-0001-7606-8608
Проценко Д.Н. — https://orcid.org/0000-0002-5166-3280
Сычев И.Н. — https://orcid.org/0000-0002-2970-3442
Мирзахамидова С.С. — https://orcid.org/0000-0002-5807-5027
Бурмистрова Е.Н. — https://orcid.org/0000-0003-4757-3845

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Суворова М.П., Быков А.О., Яковлев С.В., Сычев И.Н., Мирзахамидова С.С., Бурмистрова Е.Н. Эффективность, безопасность и риск селекции резистентной микрофлоры при лечении тяжелых инфекций в стационаре препаратом с действующими веществами цефепим+[сульбактам] по сравнению с препаратами карбапенемов. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;3:59—69. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003159

Автор, ответственный за переписку: Суворова Маргарита Петровна — e-mail: margarita-suv@yandex.ru

Corresponding author: Suvorova M.P. — e-mail: margarita-suv@yandex.ru

Effectiveness, safety and risk of selection of carbapenem-resistant bacteria in the treatment of severe in-hospital infections with cefepime/sulbactam in comparison with carbapenems

© M.P. SUVOROVA[1], A.O. BYKOV[2], S.V. YAKOVLEV[1], D.N. PROTSENKO[2], I N. SYCHEV[3], S.S. MIRZAKHAMIDOVA[3], E.N. BURMISTROVA[3]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[3]Yudin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To analyze application of a new combination of beta-lactam antibiotic and beta-lactamase inhibitor (cefepime/sulbactam) as a carbapenem-replacement technology for the treatment of severe in-hospital infections.

Material and methods. We conducted a single-center, comparative, retrospective, non-interventional study. The trial included patients who received cefepime/sulbactam or carbapenem as a first-line treatment in an emergency hospital for the period from July to November 2019. The target number of patients who received at least one dose of the antibiotic was 50 in each group. Clinical and bacteriological effectiveness of the treatment, incidence of superinfection and selection of carbapenem-resistant bacteria after the onset of therapy were evaluated in both groups.

Results. Treatment outcomes were evaluated in 45 patients treated with cefepime/sulbactam and in 47 patients treated with carbapenem (meropenem, ertapenem, imipenem or doripenem). The majority of patients in both groups had severe infection: 58.7% — sepsis, 29.3% — septic shock, over 80% of patients were at the ICU. The most common infection (43.5%) was nosocomial pneumonia including VAP. The studied antibiotics were prescribed empirically in most cases (83 patients) including monotherapy in 80.4% of patients. Positive clinical effect (71.1 and 61.7%, respectively) and eradication of the pathogen (87.5 and 73.0%) were observed in the majority of patients who received cefepime/sulbactam or carbapenem ($p>0.05$). There was significantly less incidence of superinfection in cefepime/sulbactam group compared to carbapenem therapy (22.2 and 53.3%, respectively, $p=0.001$). *K. pneumoniae* (44.8%) and *A. baumannii* (34.5%) predominated among the microorganisms that caused superinfection during treatment with carbapenems. Selection of carbapenem-resistant microorganisms after antibacterial therapy onset (in 5.3 days on the average) was more common in case of carbapenems (74.5%) compared to cefepime/sulbactam (20%) ($p=0.0001$). Carbapenem-resistant bacteria were represented by *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. Moreover, the last one was found only if carbapenems were administered (21 out of 35 patients) ($p=0.0001$). Administration of cefepime/sulbactam was associated with reduced ICU-stay after antibacterial therapy onset by 6 days (10.7±1.56 and 16.3±2.11 days, $p=0.037$).

Conclusion. Cefepime/sulbactam is characterized by equal effectiveness with carbapenems as a first-line antibiotic therapy of severe infections in the ICU. Moreover, these drugs result significantly less risk of superinfection (RR=0.402, 95% CI 0.220—0.735) and selection of carbapenem-resistant bacteria (RR=0.269, 0.146—0.493) compared to carbapenems. As a result, reduced ICU-stay is observed.

Keywords: *cefepime/sulbactam; carbapenem; carbapenem-sparing treatment; carbapenem-replacement therapy; multidrug-resistant infections; superinfection; carbapenem-resistant pathogens; gram-negative; resistance selection; clinical study.*

INFORMATION ABOUTH AUTHORS:
Suvorova M.P. — https://orcid.org/0000-0002-1389-6454
Bykov A.O. — https://orcid.org/0000-0001-5244-7769
Yakovlev S.V. — https://orcid.org/0000-0001-7606-8608
Protsenko D.N. — https://orcid.org/0000-0002-5166-3280
Sychev I.N. — https://orcid.org/0000-0002-2970-3442
Mirzakhamidova S.S. — https://orcid.org/
Burmistrova E.N. — https://orcid.org/0000-0003-4757-3845

TO CITE THIS ARTICLE:
Suvorova MP, Bykov AO, Yakovlev SV, Protsenko DN, Sychev IN, Mirzakhamidova SS, Burmistrova EN. Effectiveness, safety and risk of selection of carbapenem-resistant bacteria in the treatment of severe in-hospital infections with cefepime/sulbactam in comparison with carbapenems. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2020;3:59—69. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003159

Примерно с середины 90-х годов прошлого века в стационарах России начали распространяться нозокомиальные штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и устойчивые к цефалоспориновым антибиотикам [1, 2]. Ранние БЛРС групп TEM и SHV гидролизовали цефалоспорины I—III поколений, но появившиеся позже и ставшие доминирующими БЛРС группы CTX-M также успешно гидролизовали цефалоспорины IV поколения.

Сложности лечения этих инфекций усугублялись тем обстоятельством, что продуценты БЛРС характеризовались ассоциированной устойчивостью к аминогликозидам и фторхинолонам. Единственно надежной опцией антибактериальной терапии инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, стали препараты фармакологической группы карбапенемов 1-й группы (эртапенем) и 2-й группы (имипенем, меропенем, дорипенем), которые обладали высокой активностью.

Кроме того, в проведенных ранее клинических исследованиях доказана более низкая летальность при лечении карбапенемами БЛРС инфекций по сравнению с цефалоспоринами III поколения, препаратами с действующими

веществами пиперациллин+тазобактам, аминогликозидами и фторхинолонами [3, 4]. Данные о цефалоспоринах IV поколения противоречивы. Цефепим в отличие от цефалоспоринов III поколения проявляет стабильность к хромосомным AmpC бета-лактамазам класса С и более стабилен к БЛРС, хотя ферменты группы CTX-M способны эффективно его гидролизовать. Отмечены также различия в данных клинических исследований: в ряде работ нет указаний на различия в эффективности цефепима и карбапенемов при БЛРС инфекциях [5, 6], в других исследованиях показана более низкая летальность при применении карбапенемов [7, 8].

