

Следует ли назначать карбапенемы всем больным с фебрильной нейтропенией и колонизацией энтеробактериями с продукцией β -лактамаз расширенного спектра?

В.А. Охмат, Г.А. Клясова, А.Г. Коробова, Е.Н. Паровичникова, А.В. Федорова, В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова, В.Г. Савченко

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Галина Александровна Клясова klyasova.g@blood.ru

Цель исследования — изучить характер инфекций и эффективность антибиотиков у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) с колонизацией и без колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС).

Материалы и методы. Проспективное исследование (2013–2015 гг.) включало 66 больных ОМЛ, получивших 208 курсов химиотерапии (ХТ) в течение 6 мес. При назначении антибиотиков у всех больных исследовали мазки со слизистой оболочки прямой кишки. Детекцию энтеробактерий с продукцией БЛРС проводили на селективной среде CHROMagarTMESBL (CHROMagar, Франция), подтверждали методом «двойных дисков».

Результаты. Инфекционные осложнения регистрировали в 193 (93 %) курсах ХТ. В анализ были включены 173 эпизода инфекции, из них 68 — с колонизацией и 105 — без колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС. Показания к назначению антибиотиков были сопоставимы у больных с колонизацией и без колонизации продуцентами БЛРС, за исключением случаев bacteremia, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС, которые были только у больных с колонизацией такими бактериями (7,5 %; $p = 0,009$). У больных с колонизацией и без колонизации продуцентами БЛРС получены сопоставимые результаты по эффективности антибиотиков для 1-го этапа лечения (38 против 44 %), замене их на карбапенемы (62 против 55 %), эффективности применения карбапенемов в режиме монотерапии (36 против 52 %) и в сочетании (64 против 41 %), длительности использования антибиотиков суммарно (14 против 13 дней) и карбапенемов отдельно (по 10 дней). Излечение всех случаев bacteremia, вызванной продуцентами БЛРС, имело место при назначении карбапенема.

Заключение. Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС является предиктором bacteremia, вызванной подобными микроорганизмами. Не выявлено отличий в применении антибиотиков у больных с колонизацией и без колонизации слизистой оболочки кишечника продуцентами БЛРС.

Ключевые слова: острый лейкоз, β -лактамазы расширенного спектра, фебрильная нейтропения, антибиотики, колонизация

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-49-57

Should to all patients with febrile neutropenia and colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae carbapenems be appointed?

V.A. Okhmat, G.A. Klyasova, A.G. Korobova, E.N. Parovichnikova, A.V. Fedorova, V.V. Troitskaya, E.O. Gribanova, V.G. Savchenko

Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4a Novyy Zykovskiy Pr-d, Moscow, 125167, Russia

Objectives. The objective of this study was to evaluate epidemiology of febrile events (FE) and efficacy of antibiotic treatment in neutropenic patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with and without colonization of gut by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E).

Materials and methods. The prospective study (2013–2015) included 66 patients with AML. These patients received 208 chemotherapy cycles within 6 month. Rectal swabs were obtained from all patients prior to antibiotic administration. ESBL-E were isolated on chromogenic ESBL selective medium CHROMagarTMESBL (CHROMagar, France) and confirmed by double disk synergy test.

Results. FE occurred in 193 (93 %) of chemotherapy cycles. The analysis was performed in 173 FE, including 68 — with colonization and 105 — without colonization with ESBL-E.

Epidemiology of FE was similar in patients colonized by ESBL-E and non-carriers group, except cases of bacteremia, caused by ESBL-E that occurred only in patients colonized by the same bacteria (7.5 %; $p = 0.009$). Patients colonized by ESBL-E and non-carriers had comparable efficacy of first-line non-carbapenem regimens (38 % vs 44 %), rate of carbapenem administration (62 % vs 55 %), efficacy of carbapenems alone (36 % vs 52 %) and in combination (64 % vs 41 %), duration of all antibiotics (14 days vs 13 days) and carbapenems (10 days vs 10 days). All cases of bacteremia caused by ESBL-E were successfully treated by carbapenems.

Conclusion. Colonization of gut with ESBL-E is a predictor of bacteremia caused by the same bacteria. There were no differences in the use of antibiotics in patients colonized by ESBL-E and non-carriers group.

Key words: acute leukemia, extended-spectrum β -lactamases, febrile neutropenia, antibiotics, colonization

Введение

Инфекционные осложнения являются ведущими у больных острыми лейкозами, и в первые месяцы циторедуктивной химиотерапии (ХТ) их частота может достигать 80–100 %. В последние годы в этиологии инфекций отмечается рост доли полирезистентных бактерий, среди которых ведущими являются энтеробактерии с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [1]. В России частота детекции БЛРС среди энтеробактерий, выделенных из гемокультуры у больных гемобластомами, составляет 40–50 % [2]. Инфекционные осложнения, вызванные такими бактериями, характеризуются более высокой летальностью и стоимостью лечения, чем инфекции, возбудителями которых являются микроорганизмы, чувствительные к антибиотикам [3, 4]. Продукция БЛРС у энтеробактерий индуцирует устойчивость ко всем цефалоспорином, и стабильными к их действию могут быть лишь карбапенемы.

