

**СУЛЬПЕРАЦЕФ®**

**ЦЕФОПЕРАЗОН/  
СУЛЬБАКТАМ:**

**фармакологические свойства  
и опыт клинического применения**

**(по материалам зарубежных и российских исследований)**

**ООО «АБОЛмед»**

**2008**

## СОДЕРЖАНИЕ:

Введение.....	Стр. 3
Часть 1.....	Стр. 5
Фармакология-результаты исследований, подтверждающих фармакологическую активность препарата	
Часть 2.....	Стр. 10
Фармакокинетика - абсорбция; распределение; метаболизм; экскреция; взаимодействие с другими лекарственными средствами	
Часть 3.....	Стр. 14
Токсикология - общая токсичность, специфическая токсичность	
Часть 4.....	Стр. 16
Обобщенный анализ результатов исследований эффективности и безопасности лекарственного средства. Обобщенные результаты отдельных исследований; сравнительный анализ результатов отдельных исследований; исследуемые популяции; сравнение результатов эффективности, полученных в различных исследованиях; сравнение результатов у отдельных групп пациентов; анализ результатов исследований рекомендуемого режима дозирования	
Часть 5.....	Стр. 21
Обобщенный анализ результатов безопасности. Методы оценки безопасности; характер и частота нежелательных явлений; клинически значимые изменения лабораторных показателей; взаимодействия с другими лекарственными средствами; развитие <Синдрома отмены>	
Список литературы.....	Стр. 23

## Введение

Цефоперазон/сульбактам представляет собой комбинация цефоперазона с сульбактамом в соотношении 2 : 1 и является единственным ингибиторозащищенным цефалоспорином, разрешенным к клиническому применению.

Цефоперазон является полусинтетическим цефалоспориновым антибиотиком III поколения. Антибактериальный эффект цефоперазона, как и других  $\beta$ -лактамных антибиотиков реализуется посредством ингибирования ферментов транспептидаз, участвующих в синтезе пептидогликана - структурной основы микробной стенки. Все бета-лактамы действуют на клетки, находящиеся в процессе роста и размножения.

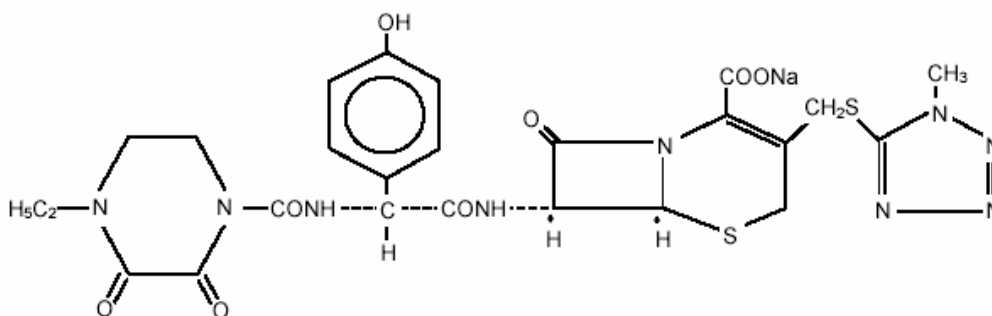


Рис. 1 . Структурная формула цефоперазона.

Сульбактам является полусинтетическим сульфеном пенициллановой кислоты (рис. 2.) [84]. Большинство известных в настоящее время ингибиторов бета-лактамаз характеризуются модифицированным пятичленным кольцом, расположенным рядом с бета-лактамным кольцом. Он действует как «суицидный» ингибитор в отношении бета-лактамаз, при этом происходит инактивация и разрушение как фермента (бета-лактамазы), так и сульбактама [85]. Эффект связывания и инактивации бета-лактамаз время-зависимый [66-71].

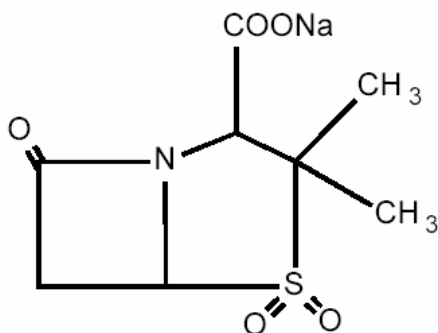


Рис. 2. Структурная формула сульбактама.

Субстрат, или точка приложения сульбактама – это бета-лактамазы, способностью вырабатывать которые обладают многие грамположительные и грамотрицательные

микроорганизмы. Впервые бета-лактамазы как продукты жизнедеятельности *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, были открыты и описаны в исследованиях E.Abraham и E.Chain [48], а позднее W.Kirby [49].

Гидролизная инактивация  $\beta$ -лактамазами является важнейшей причиной устойчивости грамотрицательных бактерий к цефалоспорином. Механизм действия - расщепление амидной связи  $\beta$ -лактамного кольца  $\beta$ -лактамных антибиотиков - является общим для всех  $\beta$ -лактамаз, но разные виды бактерий образуют ферменты, которые различаются по субстратному профилю - способности к преимущественному гидролизу тех или иных  $\beta$ -лактамных антибиотиков, локализации кодирующих генов - плазмидная или хромосомная, типу экспрессии - конститутивный или индуцибельный, чувствительности к ингибиторам  $\beta$ -лактамаз, биохимическим характеристикам - молекулярная масса, изоэлектрическая точка и др. [50]. Из всех ингибиторов бета-лактамаз сульбактам обладает наибольшей способностью к инактивации ферментов, в том числе бета-лактамаз расширенного спектра действия.

## Часть 1.

### Фармакология-результаты исследований, подтверждающих фармакологическую активность препарата.

---

## Фармакологическое действие

### Спектр активности

Цефоперазон – антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении большинства грамотрицательных аэробных бактерий, но с меньшей активностью в отношении грамположительных кокков, чем цефотаксим и цефтриаксон. Антимикробное действия в отношении анаэробов клинически не значимо [1]. Цефоперазин разрушается бета-лактамазами расширенного спектра действия (БЛРС), или цефалоспориноазами, поэтому антибиотик неэффективен в отношении штаммов-продуцентов БЛРС.

Синергизм цефоперазона и сульбактама был впервые описан в 1980 г., когда появилось сообщение о том, что эта комбинация проявляет высокую активность *in vitro* в отношении резистентных к цефоперазону микроорганизмов. В дальнейшем было установлено, что цефоперазон/сульбактам, обладая высокой активностью *in vitro* в отношении продуцирующих β-лактамазы бактерий, сохраняет эффективность в отношении не продуцирующих энзим микробов, сравнимую с таковой цефоперазона [2] (табл. 1).

Сульбактам обладает хорошей собственной антимикробной активностью только в отношении *A.calcoaceticus* (МПК=1 мг/л), *P.acidovarans* (2 мг/л), *N.gonorrhoeae* (МПК=0,39 мг/л), *N.meningitidis* (МПК< 0,5 мг/л) и некоторых анаэробов. Наряду с ингибированием бета-лактамаз, сульбактам потенцирует антибактериальную активность бета-лактамов, предположительно, за счет действия на пенициллинсвязывающий белок-2 (РВР-2) как грамположительных, так и грамотрицательных патогенов [72]. Таким образом, сульбактам и цефоперазон действуют синергидно. Важно, что по сравнению с цефоперазоном антибактериальный спектр цефоперазона/сульбактама существенно расширился за счет *Acinetobacter*, группы *B. fragilis* и *Neisseriaceae* (*N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis*). В итоге цефоперазон/сульбактам действует на продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазу бактерии: метициллинчувствительные *S. aureus*, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *Enterobacteriaceae* и другие грамотрицательные бактерии (в том числе *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, показательна уникальная активность в отношении *Acinetobacter spp.*), анаэробные грамотрицательные палочки, включая *B. fragilis* и другие виды бактероидов, фузобактерии, грамположительные и грамотрицательные анаэробные кокки - пептококки и пептострептококки, *Veilonella spp.*, грамположительные анаэробные палочки [51]. Высокая антианаэробная активность цефоперазона/сульбактама позволяет применять препарат при инфекциях, в этиологии которых значительную роль играют анаэробы (интраабдоминальные инфекции, аспирационная пневмония), в режиме монотерапии.

