

# Сравнительный анализ эффективности ингибиторзащищенных цефалоспоринов, фортифицированных базисным антибиотиком

Р.Н. Мамлеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГАОУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## Comparative analysis of the effectiveness of inhibitor-protected cephalosporins fortified with basic antibiotic

R.N. Mamleev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Ингибиторзащищенные цефалоспорины — важный инструмент в борьбе с больничными инфекциями, вызванными продуцентами β-лактамаз расширенного спектра. В то же время относительный дефицит базисного антибиотика в комбинации с ингибитором β-лактамаз сульбактамом (при соотношении компонентов 1:1) может быть сопряжен с риском терапевтической неудачи.

Цель исследования. Сравнительный анализ терапевтического эффекта различных схем назначения ингибиторзащищенных цефалоспоринов у детей с тяжелой бактериальной инфекцией.

Характеристика детей и методы исследования. Проведено сравнение клинической эффективности цефотаксим/сульбактама, цефоперазон/сульбактама, цефепим/сульбактама в максимальных дозах и цефепим/сульбактама, фортифицированного основным компонентом. В исследование вошли 92 пациента в возрасте от 2 мес до 12 лет с аппендикулярными перитонитами, острыми гнойными остеомиелитами, осложненными больничными инфекциями нижних дыхательных путей, обострением хронических гнойных отитов и хронических инфекций мочевой системы. Установлено, что назначение ингибиторзащищенных цефалоспоринов с соотношением компонентов 1:1 чаще обуславливало необходимость изменения терапии. Использование препаратов, исходно содержащих базисный антибиотик в высокой дозе (соотношение компонентов 2:1) или дополнительно фортифицированных базисным антибиотиком, сопровождалось более высокой терапевтической эффективностью.

**Ключевые слова:** дети, ингибиторзащищенные цефалоспорины, нозокомиальные инфекции.

**Для цитирования:** Мамлеев Р.Н. Сравнительный анализ эффективности ингибиторзащищенных цефалоспоринов, фортифицированных базисным антибиотиком. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 172–175. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-172-175

Inhibitor-protected cephalosporins are an important tool against hospital infections caused by extended spectrum β-lactamase producers. At the same time, the relative deficiency of the basic antibiotic in combination with the β-lactamase inhibitor sulbactam (1:1) may be associated with the risk of therapeutic failure.

**Objective.** To compare therapeutic effect of various regimens for prescribing inhibitor-protected cephalosporins in children with severe bacterial infection.

**Children characteristics and research methods.** The authors compared clinical efficacy of cefotaxime / sulbactam, cefoperazone / sulbactam, ceftazidime / sulbactam at maximum doses and main component-fortified-ceftazidime / sulbactam. The study included 92 patients aged from 2 months to 12 years with appendicular peritonitis, acute purulent osteomyelitis, complicated hospital infections of the lower respiratory tract, exacerbation of chronic purulent otitis media and chronic urinary tract infections. It was found that inhibitor-protected cephalosporins with a 1:1 ratio of components more often necessitated a change in therapy. The use of drugs initially containing a basic antibiotic in a high dose (component ratio 2:1) or additionally fortified with a basic antibiotic demonstrated a higher therapeutic efficacy.

**Key words:** children, inhibitor-protected cephalosporins, nosocomial infections.

**For citation:** Mamleev R.N. Comparative analysis of the effectiveness of inhibitor-protected cephalosporins fortified with basic antibiotic. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 172–175 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-172-175

**Р**астущая антибиотикорезистентность уже сейчас служит причиной смерти сотен тысяч людей [1]. ВОЗ назвала антимикробную резистентность одной из 10 стоящих перед человечеством глобальных угроз здоровью населения [2]. В связи с этим поиск новых антибактериальных препаратов, эффективных про-

тив больничных инфекций, остается приоритетным направлением современной медицины [3].