Характер течения инфекции у больных гемобластомами имеет ряд особенностей, которые включают скудность клинической картины, стремительность развития, полиэтиологичность. Наиболее частым проявлением инфекционного процесса в период гранулоцитопении является лихорадка неясной этиологии (47–58 %), при которой не удается верифицировать очаг и возбудителя инфекции; реже встречаются клинически (17–22 %) и микробиологически (25–31 %) доказанные инфекции [5]. По результатам российского проспективного многоцентрового исследования применения антибиотиков, при лечении 66 эпизодов инфекции у 56 больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) лихорадка неясной этиологии была в 51,5 % случаев, клинически доказанная инфекция — в 38 %, а микробиологически доказанная инфекция (бактериemia) — только в 10,5 % случаев [6].

В развитии инфекционных осложнений у больных гемобластомами преобладает эндогенный путь инфицирования, при котором транслокация бактерий со слизистой оболочки кишечника происходит в кровоток. Исследование колонизации кишечника бактериями, устойчивыми к современным антибиотикам, позволяет косвенно предположить вероятного возбудителя инфекции, особенно у больных с лихорадкой неясной этиологии и гранулоцитопенией.

Цель исследования — изучение характера инфекционных осложнений и эффективности применения антимикробных препаратов у больных ОМЛ с колонизацией и без колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС в период гранулоцитопении.

Материалы и методы

В исследование были включены больные с впервые диагностированным ОМЛ, поступившие на лечение в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России с 2013 по 2015 г. Больных наблюдали в течение 6 мес, что соответствовало первым 4 основ-

ным этапам ХТ, включающим 2 курса индукции и 2 курса консолидации. Рефрактерные формы ОМЛ были исключены из исследования. К рефрактерным относили случаи отсутствия полной ремиссии после 2 курсов индукции.

При поступлении в стационар больным проводили оценку тяжести состояния по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [7], исследовали мазки со слизистой оболочки прямой кишки для выявления колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС. Исследование мазков повторяли при назначении антибиотиков или при модификации антимикробной терапии. Для бактериологического исследования мазков использовали хромогенную селективную среду CHROMagar™ESBL (CHROMagar, Франция), предназначенную для прямого выделения энтеробактерий с продукцией БЛРС. Идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия). Продукцию БЛРС у энтеробактерий, полученных на хромогенной селективной среде CHROMagar™-ESBL, подтверждали методом «двойных дисков» согласно методическим рекомендациям МУК 4.21890–04 [8]. Для внутреннего контроля качества использовали референтные штаммы *Escherichia coli* ATCC®25922 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC®700603.

При достижении температуры 38 °С и более забирали кровь из вены и из центрального венозного катетера в коммерческие флаконы (Becton Dickinson, США) перед назначением антибиотиков. При мукозите III–IV степени выполняли мазок со слизистой оболочки ротоглотки. Компьютерную томографию легких выполняли при наличии клинических признаков пневмонии или сохранении температуры более 38 °С в течение 3–4 сут. При пневмонии проводили бронхоскопию с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа на бактерии и грибы.

При температуре > 38 °С или выявлении очага инфекции назначали внутривенно антибиотики для 1-го этапа (цефоперазон/сульбактам или пиперацillin/тазобактам). Модификацию антибактериальной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований. Если микробиологические и инструментальные исследования оказывались неинформативными при фебрильной нейтропении, проводили замену антибиотиков для 1-го этапа на карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем или дорипенем) вне зависимости от наличия или отсутствия колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС. Лечение антибиотиками считали эффективным при наличии нормальной температуры тела, регрессии клинических симптомов и очагов инфекции. Применение антибиотиков считали неэффективным в случаях сохранения симптомов инфекции или летального исхода.

Для проведения исследования была создана база данных, все анализируемые параметры вносили в эту

базу с последующей статистической обработкой полученных результатов с помощью программ Statistica и SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли критерий χ^2 . При однофакторном анализе для оценки влияния факторов на вероятность развития события использовали метод отношения шансов (ОШ, odds ratio). Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95 % ($p < 0,05$).

Результаты

В исследование были включены 66 больных ОМЛ (28 мужчин, 38 женщин) в возрасте от 17 до 64 лет (табл. 1). Большинство больных (89 %) были переведены из других стационаров и при поступлении в наш центр находились в тяжелом состоянии: статус 3–4 балла по шкале ECOG был у 65 % больных, тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, инфекция мягких тканей) — у 38 %. При первом поступлении в наш центр у 18 (27 %) больных выявили колонизацию энтеробактериями с продукцией БЛРС, в число которых вошли *E. coli* ($n = 13$), *K. pneumoniae* ($n = 4$) и *Enterobacter cloacae* ($n = 1$). Исходные параметры были сопоставимы у больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС.

Таблица 1. Характеристика больных острым миелоидным лейкозом при поступлении в Гематологический научный центр

Показатель	Абс.	%
Общее число больных	66	
Возраст (диапазон), лет	39 (17–64)	
Перевод из другого стационара	58	89
Госпитализация в ОРИТ при поступлении в ГНЦ	6	9
Тяжесть состояния больных по шкале ECOG 3–4 балла	43	65
Гиперлейкоцитоз (лейкоциты $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$)	22	33
Клинически доказанные инфекции:	25	38
пневмония	14	21
инфекция мягких тканей	11	17
Колонизация кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС	18	27

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ГНЦ — Гематологический научный центр.