### Грамположительные аэробы

Активность комбинации цефоперазона с сульбактамом по действия на грамположительные аэробные кокки несколько превосходит цефоперазон. Выраженный синергидный эффект проявляется в отношении пенициллинрезистентных патогенов [10, 11].

Таблица 1. Активность цефоперазона, цефоперазона в комбинациях с сульбактамом в сравнении с некоторыми другими бета-лактамами [2-4, 7-8, 12].

Микроорганизм (кол-во штаммов)	% устойчивых штаммов						
	Цефоперазон	+сульбактам			Азтреонам	Цефотаксим	Цефтазидим
		2 мкг/мл	4 мкг/мл	2:1			
<i>Citrobacter diversus</i> (10)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Citrobacter freundii</i> (18)	56	39	39	6	56	22	72
<i>Enterobacter aerogenes</i> (41)	17	8	5	3	22	5	37
<i>Enterobacter agglomerans</i> (10)	10	0	0	0	0	10	10
<i>Enterobacter cloacae</i> (47)	41	32	32	28	32	38	45
<i>Escherichia coli</i> (34)	9	3	3	0	3	3	3
<i>Klebsiella spp.</i> (30)	20	13	13	13	10	0	0
<i>Morganella morganii</i> (10)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Proteus mirabilis</i> (24)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Proteus vulgaris</i> (10)	10	0	0	0	0	10	0
<i>Providencia rettgeri</i> (10)	10	10	10	0	0	0	0
<i>Providencia stuartii</i> (19)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Salmonella spp.</i> (9)	22	22	22	11	0	0	0
<i>Serratia spp.</i> (43)	30	19	16	16	0	2	0
<i>Shigella spp.</i> (8)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Acinetobacter anitratus</i> (17)	29	6	6	0	30	6	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (68)	6	6	6	4	15	28	4
<i>Pseudomonas spp.</i> (40)'	15	15	15	10	40	30	10
<i>Branhamella catarrhalis</i> (12)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i> (40)d	0	0	0	0	0	0	0
<i>Neisseria meningitidis</i> (20)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (52)'	0	0	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (58)	0	0	0	0	100	0	0
<i>Staphylococcus spp.</i> , коагулаза-негативные (28)	4	4	4	4	100	7	29
<i>Streptococcus agalactiae</i> (20)	0	0	0	0	100	0	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (20)	0	0	0	0	100	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i> (20)	0	0	0	0	5	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i> (25)	4	4	4	4	100	88	100
<i>Bacteroides fragilis</i> (78)	44	13	8	3	ND	ND	ND
<i>Bacteroides distasonis</i> (10)	20	20	20	0	ND	ND	ND
<i>Bacteroides ovatus</i> (31)	55	6	0	0	ND	ND	ND
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (21)	57	0	0	0	ND	ND	ND
<i>Bacteroides vulgatus</i> (23)	13	0	0	0	ND	ND	ND
<i>Bacteroides bivius</i> (19)	0	0	0	0	ND	ND	ND
<i>Bacteroides spp.</i> (23)	13	4	4	0	ND	ND	ND

ND – нет данных.

По данным одного многоцентрового исследования, изучавшего действие различных антибиотиков на 578 клинических штаммов стафилококков, цефоперазон/сульбактам был активен в отношении 85% изолятов, чувствительных к оксацилину [2]. Добавление сульбактама к цефоперазону не влияло на МПК<sub>90</sub> последнего в отношении стрептококков и энтерококков [11] (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная активность in-vitro цефоперазона и цефоперазона/сульбактама в отношении некоторых грамположительных бактерий [2-4, 7-8, 12].

Микроорганизм	МПК <sub>90</sub> цефоперазона, мкг/мл	МПК <sub>90</sub> цефоперазона/сульбактама, мкг/мл
<i>S.aureus</i> , пенициллаза (+)	4	2
<i>S.pneumoniae</i>	1	1
<i>S.pyogenes</i>	≤0,12	≤0,12

### Грамотрицательные аэробы

Наиболее значимое повышение антимикробной активности цефоперазона/сульбактама, достоверно превосходящее действие каждого из компонентов в отдельности, отмечено в отношении грамотрицательных аэробных кокков и палочек [4] (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительная активность in-vitro цефоперазона и цефоперазона/сульбактама в отношении некоторых грамотрицательных бактерий [2-4, 7-8, 12].

Микроорганизм	МПК <sub>90</sub> цефоперазона, мкг/мл	МПК <sub>90</sub> цефоперазона/сульбактама, мкг/мл
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5	s0,03
<i>Haemophilus influenzae</i> :		
- бета-лактамаза +	0,25	≤0,12
- бета-лактамаза -	≤0,12	≤0,12
<i>Escherichia coli</i>	0,25	0,06
<i>Serratia marcescens</i>	32	4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	64	16
<i>Citrobacter freundii</i>	64	64
<i>Acinetobacter spp.</i>	64	≤0,12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>64	8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	64	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> :		
- бета-лактамаза +	≤0,12	≤0,12
- бета-лактамаза -	≤0,12	≤0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,12	≤0,12

За последние 20 лет значительно увеличилась частота инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Продукцию БЛРС отмечают у представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus spp.*, *Neisseria spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* и *Vibrio spp.* [52, 53]. Эти ферменты способны расщеплять все известные цефалоспорины, а также другие β-лактамы. Независимым фактором риска селекции грамотрицательных бактерий-продуцентов БЛРС является применение цефалоспоринов. В России большинство нозокомиальных инфекций вызывается патогенами, продуцирующими БЛРС. Согласно данным М.В.Эйдельштейна с соавт. [6], доля продуцентов БЛРС среди нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* достигла 84,3%, *E. coli* - 54,7% и 60,9% - у *P. mirabilis*. Для

микроорганизмов-продуцентов БЛРС, характерна ассоциированная устойчивость к цефалоспорином III-IV поколений, гентамицину и ципрофлоксацину [54, 55, 56].

Результаты многоцентровых исследований, проведенных как в России, так и за рубежом свидетельствуют о сохранении высокой активности цефоперазона/сульбактама в отношении основных грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций.

В одном из исследований, в ходе которого изучено 3905 штаммов грамотрицательных бактерий, было показано, что 70 % из них были чувствительны к цефоперазону/сульбактам, а активность препарата в отношении *Pseudomonas aeruginosa* уступала только карбапенемам (67 и 81 % чувствительных штаммов соответственно). Активность в отношении других неферментирующих бактерий - *Acinetobacter spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Burkholderia spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Flavobacterium spp.* – не только не уступала, но и превосходила меропенем [13].

В другой работе была проанализирована чувствительность 9004 клинических штаммов грамотрицательных бактерий, продуцирующих БЛРС, которая для цефоперазона/сульбактама составила 76 % [14]. По данным российских исследователей, цефоперазон/сульбактам превосходил по активности пиперациллин/тазобактам в отношении *K. pneumoniae*, выделенных в ОРИТ России (30 и 42 % резистентных штаммов, соответственно) [15]. От 72% до 100% *Enterobacteriaceae*, выделенных в ОРИТ у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, раневыми инфекциями и бактериемией, были чувствительны к ингибитор-защищенному цефалоспоринолу [16-18].

Таблица 4. Активность различных антибиотиков в отношении энтеробактерий – продуцентов БЛРС (%) [6].

Препарат	% штаммов		
	чувствительные	умеренно резистентные	резистентные штаммы
Цефоперазон/сульбактам	70,3	22,4	7,3
Амоксициллин/клавуланат	18,3	37,7	44,0
Пиперациллин/тазобактам	64,0	13,3	22,7
Цефепим	33,7	11,3	55,0
Имипенем	100,0	0,0	0,0
Меропенем	100,0	0,0	0,0
Гентамицин	8,3	0,3	91,4
Амикацин	62,0	9,7	28,3
Ципрофлоксацин	43,3	7,0	49,7

Значимость инфекций, вызванных ацинетобактером, в настоящее время значительно возросла. Данные российских и зарубежных исследований дают основание полагать, что цефоперазон/сульбактам обладает активностью в отношении *A. baumannii*,

превосходящую все остальные ингибитор-защищенные бета-лактамы, а в некоторых случаях – и карбапенемы [16-20, 57].