Благодаря плазмидной локализации генов распространение БЛРС среди возбудителей инфекционных болезней человека и прежде всего возбудителей нозокомиальных инфекций приняло угрожающий характер. Уже в начале XXI века распространенность БЛРС-продуцентов в различных отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильных стационаров России составляла от 10 до 92% (в среднем 52%), наиболее часто БЛРС выявляли у *Klebsiella* spp. (в 81%) и *Escherichia coli* (в 50%) [9]. В последние годы в стационарах России по данным многоцентрового исследования ЭРГИНИ почти все нозокомиальные штаммы *Klebsiella pneumoniae* и большинство (более 60%) штаммов *Escherichia coli* и *Proteus* spp. характеризовались устойчивостью к цефалоспоринам III—IV поколения, причем не только в ОРИТ [10]. Проблема усугубилась тем, что БЛРС-продуценты вышли за пределы стационаров и стали часто определяться у энтеробактерий при внебольничных инфекциях, прежде всего абдоминальных и урогенитальных, что послужило обоснованием для более широкого использования карбапенемов в стационаре, в том числе при внебольничных инфекциях — II тип стратификации пациентов программы «Стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ) [11].

Увеличение использования карбапенемов закономерно привело к появлению устойчивых к этим антибиотикам возбудителей инфекций за счет продукции различных бета-лактамаз, гидролизующих карбапенемы — карбапенемаз, которые относятся к различным классам Ambler: класс A (KPC, GES), B (NDM, VIM) и D (OXA-type). В настоящее время карбапенемазы широко распространены среди представителей Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* [12]. Инфекции, вызванные продуцентами карбапенемаз, характеризуются высокой летальностью из-за ограниченных опций эффективной антибактериальной терапии и позднего назначения адекватной терапии [13, 14]. Риск развития инфекций в стационаре, вызванных продуцентами карбапенемаз, зависит от многих факторов, но прежде всего от длительности пребывания в стационаре или ОРИТ и предшествующего лечения антибиотиками широкого спектра, особенно карбапенемами [15—17]. Более того, в работе S. Mariappan и соавт. [13] показано, что умершие пациенты статистически значимо чаще ранее получали карбапенемы по сравнению с выжившими пациентами. В этой связи закономерно возникла идея об ограничении использования карбапенемов в стационаре при эмпирической терапии инфекций с целью ограничения селекции грамотрицательных бактерий, продуцирующих карбапенемазы. В литературе обсуждается возможность широкого применения карбапенем-замещающих режимов антибактериальной терапии («carbapenem-sparing strategy» или «carbapenem replacing regimen» [18—19]. В качестве антибиотиков, замещающих карбапенемы, обсуждаются ингибиторозащищенные бета-лактамы широкого спектра, которые активны против наиболее актуальных возбудителей инфекций в стационаре и потенциально эффективны против БЛРС-продуцентов.

Лекарственные средства с действующими веществами цефепим+[сульбактам] представляют собой новую фиксированную комбинацию цефалоспорина IV поколения цефепима с ингибитором бета-лактамаз сульбактамом. Этот комбинированный антибиотик характеризуется широким спектром антимикробной активности, включающим основных возбудителей нозокомиальных инфекций — *Staphylococcus aureus*, Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa*. Основное достоинство препаратов с действующими веществами цефепим+[сульбактам] заключается в том, что антибиотик проявляет активность против грамотрицательных микроорганизмов, в том числе БЛРС-продуцирующих энтеробактерий, полирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, а также *Acinetobacter baumannii*, в том числе устойчивых к карбапенемам [20—22]. В работе D. Wareham и соавт. [22] показано, что добавление сульбактама к цефепиму увеличивает активность антибиотика против *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Acinetobacter baumannii*, причем фармакодинамическое моделирование показало, что 48% всех микроорганизмов и 73% карбапенем-резистентных штаммов *Acinetobacter baumannii* могут быть эффективно ингибированы препаратами с действующими веществами цефепим + [сульбактам].

Цель исследования — изучить сравнительную клиническую и бактериологическую эффективность и переносимость лекарственных средств с действующими веществами цефепим + [сульбактам] (Максиктам-АФ «Рузфарма», Россия) по сравнению с карбапенемами в качестве средств стартовой эмпирической терапии инфекций в стационаре, а также оценить риск развития суперинфекции и селекции резистентных микроорганизмов во время лечения этими антибиотиками.

Материал и методы

Исследование проведено в 1600-коечном скоропомощном стационаре в III—IV кварталах 2019 г. Дизайн исследования: ретроспективное, сравнительное, неинтервенционное. В исследование включали пациентов, которые получали в качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии препарат с действующими веществами цефепим+[сульбактам] (Максиктам-АФ) (группа цефепим + [сульбактам]) или карбапенемы (меропенем, имипенем, дорипенем, эртапенем) (группа карбапенемов). Пациентов, получавших ранее во время текущей госпитализации другие антибиотики, исключали из исследования (допускалось включение пациентов, получавших антибиотики с профилактической целью не более 48 ч).

Включение пациентов начато в июле 2019 г., целевое количество пациентов в каждой группе составило 50 человек, получивших по крайней мере одну дозу изучаемых антибиотиков. Оценку клинической эффективности проводили у тех пациентов, которые получали лечение исследуемым антибиотиком более 48 ч. Оценку бактериологической эффективности проводили у пациентов с выделенными возбудителями до начала терапии и у тех, кому в последующем проводили микробиологические исследования. У всех включенных в исследование пациентов регистрировали данные анамнеза, факторы риска развития резистентности, тяжесть инфекции, лабораторные показатели.

Клиническую эффективность оценивали как выздоровление или улучшение и отсутствие эффекта. Положительный клинический эффект терапии (выздоровление или улучшение) расценивали в случае положительной динамики клинической картины инфекции и лабораторных показателей в течение 1—3 сут после окончания антибактериальной терапии, при этом не было необходимости дополнительного назначения антибиотиков. Эффект расценивали как «невозможно оценить», если терапия прерывалась досрочно, например, в результате развития побочных эффектов или смерти пациента по причине, не связанной с инфекцией. Бактериологический эффект оценивали как эрадикацию возбудителя или персистирование.