За период исследования больным было проведено 208 курсов ХТ, включая 94 курса индукции и 114 курсов консолидации. На этапе индукции преобладали курсы ХТ по программе «7 + 3» (89 %); на этапе консолидации — «7 + 3» (74 %) и высокие дозы цитарабина (17 %). Инфекционные осложнения регистрировали в 193 (93 %) курсах ХТ. При назначении антибиотиков

колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС была выявлена в 68 (35 %) из 193 эпизодов инфекции, из них в 10 — в сочетании с неферментирующими бактериями и в 20 — с неферментирующими грамотрицательными бактериями. В остальных 105 (54 %) эпизодах инфекции отсутствовала колонизация слизистой оболочки кишечника грамотрицательными полирезистентными бактериями. Среди 76 штаммов энтеробактерий с продукцией БЛРС были 53 (70 %) изолята *E. coli*, 18 (24 %) — *K. pneumoniae*, 3 (4 %) — *E. cloacae* и 2 (3 %) — *C. freundii*.

В дальнейшем в соответствии с поставленной целью нами было проведено изучение характера инфекционных осложнений и эффективности применения антимикробных препаратов в 173 эпизодах инфекции у больных ОМЛ с колонизацией ($n = 68$) и без колонизации ($n = 105$) слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС.

В табл. 2 представлена характеристика эпизодов инфекции и применения антимикробных препаратов у больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС перед назначением антибиотиков. Частота регистрации гранулоцитопении и ее длительность, как и необходимость перевода больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), были сопоставимы в обеих группах. Показания к назначению антибиотиков по поводу лихорадки неясной этиологии, клинически доказанной инфекции и бактериемии были аналогичны у больных с колонизацией и без колонизации БЛРС-положительными энтеробактериями. При бактериемии были выявлены отличия по распределению микроорганизмов. Так, энтеробактерии с продукцией БЛРС выделены только из гемокультуры больных, имевших колонизацию слизистой оболочки кишечника идентичными по виду продуцентами БЛРС. Частота бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС, у больных с колонизацией этими микроорганизмами составила 7,5 % (5 из 68 случаев), и не было случаев бактериемии, вызванной продуцентами БЛРС, у больных без колонизации этими бактериями (0 из 105 случаев; $p = 0,009$). Микроорганизмы без продукции БЛРС чаще выделяли из гемокультуры больных без колонизации БЛРС-положительными энтеробактериями, чем с колонизацией этими бактериями (15 против 7,5 %; ОШ 2,3; $p = 0,15$).

Эффективность антибиотиков для 1-го этапа у больных с колонизацией и без колонизации БЛРС-положительными энтеробактериями была сопоставимой и составила 38 и 44 % соответственно. Необходимость замены антибиотиков для 1-го этапа на карбапенемы возникла в 100 (58 %) из 173 эпизодов инфекции с одинаковой частотой у больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями, продуцирующими БЛРС (62 и 55 %). Период между дебютом инфекции и назначением карбапенемов составил 4 (1–19) дня. У 18 % больных карбапенемы были назначены в пер-

вые 2 сут от дебюта инфекции. Временные параметры назначения карбапенемов и их эффективность были сопоставимы у больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС. При бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС ($n = 5$), антибиотики для 1-го этапа (цефоперазон/сульбактам и пиперацillin/тазобактам) были неэффективны и излечение было достигнуто при замене их на карбапенемы (имипенем/циластатин или меропенем). Смена на карбапенемы была выполнена через 1–3 дня (медиана 1 день) неэффективного применения антибиотиков для 1-го этапа. Медиана продолжительности применения антибиотиков суммарно и карбапенемов отдельно была сопоставимой у больных с колонизацией и без колонизации БЛРС-продуцирующими энтеробактериями (14 против 13 дней, 10 против 10 дней соответственно). Антибиотики были отменены в период гранулоцитопении в 53 (31 %) из 173 эпизодов инфекции с сопоставимой частотой у больных с колонизацией и без колонизации продуцентами БЛРС (25 против 34 %). Возобновление приема антибиотиков потребовалось в 19 (36 %) из 53 эпизодов инфекции. Длительность применения антибиотиков при первом эпизоде инфекции и при повторном назначении в случаях их отмены в период гранулоцитопении была аналогичной у больных с колонизацией и без колонизации продуцентами БЛРС. Можно отметить, что колонизация энтеробактериями с продукцией БЛРС не оказала влияния на характер применения антимикробных препаратов у больных ОМЛ.

В этой связи нами был проведен анализ применения антибиотиков в 173 эпизодах инфекции в зависимости от показаний к их назначению: при лихорадке неясной этиологии ($n = 67$) в сравнении с клинически и микробиологически доказанной инфекцией ($n = 106$) (табл. 3). При лихорадке неясной этиологии в сравнении с клинически и микробиологически доказанной инфекцией эффективность антибиотиков для 1-го этапа была выше (63 против 28 %; $p < 0,0001$); необходимость в назначении карбапенемов была значимо реже (36 против 72 %; $p < 0,0001$); длительность применения всех антибиотиков и отдельно карбапенемов была короче (10 против 16 дней, $p < 0,0001$; 7 против 10 дней, $p < 0,0001$). Эффективность карбапенемов в режиме монотерапии была сопоставима в обеих группах больных (58 и 41 %), в то время как в сочетании с другими препаратами была статистически значимо выше у больных с клинически и микробиологически доказанной инфекцией, чем у больных с лихорадкой неясной этиологии (58 против 29 %; $p = 0,02$).

За период наблюдения (6 мес) умерли 5 (8 %) из 66 больных. Инфекционные осложнения были причиной смерти у 2 (3 %) больных (летальный исход на 9-й и 15-й дни от дебюта инфекции), нарушение мозгового кровообращения — у 3. Не было случаев летального исхода у больных с колонизацией БЛРС-положительными бактериями.