Следует отметить, что резистентность к цефоперазону/сульбактаму штаммов *Enterobacteriaceae* - продуцентов БЛРС развивается очень медленно. По данным М.В.Эйдельштейна с соавт. [57], резистентность энтеробактерий к препарату возросла с 1% в 1997-1998 гг. лишь до 8% к 2003 г., в то время как к цефепиму - с 19 до 56%, амикацину - с 10 до 27%, ципрофлоксацину - с 21 до 50%.

### **Анаэробные бактерии**

Одним из наиболее значимых свойств цефоперазона/сульбактама является его высокая активность в отношении важнейших анаэробных бактерий [11, 21] (табл. 1). Особенностью *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron* и др.) является способность большинства штаммов продуцировать бета-лактамазы, что делает их устойчивыми к большинству бета-лактамов [73]. Так как сульбактам ингибирует большинство кодируемых плазмидами и хромосомных бета-лактамаз, его сочетание с цефоперазоном выгодно превосходит другие антибиотики по активности в отношении грамотрицательных анаэробов: 95 % штаммов группы *B. fragilis* были чувствительны к цефоперазону/сульбактаму, а активность в отношении продуцирующих бета-лактамазы штаммов *Fusobacterium* spp. достигла 97 % [8]. По данным другого исследования, 100 % из 310 протестированных *in vitro* штаммов *B. fragilis* и *Fusobacterium* spp. были чувствительны к цефоперазону/сульбактаму. Высокая активность отмечена в отношении *Bacteroides* spp., *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. [7]. Заслуживает внимания тот факт, что МПК<sub>90</sub> цефоперазона/сульбактама в отношении множественно резистентных *B. fragilis* были значительно ниже по сравнению с МПК<sub>90</sub> для цефоперазона, а его активность *in vitro* была сравнима с имипенемом [9].

## Часть 2.

**Фармакокинетика - абсорбция; распределение; метаболизм; экскреция; взаимодействие с другими лекарственными средствами.**

---

### Фармакокинетика и фармакодинамика

После одновременного внутривенного введения цефоперазона (2 г) и сульбактама (1 г) здоровым добровольцам сывороточные концентрации обоих препаратов снижались биэкспоненциально, с короткой фазой распределения. Стах возрастали пропорционально вводимой дозе. Кинетика цефоперазона при введении его в комбинации с сульбактамом и без практически эквивалентна. Однако, как показали исследования фармакокинетики цефоперазона/сульбактама при многодозовом введении, отмечалось снижение почечного и общего клиренса сульбактама до 10% [22, 74], однако клинического значения это не имеет.

Таблица 5. Фармакокинетические параметры цефоперазона и сульбактама [22, 23].

Препарат	Параметры			
	цефоперазон		сульбактам	
	без сульбактама	+сульбактам	без цефоперазона	+ цефоперазон
Стах, мкг/мл <sup>1</sup>	430 ±44	431 ± 57	91 ±20	92 ±17
V <sub>d</sub> л <sup>2</sup>	11 ±2	11 ±1	30 ±8	28 ±6
ПФК, мкг.ч/мл <sup>3</sup>	690 ± 82	679 ±122	80 ±20	85 ±14
T <sub>1/2</sub> , час <sup>4</sup>	1,8±0,3	1,8±0,3	1,1 ±0,1	1,1 ±0,2
Общий клиренс, мл/мин	73 ±9	76 ±10	331 ± 75	301 ±46
Почечный клиренс, мл/мин	21 ±4	19±3	296 ± 74	262 ± 52

<sup>1</sup> Пиковая концентрация в сыворотке крови;

<sup>2</sup> Кажущийся объем распределения;

<sup>3</sup> Площадь под фармакокинетической кривой;

<sup>4</sup> Период полувыведения.

Интересные данные были получены при изучении фармакокинетики цефоперазона/сульбактама у больных с нарушением функции почек. Как видно из рис. 3 и рис. 4, состояние клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, косвенным показателем которой является клиренс креатинина, не оказывало влияния на динамику сывороточных концентраций цефоперазона (рис. 3), тогда как для сульбактама отмечена персистенция препарата в сыворотке крови. Таким образом, для цефоперазона не свойственна корреляция между клиренсом креатинина и общим клеренсом препарата из плазмы; для сульбактама клиренс креатинина является основным показателем, позволяющим судить об его экскреции (рис. 5) [23]. Ввиду такой разноплановой кинетики, клиницистам следует учитывать специфику обоих препаратов, поэтому коррекцию дозы цефоперазона/сульбактама у пациентов с нарушенной функцией почек нужно проводить при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин.

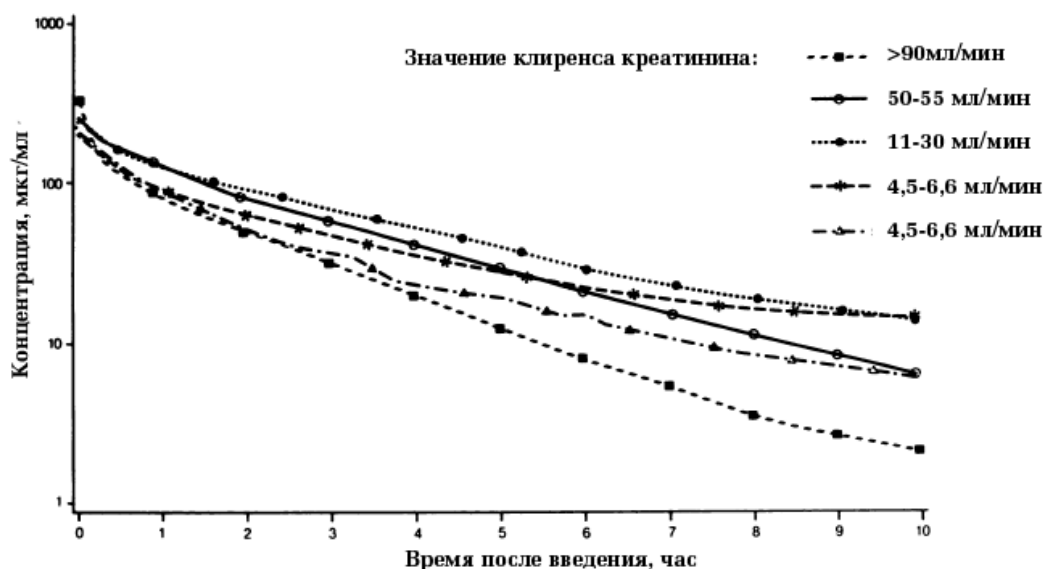


Рис. 3. Динамика сывороточных концентраций цефоперазона после в/в введения цефоперазона (2 г) и сульбактама (1 г) пациентам с нормальной функцией почек и различными степенями почечной недостаточности [23].

Важнейшая особенность фармакокинетики цефоперазона – это и преимущественная экскреция антибиотика с желчью [75.]. Через 2 часа после введения 2 г концентрации цефоперазона в желчи превышали 3500 мкг/мл при значительно – в 100 и более раз – меньших одновременных сывороточных концентраций [76]. Важным представляются результаты исследования J A Boscia с соавт., согласно которым у больных с нарушением функции печени изменения фармакокинетики препарата носят не столь выраженный характер, поэтому коррекции дозы в большинстве случаев не требуется [77].

