

Чувствительность *in vitro* цефепима/сульбактама и биापенема в отношении Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из гемокультуры от пациентов с гематологическими заболеваниями: результаты многоцентрового исследования

Г.А. Клясова¹, А.В. Фёдорова¹, С.А. Хрульнова¹, И.Н. Фролова¹, А.В. Ветихина², И.В. Молчанова³, О.Ю. Куцевалова⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

²ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница»; Россия, 664049 Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100;

³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; Россия, 454048 Челябинск, ул. Воровского, 70;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

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

Введение. Требование, предъявляемое к назначению антибиотиков в 1-й линии у пациентов с фебрильной нейтропенией, – наличие у них активности против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку.

Цель исследования – изучить активность *in vitro* цефепима/сульбактама и биапенема в отношении штаммов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от больных с инфекцией кровотока и гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Изучение чувствительности к цефепиму/сульбактаму и биапенему в сравнении с антибиотиками, используемыми при фебрильной нейтропении, было проведено среди *Escherichia coli* ($n = 100$), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 100$), *Enterobacter cloacae* complex ($n = 30$) и *P. aeruginosa* ($n = 70$), выделенных из гемокультуры (2017–2021 гг.) от пациентов с гематологическими заболеваниями и симптомами инфекции в 4 лечебных учреждениях России. Чувствительность определяли методом серийных микроразведений в бульоне, результаты интерпретировали по критериям CLSI (Институт клинических и лабораторных стандартов США, Clinical and Laboratory Standards Institute) 2022 г. и EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 2022 г., для цефепима/сульбактама использовали критерии цефепима. Изучены значения минимальной подавляющей концентрации (МПК), способной подавить видимый рост микроорганизмов *in vitro*, МПК₅₀ (МПК антибиотика для 50 % штаммов) и МПК₉₀ (МПК антибиотика для 90 % штаммов).

Результаты. Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама в сравнении с пиперациллином/тазобактамом были ниже для *E. coli* без продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) (0,125 мкг/мл против 1 мкг/мл), для *K. pneumoniae* без продукции БЛРС (0,125 мкг/мл против 2 мкг/мл), для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС (32 мкг/мл против 128 мкг/мл) при сопоставимой частоте устойчивых штаммов. Для *P. aeruginosa* выявлены преимущества цефепима/сульбактама над пиперациллином/тазобактамом как по более низким значениям МПК₉₀ (8 мкг/мл против 32 мкг/мл), так и по меньшей частоте резистентных штаммов по критериям EUCAST (4,3 % против 25,7 %). Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама в сравнении с цефепимом и цефтазидимом были ниже в 4 раза для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС и для *Enterobacter cloacae* complex, в 2–4 раза для *P. aeruginosa*, в 64 раза для *E. coli* с продукцией БЛРС.

Значения МПК₉₀ биапенема для *E. coli* без продукции БЛРС и с продукцией (0,032 мкг/мл) занимали промежуточную позицию между меропенемом и имипенемом; для *K. pneumoniae* без продукции БЛРС они были идентичны имипенему (0,064 мкг/мл), для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС – минимальными (0,064 мкг/мл) по сравнению с имипенемом и меропенемом; для *E. cloacae* – сопоставимы с меропенемом (0,032 мкг/мл). Для *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз значения МПК₅₀/МПК₉₀ биапенема (0,125/16 мкг/мл) были минимальными в сравнении с меропенемом (0,25/64 мкг/мл) и имипенемом (0,5/64 мкг/мл).

Заключение. Продemonстрированные благоприятные результаты чувствительности цефепима/сульбактама и биापенама полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к антибиотикам при фебрильной нейтропении, и по ряду показателей превосходят стандартно используемые препараты.

Ключевые слова: цефепим/сульбактам, биапенем, фебрильная нейтропения, антибиотик

Для цитирования: Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Хрульнова С.А. и др. Чувствительность *in vitro* цефепима/сульбактама и биапенама в отношении Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из гемокультуры от пациентов с гематологическими заболеваниями: результаты многоцентрового исследования. Онкогематология 2023;18(2): 87–99. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-87-99

***In vitro* activity of cefepime/sulbactam and biapenem against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from blood culture from patients with hematological diseases: results of a multicenter study**

G.A. Klyasova¹, A.V. Fedorova¹, S.A. Khrulnova¹, I.N. Frolova¹, A.V. Vetokhina², I.V. Molchanova³, O. Yu. Kutsevalova⁴

¹National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

²Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award; 100 Yubileyny Mikrorayon, Irkutsk 664049, Russia;

³Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454048, Russia;

⁴National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Galina Aleksandrovna Klyasova klyasova.g@blood.ru

Background. Activity against Gram negative bacteria, including *Pseudomonas aeruginosa*, is required for first line antibiotic therapy in patients with febrile neutropenia.

Aim. To study *in vitro* activity of cefepime/sulbactam and biapenem against Enterobacterales and *P. aeruginosa* strains in patients with bloodstream infection and hematologic diseases.

Materials and methods. Susceptibility of cefepime/sulbactam and biapenem in comparison to antibiotics used for febrile neutropenia was studied among *Escherichia coli* ($n = 100$), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 100$), *Enterobacter cloacae* complex ($n = 30$), and *P. aeruginosa* ($n = 70$) isolated from blood culture (2017–2021) from patients with hematological diseases and infection in 4 Russian hospitals. Activity was determined by broth microdilution method, interpretation was according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2022) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, 2022) criteria, for cefepime/sulbactam we used cefepime criteria. The values of the minimum inhibitory concentration (MIC), MIC₅₀ and MIC₉₀ were studied.

Results. MIC₉₀ of cefepime/sulbactam were lower in comparison with piperacillin/tazobactam for *E. coli* without extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production (0.125 µg/mL vs 1 µg/mL), *K. pneumoniae* without ESBL-production (0.125 µg/mL vs 2 µg/mL), *K. pneumoniae* with ESBL-production (32 µg/mL vs 128 µg/mL) with comparable frequency of resistant strains. For *P. aeruginosa*, preference of cefepime/sulbactam over piperacillin/tazobactam were found both by lower MIC₉₀ (8 µg/mL vs 32 µg/mL) and by lower frequency of resistant strains according to EUCAST criteria (4.3 % vs 25.7 %). The MIC₉₀ values of cefepime/sulbactam compared to cefepime and ceftazidime were 4 times lower for *K. pneumoniae* with ESBL-production and for *Enterobacter cloacae* complex, 2–4 times lower for *P. aeruginosa*, 64 times lower for *E. coli* with ESBL production.

Values of biapenem MIC₉₀ for *E. coli* without and with ESBL-production (0.032 µg/mL) were in intermediate position between meropenem and imipenem; for *K. pneumoniae* without ESBL-production – identical to imipenem (0.064 µg/mL), for *K. pneumoniae* with ESBL – minimal (0.064 µg/mL) against imipenem and meropenem; for *E. cloacae* – comparable to meropenem (0.032 µg/mL). For *P. aeruginosa* without carbapenemase production, the MIC₅₀/MIC₉₀ values of biapenem (0.125/16 µg/mL) were minimal compared to meropenem (0.25/64 µg/mL) and imipenem (0.5/64 µg/mL).