Таблица 2. Применение антибиотиков у больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС)

Показатель	Колонизация энтеробактериями с продукцией БЛРС перед назначением антибиотиков	
	Да	Нет
Эпизоды инфекции на этапах химиотерапии, n : индукция, n (%) консолидация, n (%)	68 26 (38) 42 (62)	105 57 (54) 48 (46)
Гранулоцитопения, n (%)	68 (100)	101 (96)
Длительность гранулоцитопении, дни	15 (3–55)	18 (1–46)
Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, n (%)	7 (11)	19 (18)
Показания к назначению антибиотиков, n (%): лихорадка неясной этиологии клинически доказанная инфекция бактериемия энтеробактерии с продукцией БЛРС другие бактерии	29 (42,5) 29 (42,5) 10 (15) 5 (7,5)* 5 (7,5)	38 (36) 51 (49) 16 (15) 0* 16 (15)
Эффективность антибиотиков для 1-го этапа, n (%) в режиме монотерапии в сочетании с другими препаратами	26 (38) 16 (23) 10 (15)	46 (44) 28 (27) 18 (17)
Назначение карбапенемов, n (%)	42 (62)	58 (55)
Период между дебютом инфекции и назначением карбапенемов, n (разброс): ≤ 2 сут, n (%) > 2 сут, n (%)	4 (1–13) 16 (38) 26 (62)	4 (1–19) 16 (28) 42 (72)
Эффективность карбапенемов, n (%): в режиме монотерапии в сочетании с другими препаратами	42 (100) 15 (36) 27 (64)	54 (93) 30 (52) 24 (41)
Отмена антибиотиков в период гранулоцитопении, n (%)	17 (25)	36 (34)
Возврат антибиотиков в случае их отмены в период гранулоцитопении, n (%)	8 (47)	11 (31)
Длительность применения антибиотиков при первом эпизоде инфекции, дни	12 (3–61)	11 (3–57)
Длительность применения антибиотиков при повторном назначении, дни	11 (5–22)	10 (2–23)
Общая длительность применения антибиотиков, дни	14 (3–61)	13 (3–57)
Длительность применения карбапенемов, дни	10 (2–58)	10 (1–40)
Общая летальность, n :	—	5
Причины летальных исходов, n : нарушение мозгового кровообращения инфекция	—	3 2**
Период между дебютом инфекции и летальным исходом, дни	—	9 (5–15)

* $p = 0,009$; **смерть на 9-й и 15-й дни от дебюта инфекции.

Таблица 3. Применение антибиотиков в зависимости от показаний к их назначению

Показатель	Лихорадка неясной этиологии	Клинически и микробиологически доказанная инфекция	p
Число эпизодов инфекции на этапах химиотерапии	67	106	—
Эффективность антибиотиков для 1-го этапа	42 (63 %)	30 (28 %)	< 0,0001
Назначение карбапенемов	24 (36 %)	76 (72 %)	< 0,0001
Эффективность карбапенемов в режиме монотерапии	14 (58 %)	31 (41 %)	0,16
Эффективность карбапенемов в сочетании с другими препаратами	7 (29 %)	44 (58 %)	0,02
Общая длительность применения антибиотиков, дни	10 (3–28)	16 (3–61)	< 0,0001
Длительность применения карбапенемов, дни	7 (1–18)	10 (3–58)	< 0,0001

Обсуждение

В настоящее время вновь отмечается тенденция к увеличению доли инфекционных осложнений, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, у больных гемобластами. Среди возбудителей инфекций ведущими являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.). Увеличение процента грамотрицательных бактерий в этиологии инфекционных осложнений объясняют возрастанием доли микроорганизмов, резистентных к антибиотикам. Одним из наиболее распространенных механизмов резистентности у энтеробактерий является продукция БЛРС — ферментов, ответственных за гидролиз таких β-лактамовых антибиотиков, как цефалоспорины III–IV поколения, которые длительное время составляли основу лечения грамотрицательных инфекций. Инфекции, вызванные энтеробактериями с продукцией БЛРС, характеризуются более высокими показателями летальности, и препаратами выбора в их лечении являются карбапенемы. Подтверждением этому служит ряд исследований. Так, при анализе у больных гемобластами 62 эпизодов бактериемии, вызванной *E. coli*, было доказано, что независимыми факторами летальности были изначально неадекватная антимикробная терапия (ОШ 14,96; $p = 0,009$), бактериемия, вызванная изолятами с продукцией БЛРС (ОШ 8,84; $p = 0,01$), и длительная гранулоцитопения (ОШ 8,1; $p = 0,02$) [9]. Причем при бактериемии, вызванной *E. coli* с продукцией БЛРС ($n = 26$), неадекватная антимикробная терапия на 1-м этапе лечения была в 31 % случаев.

Связь между неудачами в лечении инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС, и применением на начальном этапе антибиотиков, неактивных в отношении этих микроорганизмов, была отмечена и другими авторами. Так, в исследовании, проведенном М. Tumbarello и соавт. [10], изучены факторы, оказывающие влияние на летальность в 186 случаях бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*). Статистически значимыми предикторами летального исхода явились

такие факторы, как изначально неадекватная антимикробная терапия (ОШ 6,28; $p < 0,001$) и невыявленный первичный очаг инфекции (ОШ 2,69; $p = 0,004$). Неадекватная антимикробная терапия была проведена 89 (47,8 %) из 186 больных, и летальность в этой группе была статистически выше в сравнении с больными, кому исходно проводилась адекватная терапия (59,5 против 18,5 %; ОШ 2,38; $p < 0,001$). Необходимо отметить, что самая низкая летальность была в группе больных, которым назначали карбапенемы (5,5 %; ОШ 0,14; $p = 0,01$).