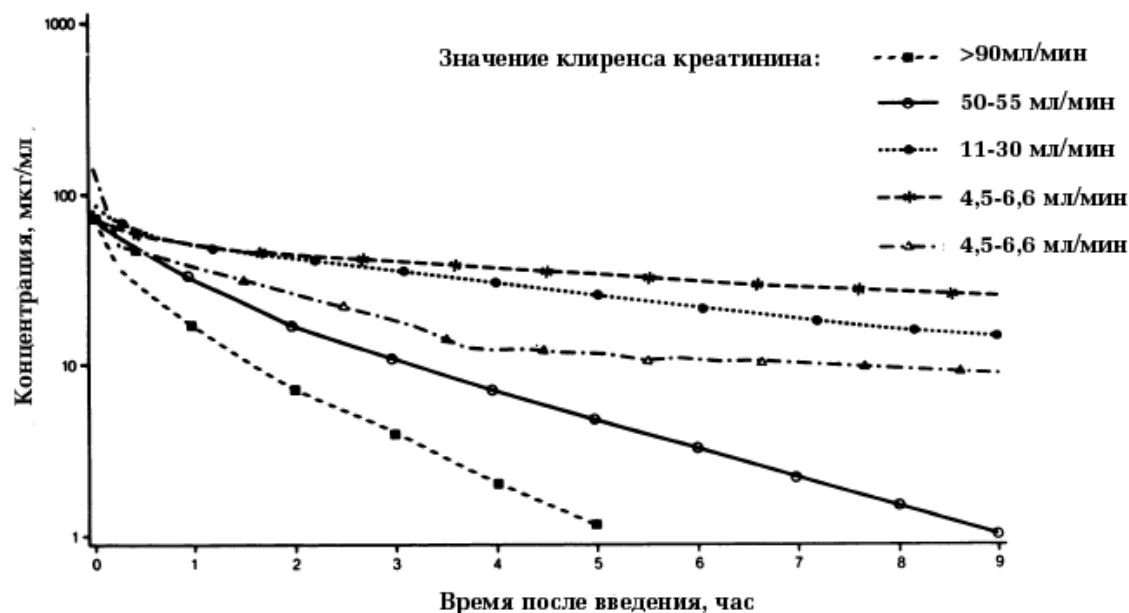


Рис. 4. Динамика сывороточных концентраций сульбактама после в/в введения цефоперазона (2 г) и сульбактама (1 г) пациентам с нормальной функцией почек и различными степенями почечной недостаточности [23].

От 32 до 40% от введенной дозы сульбактама обратимо связываются с белками плазмы крови. Для ингибитора бета-лактамаз характерен преимущественно ренальный путь элиминации, фармакокинетика препарата будет существенно меняться у больных с нарушением функции почек. Ожидает рост таких показателей, как T<sub>1/2</sub>, площадь под фармакокинетической кривой и общий клиренс (рис. 4); 78-85% от введенной дозы экскретируются с мочой в первые 8 ч. после введения. Период полувыведения сульбактама равен 1 ч.

Цефоперазон и сульбактам хорошо проникают во многие органы и ткани. Особенно высокие концентрации отмечаются в желчи, эндометрии, простате, стенке желчного пузыря и червеобразного отростка (табл. 6). Пенетрация компонентов препарата через гематоэнцефалический барьер достоверно увеличивается при воспалении мозговых оболочек. По данным клинических и экспериментальных исследований, при введении больших доз препарата, в ликворе достигаются терапевтические концентрации, достаточные для эрадикации чувствительных патогенов.

Таблица 6. Распределение цефоперазона/сульбактама в тканях [22, 23].

Жидкость/ткань	Концентрация, мкг/мл или мкг/г	
	цефоперазон	сульбактам
Стенка желчного пузыря *	26,8/10,4	
Стенка червеобразного отростка *	20,4/20,0	
Мышцы *	9,8/5,7	
Эндометрий **	39,0/19,1	
Мокрота **	5,6/5,9	
Ткань предстательной железы **	36,7/27,0	
	цефоперазон	сульбактам
Ликвор** (нет воспаления мозговых оболочек)	1-3	0,89
Ликвор** (бактериальный менингит)	2,5-9,5	5,5

\* Доза цефоперазона/сульбактама – 0,5 г/0,5 г.

\*\* Доза – 1,0 г/1,0 г.

Учитывая особенности распределения препарата в тканях, существуют фармакокинетические предпосылки использования цефоперазона/сульбактама для лечения интраабдоминальной инфекции, в том числе инфекций желчевыводящих путей (холангитов, холециститов), перитонитов, а также воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин – эндометритов, пельвиоперитонитов и др.

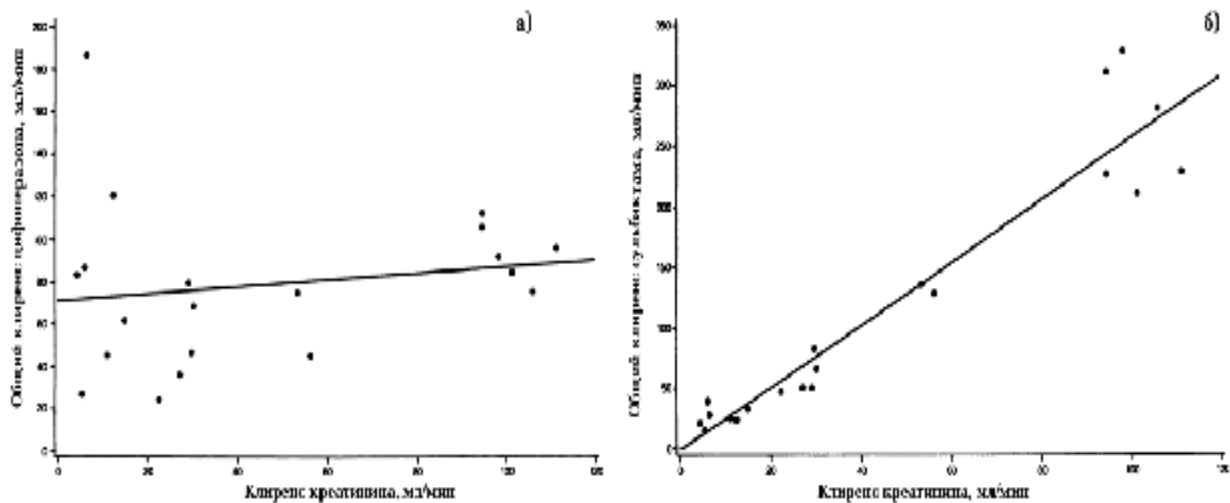


Рис. 5. Отношение между клиренсом креатинина и общим клиренсом цефоперазона (а) и сульбактама (б) [23].

## Часть 3.

### Токсикология - общая токсичность, специфическая токсичность

#### Острая токсичность [25, 51]

Изучение острой токсичности цефоперазона/сульбактама проводилось в опытах на крысах и мышах. Для крыс LD<sub>50</sub> при внутривенном введении превышали 3500 мг/кг, при внутривентральном введении - >10000 мг/кг. Для мышей LD<sub>50</sub> при внутривенном и внутривентральном введении – составляли 5700 мг/кг и 8000 мг/кг, соответственно. Острая передозировка проявлялась, прежде всего, судорогами; смерть лабораторных животных наступала, в основном, за счет неврологических нарушений. Также изучена острая токсичность отдельно для каждого из компонентов препарата (таблица 7).

Таблица 7. Острая токсичность цефоперазона и сульбактама (в значениях LD<sub>50</sub>), изученная в опытах на лабораторных животных.

Вид животного	Пероральный прием	Подкожное введение	Внутрибрюшинное введение	Внутривенное введение
	LD <sub>50</sub> , мг/кг			
<b>Цефоперазон</b>				
Крысы	>12000	>12000	>12000	<b>4260</b>
Мыши	>15000	13000	5700	<b>3840</b>
<b>Сульбактам</b>				
Крысы	> 4000	-	-	4582
Мыши	> 10000	-	-	3604

#### Хроническая токсичность

В опытах по изучению хронической токсичности было установлено, что цефоперазон оказывал неблагоприятное действие на яички неполовозрелых крыс. При подкожном введении в дозе 1000 мг/кг/сут (примерно в 16 раз больше средней дозы для взрослого человека) в течение 1 мес. отмечалось уменьшение массы яичек, прекращение сперматогенеза, снижение сперматозоидов и вакуолизация цитоплазмы сертолиевых клеток. Выраженность этих изменений изучена в диапазоне доз от 100 до 1000 мг/кг/сут; в низких дозах препарат вызывал небольшое уменьшение числа сперматозоидов. Этот эффект не наблюдали у взрослых крыс. Гистологические изменения были обратимыми, за исключением случаев применения препарата в максимальных дозах (1000 мг/кг и более). Однако в этих исследованиях не изучалось дальнейшее развитие репродуктивной функции у крыс. Возможность появления подобных изменений у человека неизвестна.