Суперинфекцию определяли в ситуации, когда в течение 10 сут после окончания лечения исследуемым антибиотиком выявляли новую инфекцию той же или другой локализации, но вызванную другим микроорганизмом; в случае новой инфекции после окончания терапии, вызванной первоначальным микроорганизмом, эффект оценивали как отрицательный — «отсутствие эффекта».

Выделение карбапенем-резистентного микроорганизма регистрировали во время проведения антибактериальной терапии исследуемым антибиотиком и в течение 7 дней после ее окончания вне зависимости от наличия клинических симптомов инфекции.

Для статистической обработки результатов использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26. Для проверки количественных данных на нормальность использовался критерий Шапиро-Уилка, достоверные различия между группами пациентов выявлялись методами Манна—Уитни, Хи-квадрат, точный критерий Фишера. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и средне-квадратическими отклонениями (в формате M+σ). Наличие зависимостей между клиническими характеристиками выявлялось методом подсчёта коэффициентов корреляции Спирмена. Для анализа вероятности достижения анализируемого результата в основной группе цефепима/сульбактама по сравнению с контрольной группой карбапенемов вычисляли относительный риск (RR) с 95% доверительным интервалом и снижение относительного риска в % (RRR). При проверке гипотез статистически значимыми результаты считались при достигнутом уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Включение пациентов в исследование проведено с июля по ноябрь 2019 г. В этот период проанализирована медицинская документация пациентов с инфекцией, получавших антибактериальную терапию, и идентифицировано 66 пациентов, получавших лекарственные препараты с действующими веществами цефепим + [сульбактам], и 97 пациентов, получавших антибиотик фармакологической группы карбапенемы. При последующем анализе историй болезни из исследования исключены 16 и 47 пациентов, получавших соответственно препараты с действующими веществами цефепим + [сульбактам] или карбапенемы не в 1-й линии терапии. Исследуемая популяция составила по 50 пациентов в каждой группе, которым назначены изучаемые антибиотики в 1-й линии терапии.

Оценка клинической эффективности и переносимости, возникновения суперинфекции и выделения карбапенемрезистентных микробов во время и после лечения проведена у 45 и 47 пациентов, получавших препараты с действующими веществами цефепим + [сульбактам] и карбапенемы соответственно. Исключены из анализа эффективности 5 пациентов группы цефепим + [сульбактам] и 3 пациента

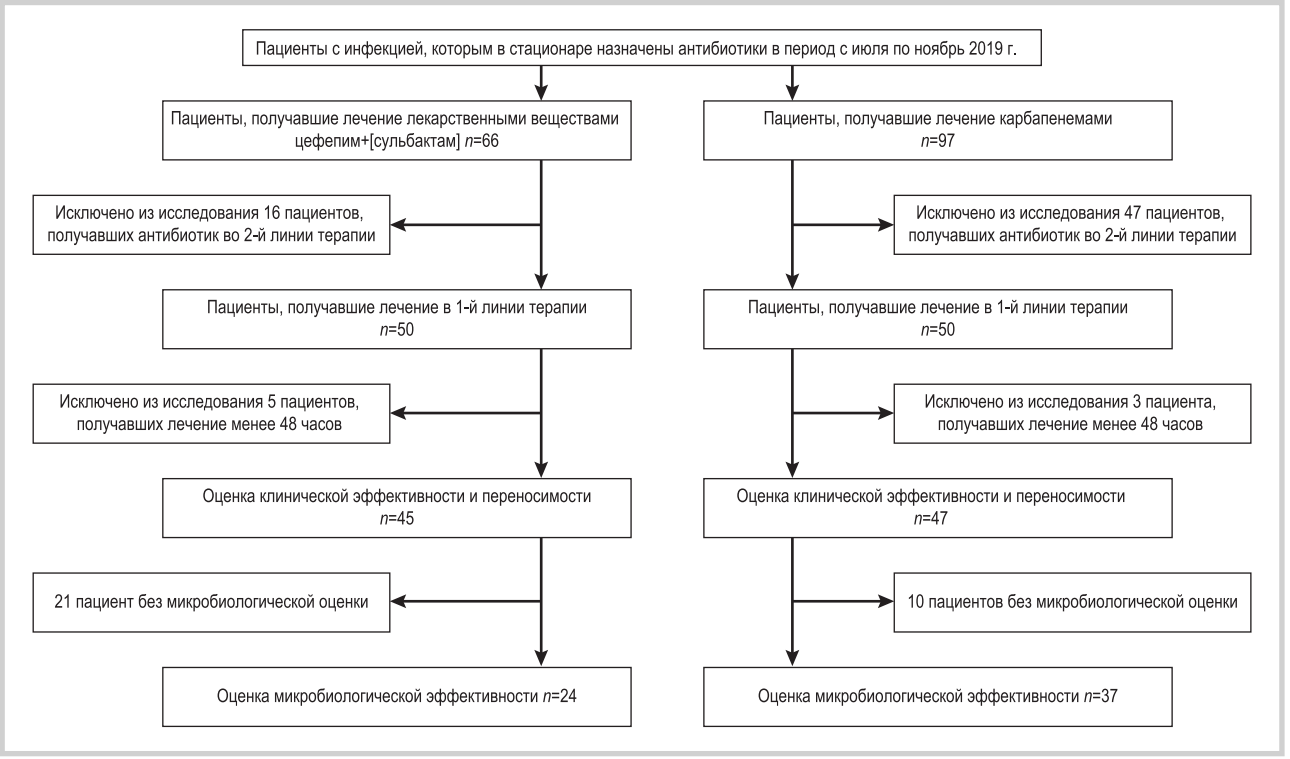

Рис. **Включение пациентов в исследование и проведение оценки эффективности.**

Fig. **Inclusion of patients in the study and assessment of effectiveness**

группы карбапенемов, так как получали исследуемый антибиотик менее 48 ч. Оценку микробиологической эффективности терапии удалось провести у 24 пациентов группы цефепим + [сульбактам] и 37 пациентов группы карбапенемов. Схема включения пациентов в исследование и оценки эффективности лечения приведена на **рисунке.**

Характеристика пациентов, получавших лечение препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам] и карбапенемами, представлена в **табл. 1**. Пациенты сравниваемых групп не различались по возрасту, полу, причинам госпитализации, локусам инфекции и наличию бактериемии. Исследование проведено на когорте возрастных пациентов (средний возраст 60 лет) с преобладанием более коморбидных пациентов в группе цефепим + [сульбактам] (66,7%), хотя индекс коморбидности Charlson существенно не различался при сравнении групп. Большинство пациентов, которым назначены исследуемые антибиотики в 1-й линии терапии, находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (более 80%), что свидетельствует о тяжести больных. Это подтверждает высокий средний балл APACHE II, который был выше у пациентов группы карбапенемов (16,5 и 13,2%).