Одним из основных факторов развития инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС, является предшествующая колонизация слизистой оболочки кишечника этими микроорганизмами. По результатам исследования, проведенного в многопрофильном стационаре Тель-Авива (Израиль), колонизация кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС была выявлена у 26 (10,8 %) из 241 больного при госпитализации в стационар [11]. Впоследствии бактериемия развилась у 4 (15,4 %) из 26 больных, имевших колонизацию энтеробактериями с продукцией БЛРС, и была вызвана тем же видом бактерий, и лишь у 1 (0,5 %) из 215 больных без колонизации продуцентами БЛРС. Колонизация слизистой оболочки энтеробактериями с продукцией БЛРС явилась предиктором бактериемии, вызванной этими микроорганизмами (ОШ 38,9; $p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены в исследованиях у гематологических больных. В работе В. J. Liss и соавт. [12], опубликованной в 2012 г., приведены данные о 513 больных гемобластами и солидными опухолями. Микробиологическое исследование образцов кала проводили в течение 72 ч после госпитализации в стационар, и колонизация энтеробактериями с продукцией БЛРС была выявлена у 90 (17,5 %) больных. В дальнейшем бактериемия, вызванная энтеробактериями с продукцией БЛРС, развилась у 6 (6,6 %) из 90 больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника БЛРС-продуцирующими бактериями и только у 2 (0,5 %) из 423 больных без колонизации (ОШ 4,5).

В нашем исследовании все случаи бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС (7,5 %), были у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника продуцентами БЛРС, и не было зарегистрировано ни одного случая бактериемии, обусловленной БЛРС-продуцирующими микроорганизмами, у больных без колонизации этими бактериями ($p = 0,009$). Выделение из гемокультуры других микроорганизмов, не относящихся к продуцентам БЛРС, преобладало у больных без колонизации БЛРС продуцирующими энтеробактериями (15 против 7,5 %; ОШ 2,3; $p = 0,15$).

Повсеместное распространение резистентности к антимикробным препаратам среди возбудителей инфекционных осложнений у больных гемобластомами способствовало пересмотру «классической» стратегии назначения антимикробных препаратов в гематологии. В международных рекомендациях экспертов ESCIL-4 (European Conference on Infections in Leukaemia) [13], выпущенных в 2013 г., впервые помимо эскалационного подхода была предложена стратегия деэскалации антимикробной терапии в период гранулоцитопении у больных гемобластомами, которая раньше использовалась лишь у тяжелых больных в ОРИТ.

Классический эскалационный подход, хорошо известный в гематологии, подразумевает назначение на начальном этапе инфекции антибиотика (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепим, пиперацillin/тазобактам), активного в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*, исключая тем самым назначение карбапенемов и сочетаний антимикробных препаратов на 1-м этапе лечения. Модификация антимикробной терапии (добавление или замена антибиотиков для 1-го этапа) проводится на основании клинических или микробиологических результатов исследования. При деэскалационном подходе в качестве препаратов для 1-го этапа рекомендовано применять антибиотики с более широким спектром, включая активность против энтеробактерий с продукцией БЛРС и/или полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, такие как карбапенем с антипсевдомонадной активностью или сочетание β -лактамов антибиотиков с колистином. В дальнейшем можно провести деэскалацию антимикробной терапии в соответствии с результатами микробиологических исследований. Выбор того или иного подхода согласно рекомендациям ESCIL-4 базируется на результатах локальной эпидемиологии возбудителей инфекций. Так, эскалационный подход применим в центрах с высокой частотой выделения полирезистентных бактерий и используется у больных с неосложненным инфекционным процессом без колонизации слизистых оболочек полирезистентными бактериями или не имевших в анамнезе инфекций, вызванных данными микроорганизмами (уровень доказательности ВП). Соответственно, деэскалационный подход может быть использован в центрах с высокой частотой детекции полирези-

стентных микроорганизмов, у больных с колонизацией или предшествующей инфекцией такими бактериями, у больных с септическим шоком или тяжелой пневмонией (уровень доказательности ВП). Впервые в гематологии в качестве препаратов для 1-го этапа при деэскалационном подходе было рекомендовано применение карбапенемов в центрах с высокой долей инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС (уровень доказательности ВП), или у больных, колонизированных такими микроорганизмами (уровень доказательности ВП).

Частота детекции БЛРС-продуцирующих энтеробактерий из гемокультуры составляет 40–50 % [14, 15]. Вполне определенно, что количество больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС будет существенно выше. По результатам проспективного исследования, проведенного в нашем центре с апреля 2013 г. по июнь 2014 г., колонизация слизистой оболочки кишечника определялась у 26 (27 %) из 98 больных ОМЛ и лимфомами при 1-й госпитализации в наш центр, а при ХТ этот показатель достигал 80 % [16]. Явно возникают вопросы о необходимости назначения карбапенемов всем больным с фебрильной нейтропенией и колонизацией слизистой оболочки кишечника БЛРС-продуцирующими бактериями, о наличии альтернативных антибиотиков в таких случаях. Известно, что широкое применение карбапенемов в клинике не лишено недостатков и приводит к селекции других полирезистентных бактерий, таких как *S. maltophilia*, карбапенем-устойчивых *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

Потенциальную альтернативу карбапенемам в лечении инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, могут составлять ингибиторзащищенные β -лактамы — пиперацillin/тазобактам и цефоперазон/сульбактам. По результатам российского многоцентрового исследования чувствительными к пиперацillinу/тазобактаму были 242 (88 %) из 275 энтеробактерий с продукцией БЛРС, выделенных из гемокультуры, а к цефоперазону/сульбактаму — 209 (76 %) изолятов [17]. С учетом этих данных всем больным в нашем исследовании была реализована «классическая» эскалационная стратегия применения антибиотиков.