При введении цефоперазона/сульбактама подкожно новорожденным крысам в течение 1 мес. снижение массы яичек и недоразвитие канальцев наблюдалось в группах животных, получавших препарат в дозе 300+300 мг/кг в сутки и выше. Учитывая значительную индивидуальную вариабельность созревания яичек у крыс и обнаружение незрелых яичек в контроле, связь выявленных изменений с препаратом не доказана. Подобные изменения отсутствовали у щенков, которым препарат вводили в дозе, превышавшей в 10 раз среднюю дозу для взрослых.

Исследование репродуктивной функции при применении цефоперазона/сульбактама проводилось у половозрелых крыс, которым препарат вводили в дозах, до 10 раз превышавших рекомендуемые для человека дозы; признаков нарушения репродуктивной функции или тератогенного действия не выявлено.

## **Мутагенность**

Негативные результаты, полученные в тестах Эймса, указывали на отсутствие мутагенного потенциала у цефоперазона/сульбактама. Как цефоперазон, так и сульбактам не обладают цитогенетической активностью: в тестах по учету аберраций хромосом в клетках костного мозга млекопитающих, после однократного или многократных в/в введений, не отмечено превышение доли аберрантных клеток в исследуемых группах по сравнению с негативным контролем. В микроядерных тестах на мышах введение обоих компонентов препарата не сопровождалось увеличением числа полихроматофильных эритроцитов с микроядрами, что свидетельствует об отсутствии способности цефоперазона и сульбактама индуцировать хромосомные повреждения и/или нарушения митотического аппарата клеток у экспериментальных животных.

Во всех тестах *in-vivo* цефоперазон/сульбактам демонстрировал отсутствие мутагенной, или цитогенетической активности, не индуцировал структурные и численные хромосомные нарушения в соматических и зародышевых клетках (доминантный летальный тест).

## **Канцерогенность**

Исследования *in-vivo* на лабораторных животных, длительно получавших высокие дозы цефоперазона/сульбактама, и длительное наблюдение за пациентами не выявило канцерогенного потенциала данного антибиотика.

## **Влияние на течение беременности, способность к воспроизведению потомства и лактацию**

Исследования на мышах, крысах и обезьянах, длительно получавших дозы препарата >1000 мг/кг, в 10 и более раз превышавших терапевтические для людей, не выявили отрицательного влияния на фертильность и фетотоксического действия цефоперазона/сульбактама. Введение больших доз цефоперазона/сульбактама самкам крыс в период лактации не сопровождалось нарушениями роста и развития потомства. Данные по исследованиям безопасности препарата у женщин в период грудного вскармливания отсутствуют.

## **Часть 4.**

**Обобщенный анализ результатов исследований эффективности и безопасности лекарственного средства. Обобщенные результаты отдельных исследований; сравнительный анализ результатов отдельных исследований; исследуемые популяции; сравнение результатов эффективности, полученных в различных исследованиях; сравнение результатов у отдельных групп пациентов; анализ результатов исследований рекомендуемого режима дозирования.**

---

## **Клиническое применение**

Цефоперазон/сульбактам – препарат выбора для лечения тяжелых инфекций, вызванных полирезистентными бактериями или смешанной, аэробно-анаэробной флорой. Сегодня препарат успешно применяют при лечении бактериальных инфекций различного генеза и локализации [58]: инфекции дыхательных [29, 59] и мочевыводящих путей [24, 37], хирургических [26, 27] и гинекологических инфекций [24, 35], инфекций у больных с нейтропенией [40] и других, вызванных устойчивыми к цефоперазону и другим антибиотикам микроорганизмами [57]. Препарат хорошо переносится: побочные эффекты по частоте и характеру проявлений сопоставимы с наблюдаемыми при использовании цефоперазона [23].

### **Интраабдоминальная инфекция**

Эмпирический выбор антибиотиков для терапии абдоминальной инфекции, как правило, должен основываться, исходя из полимикробной этиологии, а также тяжести заболевания, на препаратах с широким спектром антибактериального действия. Исторически сложилось, что антибиотикотерапия интраабдоминальной инфекции подразумевает использование комбинаций препаратов, во-первых, активных против аэробов – энтеробактерий, энтерококков и стрептококков, во-вторых, антианаэробных антибиотиков для эрадикации грамотрицательных неспорообразующих анаэробов. В качестве комбинированной антибактериальной терапии при абдоминальной хирургической инфекции традиционно используют комбинацию антианаэробного препарата с β-лактамами. При широком клиническом использовании ингибитор-защищенных цефалоспоринов и пенициллинов стандартное использование комбинированной терапии во многих клинических ситуациях может быть заменено монотерапией, преимуществами которой заключаются в уменьшении риска непрогнозируемого антагонизма антибиотиков, снижении вероятности взаимодействия с другими лекарственными препаратами, уменьшении числа нежелательных лекарственных реакций, снижении нагрузки на медицинский персонал.

В проспективном сравнительном многоцентровом исследовании, проведенном в США, клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама значительно превосходила режим комбинированной терапии (гентамицин + клиндамицин) – 87 и 62 % соответственно. Бактериологической эрадикации смешанной аэробно–анаэробной флоры удалось добиться у 84 % пациентов, получавших цефоперазон/сульбактам, и лишь у 59 % пациентов, получавших комбинированную терапию [26].

В многоцентровом исследовании, проведенном в 15 госпиталях, оценивали эффективность цефоперазона с сульбактамом у 60 больных с интраабдоминальными инфекциями (перитонит, аппендицит, интраабдоминальный абсцесс, абдоминальный сепсис, инфекция желчных путей, панкреатит), вызванными грамотрицательными и грамположительными аэробными и анаэробными микробами. Из 41 больного, подлежащего окончательной оценке, выздоровление наблюдали в 85% случаев, улучшение - в 12%, отсутствие эффекта - в 3%; эрадикация возбудителей отмечена у 87% больных [86]. По сводным данным, охватывающим 99 больных с интраабдоминальными инфекциями, клинический эффект цефоперазон/сульбактама равнялся в среднем 87,9% [51].

Отдельно следует остановиться на возможности эмпирического выбора цефоперазона/сульбактама для лечения нозокомиальных инфекций брюшной полости. По данным R.Greenberg с соавт. [27], клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама была выше по сравнению с комбинированной терапией и составила 70%. В рандомизированном исследовании клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама оказалась сравнима с таковой имипенема – 64 и 74%, соответственно [28]. A.Engin и соавт. сообщают о высокой клинической (91%) и микробиологической (74%) эффективности и безопасности применения цефоперазона/сульбактама у больных с послеоперационным перитонитом смешанной аэробно-анаэробной этиологии [61].

Таким образом, цефоперазон/сульбактам, обладая самой высокой среди цефалоспоринов антибактериальной активностью в отношении грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций и анаэробов, по клинической эффективности приближается к карбапенемам.

### **Инфекции дыхательных путей**

Антимикробное действие цефоперазона/сульбактама превосходит все доступные в клиниках цефалоспорины и ингибитор-защищенные пенициллины. Уникальные свойства препарат сочетать в себе два разноплановых действия, во-первых, в отношении аэробных бактерий, в том числе обладающих множественной устойчивостью, во-вторых, в отношении важнейших анаэробов, существенно расширяет возможности лечения тяжелых инфекций нижних дыхательных путей, в том числе нозокомиальных пневмоний и гнойно-деструктивных заболеваний легких.

По данным одного проспективного исследования, цефоперазон/сульбактам и имипенем демонстрировали одинаковую клиническую (94% и 96%, соответственно) и бактериологическую (по 92% в обеих группах) эффективность при лечении различных инфекций нижних дыхательных путей [29]. По данным японских авторов, клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама при пневмонии и абсцессе легкого составила 93% [30]. При лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной преимущественно *P.aeruginosa*, полная или частичная клинико-рентгенологическая ремиссия в результате монотерапии цефоперазоном/сульбактамом, по 2 г в/в каждые 12 ч., достигнута у 71% пациентов [31]. По данным обзора клинических исследований, эффективность ингибитор-защищенного цефалоспорины, применявшегося для лечения инфекций дыхательных путей у взрослых больных, составила 76 % [32].