У большинства включенных в исследование пациентов (61%) инфекция возникла в стационаре, у остальных инфекция была внебольничной, однако имелись факторы риска развития резистентности возбудителей и так называемой инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Из 27 пациентов с ИСМП примерно поровну выявлен риск развития резистентности возбудителей, связанный с предшествующей госпитализацией и применением антибиотиков. Исследуемые препараты назначались пациентам II и III типов стратификации CKAT, то есть имеющим риск развития инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями [11]. Статистически значимое большинство пациентов группы цефепим + [сульбактам] относилось к типу IIIb.

У 40 (43,5%) пациентов антибиотики назначены в связи с нозокомиальной пневмонией, в т.ч. ИВЛ-ассоциированной, у 19 (20,7%) — в связи с пиелонефритом, у 11 (12%) — в связи с перитонитом, у 9 (9,8%) пациентов — в связи с инфекцией кожи и мягких тканей, главным образом, инфекцией области хирургического вмешательства. Более одного локуса инфекции отмечено у 49 (53,3%) пациентов, бактериемия наблюдалась у 20 (21,7%).

У большинства пациентов при назначении исследуемых антибиотиков выявлен сепсис (58,7%) или септический шок (29,3%) со средним значением SOFA 5,27 и 6,45 баллов, различия между группами статистически незначимые.

Средние значения лабораторных показателей, свидетельствующих о наличии синдрома системной воспалительной реакции и органной дисфункции, у пациентов сравниваемых групп не различались. Следует отметить высокие уровни прокальцитонина и С-реактивного белка, а также низкие уровни альбумина. Отсутствие существенных различий в исходной характеристике пациентов и инфекций между группами позволяет точно оценить результаты лечения больных обеих групп.

Исследуемые антибиотики в большинстве случаев — 83 (90,2%) пациентам — назначены эмпирически, причем у 80,4% больных — в режиме монотерапии **(табл. 2)**.

Лекарственный препарат с действующими веществами цефепим + [сульбактам] (1 г + 1 г) назначали в суточных дозах от 2 до 8 г, в среднем 6,44±1,99 г/сут, медиана — 8 г/сут, 95% доверительный интервал (ДИ) 5,85—7,04. Суточную дозу назначали в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и корректировали у пациентов со сниженным клиренсом креатинина.

Пациентам группы карбапенемов назначены следующие препараты:

— меропенем — 21 (44,8%) пациент, суточная доза от 2 до 6 г (в среднем 4,1±1,6 г/сут);

Таблица 1. **Демографическая и клиническая характеристика пациентов, получавших лечение цефепимом/сульбактамом или карбапенемом**

Table 1. **Demographic and clinical characteristics of patients treated with the drug with active substances mi cefepime + [sulbactam] or carbapenems**

Характеристика	Цефепим/сульбактам (*n*=45)	Карбапенем (*n*=47)	*P*
Демография			
Возраст, диапазон, лет	24–88	28-92	0.86
Средний возраст, лет	60.6±2.7	60.2±2.4	0.86
Количество мужчин	25 (47.2)	28 (59.6)	0.83
Отделение			
ОРИТ	36 (80.0)	44 (93.6)	0.067
Хирургия	5 (11.1)	1 (2.1)	0.107
Терапия	3 (6.7)	0	0.113
Другое	1 (2.2)	2 (4.3)	1.0
Причина госпитализации			
Инфаркт головного мозга	9 (20.0)	12 (25.5)	0.527
ЧМТ	7 (15.6)	0	0.005
Политравма	5 (11.1)	6 (12.8)	0.807
Отравление	1 (2.2)	0	0.304
Инфекция	7 (15.6)	14 (29.8)	0.104
Острая сердечная патология	5 (11.1)	4 (8.5)	0.675
Патология брюшной полости	7 (15.6)	7 (14.9)	0.930
Другая	6 (13.3)	3 (6.4)	0.262
Коморбидность			
Тяжелая коморбидность[1]	30 (66.7)	17 (36.2)	0.004
Индекс коморбидности Charlson	4.22±0.39	3.74±0.40	0.216

Окончание таблицы см. на след. странице

Таблица 1. **Демографическая и клиническая характеристика пациентов, получавших лечение цефепимом/сульбактамом или карбапенемом *(Окончание)***

Table 1. **Demographic and clinical characteristics of patients treated with the drug with active substances mi cefepime + [sulbactam] or carbapenems *(end)***

Характеристика	Цефепим/сульбактам (*n*=45)	Карбапенем (*n*=47)	*P*
Характер инфекции			
Внебольничная	5 (11.1)	4 (8.5)	0.737
ИСМП	11 (24.4)	16 (34.0)	0.364
Нозокомиальная	29 (64.5)	27 (57.5)	0.528
Тип стратификация пациента (СКАТ)			
I	2 (4.4)	2 (4.3)	1.0
II	14 (31.1)	18 (38.3)	0.517
IIIa	15 (33.3)	21 (44.7)	0.292
IIIb	14 (31.3)	6 (12.8)	0.044
Диагноз инфекции			
Нозокомиальная пневмония	12 (26.7)	9 (19.1)	0.461
НПивл	10 (22.2)	9 (19.1)	0.799
Внебольничная пневмония	3 (6.7)	3 (6.4)	1.0
Пиелонефрит	8 (17.8)	11 (23.4)	0.609
Перитонит	6 (13.3)	9 (19.1)	0.575
Инфекция кожи и мягких тканей	5 (11.1)	4 (8.5)	0.737
Другая	1 (2.2)	2 (4.4)	1.0
Два и более локусов инфекции	21 (46.7)	28 (59.6)	0.296
Наличие бактериемии	7 (15.6)	13 (27.7)	0.208
Тяжесть инфекции и пациента[2]			
Без сепсиса	7 (15.6)	4 (8.5)	0.349
Сепсис	23 (51.1)	31 (66.0)	0.204
Септический шок	15 (33.3)	12 (25.5)	0.494
SOFA, балл	5.27±0.57	6.45±0.50	0.105
APACHE II, балл	13.16±1.03	16.51±1.02	0.022
Факторы риска резистентности			
Предшествующая госпитализация[3]	5 (11.1)	12 (25.5)	0.107
Предшествующие антибиотики[3]	8 (17.8)	9 (19.1)	1.0
Антибиотики в данном стационаре[4]	8 (17.8)	9 (19.1)	1.0
Дни в стационаре[5]	6.4±1.8	6.5±1.9	0.970
Лабораторные показатели			
Лейкоциты, х 10^9/л	17.18±1.24	18.09±1.32	0.432
Нейтрофилы, %	82.73±2.09	82.43±2.02	0.854
Юные нейтрофилы, %	8.36±0.77	12.98±1.20	0.006
Тромбоциты, ×10^9/л	251.07±24.01	200.79±17.84	0.099
Гемоглобин, г/л	105.89±3.22	112.70±3.73	0.139
Фибриноген, г/л	5.30±0.42	5.83±0.37	0.377
Альбумин, мг/л	19.58±1.38	22.74±1.21	0.179
Клиренс креатинина, мл/мин	60.80±5.18	54.97±4.33	0.390
СРБ, мг/л	162.88±14.0	196.08±17.2	0.187
Прокальцитонин, нг/мл	12.85±4.73	20.56±8.95	0.100