В литературе приводятся ограниченные данные о лечении инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС, без использования карбапенемов. Альтернативные режимы включали, как правило, ингибиторзащищенные β -лактамы антибиотиков, такие как пиперацillin/тазобактам и цефоперазон/сульбактам. Эффективность данных препаратов напрямую зависела от локализации инфекционного процесса и чувствительности *in vitro* патогена.

Так, в ретроспективном исследовании P.J. Gavin и соавт. [18] были проанализированы 23 случая применения пиперацillingина/тазобактама у больных с инфекциями, вызванными энтеробактериями с продук-

цией БЛРС. Излечение наблюдали у всех больных ($n = 6$) с инфекцией мочевыводящих путей вне зависимости от значений минимальной подавляющей концентрации (МПК) пиперациллина/тазобактама. При другой локализации инфекции эффективность пиперациллина/тазобактама составила 91 %, если значения МПК антибиотика были $\leq 16,4$ мкг/мл, и снижалась до 20 % при МПК $\geq 16,4$ мкг/мл. Похожие результаты получены в другой ретроспективной работе, включавшей анализ 522 эпизодов инфекций, таких как инфекции мочевыводящих путей ($n = 287$) и кожи ($n = 60$), бактериемия ($n = 60$), пневмония ($n = 55$), перитонит ($n = 31$) и другие ($n = 29$) [19]. В качестве альтернативы карбапенемам основной доле больных назначали цефоперазон/сульбактам (около 60 %) и пиперациллин/тазобактам (около 20 %), остальным — фторхинолоны, аминогликозиды, хлорамфеникол и ко-тримоксазол. Эффективность противомикробных режимов, включавших карбапенемы и альтернативные антибиотики, была сопоставимой и составила 86 и 80 % соответственно ($p = 0,152$). Можно полагать, что высокая эффективность ингибиторзащищенных β -лактамов антибиотиков в вышеуказанных исследованиях была обусловлена преобладанием инфекции мочевыводящих путей, при которой эти препараты в очаге поражения достигают высоких концентраций, превышающих значения МПК антибиотика для энтеробактерий.

Иные результаты были получены при использовании альтернативных антибиотиков в лечении бактериемии. В ретроспективном исследовании P.D. Tamma и соавт. [20] провели анализ 213 случаев бактериемии, вызванной БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, где в качестве антибиотиков для 1-го этапа 48 % больных получали пиперациллин/тазобактам, а 52 % — карбапенемы. В анализ не включали больных с бактериемией, вызванной изолятами энтеробактерий, нечувствительными *in vitro* к пиперациллину/тазобактаму (МПК > 16 мкг/мл), или получавших этот антибиотик. После детекции БЛРС у возбудителей бактериемии всем больным была выполнена замена пиперациллина/тазобактама на карбапенемы. Медиана продолжительности применения пиперациллина/тазобактама составила 84 ч. Летальность у больных, получавших на 1-м этапе лечения пиперациллин/тазобактам, была выше в сравнении с больными, которым изначально назначали карбапенемы (17 против 8 %). Использование пиперациллина/тазобактама в качестве антибиотика для 1-го этапа явилось статистически значимым предиктором летальных исходов у больных с бактериемией, вызванной продуцентами БЛРС (ОШ 1,92; $p = 0,03$). Необходимо отметить, что в данном исследовании большинство больных (61 %) получали пиперациллин/тазобактам в дозе 3,375 г каждые 6 ч и только 39 % — в дозе 4,5 г каждые 6 ч. Иные результаты были получены другими исследователями при анализе 103 случаев бактериемии, вызванной БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, в 6 стационарах Испании [21]. На 1-м этапе

антимикробной терапии до идентификации патогена 72 больным назначали ингибиторзащищенные β -лактамы антибиотиков (37 больным — амоксициллин/клавуланат, 35 — пиперациллин/тазобактам) и 31 больной получал карбапенемы. Большинство больных (> 90 %) получали пиперациллин/тазобактам в дозе 4,5 г каждые 6 ч. После идентификации возбудителя бактериемии замена ингибиторзащищенного β -лактамов антибиотика на карбапенемы была выполнена 32 (44 %) из 72 больных. Летальность в группе больных, получавших ингибиторзащищенные β -лактамы антибиотиков и карбапенемы на 1-м этапе лечения, была сопоставимой (9,7 против 19,4 %; $p = 0,1$).