Conclusion. The favorable *in vitro* activity of cefepime/sulbactam and biapenem are fully comply with the requirements for febrile neutropenia.

Keywords: cefepime/sulbactam, biapenem, febrile neutropenia, antibiotic

For citation: Klyasova G.A., Fedorova A.V., Khrulnova S.A. et al. *In vitro* activity of cefepime/sulbactam and biapenem against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from blood culture from patients with hematological diseases: results of a multicenter study. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(2):87–99. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-87-99

Введение

Современные программы химиотерапии, а также адекватное сопроводительное лечение позволили увеличить выживаемость у пациентов с заболеваниями системы крови. По данным российских многоцентровых

исследований, координируемых нашим центром, долгосрочная (7–10 лет) выживаемость пациентов с острыми миелоидными лейкозами составляет 45 %, с острым лимфобластным лейкозом – 60 %, с острым промиелоцитарным лейкозом – более 90 %, с апластической

анемией — 80 %, при трансплантации костного мозга у больных острыми лейкозами — до 60 % [1]. Наряду с этими достижениями увеличился риск возникновения тяжелых инфекционных осложнений у больных с длительной и выраженной гранулоцитопенией. Особенно высокая частота инфекций наблюдается у больных острыми лейкозами и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови. Так, у пациентов с *de novo* острыми миелоидными лейкозами развитие инфекций сохраняется высоким на этапе как индукции (98 %), так и консолидации (89 %), при острых лимфобластных лейкозах — на этапе индукции (55 %) [2, 3]. После первой аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток инфекции кровотока развиваются у 39,2 % (у 95 из 242) пациентов, частота их возникновения выше в фазу приживления трансплантата, в период нейтропении (31,0 %), но и после приживления трансплантата возможно их развитие, особенно у больных с реакцией «трансплантат против хозяина», и частота составляет 11,8 % [4].

Характерной особенностью возбудителей инфекций в гематологии сегодня является тенденция к увеличению грамотрицательных микроорганизмов, которые составляют от 49 до 57 %, в то время как в 1990-е годы на их долю приходилось около 30 % [4–7]. В этиологии ведущие позиции занимают те же бактерии, что и в более ранний период, — это *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., однако среди них существенно возросла доля штаммов с множественной устойчивостью к противомикробным препаратам [8]. К наиболее распространенным механизмам резистентности у *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* относят продукцию бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), которая определяется у 40–60 % штаммов, а в последние годы и продукцию карбапенемаз, особенно среди *K. pneumoniae* с частотой 40–50 % [9].

Требование, предъявляемое к назначению антибиотиков в 1-й линии у пациентов с фебрильной нейтропенией, — наличие у них активности против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. В последние годы в нашей стране в клиническую практику были введены новые антибиотики, такие как цефепим/сульбактам и биапенем.

Цель исследования — изучить активность *in vitro* цефепима/сульбактама и биапенема в сравнении с антибиотиками, используемыми для стартовой терапии инфекций, в отношении штаммов Enterobacterales и *P. aeruginosa*, выделенных из гемокультуры от пациентов с инфекцией кровотока и гематологическими заболеваниями в рамках многоцентрового исследования.

Материалы и методы

Источники бактериальных штаммов. В исследование вошли 100 штаммов *E. coli* (2019–2021 гг.), 100 штаммов *K. pneumoniae* (2017–2021 гг.), 30 штаммов *Enterobacter cloacae* complex (2018–2021 гг.) и 70 штаммов *P. aeru-*

ginosa (2018–2021 гг.), выделенные из гемокультуры от пациентов с гематологическими заболеваниями и симптомами инфекции, находившихся на лечении в 4 лечебных учреждениях России (Москва, Иркутск, Челябинск и Ростов-на-Дону). В исследование включали первый штамм, выделенный из гемокультуры от больного. Выделение и первичную идентификацию грамотрицательных микроорганизмов проводили в локальных микробиологических лабораториях. Реидентификацию всех штаммов бактерий и исследование чувствительности к антимикробным препаратам выполняли в отделе микробиологии и антимикробной терапии НМИЦ гематологии (Москва).

Видовая идентификация и хранение штаммов. Идентификацию штаммов до вида в НМИЦ гематологии (Москва) проводили методом матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на анализаторе Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия) с применением программы MALDI Biotyper Real Time Classification, версия 3.1 (Bruker Daltonics, Германия). В качестве критерия надежной видовой идентификации использовали рекомендуемые значения коэффициента совпадения (Score) от 2,0 и выше. До момента тестирования изоляты хранили в триптиказо-соевом бульоне (Oxoid, Великобритания) с добавлением 30 % глицерина (Sigma-Aldrich, США) при температуре -70°C .

Определение чувствительности к антимикробным препаратам. Чувствительность Enterobacterales и *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам определяли методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтона (Oxoid, Великобритания) с использованием 96-луночных планшетов в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) [10]. Интерпретацию результатов определения чувствительности Enterobacterales и *P. aeruginosa* к пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему, колистину и амикацину проводили на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) в соответствии с критериями CLSI (2022) и критериями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), версия 12.0, 2022) [11]. В качестве сравнения использованы противомикробные препараты, которые назначают в 1-й линии терапии фебрильной нейтропении и имеют критерии интерпретации чувствительности в рекомендациях как CLSI, так и EUCAST.

Для оценки чувствительности к комбинации цефепима и сульбактама у Enterobacterales и *P. aeruginosa* использовали пограничные концентрации для цефепима (критерии CLSI, 2022 и EUCAST, 2022). Для оценки активности биапенема в отношении Enterobacterales и *P. aeruginosa* определяли только значения МПК по причине отсутствия критериев интерпретации результатов

чувствительности по CLSI и EUCAST. Согласно рекомендациям, выделяли следующие категории: чувствительные при стандартном режиме дозирования (Ч), чувствительные при повышенной экспозиции (П) и устойчивые (У). К категории чувствительных при повышенной экспозиции препарата (П) по критериям EUCAST относили значения, находящиеся в интервале между пограничными значениями чувствительных при стандартном режиме дозирования (Ч) и устойчивых (У).

У всех штаммов Enterobacterales и *P. aeruginosa* были изучены значения МПК₅₀ (МПК антибиотика для 50 % исследованных штаммов) и МПК₉₀ (МПК антибиотика для 90 % исследованных штаммов).

Для внутреннего контроля качества определения чувствительности использовали референтные штаммы *E. coli* ATCC® 25922 и *P. aeruginosa* ATCC® 27853.

Статистическую обработку и анализ результатов определения чувствительности проводили с помощью программы WHONET 2022. При анализе цефепим/сульбактама сравнивали с цефалоспорином (цефтазидим и цефепим) и пиперациллином/тазобактамом, а биापеном — с антипсевдомонадными карбапенемами (имипенем и меропенем).