Примечание: В этой и других таблицах данные представлены средними величинами (±σ) для количественных (непрерывных) переменных и n (%) для категориальных переменных, причем для первых использовался критерий Манн-Уитни, а для вторых - точный критерий Фишера.
ИСМП – инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи; СКАТ – Стратегия Контроля Антимикробной Терапии.
[1]наличие одного или нескольких заболеваний: ХБП 4-5 ст., цирроз печени, ХОБЛ GOLD 3-4, ХСН IIB-III, тяжелая анемия (гемоглобин <80 г/л), иммуносупрессия (агранулоцитоз, ВИЧ, лечение цитостатиками или глюкокортикоидами).
[2]в день назначения исследуемого антибиотика.
[3]в течение 3 месяцев до настоящей госпитализации.
[4]с целью профилактики или для лечения другой инфекции.
[5]количество дней от поступления до назначения исследуемого антибиотика.

— эртапенем — 16 (34%) пациентов, доза 1 г/сут;

— имипенем — 5 (10,6%) пациентов, суточная доза от 1,5 до 4 г (в среднем 3±1 г/сут);

— дорипенем — 5 (10,6%) пациентов, доза 3 г/сут.

У пациентов с нарушенной функцией почек дозу карбапенемов корректировали по расчетному клиренсу креатинина в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Длительность терапии исследуемыми антибиотиками составила от 3 до 22 дней и не различалась в двух группах — 7,5 и 7,6 дней.

У пациентов, которым назначены исследуемые антибиотики, выделены 6 ведущих возбудителей — *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *P. mirabilis*. При назначении препарата с действующими веществами цефепим + [сульбактам] статистически значимо чаще выделялись *A. baumannii* — у 14 по сравнению с 1 пациентом группы карбапенемов. Выделенные возбудители характеризовались сниженной чувствительностью к большинству антибиотиков. В среднем доля устойчивых штаммов к цефотаксиму составила 68,3%, цефепиму — 44,1%, препаратам с действующими веществами цефоперазон+сульбактам — 38,1%, эртапенему — 34,1%, ме-

Таблица 2. **Назначение исследуемых антибиотиков и характеристика возбудителей инфекции**
Table. 2. **Prescription of the studied antibiotics and characteristics of infectious agents**

Показатели	Цефепим/сульбактам (*n*=45)	Карбапенем (*n*=47)	*P*
Назначение антибиотика			
Эмпирическое	39 (86.7)	44 (93.6)	0.311
Целенаправленное	6 (13.3)	3 (6.4)	
Терапия			
Монотерапия	35 (77.8)	39 (83.0)	0.530
Комбинированная	10 (22.2)	8 (17,0)	
Второй антибиотик в комбинации			
Полимиксин В	7	3	
Линезолид	2	1	
Ванкомицин	0	2	
Тигециклин	1	0	
Амикацин	0	1	
Фосфомицин	1	0	
Ципрофлоксацин	0	1	
Исследуемые антибиотики			
Цефепим/сульбактам	45 (100)	—	
Исследуемые антибиотики			
Меропенем		21 (44.8)	
Эртапенем		16 (34.0)	
Имипенем		5 (10.6)	
Дорипенем		5 (10.6)	
Длительность терапии			
Диапазон, дни	3—20	3—22	
В среднем, дни	7.51±0.59	7.60±0.56	0.912
Возбудители инфекций			
Klebsiella pneumoniae	12 (22.6)	15 (26.8)	
Escherichia coli	9 (17.0)	13 (23.2)	
Proteus mirabilis	4 (7.5)	3 (5.4)	0.06
Acinetobacter baumannii	14 (26.4)	1 (1.8)	
Pseudomonas aeruginosa	6 (11.3)	4 (7.1)	
Staphylococcus aureus	4 (7.5)	10 (17.9)	
Другие	4 (7.5)	10 (17.9)	

ропенему — 25%, тигециклину — 10,9%. *Klebsiella pneumoniae* характеризовалась высокой устойчивостью (более 70%) к цефалоспоринам, препаратам с действующими веществами ампициллин + сульбактам, аминогликозидам и фторхинолонам, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* — к меропенему (93,5 и 56,1%). Невысокая устойчивость отмечена у *Acinetobacter baumannii* к тигециклину (6,2%) и препаратам с действующими веществами цефоперазон+сульбактам (22,5%).

Результаты исследования представлены в **табл. 3**. У большинства пациентов достигнуто выздоровление или улучшение — 71,1% в группе цефепим + [сульбактам] и 61,7% в группе карбапенемов, различия статистически незначимые. У 17,8% пациентов группы цефепим + [сульбактам] и у 27,7% пациентов группы карбапенемов положительный эффект от лечения не получен; у 5 пациентов в каждой группе эффект лечения оценить невозможно (у 3 пациентов в результате развития побочных эффектов и досрочного прекращения лечения антибиотиком, у 7 пациентов в результате летального исхода в сроки от 2 до 5 дней после начала терапии, наступившего в результате неинфекционной причины – острая коронарная недостаточность, ТЭЛА, нарушения ритма сердца). При исключении из анализа эффективности пациентов, оцененных как «невозможно оценить», результаты положительного эффекта терапии составили на фоне цефепима/сульбактама 80,0%, на фоне карбапенема – 69,0%, P=0,256.