Наше исследование продемонстрировало сопоставимую эффективность применения β -лактамов антибиотиков с ингибиторами β -лактамаз (пиперациллина/тазобактама и цефоперазона/сульбактама) на 1-м этапе лечения инфекционных осложнений у больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС (38 против 44 % соответственно). У больных с колонизацией и без колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС получены сопоставимые результаты по замене антибиотиков для 1-го этапа на карбапенемы (62 против 55 %), эффективности применения карбапенемов в режиме монотерапии (36 против 52 %) и в сочетании с другими противомикробными препаратами (64 против 41 %), длительности использования антибиотиков суммарно и карбапенемов в отдельности (14 против 13 дней, 10 против 10 дней соответственно). Может быть несколько объяснений полученным результатам. Во-первых, можем полагать, что не во всех случаях инфекционный процесс был обусловлен БЛРС-продуцирующими микроорганизмами, колонизирующими слизистую оболочку кишечника. Во-вторых, нельзя отрицать эффективность антибиотиков (цефоперазона/сульбактама и пиперациллина/тазобактама), используемых на 1-м этапе лечения, в отношении продуцентов БЛРС. В то же время при бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС, антибиотики для 1-го этапа были неэффективны и излечение было достигнуто при назначении карбапенемов. Нами также была подтверждена необходимость назначения карбапенемов при микробиологически доказанной инфекции, вызванной продуцентами БЛРС.

Фактором, влияющим на эффективность применения антибиотиков для 1-го этапа и необходимость назначения карбапенемов, был не факт колонизации слизистой оболочки БЛРС-продуцирующими бактериями, а клинические проявления инфекции. Так, при лихорадке неясной этиологии в сравнении с клинически или микробиологически подтвержденной инфекцией была отмечена более высокая эффективность антибиотиков для 1-го этапа (63 против 28 %; $p < 0,0001$), реже возникала необходимость в назначении карбапенемов (36 против 72 %; $p < 0,0001$), длительность применения всех антибиотиков и карбапенемов отдельно

была короче (10 против 16 дней, $p < 0,0001$; 7 против 10 дней, $p < 0,0001$ соответственно).

Зависимость эффективности антибиотиков для 1-го этапа у больных с гемобластами и фебрильной нейтропенией от показаний к их назначению отмечена и другими авторами. В работе С. Viscoli и соавт. [22] эффективность монотерапии пиперациллином/тазобактамом в лечении инфекций у больных гемобластами составила 51 % (388 из 763 пациентов). Излечение было выше у больных с лихорадкой неясной этиологии (62 %), ниже — при клинически и микробиологически доказанных инфекциях (42 и 34 % соответственно). В другом исследовании использование сочетания пиперациллина/тазобактама с амикацином у больных с фебрильной нейтропенией ($n = 435$) было успешным в 51 % случаев [23]. Этот показатель при лихорадке неясной этиологии составил 56 %, при клинически доказанной инфекции — 54 %, а при микробиологически доказанной инфекции — только 39 %. В работе А. Аюниоглу и соавт. [24] выполнено сравнение эффективности пиперациллина/тазобактама и цефоперазона/сульбактама в лечении 200 эпизодов инфекций в период гранулоцитопении у 157 больных гемобластами. Показаниями к назначению антибиотиков в 32 % случаев была лихорадка неясной этиологии, в 23,5 % — клинически доказанная инфекция, в 44,5 % — микробиологически доказанная инфекция. Эффективность пиперациллина/тазобактама и цефоперазона/сульбактама была сопоставима (41 и 61 %; $p = 0,247$). Статистически значимыми факторами неэффективной антимикробной терапии были отсутствие ремиссии основного заболевания ($p = 0,001$), число нейтрофилов $\leq 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,001$), длительность гранулоцитопении ≥ 7 дней ($p = 0,002$), наличие микробиологически доказанной инфекции ($p = 0,001$).

В нашем исследовании у всех больных с фебрильной нейтропенией был использован эскалационный подход к назначению антимикробных препаратов, однако замена на карбапенемы была выполнена в 100 (58 %) из 173 эпизодов инфекции с медианой в 4 дня от назначения антибиотиков для 1-го этапа, причем у 18 % больных — в течение первых 2 сут. Общая летальность в течение 6 мес у пациентов с *de novo* ОМЛ составила 8 %, причем летальные исходы по причине инфекционных осложнений были у 3 % (2 из 66) больных, что подтверждает адекватность антимикробной терапии как на 1-м, так и на последующих этапах лечения инфекций.

Таким образом, при фебрильной нейтропении у больных с колонизацией и без колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС не было выявлено отличий в эффективности антибиотиков для 1-го этапа и карбапенемов, частоте

назначения карбапенемов, длительности применения антибиотиков в целом и карбапенемов отдельно. Отличия в применении антимикробных препаратов были выявлены в зависимости от показаний к их назначению. При лихорадке неясной этиологии в сравнении с клинически и микробиологически доказанной инфекцией была доказана более высокая эффективность антибиотиков для 1-го этапа и карбапенемов в режиме монотерапии, отмечено сокращение длительности применения антибиотиков. Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС явилась предиктором бактериемии, вызванной подобными микроорганизмами. Бактериемии, обусловленные БЛРС-продуцирующими бактериями, были только у больных, имевших колонизацию этими бактериями. Число таких случаев было невелико, но излечение было достигнуто при использовании карбапенемов.

Заключение

В заключение следует отметить, что на начальном этапе лечения инфекций у больных с фебрильной нейтропенией и колонизацией слизистой оболочки энтеробактериями с продукцией БЛРС может быть использован эскалационный подход к применению антибиотиков, включающий назначение пиперациллина/тазобактама или цефоперазона/сульбактама с последующей заменой, при необходимости, на карбапенем с антипсевдомонадной активностью (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем). Назначение карбапенемов в качестве антибиотиков для 1-го этапа обосновано у больных с микробиологически доказанной инфекцией, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: В.А. Охмат, Г.А. Клясова.