Фенотипическая детекция бета-лактамаз. Для выявления продукции БЛРС у изолятов Enterobacterales проводили параллельное определение МПК цефтазидима и цефотаксима и их комбинаций с клавулановой кислотой [10]. Снижение МПК цефтазидима или цефотаксима не менее чем в 8 раз (на 3 последовательных двукратных разведения) в присутствии ингибитора в сравнении со значениями МПК соответствующих цефалоспоринов без ингибиторов свидетельствовало о продукции БЛРС. Для внутреннего контроля качества использовали референтные штаммы *E. coli* ATCC® 25922 и *K. pneumoniae* ATCC® 700603 (SHV-12). На основании фенотипического подтверждения штаммы объединяли в группу с продукцией БЛРС.

Определение генов бета-лактамаз. Исследовали только наличие генов резистентности *bla*_{CTX-M} методом полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов для выявления генов бета-лактамаз группы CTX-M (Литех, Россия). Определение генов кластеров *bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{CTX-M-8}, *bla*_{CTX-M-9} и *bla*_{CTX-M-25} проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием специфических праймеров [12]. Амплификацию осуществляли в термоциклере CFX96 Touch (BioRad, США).

Результаты

Исследование чувствительности цефепима/сульбактама и биапенома было проведено среди 300 штаммов, включая *E. coli* без продукции БЛРС ($n = 50$), *E. coli* с продукцией БЛРС ($n = 50$), *K. pneumoniae* без продукции БЛРС ($n = 50$), *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС ($n = 50$), *E. cloacae* complex ($n = 30$), *P. aeruginosa* ($n = 70$). Исследуемые гены *bla*_{CTX-M} были детектированы у 94 % ($n = 47$)

E. coli с продукцией БЛРС и у 92 % ($n = 46$) *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС. Гены *bla*_{CTX-M} у *E. coli* с продукцией БЛРС принадлежали к следующим кластерам — *bla*_{CTX-M-1} (70,2 %; $n = 33$), *bla*_{CTX-M-9} (25,5 %; $n = 12$), *bla*_{CTX-M-2} (2,1 %; $n = 1$), *bla*_{CTX-M-1} + *bla*_{CTX-M-9} (2,1 %; $n = 1$); у *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС — *bla*_{CTX-M-1} (84,8 %; $n = 39$), *bla*_{CTX-M-9} (8,7 %; $n = 4$), *bla*_{CTX-M-1} + *bla*_{CTX-M-9} (6,5 %; $n = 3$). В исследование не включали штаммы с продукцией карбапенемаз. В качестве сравнения использованы наиболее часто применяемые противомикробные препараты при фебрильной нейтропении в 1-й линии — пиперациллин/тазобактам, цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, а также амикацин и колистин. Результаты чувствительности исследуемых антибиотиков представлены в таблице.

Все протестированные *E. coli* и *K. pneumoniae* без продукции БЛРС были чувствительными к исследуемым антибиотикам, за исключением колистина. К колистину были резистентными 3 (6 %) штамма *E. coli* (МПК колистина 16, 32 и 128 мкг/мл), у 1 из них был детектирован ген *mcr-1*. Для *E. coli* значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама и цефепима были минимальными и составили по 0,125 мкг/мл для каждого, в то время как для пиперациллина/тазобактама этот показатель был в 8 раз выше и составил 1 мкг/мл. Значения МПК₉₀ биапенома (0,032 мкг/мл) заняли промежуточную позицию между меропенемом (0,008 мкг/мл) и имипенемом (0,064 мкг/мл). Для штаммов *K. pneumoniae* без продукции БЛРС значения МПК₅₀ и МПК₉₀ цефепима/сульбактама составили по 0,125 мкг/мл, а для пиперациллина/тазобактама эти показатели были выше и составили 0,5 мкг/мл (выше в 4 раза) и 2 мкг/мл (выше в 16 раз) соответственно. Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ биапенома и имипенема были идентичными (0,032 и 0,064 мкг/мл соответственно), меропенема несколько ниже (0,008 и 0,032 мкг/мл соответственно).

Резистентность *E. coli* с продукцией БЛРС к цефепиму/сульбактаму по критериям CLSI составила 2 % (только 1 штамм), по критериям EUCAST — 6 % (3 штамма) и была сопоставимой с резистентностью к пиперациллину/тазобактаму (2 и 4 % соответственно). Резистентность к цефалоспорином без ингибиторов БЛРС (цефтазидиму и цефепиму) была высокой и варьировала от 36 до 44–48 % соответственно. Значения МПК₅₀ биапенома были идентичны значениям имипенема (0,016 мкг/мл), МПК₉₀ — ниже в сравнении с имипенемом (0,032 мкг/мл против 0,125 мкг/мл) и несколько выше, чем у меропенема (0,016 мкг/мл). Все *E. coli* с продукцией БЛРС были чувствительными к колистину по критериям EUCAST (МПК₅₀/МПК₉₀ 0,016/0,064 мкг/мл), устойчивость к амикацину составила 2 % по критериям CLSI и 8 % по критериям EUCAST.

Резистентность *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС к цефепиму/сульбактаму была сопоставимой с таковой к пиперациллину/тазобактаму и составила по критериям CLSI и EUCAST 24–28 и 20–28 % соответственно, в то время как для «незащищенных» цефалоспоринов

Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам

Antibiotic susceptibility profiles of microorganisms

Антибиотик Antibimicrobial agent	Критерии CLSI, 2022, n (%) CLSI criteria, 2022, n (%)			Критерии EUCAST, 2022, n (%) EUCAST criteria, 2022, n (%)			МПК, мкг/мл MIC, µg/mL	
	Ч S	П I	У R	Ч S	П I	У R	50 %	90 %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Escherichia coli</i> без продукции БЛРС (n = 50) <i>Escherichia coli</i> without ESBL-production (n = 50)								
Цефепим/сульбактам Cefepime/sulbactam	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,125	0,125
Пиперацillin/тазобактам Piperacillin/tazobactam	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,25	1
Цефтазидим Ceftazidime	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,125	0,25
Цефепим Cefepime	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,125	0,125
Амикацин Amikacin	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	2	8
Имипенем Imipenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,016	0,064
Меропенем Meropenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,008	0,008
Биапенем Biapenem	—	—	—	—	—	—	0,008	0,032
Колистин Colistin	—	47 (94)	3 (6)	47 (94)	0	3 (6)	0,032	0,5
<i>Escherichia coli</i> с продукцией БЛРС (n = 50) <i>ESBL-producing Escherichia coli</i> (n = 50)								
Цефепим/сульбактам Cefepime/sulbactam	46 (92)	3 (6)	1 (2)	31 (62)	16 (32)	3 (6)	1	2
Пиперацillin/тазобактам Piperacillin/tazobactam	48 (96)	1 (2)	1 (2)	48 (96)	0	2 (4)	0,5	2
Цефтазидим Ceftazidime	28 (56)	4 (8)	18 (36)	13 (26)	15 (30)	22 (44)	4	32
Цефепим Cefepime	22 (44)	10 (20)	18 (36)	19 (38)	7 (14)	24 (48)	4	128
Амикацин Amikacin	48 (96)	1 (2)	1 (2)	46 (92)	0	4 (8)	2	8
Имипенем Imipenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,016	0,125
Меропенем Meropenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,008	0,016
Биапенем Biapenem	—	—	—	—	—	—	0,016	0,032
Колистин Colistin	—	50 (100)	0	50 (100)	0	0	0,016	0,064