Д.Н.Проценко с соавт. [62] применяли цефоперазон/сульбактам в качестве средства стартовой эмпирической терапии нозокомиальной пневмонии, ассоциированной с

искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) у больных с тяжелой сочетанной травмой. За девятимесячный период наблюдения устойчивость к препарату нозокомиальных грамотрицательных микроорганизмов, в частности представителей семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих грамотрицательных бактерий, существенно не возросла.

При анализе нескольких несравнительных исследований применения цефоперазона/сульбактама у детей с тяжелыми инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, эффективность лечения составила 72–99% [33]. По данным отечественных исследователей, эффективность монотерапии цефоперазоном/сульбактамом у пациентов с гнойно–деструктивными заболеваниями легких достигала 91% [34].

### **Гинекологические инфекции**

Цефоперазон/сульбактам - препарат выбора для лечения тяжелых бактериальных инфекций в гинекологии. Помимо микробиологических – широкий спектр активности, охватывающий аэробные грамположительные и грамотрицательные бактерии и, что крайне важно при лечении гинекологических инфекций, анаэробные микроорганизмы, очевидны фармакокинетические предпосылки к терапии [24, 25].

По данным одного многоцентрового исследования, клиническая эффективность монотерапии цефоперазоном/сульбактамом (2 г каждые 12 ч) различных ВЗОМТ - эндометрита, аднексита, пельвиоперитонита, составила 93 % [24]. По данным японских авторов, цефоперазон/сульбактам успешно применяли для терапии ВЗОМТ, осложнений после гинекологических вмешательств и кесарева сечения; сообщается, что клиническая эффективность достигалась в 84% случаев [35].

### **Осложненные инфекции мочевых путей**

Имеется ряд исследований, демонстрирующих эффективность цефоперазона/сульбактама в лечении урологических инфекций. В одном из них цефоперазон/сульбактам сравнивали по эффективности с пиперациллином/тазобактамом у 312 больных с осложненными инфекциями мочевых путей. Согласно полученным результатам, статистически достоверных различий между двумя режимами терапии не выявлено: клиническая эффективность пиперациллина/тазобактама и цефоперазона/сульбактама составила 86% и 74%, а в случаях инфекций, вызванных бета–лактамазопродуцирующими бактериями – 80 и 74% соответственно. [36]. В ряде других многоцентровых исследований также была показана эффективность монотерапии цефоперазоном/сульбактамом у данной категории пациентов [24, 37].

### **Инфекции у пациентов с нейтропенией**

Одним из первых доказательных исследований по использованию цефоперазона/сульбактама для стартовой монотерапии эпизодов фебрильной нейтропении явилась работа А. Nogiuchi с соавт. [38]. Антибиотик вводили в дозе 2 г каждые 12 часов в

течение 7 или 10 дней, в результате положительный клинический эффект, в первую очередь, купирование лихорадки, отмечен у более, чем 80% пациентов.

Положительные результаты других рандомизированных исследований позволяют рекомендовать цефоперазон/сульбактам в качестве эффективного режима терапии фебрильной нейтропении или других инфекций у иммунокомпрометированных больных. По данным G. Vodey с соавт. [39], клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама с ванкомицином и имипенем с ванкомицином, использовавшихся для лечения нейтропенической лихорадки у пациентов со злокачественными новообразованиями на фоне химио- и лучевой терапии, составила 73% и 74%, соответственно. В исследовании D.J. Winston с соавт. [40] сравнивалась эффективность монотерапии имипенемом или цефоперазоном/сульбактамом нейтропенической лихорадкой у больных с солидными опухолями. Результаты анализа свидетельствуют, что положительного клинического ответа удалось добиться с одинаковой частотой в обеих группах: 88% – в группе, получавшей цефоперазон/сульбактам, 81% – имипенем.

По данным японских авторов, сравнительный анализ различных вариантов антимикробной химиотерапии бактериальной инфекции у гематологических больных, вызванной полирезистентной грамотрицательной нозокомиальной флорой, доказал преимущества комбинированной терапии фосфомицином с цефоперазоном/сульбактамом [78]. Согласно представленным данным, эффективность составила 66,7% при сепсисе и 75% - при тяжелой инфекции различной локализации; эрадикация возбудителей наблюдалась в 78,6% случаев [79]. K. Kitamura с соавт. [80] также сообщают о довольно успешном лечении тяжелой бактериальной инфекции цефоперазоном/сульбактамом в комбинации фосфомицином у больных с заболеваниями системы крови.

Имеется положительный опыт использования цефоперазона/сульбактама в детской онкологии: купирование лихорадки и разрешение других симптомов инфекции наблюдалось у 94% детей, получавших ингибитор-защищенный цефалоспориин, и в 97% - среди леченых комбинацией пиперациллина с амикацином [41].

## **Сепсис и другие тяжелые инфекции**

Сепсис является показанием к незамедлительному назначению антибиотика. Выбор препарата, как правило, должен быть основан на принципах дэскалации. Цефоперазон/сульбактам – антибиотик с широким спектром активности, преодолевающий вероятную приобретенную микробную устойчивость. Обоснованность его выбора для стартовой терапии септицемии подтверждена данными клинических исследований.

По данным российского исследования ИРИС, в котором участвовало 15 стационаров из 12 городов России, цефоперазон/сульбактам продемонстрировал высокую клиническую (95,8%) и бактериологическую эффективность у пациентов с бактериальным сепсисом. При сравнительном анализе было установлено, что показатели клинико-бактериологической эффективности, полученные при монотерапии ингибитор-защищенным цефалоспорином, соответствуют таковым при монотерапии карбапенемами или комбинацией цефалоспоринов III-IV поколений с аминогликозидами [63, 64, 65].

При ретроспективном анализе эффективности применения цефоперазона/сульбактама для лечения инфекционных осложнений у кардиохирургических пациентов, клиническая эффективность при назначения антибиотика в качестве стартовой терапии достигалась в 93-100%, а в тех случаях, когда препарат назначали при неэффективности предшествующего курса другими антибиотиками - 73% [42]. У онкологических больных с

раневой инфекцией, нозокомиальной пневмонией и инфекциями мочевых путей, вызванными *P.aeruginosa*, эффективность лечения цефоперазоном/сульбактамом, в том числе в комбинации с аминогликозидами, была на уровне имипенема и цефепима [16].

С учетом тенденции к увеличению количества нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*, и высокого уровня (20–75 %) ассоциированной летальности важно помнить о преимущественной и стабильной активности цефоперазона/сульбактама в отношении этого возбудителя [45-47]. При сравнении активности бета-лактамов широкого спектра в отношении штаммов *A. baumannii*, выделенных в 1998–1999 гг. в Японии, чувствительность возбудителей к цефоперазону/сульбактаму оказалась наиболее высокой без тенденции к снижению [19]. Чувствительность 115 множественно резистентных клинических штаммов *A. baumannii* из разных стран Европы и США к цефоперазону/сульбактаму составила 83 % и была выше, чем у всех сравниваемых ингибиторозащищенных бета-лактамов [20].

## **Часть 5.**

**Обобщенный анализ результатов безопасности. Методы оценки безопасности; характер и частота нежелательных явлений; клинически значимые изменения лабораторных показателей; взаимодействия с другими лекарственными средствами; развитие <Синдрома отмены>**

---

### **Основные типы нежелательных лекарственных реакций (НЛР)**

Терапия цефоперазоном/сульбактамом, в основном, хорошо переносится. Описываемые нежелательные лекарственные реакции (НЛР), характерные для комбинации цефоперазона с сульбактамом, практически те же, что и для цефоперазона.

Аллергические реакции проявляются крапивницей, макулопапулезной сыпью, лихорадкой, эозинофилией; анафилактический шок развивается крайне редко, описаны только единичные случаи.

Нарушения со стороны ЖКТ носят функциональный характер. Иногда отмечаются диарея, возможны тошнота, рвота.

Изменения со стороны крови обратимы. Не описано случаев тяжелой гематотоксичности при применении цефоперазона/сульбактама или каждого из компонентов препарата в отдельности. В ходе пред- и постмаркетинговых испытаний отмечали следующие изменения со стороны гематологических показателей: анемию, нейтропению, тромбоцитопению. Изменения системы гемостаза проявлялись в повышенной кровоточивости (в основном, за счет нарушения синтеза протромбина в печени). Как и для других бета-лактамов, при введении цефоперазона/сульбактама может наблюдаться ложноположительная проба Кумбса.