Одним из «фронтов», на котором в последние годы все чаще приходится терпеть поражение, являются грамотрицательные инфекции. Цефалоспорины третьего и четвертого поколений исходно были активны против широкого спектра грамотрицательных бактерий; наиболее ценной в их спектре была активность против микробов семейства *Enterobacteriaceae* [4]. Однако в настоящее время широкий спектр β-лактамаз как плазмидных, так и хромосомных, продуцируемых многими грамотрицательными микробами, снижает эффективность цефалоспори-

© Мамлеев Р.Н., 2021

Адрес для корреспонденции: Мамлеев Раушан Нурович — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-клинический фармаколог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-7849-3202

e-mail: r.mamleev@mail.ru

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

нов, что приводит к росту числа терапевтических неудач при лечении больных с больничными (нозокомиальными) инфекциями. Особую опасность представляет распространение в российских стационарах микробов, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра [5, 6]. Рост количества энтеробактерий, устойчивых даже к цефалоспорином четвертого поколения, можно наглядно проследить на примере такого многопрофильного стационара, как ДРКБ МЗ РТ: если в целом по стационару из 316 выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae* устойчивость к цефепиму была выявлена у 64% изолятов, то в отделениях реанимации и интенсивной терапии количество штаммов, резистентных к цефепиму, составляло уже 83% (из 137 реанимационных штаммов *K. pneumoniae*).

Ингибиторы  $\beta$ -лактамаз, необратимо подавляющие гидролитическую активность этих ферментов, позволяют восстановить активность цефалоспоринов. Длительное время был доступен только имеющий  $\beta$ -лактамную конструкцию сульбактам (в комбинации с ампициллином или цефоперазоном). Дополнительным плюсом сульбактама являлась его собственная антибактериальная активность против *Acinetobacter baumannii*. Кроме того, сульбактам, в отличие от клавулановой кислоты, не индуцирует хромосомные  $\beta$ -лактамазы класса I (Ampc) у *Enterobacteriaceae*, чем выгодно отличается от клавуланат-защищенного амоксициллина.

В последние годы выделились как отдельный подкласс ингибиторзащищенные цефалоспорины: добавление к цефалоспорином третьего–четвертого поколения таких ингибиторов  $\beta$ -лактамаз, как сульбактам и авибактам, сделало их невосприимчивыми к действию большинства  $\beta$ -лактамаз, продуцируемых энтеробактериями. Эти препараты позволили преодолеть многие случаи больничных инфекций, вызванных множественно-резистентными бактериями, что приблизило их по спектру активности и клинической значимости к карбапенемам [5]. Внутри этого подкласса есть существенные различия, продиктованные фармакокинетикой и фармакодинамикой включенных в них цефалоспоринов: так, цефтриаксон/сульбактам и цефотаксим/сульбактам хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, но неэффективны против метициллинчувствительных стафилококков (MSSA); цефоперазон/сульбактам хуже проникает через гематоэнцефалический барьер и не используется при нейроинфекциях; цефтазидим/сульбактам и цефепим/сульбактам активны против синегнойной палочки, а цефепим/сульбактам — еще и против MSSA.

В то же время ряд исследователей считают, что при инфекциях, вызванных *Klebsiella spp.*, вырабатывающими  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра, эффективность сочетания  $\beta$ -лактамных антибиотиков с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз непредсказуема [7].

Следует отметить, что у ряда ингибиторзащищенных цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам, цефепим/сульбактам) имеется «слабое звено» — соотношение основного компонента (базисного антибиотика) и ингибитора  $\beta$ -лактамаз фиксировано и составляет 1:1. В этой пропорции дозировка антибиотика жестко лимитирована дозой сульбактама — инструкция не разрешает применение сульбактама в дозе более 80 мг/кг/сут из-за его апроприативной гепатотоксичности; соответственно дозы цефоперазона и цефепима в такой пропорции не могут превышать 80 мг/кг/сут. Однако в случае массивных бактериальных инфекций (разлитой перитонит, гнойный остеомиелит, деструктивные пневмонии) такие невысокие дозы базисного антибиотика создают субоптимальные концентрации вследствие инокулюм-эффекта (ослабления антимикробного действия в условиях высокой микробной обсемененности), что не обеспечивает эрадикации возбудителя и обрекает клиническую ситуацию на терапевтическую неудачу [5]. Представляется очевидным увеличить эффективность (фортифицировать) ингибиторзащищенных цефалоспоринов путем дополнительной инфузии базисного антибиотика в пределах его максимальной дозировки, соответствующей тяжести хирургической инфекции.