Продолжение таблицы
Continuation of table

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Klebsiella pneumoniae</i> без продукции БЛРС (n = 50) <i>Klebsiella pneumoniae</i> without ESBL-production (n = 50)								
Цефепим/сульбактам Cefepime/sulbactam	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,125	0,125
Пиперациллин/тазобактам Piperacillin/tazobactam	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,5	2
Цефтазидим Ceftazidime	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,125	0,25
Цефепим Cefepime	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,125	0,25
Амикацин Amikacin	50 (100)	0	0	49 (98)	0	1 (2)	1	2
Имипенем Imipenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,032	0,064
Меропенем Meropenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,008	0,032
Биапенем Biapenem	—	—	—	—	—	—	0,032	0,064
Колистин Colistin	—	50 (100)	0	50 (100)	0	0	0,032	0,125
<i>Klebsiella pneumoniae</i> с продукцией БЛРС (n = 50) ESBL-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 50)								
Цефепим/сульбактам Cefepime/sulbactam	36 (72)	2 (4)	12 (24)	13 (26)	23 (46)	14 (28)	2	32
Пиперациллин/тазобактам Piperacillin/tazobactam	36 (72)	4 (8)	10 (20)	36 (72)	0	14 (28)	2	128
Цефтазидим Ceftazidime	10 (20)	3 (6)	37 (74)	6 (12)	4 (8)	40 (80)	32	128
Цефепим Cefepime	7 (14)	3 (6)	40 (80)	3 (6)	5 (10)	42 (84)	128	128
Амикацин Amikacin	43 (86)	3 (6)	4 (8)	40 (80)	0	10 (20)	2	32
Имипенем Imipenem	50 (100)	0	0	50 (100)	0	0	0,064	0,125
Меропенем Meropenem	49 (98)	0	1 (2)	49 (98)	1 (2)	0	0,016	0,125
Биапенем Biapenem	—	—	—	—	—	—	0,016	0,064
Колистин Colistin	—	50 (100)	0	50 (100)	0	0	0,064	0,25
<i>Enterobacter cloacae</i> complex (n = 30)								
Цефепим/сульбактам Cefepime/sulbactam	29 (96,7)	1 (3,3)	0	26 (86,7)	4 (13,3)	0	0,125	2
Пиперациллин/тазобактам Piperacillin/tazobactam	29 (96,7)	0	1 (3,3)	29 (96,7)	0	1 (3,3)	0,25	1

Окончание таблицы

End of table

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Цефтазидим Ceftazidime	26 (86,7)	1 (3,3)	3 (10,0)	25 (83,3)	1 (3,3)	4 (13,3)	0,25	8
Цефепим Cefepime	26 (86,7)	1 (3,3)	3 (10,0)	26 (86,7)	0	4 (13,3)	0,125	8
Амикацин Amikacin	30 (100)	0	0	29 (96,7)	0	1 (3,3)	1	4
Имипенем Imipenem	30 (100)	0	0	30 (100)	0	0	0,064	0,125
Меропенем Meropenem	30 (100)	0	0	30 (100)	0	0	0,008	0,032
Биапенем Biapenem	—	—	—	—	—	—	0,016	0,032
Колистин Colistin	—	28 (93,3)	2 (6,7)	28 (93,3)	0	2 (6,7)	0,032	0,125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 70)								
Цефепим/сульбактам Cefepime/sulbactam	63 (90,0)	4 (5,7)	3 (4,3)	—	67 (95,7)	3 (4,3)	2	8
Пиперациллин/тазобактам Piperacillin/tazobactam	52 (74,3)	15 (21,4)	3 (4,3)	—	52 (74,3)	18 (25,7)	4	32
Цефтазидим Ceftazidime	46 (65,7)	9 (12,9)	15 (21,4)	—	46 (65,7)	24 (34,3)	2	32
Цефепим Cefepime	52 (74,3)	11 (15,7)	7 (10,0)	—	52 (74,3)	18 (25,7)	2	16
Амикацин Amikacin	61 (87,1)	3 (4,3)	6 (8,6)	61 (87,1)	0	9 (12,9)	2	32
Имипенем Imipenem	51 (72,9)	1 (1,4)	18 (25,7)	—	52 (74,3)	18 (25,7)	0,5	64
Меропенем Meropenem	51 (72,9)	3 (4,3)	16 (22,9)	51 (72,9)	4 (5,7)	15 (21,4)	0,25	64
Биапенем Biapenem	—	—	—	—	—	—	0,125	16
Колистин Colistin	—	70 (100)	0	70 (100)	0	0	0,5	1

Примечание. CLSI — Институт клинических и лабораторных стандартов США; EUCAST — Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам; МПК — минимальная подавляющая концентрация; Ч — чувствительные при стандартном режиме дозирования; П — чувствительные при повышенной экспозиции (EUCAST) или промежуточные (CLSI); У — устойчивые; БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра.

Note. CLSI — USA Clinical and Laboratory Standards Institute; EUCAST — European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; MIC — minimum inhibitory concentration; S — susceptible, standard dosing regimen; I — susceptible, increased exposure (EUCAST) or intermediate (CLSI); R — resistant; ESBL — extended spectrum beta-lactamase.