Не отмечено также различий в бактериологическом эффекте — эрадикация возбудителя достигнута у 21 (87,5%) из 24 пациентов, получавших препарат с действующими веществами цефепим + [сульбактам], и у 27 (73%) из 37 пациентов, получавших карбапенемы. Следует отметить высокий уровень клинического и бактериологического излечения, учитывая тяжесть инфекций и доминирование полирезистентных возбудителей у обследованных пациентов. Это является важным клиническим выводом, подтверждающим равную клиническую эффективность ингибиторозащищенных бета-лактамов широкого спектра и карбапенемов при лечении инфекций, вызванных устойчивыми к пенициллинам и цефалоспоринам Enterobacterales в результате продукции БЛРС, что показано ранее в других клинических исследованиях и метаанализах [23—27].

Следует также отметить статистически значимо более низкую частоту суперинфекции при лечении препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам] по сравнению с карбапенемами (22,2 и 53,3% соответственно, *p*=0,001). При назначении цефепима/сульбактама снижение относительного риска (RRR) суперинфекции составило 59,8% по сравнению с карбапенемами. Среди микроорганизмов, вызвавших суперинфекцию при лечении карбапенемами, преобладали *Klebsiella pneumoniae* (44,8%) и *Acinetobacter baumannii* (34,5%). Соответственно, коррекция антибактериальной терапии чаще была необходима после окончания лечения карбапенемами. Эти результаты на первый взгляд могут выглядеть неожиданными, однако данные литературы последних лет подтверждают полученные данные. Так, в недавно опубликованной работе приведены результаты применения эртапенема и препаратов с действующими веществами

Таблица 3. **Результаты лечения**

Table 3. **Treatment outcome**

Результат	Цефепим/сульбактам (*n*=45)	Карбапенем (*n*=47)	*P*
Клинический эффект			
Выздоровление/улучшение	32 (71.1)	29 (61.7)	0.383
Отсутствие эффекта	8 (17.8)	13 (27.7)	0.324
Невозможно оценить	5 (11.1)	5 (10.6)	1
Бактериологический эффект	n=24	n=37	
Эрадикация	21 (87.5)	27 (73.0)	0.176
Персистирование	3 (12.5)	10 (27.0)	
Суперинфекция	10 (22.2)	26 (53.3)	0.001
Суперинфекция – микробы	n=14	n=29	
Klebsiella pneumoniae	7 (50.0)	13 (44.8)	
Acinetobacter baumannii	3 (21.4)	10 (34.5)	0.515
Pseudomonas aeruginosa	2 (14.3)	3 (10.3)	
Proteus spp.	2 (14.3)	1 (3.4)	
Enterococcus spp.	0	2 (6.9)	
Результат лечения			
Выписка из стационара	24 (53.3)	19 (40.4)	0.296
Смерть	21 (46.7)	28 (59.6)	
Причина летального исхода			
Инфекция	12 (57.1)	18 (64.3)	0.768
Другая	9 (42.9)	10 (35.7)	
Выделение карбапенем-резистентного микроба после начала терапии			
Количество пациентов	9 (20.0)	35 (74.5)	0.0001
День после начала лечения	5.33±0.82	5.26±0.44	0.701
Acinetobacter baumannii	0	21	0.0001
Klebsiella pneumoniae	7	18	0.276
Pseudomonas aeruginosa	7	2	0.315
Необходимость коррекции антибактериальной терапии	11 (24.4)	35 (74.5)	0.0001
НЛР – все	7 (15.6)	5 (10.6)	0.547
C.difficile[1]	2 (4.4)	5 (10.6)	0.435
Другие	5 (11.1)	0	0.025
Длительность в ОРИТ, дни[2]			
Диапазон	3-45	3-49	
Среднее значение	10.74±1.56	16.30±2.11	0.037
Длительность в стационаре, дни[2]			
Диапазон	3-45	3-71	
Среднее значение	16.18±1.41	21.43±2.35	0.059

Примечание: [1]Антибиотикоассоциированная клостридиальная диарея и псевдомембранозный колит
[2]После назначения исследуемого антибиотика

ми пиперациллин+тазобактам у пациентов с уроинфекциями [28]. Частота развития суперинфекции при применении эртапенема была в 3,5 раза выше (29,4 и 8,3%), примерно, как и в нашем исследовании, в 2,4 раза. Более того, результаты метаанализа 8 исследований [29], в которых сравнивали эффективность карбапенемов и некарбапенемовых антибиотиков (в большинстве исследований использованы ингибиторозащищенные бета-лактамы), показали, что частота суперинфекции на фоне карбапенемов была статистически значимо выше (11,8 и 6,7%). Относительный риск суперинфекции при лечении карбапенемами составил 1,690 (95% ДИ 1,247—2,291), а в нашем исследовании — 2,489 (1,361—4,554).

Таким образом, наше исследование подтверждает факт, что ингибиторозащищенные бета-лактамы являются экологически более благоприятными антибиотиками по сравнению с карбапенемами.

Выделение карбапенем-резистентных микроорганизмов после начала антибактериальной терапии статистически значимо чаще наблюдалось при лечении карбапенемами (у 35 из 47 пациентов — 74,5%) по сравнению с препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам] — у 9 (20%) из 45 пациентов. Относительный риск (RR) выделения карбапенем-резистентного микроорганизма после начала лечения цефепим/сульбактамом по сравнению с карбапенемами составил 0,269 (95% ДИ 0,146—0,493), различия достоверные, а снижение относительного риска селекции карбапенем-резистентных бактерий при лечении цефепимом/сульбактамом составило 54,5% с очень хорошим значением NNT — 1,84 (**таблица 4**). Среднее время регистрации карбапенем-резистентного микроорганизма составило 5,3 дня после назначения карбапенемов. Только три вида карбапенем-резистентных бактерий документированы на фоне лечения исследуемыми антибиотиками — *Klebsiella pneumoniae* (46%), *Acinetobacter baumannii* (38%) и *Pseudomonas aeruginosa* (16%). Интересным является факт, что карбапенем-резистентные *Acinetobacter baumannii* выделялись исключительно при применении карбапенемов (у 21 из 35 пациентов) и не зарегистрированы при лечении препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам] (p=0,0001).