Фортификация цефепим/сульбактама достигается добавлением к 80 мг/кг/сут базисного цефепима дополнительно 70 мг/кг/сут цефепима; таким образом, общее соотношение цефепим/сульбактама будет составлять 150/80 (230) мг/кг сут. Подобная тактика гипотетически может быть применима и к цефоперазон/сульбактаму, однако на практике это представляется проблематичным из-за отсутствия цефоперазона в списке жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; при тяжелых инфекциях это не позволяет получить убедительный эффект при назначении дозы 80/80 (160) мг/кг/сут.

Еще один ингибиторзащищенный цефалоспорин — цефотаксим/сульбактам имеет соотношение компонентов 2:1, что позволяет достичь максимальной дозы цефотаксима в комбинации 160/80 (240) мг/кг/сут.

Ингибиторзащищенные цефалоспорины — препараты второго ряда, используются у пациентов, безуспешно пролеченных (предлеченных) антибиотиками первого ряда. Следует отметить, что к моменту назначения этих препаратов тяжесть инфекционного процесса, как правило, увеличивается, обуславливая повышенные требования к ингибиторзащищенным цефалоспорином, особенно при лечении хирургических инфекций.

**Цель исследования:** сравнительный анализ терапевтического эффекта различных схем назначения ингибиторзащищенных цефалоспоринов у детей с тяжелой бактериальной инфекцией.

## Характеристика детей и методы исследования

Ретроспективно проанализированы истории болезни 92 детей, пролеченных в ДРКБ МЗ РТ в 2019–2020 гг. В исследование вошли пациенты в возрасте от 2 мес до 12 лет со следующими нозологиями: 22 — аппендикулярные перитониты, 12 — острые гнойные остеомиелиты, 28 — осложненные больничные инфекции нижних дыхательных путей, 9 — обострение хронических гнойных отитов, 21 — обострение хронических инфекций мочевой системы (рис. 1).

Критерии включения: наличие у пациентов тяжелой бактериальной инфекции, предлежность препаратов первого ряда, высев из очага инфекции энтеробактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра. В исследование не включали пациентов, у которых высеивались: *Acinetobacter baumannii*, против которой у сульбактама имеется собственная антибактериальная активность; *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующая  $\beta$ -лактамазы, устойчивые к ингибиторам  $\beta$ -лактамаз; *Stenotrophomonas maltophilia*, природно устойчивая к ингибиторзащищенным цефалоспорином.

Микробный пейзаж, полученный классическим культуральным способом, был представлен следующими энтеробактериями (рис. 2): *K. pneumoniae* ( $n=58$ ), *Escherichia coli* ( $n=21$ ), *Enterobacter spp.* ( $n=8$ ), *Citrobacter freundii* ( $n=5$ ). Высокий титр и/или высев непосредственно из очага гнойной инфекции позволил идентифицировать эти микроорганизмы как этиологически значимые. Во всех случаях выделенные энтеробактерии были резистентны как минимум к 3 цефалоспорином.

Предлежность пациентов, обусловившая необходимость в наших наблюдениях назначения ингибиторзащищенных цефалоспоринов, была представлена цефтриаксоном ( $n=49$ ), цефотаксимом ( $n=12$ ), амоксициллином/клавуланатом ( $n=19$ ), цефазолином ( $n=6$ ), амоксициллином ( $n=4$ ), кларитромицином ( $n=2$ ). Как факторы риска инфицирования резистентной флорой у 74% пациентов отмечались предшествующие госпитализации (в том числе в дневной стационар), у 67% — применение антибиотиков в предыдущие 3 мес.