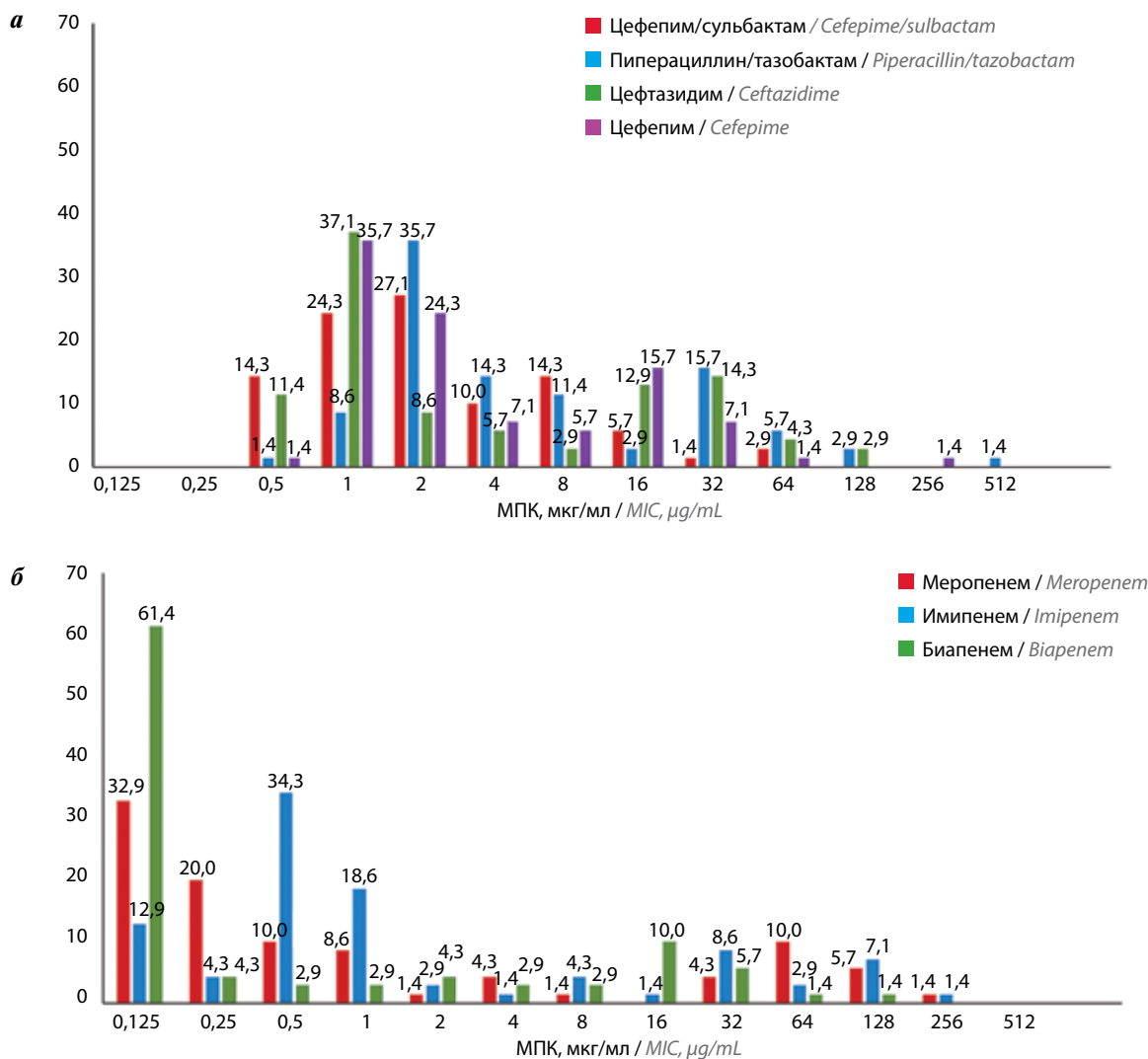
устойчивость составляла 74–84 % (см. таблицу). Для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС значения МПК₉₀ биапенема были определены минимальными (0,064 мкг/мл) против имипенема (0,125 мкг/мл) и меропенема (0,125 мкг/мл). Все штаммы по критериям EUCAST были чувствительными к колистину, резистентность к амикацину составила 8 % по критериям CLSI и 20 % по критериям EUCAST.

Не выявлено резистентных штаммов *E. cloacae* к цефепиму/сульбактаму, в то время как для «незащищенных» цефалоспоринов этот показатель составил 10,0–13,3 %. Все штаммы были чувствительными к антипсевдомонадным карбапенемам, значения МПК₉₀ были сопоставимыми для биапенема и меропенема (0,032 мкг/мл) и несколько выше для имипенема (0,125 мкг/мл). К колистину были устойчивыми 2 штамма

E. cloacae (МПК колистина 8 и 128 мкг/мл), к амикацину — 1 штамм.

По критериям EUCAST у *P. aeruginosa* существует категория «чувствительные» только для колистина, амикацина, меропенема, цефтазида/авибактама и цефтолозана/тазобактама. Остальные антибиотики имеют только категорию «чувствительные при повышенной экспозиции препарата», что означает высокую вероятность эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата вследствие удлинения инфузии или увеличения дозы антибиотика. Все *P. aeruginosa* были чувствительными к колистину согласно критериям EUCAST. По критериям CLSI не выявлено штаммов, устойчивых к колистину, и все они были отнесены в категорию «промежуточные». Для колистина при анализе по CLSI отсутствуют критерии для категории «чувствительные», в комментариях к препарату отмечена необходимость введения нагрузочной дозы и использования в максимально допустимой дозировке

в лечении. К амикацину были устойчивыми 8,6 % *P. aeruginosa* по CLSI, 12,9 % — по EUCAST. Среди бета-лактамов антибиотиков, включая антипсевдомонадные цефалоспорины, минимальная частота резистентности была определена к цефепиму/сульбактаму и составила всего 4,3 % по критериям CLSI и EUCAST. По критериям EUCAST наиболее высокая доля устойчивых *P. aeruginosa* была определена к цефтазидиму (34,3 %), далее следовали имипенем, цефепим и пиперациллин/тазобактам (по 25,7 %), меропенем (21,4 %) и амикацин (12,9 %); по критериям CLSI распределение антибиотиков по этому параметру было следующим — пиперациллин/тазобактам (4,3 %), амикацин (8,6 %), цефепим (10,0 %), цефтазидим (21,4 %), меропенем (22,9 %), имипенем (25,7 %). Значения МПК₅₀, равные 2 мкг/мл, были характерны для цефепима/сульбактама, цефепима и цефтазида, в то время как МПК₉₀ цефепима/сульбактама (8 мкг/мл) были минимальными в этой группе антибиотиков. Показатели



Распределение значений минимальной подавляющей концентрации (МПК) антимикробных препаратов среди *Pseudomonas aeruginosa*: а — значения МПК цефепима/сульбактама, пиперациллина/тазобактама, цефтазида и цефепима; б — значения МПК меропенема, имипенема и биапенема
Distribution of the minimum inhibitory concentration (MIC) of antibiotics among *Pseudomonas aeruginosa*: а — cefepime/sulbactam, piperacillin/tazobactam, ceftazidime and cefepime; б — meropenem, imipenem and biapenem

МПК₅₀/МПК₉₀ биापенема (0,125/16 мкг/мл) для *P. aeruginosa* оказались минимальными в сравнении с меропенемом (0,25/64 мкг/мл) и имипенемом (0,5/64 мкг/мл). Распределение значений МПК противомикробных препаратов среди *P. aeruginosa* представлено на рисунке.

Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама в сравнении с цефепимом для штаммов *E. coli* с продукцией БЛРС были в 64 раза ниже (2 мкг/мл против 128 мкг/мл), для *K. pneumoniae* — в 4 раза ниже (32 мкг/мл против 128 мкг/мл), для *Enterobacter cloacae* complex — в 4 раза ниже (2 мкг/мл против 8 мкг/мл), для *P. aeruginosa* — в 2 раза ниже (8 мкг/мл против 16 мкг/мл).

Обсуждение

Повсеместное распространение резистентности к антимикробным препаратам среди возбудителей инфекционных осложнений у больных гемобластозами способствовало пересмотру «классической» стратегии назначения противомикробных препаратов в гематологии. В международных рекомендациях экспертов ECIL-4 (European Conference on Infections in Leukaemia) [13], опубликованных в 2013 г., впервые помимо эскалационного подхода была предложена стратегия деэскалации в назначении противомикробных препаратов у больных с лихорадкой и ожидаемой нейтропенией длительностью от 7 дней и более. До этого подход деэскалации в назначении антибиотиков применялся лишь у тяжелых больных в отделениях реанимации.