Сбор и обработка данных: В.А. Охмат, Г.А. Клясова, А.Г. Коробова.

Предоставление материалов исследования: Г.А. Клясова, А.Г. Коробова, Е.Н. Паровичникова, А.В. Федорова, В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова, В.Г. Савченко.

Анализ и интерпретация данных: В.А. Охмат, Г.А. Клясова.

Подготовка рукописи: В.А. Охмат, Г.А. Клясова.

Окончательное одобрение рукописи: Г.А. Клясова, В.Г. Савченко.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Mikulska M., Viscoli C., Orasch C. et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2013;68(4):321–31. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.12.006.
2. Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. [Klyasova G.A. Infections at hemoblastoses and depressions of hematogenesis: clinic, diagnostics and treatment [Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine]. Moscow, 2009. (In Russ.).]
3. Gudiol C., Tubau F., Calatayud L. et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant gram-negative bacilli in cancer patients: Risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(3):657–63. DOI: 10.1093/jac/dkq494.
4. Tumbarello M., Spanu T., Di Bidino R. et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum- β -lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(10):4085–91. DOI: 10.1128/AAC.00143-10.
5. Rolston K.V.I., Raad I., Whimbey E. et al. The changing spectrum of bacterial infections in febrile neutropenic patients. In: J.A. Klastersky, ed. *Febrile Neutropenia*. Berlin: Springer, 1997. Pp. 53–6. DOI: 10.1007/978-3-642-60443-0.
6. Клясова Г.А., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. и др. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования. *Терапевтический архив* 1998;70(7):15–21. [Klyasova G.A., Savchenko V.G., Parovichnikova E.N. et al. Empirical antibiotic therapy in patients with acute leukemia: results of a multicenter trial. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive* 1998;70(7):15–21. (In Russ.).]
7. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55.
8. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.21890–04). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2004;6(4):306–59. [Guidelines for susceptibility testing of microorganisms to antibacterial agents. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2004;6(4):306–59. (In Russ.).]
9. Treccarichi E.M., Tumbarello M., Spanu T. et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* 2009;58(4):299–307. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.02.002.
10. Tumbarello M., Sanguinetti M., Montuori E. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(6):1987–94. DOI: 10.1128/AAC.01509-06.
11. Ben-Ami R., Schwaber M.J., Navon-Venezia S. et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006;42(7):925–4. DOI: 10.1086/500936.
12. Liss B.J., Vehrerschild J.J., Cornely O.A. et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection* 2012;40(6):613–9. DOI: 10.1007/s15010-012-0269-y.
13. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826–35. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025.
14. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). *Гематология и трансфузиология* 2007;52(1):11–8. [Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V. et al. The pathogens causing sepsis in immunocompromized patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of a multicenter cooperative study. *Gematologiya i transfusiologiya* = *Hematology and Transfusiology* 2007;52(1):11–8. (In Russ.).]
15. Панина М.В., Клясова Г.А., Новичкова Г.А. и др. Этиологическая структура бактериальной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями и депрессиями кроветворения в многопрофильной больнице «университетского» типа. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2014;13(3):49–56. [Panina M.V., Klyasova G.A., Novichkova G.A. et al. Etiological structure of bacteremias in children with oncohematological diseases and bone marrow failure syndromes in a “university type” multi-profile hospital. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Questions of Hematology, Oncology and Immunopathology in Pediatrics* 2014;13(3):49–56. (In Russ.).]
16. Клясова Г.А., Коробова А.Г., Фролова И.Н. и др. Детекция энтеробактерий с продукцией β -лактамаз расширенного спектра у больных острыми миелоидными лейкозами и лимфомами при поступлении в стационар. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1):25–32. [Klyasova G.A., Korobova A.G., Frolova I.N. et al. Detection of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) among patients with acute myeloid leukemia and lymphoma upon admission to hospital. *Gematologiya i transfusiologiya* = *Hematology and Transfusiology* 2016;61(1):25–32. (In Russ.).] DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-25-32.
17. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 827–54. [Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. In: *Program treatment of blood system diseases*. Ed. by V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2012. Pp. 829–53. (In Russ.).]
18. Gavin P.J., Suseno M.T., Thomson R.B. Jr. et al. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2244–7. DOI: 10.1128/AAC.00381-05.
19. Trivedi M., Patel V., Soman R. et al. The outcome of treating ESBL infections with carbapenems vs. non carbapenem antimicrobials. *J Assoc Physicians India* 2012;60(8):28–30.
20. Tamma P.D., Han J.H., Rock C. et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;60(9):1319–25. DOI: 10.1093/cid/civ003.
21. Rodriguez-Bano J., Navarro M.D., Retamar P. et al. The extended-spectrum beta-lactamases-red Espanola de investigacion en patologia infecciosa/grupo de estudio de infeccion hospitalaria group. Beta-lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012;54(2):167–74. DOI: 10.1093/cid/cir790.
22. Viscoli C., Cometta A., Kern W.V. et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(3):212–6. DOI:10.1111/j.1469-0691.2005.01297.x.
23. Sanz M.A., Lopez J., Lahuerta J.J. et al. Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(1):79–88. DOI: 10.1093/jac/dkf087.
24. Aynioglu A., Mutlu B., Hacıhanefioglu A. A comparison of the efficacy of piperacillin-tazobactam and cefoperazone-sulbactam therapies in the empirical treatment of patients with febrile neutropenia. *Rev Esp Quimioter* 2016;29(2):69–75.