Все пациенты получили курс антибактериальной терапии различными ингибиторзащищенными цефалоспорином в режиме монотерапии. В 1-й группе пациенты ( $n=31$ ) получали цефоперазон/сульбактам в дозе 80/80 (160) мг/кг/сут, т.е. в максимально разрешенной дозировке. Во 2-й группе ( $n=21$ ) назначался цефепим/сульбактам в дозе 80/80 (160) мг/кг/сут, т.е. в максимально разрешенной дозировке. В 3-й группе ( $n=14$ ) цефепим/сульбактам фортифицировался добавлением цефепима (инфузия цефепима проводилась сразу после инфузии цефепим/сульбактама) в суммарной дозе 150/80 (230) мг/кг/сут. В 4-й группе ( $n=26$ ) назначался цефо-

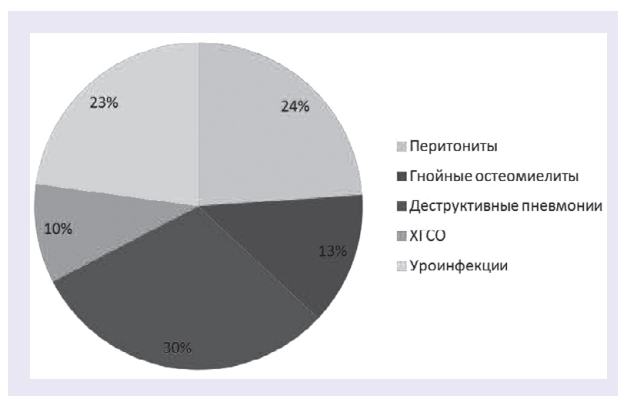


Рис. 1. Структура заболеваний, при которых потребовалось назначение ингибиторзащищенных цефалоспоринов.

ХГСО — хронический гнойный средний отит.

Fig. 1. The structure of diseases requiring the administration of inhibitor-protected cephalosporins.

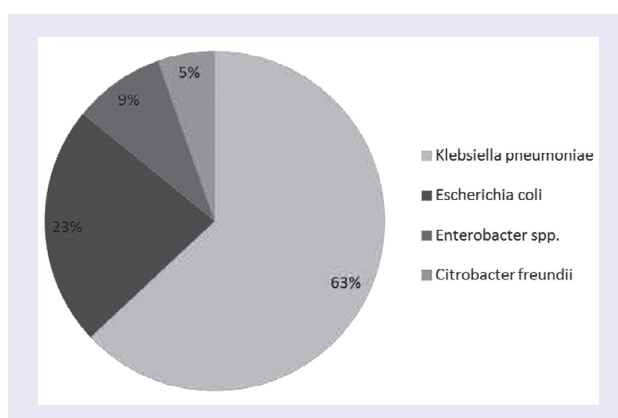


Рис. 2. Результаты микробиологического исследования ( $n=92$ ).

Fig. 2. Microbiological test results ( $n=92$ ).

таксим/сульбактам в дозе 160/80 (240) мг/кг/сут, т.е. в максимально разрешенной дозировке.

Эффективной признавалась терапия, вызвавшая клинко-лабораторное выздоровление (в том числе нормализацию уровня прокальцитонина в крови) и не потребовавшая ревизии антибиотикотерапии (замены ингибиторзащищенного цефалоспорином другим антибиотиком или комбинации его с другими антибиотиками). Поскольку повторный бактериологический анализ проводился не более чем в 50% наблюдений, микробиологическое выздоровление (бактериологическая эрадикация) не рассматривалось нами как критерий эффективности применяемого режима терапии.

## Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ показал, что в 1-й группе в 25,8% случаев ухудшение течения заболевания или отсутствие положительной динамики на 3–4-е сутки потребовало замены цефоперазон/сульбактама карбапенемным антибиотиком (меропенем, эртапенем) или его усиления амикацином. Во 2-й группе число терапевтических неудач составило 23,8%.

В 3-й группе изменение антибиотикотерапии потребовалось у 14,3% больных, в 4-й группе — у 15,4%.

Очевидно (рис. 3), что в 1-й и 2-й группах, в которых назначались ингибиторзащищенные цефалоспорины с относительно невысоким содержанием базисного препарата (цефоперазона или цефепима), частота терапевтических неудач была более чем в 1,5 раза выше, чем в 3-й группе, в которой ингибиторзащищенный цефалоспорин был фортифицирован базисным цефепимом, или в 4-й группе, в которой базисный цефотаксим исходно назначался в высокой дозе (160 мг/кг/сут).