Требование, предъявляемое к антибиотикам 1-й линии в обоих режимах при фебрильной нейтропении, — это наличие у них активности в отношении Enterobacterales и *P. aeruginosa*. Для режима деэскалации при выборе антибиотика обращают дополнительное внимание на механизмы резистентности. Так, классический эскалационный подход подразумевает назначение на начальном этапе инфекции цефалоспорины 3–4-го поколений (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепим) или пиперациллина/тазобактама в моноварианте. Модификация антимикробной терапии (добавление или замена антибиотиков 1-го этапа) проводится на основании клинических или микробиологических результатов исследования. При деэскалационном подходе в качестве препаратов 1-го этапа рекомендовано применять антибиотики с более широким спектром, включая активность против энтеробактерий с продукцией БЛРС и/или полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, карбапенемазопродуцирующих *K. pneumoniae*, такие как карбапенем с антипсевдомонадной активностью или сочетание бета-лактамов антибиотиков с колистином. В дальнейшем может быть проведена деэскалация противомикробной терапии в соответствии с результатами микробиологических исследований. Выбор того или иного подхода согласно рекомендациям ECIL-4 базируется на результатах локальной эпидемиологии возбудителей инфекций. Так, эскалационный подход применим в центрах с не-

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 полирезистентных микроорганизмов, у больных с колонизацией такими бактериями, у больных с септическим шоком или тяжелой пневмонией (уровень доказательности ВП).

Известно, что широкое применение карбапенемов в клинике не лишено недостатков и приводит к селекции других полирезистентных бактерий, таких как Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, *Stenotrophomonas maltophilia*, карбапенем-устойчивых *P. aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Потенциальную альтернативу карбапенемам в лечении инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, могут составлять ингибитор-защищенные бета-лактамы, и в нашем исследовании отмечена активность *in vitro* цефепима/сульбактама и пиперациллина/тазобактама, причем значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама для *E. coli* без продукции БЛРС, *K. pneumoniae* с продукцией и без продукции БЛРС, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* были ниже значений МПК₉₀ пиперациллина/тазобактама. Среди *E. coli* с продукцией БЛРС устойчивыми были к цефепиму/сульбактаму 2–6 % штаммов, к пиперациллину/тазобактаму — 2–4 %; среди *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС этот показатель был выше и составлял 24–28 и 20–28 % соответственно.

Цефепим/сульбактам был разработан в 2006 г. и исследован отечественными учеными, а в декабре 2018 г. одобрен Минздравом России для медицинского применения [14]. Цефепим/сульбактам — комбинированный антибиотик, состоящий из антипсевдомонадного цефалоспорины и ингибитора бета-лактамаз сульбактама. По сравнению с цефалоспоринами 3-го поколения цефепим характеризуется более высокой активностью против Enterobacterales, большей стабильностью к бета-лактамазам классов А и С, а также повышенной активностью против грамположительных бактерий — стафилококков (сравнимой с активностью цефазолина) и стрептококков (сравнимой с активностью амиклопенициллина). Сульбактам является ингибитором в отношении бета-лактамаз, но в отличие от других структур этого уровня обладает также природной активностью против *A. baumannii* и *Bacteroides fragilis*. Максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г. В регистрационных исследованиях было доказано, что добавление сульбактама к цефепиму в соотношении 1:1 существенно повышает чувствительность грамотрицательных бактерий к цефепиму [14]. Так, для штаммов *E. coli* значения МПК₉₀ цефепима составили 128 мг/л, а для комбинации цефепима с сульбактамом — в 16 раз меньше (8 мг/л). Сходные данные по

снижению МПК₉₀ цефепима/сульбактама были получены для *K. pneumoniae* (32 и 16 мг/л), *Proteus mirabilis* (32 и 2 мг/л), *A. baumannii* (256 и 16 мг/л), *P. aeruginosa* (32 и 16 мг/л) [14].

В нашем исследовании при сравнении ингибитор-защищенных антибиотиков отмечены более низкие значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама в сравнении с пиперациллином/тазобактамом для штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* как с продукцией БЛРС, так и без продукции БЛРС при сопоставимой доле детекции устойчивых штаммов. Среди *P. aeruginosa* выявлены преимущества цефепима/сульбактама над пиперациллином/тазобактамом как по более низким значениям МПК₉₀ (8 мкг/мл против 32 мкг/мл), так и по меньшей доле резистентных штаммов при анализе по критериям EUCAST (4,3 % против 25,7 %). Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама в сравнении с цефепимом и цефтазидимом были ниже в 4 раза для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС (32 мкг/мл против 128 мкг/мл соответственно) и для *Enterobacter cloacae* complex (2 мкг/мл против 8 мкг/мл), в 2–4 раза ниже для *P. aeruginosa* (8 мкг/мл против 16 мкг/мл и 8 мкг/мл против 32 мкг/мл). Для *E. coli* с продукцией БЛРС отличия по значениям МПК₉₀ цефепима/сульбактама (2 мкг/мл) в сравнении с цефепимом (128 мкг/мл) были в 64 раза ниже. Продemonстрированные благоприятные результаты чувствительности цефепима/сульбактама полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к антибиотикам при фебрильной нейтропении, подтверждая тем самым возможность его применения.

Цефепим и сульбактам характеризуются сходными параметрами фармакокинетики, хорошо распределяются в организме человека, и в большинстве тканей достигается терапевтический уровень концентраций, включая органы брюшной полости и малого таза (исключение — предстательная железа), поджелудочную железу, печень и желчевыводящие пути, почки, легкие и бронхи. Показатель проникновения в спинномозговую жидкость при менингите составляет около 33 % для цефепима и сульбактама, что также делает возможным достижение терапевтических концентраций в ликворе [14]. Отмечена высокая клиническая эффективность цефепима/сульбактама (78,4–90,3 %) в лечении тяжелых инфекций у больных негематологического профиля [15]. Также было отмечено, что при использовании цефепима/сульбактама по сравнению с карбапенемом при сопоставимой клинической эффективности достоверно реже возникали суперинфекции (22,2 и 53,3 % соответственно; $p = 0,001$), вызванные полирезистентными бактериями *K. pneumoniae*, *A. baumannii* [16].