Изменения в биохимических показателях крови заключаются в обратимом повышении на 5-10% уровней трансаминаз и щелочной фосфатазы; отмечались гиперкреатининемия, гипербилирубинемия и гипопротромбинемия [27, 43, 44].

Цефоперазон ингибирует фермент ацетальдегиддегидрогеназу. Поэтому цефоперазон сульбактам также обладает антабусоподобным действием и не совместим с приемом алкоголя во время и в течение 7 дней после завершения терапии.

Местные реакции заключаются в формировании болезненных инфильтратов в местах в/м инъекций, болезненности и флебитах при внутривенном введении.

Согласно данным зарубежных исследователей, частота развития НЛР при применении цефоперазона/сульбактама у 1233 пациентов составила 4,3 %, причем в 2,0 % они послужили причиной отмены препарата (в большинстве случаев диарея) [25].

По данным российского многоцентрового исследования, у четверых из 127 пациентов (3,2 %) были зарегистрированы НЛР, по мнению врачей, «вероятно», связанные с приемом препарата, – онемение языка или губ, сыпь на коже, гематурия, тошнота. У одной (0,8 %) пациентки вследствие развития макрогематурии препарат был отменен, у остальных НЛР разрешились после завершения курса терапии [18].

### **Важнейшие лекарственные взаимодействия**

Цефоперазон и сульбактам фармацевтически несовместимы с аминогликозидами; при смешивании этих антибиотиков в растворе *in vitro* наблюдается их инактивация [81].

Не следует использовать для приготовления растворов цефоперазона/сульбактама раствор Хартмана и 2% раствор лидокаина гидрохлорида. При использовании последнего для приготовления в/м инъекций разведение производят в два этапа: вначале сухой порошок антибиотика разводят водой для инъекций, а затем добавляют 2% лидокаин, чтобы его концентрация в готовом растворе не превышала 0,5%.

Пробенецид, принятый *per os* сразу после введения цефоперазона/сульбактама, ингибирует почечную экскрецию сульбактама, удлиняя их период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) на 18-45% [83].

Цефоперазон ингибирует фермент ацетальдегиддегидрогеназу. Поэтому цефоперазон сульбактам также обладает антабусоподобным действием и не совместим с приемом алкоголя или лекарственных средств, имеющих в своем составе алкоголь, во время и в течение 7 дней после завершения терапии.

## ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Kumazawa J, Yagisawa M. The history of antibiotics: the Japanese story. *J Infect Chemother* 2002;8:125-33.
2. Barry AL, Jones RN. In vitro activities of ampicillin-sulbactam and cefoperazone-sulbactam against oxacillin-susceptible and oxacillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1830-32.
3. Yamaguchi K, Mathai D, Biedenbach DJ, et al. Evaluation of the in vitro activity of six broad-spectrum beta-lactam antimicrobial agents tested against over 2000 clinical isolates from 22 medical centers in Japan. Japan Antimicrobial Resistance Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:123-34.
4. Fass RJ, Gregory WW, D'Amato RF, et al. In vitro activities of cefoperazone and sulbactam singly and in combination against cefoperazone-resistant members of the family Enterobacteriaceae and nonfermenters. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2256-59.
5. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. Multicenter evaluation of antimicrobial resistance to six broad-spectrum beta-lactams in Colombia: comparison of data from 1997 and 1998 using the Etest method. The Colombian Antimicrobial Resistance Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:235-41.
6. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С. и др. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. № 7. С. 323-36.
7. Wexler HM, Finegold SM. In vitro activity of cefoperazone plus sulbactam compared with that of other antimicrobial agents against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:403-06.
8. Appelbaum PC, Spangler SK, Jacobs MR. Susceptibilities of 394 *Bacteroides fragilis*, non-*B. fragilis* *Bacteroides* species, and *Fusobacterium* species to newer antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1214-18.
9. Goldstein EJ, Citron DM. Comparative in-vitro activity of cefoperazone/sulbactam and 11 other agents against multidrug resistant *Bacteroides fragilis* group species. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:733-37.
10. Jones RN, Barry AL, Packer RR, et al. In vitro antimicrobial spectrum, occurrence of synergy, and recommendations for dilution susceptibility testing concentrations of the cefoperazone-sulbactam combination. *J Clin Microbiol* 1987;25: 1725-29.
11. Jones RN, Barry AL, Thornsberry C, et al. The cefoperazone-sulbactam combination: in vitro qualities including beta-lactamase stability, antimicrobial activity, and interpretative criteria for disk diffusion tests. *Am J Clin Pathol* 1985;84: 496-504.
12. Williams JD. Beta-lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Clin Infect Dis* 1997;24:494-97.
13. Wang F, Demei Z, Shi W, et al. The susceptibility of non-fermentative gram-negative bacilli to cefoperazone and sulbactam compared with other antibacterial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:444-48.
14. Mohanty S, Singhal R, Sood S, et al. Comparative in vitro activity of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination against gram negative bacteria. *Indian J Med Res* 2005;122: 425-28.
15. Reshedko G, Ryabkova E, Kretchikova O, et al. Antimicrobial resistance among nosocomial *Klebsiella pneumoniae* from Russian intensive care units. 45th ICAAC Abstracts. 2005;E-800: 167.
16. Митрохин С.Д. Сульперазон в лечении тяжелых инфекций у онкологических больных // Антибиотики и химиотерапия. 2003. Т. 48. С. 26-29.
17. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В. и др. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях интенсивной терапии и антибиотикорезистентность возбудителей // Антибиотики и химиотерапия. 2005. Т. 50. С. 33-41.
18. Сидоренко С.В., Резван С.П. и др. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей. *Антибиотики и химиотер.* 2005; 50 (2-3): 33-41.
19. Lewis MT, Yamagouchi K, Biedenbach DJ, et al. In vitro evaluation of cefepime and other broad-spectrum beta-lactams in 22 medical centers in Japan: a phase II clinical trial comparing two annual organism samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:307-15.
20. Higgins PG, Wisplinghoff H, Stefanik D, et al. In vitro activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob*