При применении исследуемых антибиотиков у 12 пациентов отмечены побочные эффекты: в 15,6% случаев при лечении препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам], в 10,6% — при лечении карбапенемами, различия статистически незначимые. Все 5 случаев лекарственных реакций

Таблица 4. **Вероятность (относительный риск — RR) достижения результата при применении цефепима/сульбактама по сравнению с карбапенемами**

Table 4.

Результат	RR	95% доверительный интервал	NNT[1]
Улучшение/выздоровление	1,159	0,898—1,495	9,13
Выписка из стационара	1,319	0,848—2,052	7,75
Эрадикация возбудителя	1,199	0,936—1,536	6,88
Суперинфекция	0,402*	0,220—0,735	3,02
Выделение карбапенем-резистентного микроорганизма[3]	0,269*	0,146—0,493	1,84

Примечание: [1]NNT (Number Need to Treat) — среднее количество пациентов, которое надо пролечить цефепимом/сульбактамом, чтобы получить положительный исход для одного пациента по сравнению с лечением карбапенемами
[2]после начала лечения исследуемым антибиотиком
* $P<0,05$

на фоне применения карбапенемов связаны с диареей и колитом, вызванными *Clostridium difficile*. При применении препарата с действующими веществами цефепим+[сульбактам] клостридиальная диарея зарегистрирована у 2 пациентов; 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 препарата с действующими веществами цефепим+[сульбактам] и характеризовались желудочно-кишечными симптомами (тошнота, боли в животе и диареи при исключении клостридиальной этиологии); указанные симптомы были легкими или умеренно-выраженными, не требовали отмены терапии и проходили после завершения лечения.

Итоговые результаты лечения пациентов в стационаре оказались одинаковыми. Летальный исход зарегистрирован у 46,7 и 59,6% пациентов, которых лечили препаратом с действующими веществами цефепим+[сульбактам] и карбапенемами соответственно. Остальные пациенты выписаны. Следует отметить, что летальный исход у 42,9 и 35,7% пациентов наступил от неинфекционных причин.

Длительность лечения пациентов в ОРИТ после начала антибактериальной терапии составила от 3 до 49 сут и была в среднем на 6 сут меньше у пациентов, пролеченных препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам] (10,7 и 16,3 сут соответственно, различия статистически значимые). Сходные тенденции отмечены при сравнении средней длительности пребывания больного в стационаре после назначения антибиотика: при назначении препарата с действующими веществами цефепим + [сульбактам] — 16,2 и 21,4 сут после назначения карбапенемов, однако в данном случае различия немного не достигли статистически значимой величины ($p=0,059$).

Заключение

Результаты исследования показали, что лекарственное средство с действующими веществами цефепим + [сульбактам] в качестве средства 1-й линии эмпирической терапии характеризуется высокой клинической и бактериологической эффективностью и безопасностью при лечении в стационаре тяжелых инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, сравнимыми с показателями эффективности карбапенемов.

Эффективность препарата с действующими веществами цефепим+[сульбактам] документирована у пациентов с нозокомиальной пневмонией, включая ассоциированную с проведением искусственной вентиляции легких, абдоминальными инфекциями, пиелонефритом и инфекцией в области хирургического вмешательства, отнесенных к II, IIIa и IIIb типам стратификации программы «Стратегия контроля антимикробной терапии». У большинства пациентов тяжесть инфекции определена как сепсис или септический шок. При применении препарата с действующими веществами цефепим+[сульбактам] по сравнению с препаратами фармакологической группы карбапенемы реже наблюдалась суперинфекция, при которой требовалось дополнительное назначение антибиотиков, а также отмечен статистически значимо меньший риск селекции карбапенем-резистентных микроорганизмов, прежде всего *Acinetobacter baumannii*.

Документированные эффективность и безопасность и экологические преимущества, вероятно, послужили причиной меньшей длительности пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре при лечении препаратом с действующими веществами цефепим+[сульбактам] по сравнению с этим показателем у пациентов, получавших антибиотики группы карбапенемов, что может иметь также фармакоэкономическую выгоду.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сидоренко С.В. Исследование распространения антибиотикорезистентности: практическое значение для медицины. *Инфекции и антимикробная терапия.* 2002;4(2):38.
Sidorenko SV. Investigation of the spread of antibiotic resistance: practical significance for medicine. *Infekcii i antimikrobnaya terapiya.* 2002;4(2):38. (In Russ.).

2. Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахмедова Л.И., Белобородов В.Б., Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Дехнич А.В., Карабак В.И., Маликов В.Е., Павлова М.В., Поликарпова С.В., Руднов В.А., Яковлев В.П. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «MICROMAX»). *Антибиотики и химиотерапия.* 1999;44(11):7-16.
Sidorenko SV, Strachunsky LS, Akhmedova LI, Beloborodov VB, Bogomolova NS, Bolshakov LV, Dekhnich AV, Karabak VI, Malikov VE, Pavlova MV,

Polikarpova SV, Rudnov VA, Yakovlev VP. Results of a multicenter study of the comparative activity of cefepime and other antibiotics against pathogens of severe hospital infections (MICROMAX program). *Antibiotiki i himioterapiya.* 1999;44(11):7-16. (In Russ.).

3. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL. Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2004;39(1):31-37. https://doi.org/10.1086/420816
4. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY, Miyashiro D, Quinn JP, Weinstein RA, Trenholme GM. Ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *Journal of Infectious Diseases.* 1996;174(3):529-536. https://doi.org/10.1093/infdis/174.3.529
5. Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C, Jansens H, Baraniak A, Gniadkowski M, Van Herck K, Jorens PG, Demey HE, Ieven M, Bossaert L, Goossens H. High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing Enterobacter aerogenes in severity-ill patients. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2006;12(1):56-62. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01290.x
6. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek R, Hatahet D, Chaudhry K, Pogue JM, Rahbar H, Chen TY, Truong T, Rodriguez V, Ellsworth J, Bernabela L, Bhargava A, Yousuf A, Alangaden G, Kaye KS. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by aextended-spectrum-beta-kactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2012;56(7):3936-3942. https://doi.org/10.1128/AAC.05419-11
7. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, Romand JA, Bille J, Aymon D, Stratchounski L, Krawczyk L, Rubinstein E, Schaller MD, Chiolero R, Glauser MP, Cometta A; Cefepime Study Group. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2003;47(11):3442-3447. https://doi.org/10.1128/aac.47.11.3442-3447.2003
8. Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2012;56(4):488-495. https://doi.org/10.1093/cid/cis916
9. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Туркутюков В.Б., Нехаева Г.И., Бочкарев Д.Н., Розанова С.М., Боронина Л.Г., Агапова Е.Д., Марусина Н.Е., Мултых И.Г., Тарабан В.К., Здзитовецкий Д.Э., Сарматова Н.И., Тихонов Ю.Г., Поликарпова С.В. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2008;10(2):96-112.
Reshedko GK, Ryabkova EL, Krechikova OI, Sukhorukova MV, Shevchenko OV, Einstein MV, Kozlov RS, Turgutyukov VB, Nekhaeva GI, Bochkarev DN, Rozanova SM, Boronina LG, Agapova ED, Marusina NE, Multih IG, Taraban VK, Zdzitovetskyy DE, Sarmatova NI, Tikhonov YuG, Polikarpova SV. Antibiotic resistance of gram-negative pathogens of nosocomial infections in the ICU of multidisciplinary hospitals in Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2008;10(2):96-112. (In Russ.).
10. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В., Портнягина У.С., Рог А.А., Руднов В.А., Барканова О.Н. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия.* 2016;61(5-6):32-42.
Yakovlev SV, Suvorova MP, Beloborodov VB, Basin EE, Eliseeva EV, Kovelenov SV, Portnyagina US, Rog AA, Rudnov VA, Barkanova ON. The prevalence and clinical significance of nosocomial infections in hospitals of Russia: a study ARGINI. *Antibiotiki i himioterapiya.* 2016;61(5-6):32-42. (In Russ.).
11. *Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи.* Российские клинические рекомендации. Под ред. Яковлева С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. М.: Издательство «Перо»; 2018.
Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoj Terapii) pri okazanii stacionarnoj medicinskoj pomoshchi. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Pod red. Yakovleva S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Procenko D.N. M.: Izdatel'stvo «Pero»; 2018. (In Russ.).
12. Лазарева И.В., Агеевец В.А., Ершова Т.А., Зуева Л.П., Гончаров А.Е., Дарьина М.Г., Светличная Ю.С., Усков А.Н., Сидоренко С.В. Распространенность и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия.* 2016;61(11-12):28-38.
Lazareva IV, Ageyevets VA, Yershova TA, Zueva LP, Goncharov AE, Darina MG, Svetlichnaya YuS, Uskov AN, Sidorenko SV. Prevalence and antibacterial resistance of gram-negative bacteria, producers of carbapenemases, in Saint Petersburg and some other regions of the Russian Federation. *Antibiotiki i himioterapiya.* 2016;61(11-12):28-38. (In Russ.).
13. Mariappan S, Sekar U, Kamalanthan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J App Basic Med Res.* 2017;7(1):32-39. https://doi.org/10.4103/2229-516X.198520
14. Bykov A, Suvorova M, Sychev I. *Infections in the intensive care unit caused by carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae and Acinetobacter baumannii: clinical and microbiological characteristics and outcome.* 29th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, the Netherlands, April 13—16, 2019.
15. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *Journal of Infectious Diseases.* 2017;215(1):28-36.
16. Bassetti M, Carnelutti A, Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 2017;15(1):55-65. https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1251840
17. Lambregts MM, Hendriks BJC, Visser LG, Bernards ST, de Boer MG. Using local clinical and microbiological data to develop an institution specific carbapenem-sparing strategy in sepsis: a nested case-control study. *Antimicrobial* Resist*ance and Infection Control.* 2019;8:19-27. https://doi.org/10.1186/s13756-019-0465-y
18. Karaiskos I, Giamarellou H. Carbapenem-sparing strategies for ESBL producers: when and how. *Antibiotics.* 2020;9(2):61-84. https://doi.org/10.3390/antibiotics9020061
19. Corcione S, Lupia T, Maraolo AE, Mornese Pinna S, Gentile I, De Rosa FG. Carbapenem-sparing strategy: carbapenemase, treatment, and stewardship. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2019;32(6):663-673. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000598
20. 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. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 1998;4(10):570-576. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.1998.tb00039.x
21. 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. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2006;28(5):454-456. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.008
22. Wareham DW, Momin MHFA, Phee LM, Hornsey M, Standing JF. Cefepime/sulbactam as an enhanced antimicrobial combination therapy for the treatment of MDR Gram-negative infections. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2020;75(1):135-139. https://doi.org/10.1093/jac/dkz420
23. Luyt CE, Faure M, Bonnet I, Besset S, Huang F, Junot H, Hékimian G, Schmidt M, Bréchot N, Combes A, Aubry A, Mayaux J, Chastre J. Use of non-carbapenem antibiotics to treat severe extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in intensive care unit patients. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2019;53(5):547-552. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.02.001
24. Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Abdala E, Akova M, Álvarez R, Maestro-de la Calle G, Cano A, Cervera C, Clemente WT, Martín-Dávila P, Freifeld A, Gómez L, Gottlieb T, Gurguí M, Herrera F, Manzur A, Maschmeyer G, Meije Y, Montejo M, Peghin M, Rodríguez-Baño J, Ruiz-Camps I, Sukiennik TC, Tebe C, Carratalà J; BICAR Study Group. Efficacy of β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations for the treatment of bloodstream infections due to extended-spectrum- β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hematological patients with neutropenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2017;61(8):00164-00217. https://doi.org/10.1128/AAC.00164-17
25. Harris PN, Yin M, Jureen R, Chew J, Ali J, Paynter S, Paterson DL, Tambyah PA. 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. *Antimicrobial Resistance and Infection Control.* 2015;4:14. https://doi.org/10.1186/s13756-015-0055-6

26. Sfeir MM, 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. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2018;52(5):554-570. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.07.021

27. Ko JH, Lee NR, Joo EJ, Moon SY, Choi JK, Park DA, Peck KR. 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. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology.* 2018;37(2):305-311. https://doi.org/10.1007/s10096-017-3133-2

28. Dizbay M, Özger HS, Karaşahin Ö, Karaşahin EF. Treatment efficacy and superinfection rates in complicated urinarytract infections treated with ertapenem or piperacillin tazobactam. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2016;46(6):1760-1764. https://doi.org/10.3906/sag-1506-157

29. Eljaaly K, Enani MA, Al-Tawfiq JA. Impact of carbapenem versus non-carbapenem treatment on the rates of superinfection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy.* 2018;24(11):915-920. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.08.004

Поступила 11.03.20
Received 11.03.20
Принята к печати 04.04.20
Accepted 04.04.20