Клиническая эффективность цефепима на этапе введения его в клиническую практику в 90-е годы XX века была оценена во многих исследованиях у пациентов с фебрильной нейтропенией. Дозирование цефепима при фебрильной нейтропении проводилось по 2 г каждые 12 ч или по 2 г каждые 8 ч, суммарная

суточная доза варьировала от 4 до 6 г/сут [17]. Исследования цефепима проводили в сравнении с цефтазидимом, пиперациллином/тазобактамом, карбапенемами. Так, в многоцентровом исследовании французских ученых, включившем 400 пациентов с фебрильной нейтропенией, клиническая эффективность цефепима (назначение по 2 г каждые 12 ч) была сопоставимой с имипенемом (50 мг/сут): 95 и 90 % соответственно [18]. В рекомендациях ESCIL допустимо назначение цефепима при фебрильной нейтропении, однако только в странах с низкой частотой детекции БЛРС у Enterobacterales. В России частота обнаружения Enterobacterales с продукцией БЛРС является высокой, и применение цефалоспоринов 3–4-го поколений (цефепим, цефтазидим) без ингибиторов бета-лактамаз в 1-й линии не оправданно, замену им должны составить ингибитор-защищенные препараты, включая цефепим/сульбактам. В инструкции по медицинскому применению цефепима/сульбактама представлено показание «фебрильная нейтропения».

Другой исследуемый нами антибиотик — биापенем. Препарат относится к группе карбапенемов, более стабилен к почечной дегидропептидазе по сравнению с имипенемом, меропенемом [19, 20], имеет такое важное отличие от имипенема и некоторых других бета-лактамов, как полное отсутствие судорожной активности. Характерно для биапенема в сравнении с другими карбапенемами крайне низкое связывание с альбумином в плазме крови, что приводит к более предсказуемой фармакокинетике биапенема у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии, с септическим шоком и белковым дефицитом, который является частым в гематологии. Также у биапенема отмечена более низкая частота побочных эффектов в сравнении с другими карбапенемами [21–24].

Среди карбапенемов наибольшей активностью против грамотрицательных бактерий обладают меропенем и дорипенем, против грамположительных бактерий — имипенем. В обзорной статье по биапенему указано, что он сочетает свойства высокой активности против грамположительных бактерий, как у имипенема, и высокой активности против грамотрицательных бактерий, сходной с меропенемом и дорипенемом [25]. Показано, что активность биапенема против грамотрицательных бактерий была одинакова с дорипенемом и меропенемом, но значения МПК₉₀ в отношении *E. coli* и *P. aeruginosa* у биапенема были ниже. У биапенема по сравнению с другими карбапенемами отмечен наиболее высокий бактерицидный эффект против *P. aeruginosa*, включая штаммы, формирующие биопленки; против анаэробных бактерий выявлена сходная активность всех карбапенемов [25]. Также исследователями было отмечено, что среди карбапенемов биапенем проявляет наибольшую стабильность к карбапенемазам, включая Enterobacterales с продукцией металлокарбапенемаз [26].

В нашем исследовании значения МПК₉₀ биапенема для *E. coli* без продукции БЛРС и с продукцией

(0,032 мкг/мл) занимали промежуточную позицию между меропенемом (0,008 и 0,016 мкг/мл соответственно) и имипенемом (0,064 и 0,125 мкг/мл); для *K. pneumoniae* без продукции БЛРС они были идентичны имипенему (0,064 мкг/мл), а у меропенема — были несколько ниже (0,032 мкг/мл); для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС — минимальными (0,064 мкг/мл) против имипенема (0,125 мкг/мл) и меропенема (0,125 мкг/мл); для *E. cloacae* — сопоставимы с меропенемом (0,032 мкг/мл) и несколько выше у имипенема (0,125 мкг/мл). Для *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз значения МПК₅₀/МПК₉₀ биапенема (0,125/16 мкг/мл) были минимальными в сравнении с меропенемом (0,25/64 мкг/мл) и имипенемом (0,5/64 мкг/мл).

Клиническая эффективность биапенема была оценена во многих исследованиях при тяжелых инфекциях и оказалась сопоставимой с другими карбапенемами (имипенем, меропенем) при более низкой частоте побочных эффектов при сравнении с имипенемом (1,9 % против 6,3 %) [23, 27–29].

Доза применения биапенема в гематологии составляет 1200 мг/сут, введение 2 раза в сутки в виде продолженной инфузии в течение 2–3 ч; при сепсисе и септическом шоке адекватным будет более частое введение — по 300 мг (оптимально с первой нагрузочной дозой 600 мг) с интервалом 6 ч [25].

В гематологии применение биапенема, как и других антипсевдомонадных карбапенемов, показано как при целевой терапии тяжелых микробиологически подтвержденных инфекций, так и эмпирически в режиме деэскалации. В режиме деэскалации назначение биапенема может быть как в моноварианте, так и в сочетании с аминогликозидами, или колистином (полимиксином), или антибиотиками с активностью против грамположительных бактерий (даптомицин, линезолид и др.). В то же время назначение всех антипсевдомонадных карбапенемов в режиме стартовой терапии должно быть ограничено по причине постоянно увеличива-

ющейся резистентности к антибиотикам, и в реальной клинической практике все-таки должен преобладать режим эскалации с применением актуально активных ингибитор-защищенных бета-лактамов, включая цефепим/сульбактам.

Заключение

Результаты проведенного исследования чувствительности *in vitro* продемонстрировали преимущество исследуемых антибиотиков для ряда микроорганизмов. Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама были ниже в сравнении с пиперациллином/тазобактамом для *E. coli* без продукции БЛРС, *K. pneumoniae* с продукцией и без продукции БЛРС при сопоставимой частоте устойчивых штаммов. Для *P. aeruginosa* выявлены преимущества цефепима/сульбактама над пиперациллином/тазобактамом как по более низким значениям МПК₉₀, так и по меньшей частоте резистентных штаммов. Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама в сравнении с цефепимом и цефтазидимом были ниже для всех исследуемых микроорганизмов, за исключением *E. coli* без продукции БЛРС.

Значения МПК₉₀ биапенема для *E. coli* без продукции БЛРС и с продукцией занимали промежуточную позицию между меропенемом и имипенемом; для *K. pneumoniae* без продукции БЛРС они были идентичны имипенему, для *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС — минимальными против имипенема и меропенема; для *E. cloacae* — сопоставимы с меропенемом. Для *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз значения МПК₉₀ биапенема были в 4 раза ниже таковых у меропенема и имипенема.