## Заключение

Ингибиторзащищенные цефалоспорины стали незаменимым инструментом в борьбе с полирезистентными больничными инфекциями, прежде всего вызванными энтеробактериями — продуцентами  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра. Грамотное использование этих препаратов позволяет существенно уменьшить частоту назначения карбапенемов и сберечь этот класс антибиотиков для лечения синегнойной инфекции. Ингибиторзащищенные цефалоспорины, фортифицированные основным компонентом, имеют более высокий терапевтический потенциал по сравнению с исходными препаратами; эта методика хорошо зарекомендовала себя применительно к цефепим/сульбактаму, для которого добавление цефепима к ингибиторзащищенному цефалоспорино существенно снижало

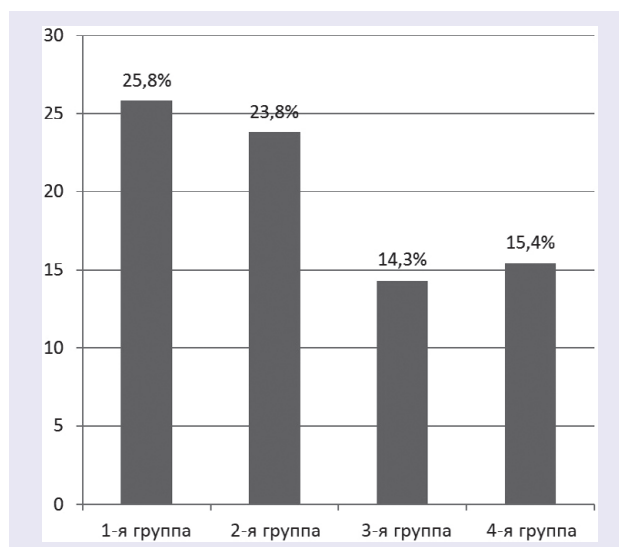


Рис. 3. Частота терапевтических неудач при назначении различных ингибиторзащищенных цефалоспоринов.

Fig. 3. The rate of therapeutic failure when prescribing various inhibitor-protected cephalosporins.

частоту терапевтических неудач. Цефотаксим/сульбактам не нуждается в фортификации, поскольку соотношение компонентов 2:1 позволяет достичь оптимальных концентраций цефотаксима в очаге инфекции и эффективно подавить чувствительную к нему флору. Цефоперазон/сульбактам в связи с проблемами его фортификации может применяться только для лечения нетяжелых инфекций.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Zhivich A. Fighting bacterial resistance: approaches, challenges, and opportunities in the search for new antibiotics. Part 1. Antibiotics used in clinical practice: mechanisms of action and the development of bacterial resistance. *Microbiol Independ Res J (MIRJ)* 2017; 4(1): 31–51. DOI: 10.18527/2500-2236-2017-4-1-31-51
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance/> Ссылка активна на 19.06.2021
3. Mohr K.I. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016; 398: 237–272. DOI: 10.1007/82\_2016\_499
4. Williams J.D. Beta-lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3): 494–497. DOI: 10.1093/clinids/24.3.494
5. Страчунский Л.С.  $\beta$ -Лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2005; 7(1): 92–96. [Strachunskij L.S. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases — a rapidly growing and poorly understood threat. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2005; 7(1): 92–96. (in Russ.)]
6. Коробова А.Г., Клясова Г.А. Энтеробактерии с продукцией  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра: источники инфицирования и значение колонизации слизистой оболочки кишечника у больных гемобластомами. Гематология и трансфузиология 2018; 63(1): 174–183. DOI: 10.25837/HAT.2018.78..2..008. [Korobova A.G., Klyasova G.A. Enterobacteriaceae with extended spectrum  $\beta$ -lactamase production: sources of infection and the importance of colonization of the intestinal mucosa in patients with hemoblastosis. *Gematologiya i transfuziologiya* 2018; 63(1): 174–183. (in Russ.)]
7. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду. Под ред. Д. Гилберт, Г. Чемберс, Дж. Элиопулос, М. Сааг, Д. Блэк, Д. Фридман и др. Второе русское издание. Пер. с англ. под ред. В.Б. Белобородова, А.И. Мазуса. М.: ГРАНАТ, 2016; 688. [The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. D. Gilbert, G. Chambers, J. Eliopoulos, M. Saag, D. Black, D. Friedman et al. (eds). Second Russian edition. Transl. from English V.B. Beloborodov, A.I. Mazus. Moscow: GRANAT, 2016; 688. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.