Продemonстрированные благоприятные результаты чувствительности цефепима/сульбактама и биапенема полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к антибиотикам при фебрильной нейтропении, и по ряду показателей превосходят стандартно используемые препараты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Паровичникова Е.Н., Гармаева Т.Ц., Лазарева О.В. и др. Обоснование нового оперативного интегрального показателя для оценки качества и эффективности работы гематологической службы в субъектах Российской Федерации. Клиническая онкогематология 2022;15(1):1–15. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-1-15
Parovichnikova E.N., Garmayeva T.Ts., Lazareva O.V. et al. A rationale for a new operational integrated quality and efficiency index for assessing the performance of hematological services in constituent entities of the Russian Federation. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2022;15(1):1–15. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-1-15
2. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. Гематология и трансфузиология 2017;62(1):9–15. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15
3. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. Онкогематология 2017;12(3):31–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-31-40
Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Infections on different chemotherapy cycles in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with ALL-2009 protocol. Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(3):31–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-31-40
4. Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2017;62(1):9–15. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15

4. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2022;17(1):121–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134
Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):121–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134
5. 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 transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2007;52(1):11–8. (In Russ.).
6. Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А. и др. Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2022;24(4):375–82. DOI: 10.36488/cmasc.2022.4.375-382
Rogacheva Yu.A., Popova M.O., Sinaev A.A. et al. Epidemiology and impact of colonization by multidrug-resistant Gram-negative bacteria on bloodstream infections in early phase of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2022;24(4):375–82. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2022.4.375-382
7. Puerta-Alcalde P., Cardozo C., Marco F. et al. Changing epidemiology of bloodstream infection in a 25-years hematopoietic stem cell transplant program: current challenges and pitfalls on empiric antibiotic treatment impacting outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(3):603–12. DOI: 10.1038/s41409-019-0701-3
8. Averbuch D., Tridello G., Hoek J. et al. Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: Intercontinental prospective study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis* 2017;65(11):1819–28. DOI: 10.1093/cid/cix646
9. Алгоритмы диагностики и программная терапия заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Diagnostic algorithms and program therapy for hematological diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. (In Russ.).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 32nd edn. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2022.
11. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. Pp. 1–108. Available at: www.eucast.org.
12. Woodford N., Fagan E.J., Ellington M.J. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum (beta)-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(1):154–5. DOI: 10.1093/jac/dki412
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. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Цефепим/сульбактам — новый инновационный отечественный антибиотик для лечения тяжелых инфекций в стационаре и реализации карбапенем-замещающей стратегии сдерживания антибиотикорезистентности. *Антибиотики и химиотерапия* 2021;66(3–4):82–98. DOI: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-82-98
- Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Cefepime/sulbactam — a new innovative antibiotic for in-hospital treatment of severe infections and the implementation of carbapenem-replacement strategy to contain antibiotic resistance. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2021;66(3–4):82–98. (In Russ.). DOI: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-82-98
15. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. и др. Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим/сульбактам (Максиктам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019). *Антибиотики и химиотерапия* 2020;65(11–12):49–58. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58
Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. et al. An open-label, multicenter, observational study of the effectiveness of the cefepime/sulbactam antibiotic (Maxictam®-AF) in patients with intra abdominal infection, nosocomial pneumonia or ventilator-associated pneumonia (Study MAXI-2019). *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2020;65(11–12):49–58. (In Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58
16. Суворова М.П., Быков А.О., Яковлев С.В. и др. 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. DOI: 10.17116/anaesthesiology202003159
Suvorova M.P., Bykov A.O., Yakovlev S.V. et al. 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. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology* 2020;(3):59–69. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202003159
17. Barradell L.B., Bryson H.M. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994;47(3):471–505. DOI: 10.2165/00003495-199447030-00007
18. Biron P., Fuhrmann C., Cure H. et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC (Study Group of Infectious Diseases in Cancer). *J Antimicrob Chemother* 1998;42(4):511–8. DOI: 10.1093/jac/42.4.511
19. Hikida M., Kawashima K., Yoshida M., Mitsuhashi S. Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and human renal cortex. *J Antimicrob Chemother* 1992;30(2):129–34. DOI: 10.1093/jac/30.2.129
20. Li W., Jiao Z., Liu Y. et al. Role of organic anion transporter 3 in the renal excretion of biapenem and potential drug-drug interactions. *Eur J Pharm Sci* 2021;162:105814. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105814
21. Day I.P., Goudie J., Nishiki K., Williams P.D. Correlation between *in vitro* and *in vivo* models of proconvulsive activity with the carbapenem antibiotics, biapenem, imipenem/cilastatin and meropenem. *Toxicol Lett* 1995; 76(3):239–43. DOI: 10.1016/0378-4274 (95)80008-2
22. Hikida M., Masukawa Y., Nishiki K., Inomata N. Low neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1 beta-methyl carbapenem antibiotic: inhibition of gamma-aminobutyric acidA, benzodiazepine, and glycine receptor binding in relation to lack of central nervous system toxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(2):199–202. DOI: 10.1128/AAC.37.2.199
23. Matsumoto F., Inoue M., Sakurai I. et al. A comparative study of biapenem and imipenem/cilastatin in lower respiratory infections. *Jpn J Chemother* 2000;48:45–67.
24. Tarao F., Miura T., Saito A. et al. Pharmacokinetic study of biapenem. *Jpn J Chemother* 1996;44(10):769–75.
25. Яковлев С.В., Суворова М.П. Биापенем: клинико-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжелых инфекций в стационаре. Точка зрения клинических фармакологов. *Антибиотики и химиотерапия* 2022;67(5–6):81–91. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91

- Yakovlev S.V., Suvorova M.P. Biapenem: clinical and microbiological characteristics and the place of the new carbapenem in the treatment of severe infections in the hospital. Clinical pharmacologists' point of view. *Antibiotiki i khimioterapiya* = Antibiotics and Chemotherapy 2022;67(5–6):81–91. (In Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91
26. Агеев В.А., Сулян О.С., Авдеева А.А. и др. Сравнительная активность карбапенемовых антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп. *Антибиотики и химиотерапия* 2022;67(1–2):9–15. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15
- Agееvets V.A., Sulyan O.S., Avdeeva A.A. et al. Comparative activity of carbapenem antibiotics against gram-negative carbapenemase producers of different groups. *Antibiotiki i khimioterapiya* = Antibiotics and Chemotherapy 2022;67(1–2):9–15. (In Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15
27. Jia B., Lu P., Huang W. et al. A multicenter, randomized controlled clinical study on biapenem and imipenem/cilastatin injection in the treatment of respiratory and urinary tract infections. *Chemotherapy* 2010;56(4):285–90. DOI: 10.1159/000319952
28. Wang X., Zhang X., Zong Z. et al. Biapenem Study Collaborative Group. Biapenem *versus* meropenem in the treatment of bacterial infections: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Indian J Med Res* 2013;138(6):995–1002.
29. Yang F., Zhao X., Wu J.F. et al. A multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial to compare biapenem with meropenem in the treatment of bacterial pneumonia and urinary tract infections. *Chin J Infect Chemother* 2007;7(2):73–8.

Вклад авторов

Г.А. Клясова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 А.В. Фёдорова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 С.А. Хрульнова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 И.Н. Фролова, А.В. Ветохина, И.В. Молчанова, О.Ю. Кутсвалова: получение данных для исследования.

Authors' contributions

G.A. Klyasova: research design development, data analysis, article writing;
 A.V. Fedorova: research design development, obtaining data for analysis, data analysis;
 S.A. Khrulnova: obtaining data for analysis, data analysis;
 I.N. Frolova, A.V. Vetokhina, I.V. Molchanova, O.Yu. Kutsevalova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>
 А.В. Фёдорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0003-3919-1150>
 С.А. Хрульнова / S.A. Khrulnova: <https://orcid.org/0000-0002-1127-3333>
 И.Н. Фролова / I.N. Frolova: <https://orcid.org/0000-0001-9308-9259>
 О.Ю. Кутсвалова / O.Yu. Kutsevalova: <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.