- Agents Chemother 2004;48:1586-92.
21. Dias MBS, Jacobus NV, Tally FP. In vitro activity of cefoperazone-sulbactam against *Bacteroides* species. *J Antimicrob Chemother* 1986;18: 467-71.
  22. Reitberg DP, Whall TJ, Ghung M, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and toleration of intravenously administered cefoperazone and sulbactam when given as single agents or in combination. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:42-46.
  23. Reitberg DP, Marble DA, Schultz RW, et al. Pharmacokinetics of cefoperazone (2.0 g) and sulbactam (1.0 g) coadministered to subjects with normal renal function, patients with decreased renal function, and patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:503-09.
  24. Cho N, Fukunaga K, Kunii K, et al. Basic and clinical study of sulbactam/cefoperazone in the obstetric/gynecology field. *World Gynecol* 1984;36:649-75.
  25. Data on file, Pfizer Inc.
  26. Jauregul LE, Appelbaum PC, Fabian TC, et al. A randomized clinical study of cefoperazone and sulbactam versus gentamicin and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:423-33.
  27. Greenberg RN, Cayavec P, Danko LS, et al. Comparison of cefoperazone plus sulbactam with clindamycin plus gentamicin as treatment for intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:391-402.
  28. Akyurek N, Bedirli K, Kucuk Y. Randomized comparison of cefoperazone/sulbactam and imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Brit J Surg* 1997;84:880.
  29. Li J, Zhu Y, Hu W, et al. A randomized clinical study of sulperazon vs. tienam in the treatment of LRTIs. *Chin J Intern Med* 1996;35:819-23.
  30. Ishibashi T, Takamoto M, Shinoda A, et al. *Jpn J Antibiot* 1990;43:239-56.
  31. Suwangool P, Leelasupasri S, Chuchottaworn C. Treatment of nosocomial pneumonia with cefoperazone/sulbactam. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 1999;16:-68.
  32. Shimada K. Clinical evaluation of sulbactam/cefoperazone in internal medicine. *Proceedings of Seoul Symposium*. 1986:69-73.
  33. Various authors. Clinical studies on sulbactam/cefoperazone in pediatric field. *Japan J Antibiot* 1984;31:1787-820.
  34. Овсянкин А.В., Муконин А.А. Клинико-бактериологическое обоснование использования цефоперазона/сульбактама в комплексном лечении больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких // *Антибиотики и химиотерапия*. 2004. Т. 49. С. 25-29.
  35. Nakahara K, Naitoh H, Murakami T, et al. Clinical investigations of sulbactam/cefoperazone in infections in the obstetrics and gynecological field. *Ob/Gyn Chu-Shi J* 1996;37:130-37.
  36. Kumazawa J, Matsumoto T, Kumamoto Y, et al. A comparative study of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) and sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) for the treatment of complicated urinary tract infections. *Nishinon J Urol* 1995;7:339-59.
  37. Kawada Y. The significance of the combination of sulbactam and cefoperazone in the treatment of complicated urinary tract infections. *Proceedings of Seoul symposium: sulbactam and bacterial resistance*. 1986:66-68.
  38. Horiuchi A, Hasegawa H, Kageyama T, et al. Efficacy of sulbactam/cefoperazone for the treatment of infections in patients with hematologic diseases. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989;12: 215S-219S.
  39. Bodey G, Abi-Said D, Rolston K, et al. Imipenem or cefoperazone-sulbactam combined with vancomycin for therapy of presumed or proven infection in neutropenic cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:625-34.
  40. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, et al. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:576-83.
  41. El Haddad AMA. Comparison of cefoperazone-sulbactam versus piperacillin plus amikacin as empiric therapy in pediatric febrile neutropenic cancer patients. *Curr Therap Res* 1995;56: 1094-99.
  42. Белобородова Н.В., Кузнецова С.Т., Попов Д.А. и др. Клинический опыт лечения тяжелых госпитальных инфекций с применением ингибиторозащищенного цефалоспориана III поколения цефоперазона/сульбактама // *Антибиотики и химиотерапия*. 2005. Т. 50. С. 33-41.
  43. Carlberg H, Alestig K, Nord CE, et al. Intestinal side effects of cefoperazone. *J Antimicrob Chemother* 1982;10:483.
  44. Norrby SR. Side effects of cephalosporins. *Drugs* 1987;34:S105-20.
  45. Bergogne-Berezin E, Joly-Guillon ML. Hospital infection with *Acinetobacter* spp.: and increasing problem. *J Hosp Infect* 1991;18:S250-55.
  46. Tilley PAG, Roberts FJ. Bacteremia with *Acinetobacter* species: risk factors and prognosis in different clinical settings. *Clin Infect Dis* 1994;18:896-900.
  47. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive

- Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281-85.
48. Abraham Ep, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* 1940; 146: 837-9.
  49. Kirby WMM. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant *Staphylococci*. *Science* 1944; 99: 452-5.
  50. Яковлев В.П., Крутиков М.Г., Алексеев А.А. и др. Опыт применения сульперазона (цефоперазон/сульбактам) в комплексном лечении больных с ожоговой инфекцией. *Антибиотики и химиотер.* 1995; 40: 38-41.
  51. Sulperazon (cefoperazone/sulbactam): synopsis of the Japanese experience. Pfizer data file.
  52. Du Bois SK, Marriott MS, Amyes SG. TEM- and SHV-derived extended spectrum beta-lactamases: relationship between selection, structure and function. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 7-22.
  53. Wiedmann B, Kliebe C, Kresken M. The epidemiology of beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: S1-22.
  54. Попов Т.В. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
  55. Jacoby GA, Chow N, Waites KB. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 559-62.
  56. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Reviews* 2005; 18: 7-86.
  57. Страчунский Л.С., Галкин Д.В., Козлов Р.С., исследовательская группа ИРИС. Эффективность цефоперазона/сульбактама при бактериальном сепсисе: результаты многоцентрового проспективного исследования "ИРИС". *Клин. микробиол. и антимикробн. химиотер.* 2003; 4 (5): 318-8.
  58. Галкин Д.В., Козлов Р.С. Современные возможности терапии тяжелых инфекций: цефоперазон/сульбактам и его роль в преодолении резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций. *Фарматека.* 2006; 4: 4-9.
  59. Suwangool P, Leelasupastri S, Chuchottaworn C. Treatment of nosocomial pneumonia with cefoperazone/sulbactam. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 1999; 16: 60-8.
  60. Гельфанд Е.Б., Лысенко Г.В., Бражник Т.В., Попов Т.В. Опыт применения цефоперазона/сульбактама (сульперазон) в лечении абдоминальной хирургической инфекции. *Фарматека.* 2003; 1: 8-12.
  61. Engin A, Mentis B, Turet S. Clinical experience with sulbactam|cefoperazone in critical surgical infections *Curr Ther Res Clin Exp* 1991; 49: 989-97.
  62. Проценко Д.Н., Гельфанд Б.Р., Игнатенко О.В. и др. Цефоперазон/сульбактам (сульперазон) в схемах ротации антибактериальных препаратов в ОРИТ. *Инфекции и антимикроб. тер.* 2005; 7 (4).
  63. Extermann M, Regamey C, Humair L et al. Initial treatment of sepsis in non-neutropenic patients: ceftazidime alone vs "best guess" combined antibiotic therapy. *Chemotherapy* 1995; 41: 306-15.
  64. Mouton Y, Deboscker Y, Bazin C et al. Prospective, randomized, controlled study of imipenem-cilastatin vs cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infection and septicemia at intensive care units. *Presse Med* 1990; 19: 607-12.
  65. Solberg CO, Sjursen H. Safety and efficacy of meropenem in patients with septicemia: a randomized comparison with ceftazidime, alone or combined with amikacin. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl. A): 157-66.
  66. Baldwin JN, Strickland RH, Cox MF. Some properties of beta-lactamase genes in *Staphylococcus epidermidis*. *Applied Microbiology* 1969;18:628-30.
  67. Wildfeuer A., Rader K. Stability of beta-lactamase inhibitors and beta-lactam antibiotics in parenteral dosage forms and in body fluids and tissue homogenates. *Int J Antimicrob Agents.* 1996; 6: S31-34.
  68. Foulds G, Sunkewich JP, Knirsch AK, Weidler DJ. The pharmacokinetics of sulbactam and ampicillin in normal subjects [abstract]. In: Spitzky KH, Karrer K, eds. *Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy. Vol I.* Vienna: Verlag H Egermann. 1983:23/12.
  69. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-75
  70. Seligman SJ. Penicillinase-negative variants of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature* 1966;209:994-6
  71. Wexler HM, Harris B, Carter W, Finegold SM. In vitro efficacy of sulbactam combined with ampicillin against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:876-878.
  72. Williams J.D. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 494-7.
  73. Hammann R, Werner H, Krasemann HC, Rummel HJ. In: Nelson JD, Grassi C (eds) *Current Chemotherapy and Infectious Disease.* American Society for Microbiology, Washington, DC, 1980.
  74. Schwartz J.I., Jauregui L.E., Bachmann K.A., Martin M.E., Reitberg D.P. Multiple-dose

- pharmacokinetics of intravenously administered cefoperazone and sulbactam when given in combination to infected, seriously ill, elderly patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988 May ;32 (5):730-5.
75. Kemmerich B., Lode H., Borner K., Belmega D., Jendroschek T., Koeppe P., Goertz G. Biliary excretion and pharmacokinetics of cefoperazone in humans. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1983) 12, 27-37.
  76. Farquet C, Marti MC, Balant L, Cochet B, Rudhardt M, Fabre J, Rohner A. Pharmacokinetic study of a cephalosporin: cefoperazone in patients with a Kehr drain. *Schweiz Med Wochenschr.* 1982 Jan 23;112(4):123-9.
  77. Boscia J.A., Korzeniowski O.M., Snepar R., et al. Cefoperazone pharmacokinetics in normal subjects and patients with cirrhosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983 Mar ;23 (3):385-9.
  78. Misawa S., Tsuda S., Taniwaki M. A combined consecutive therapy with fosfomycin and sulbactam/cefoperazone for bacterial infections associated with hematological diseases. *Jpn J Antibiot* 1995; 48: 514-521.
  79. Tsuda S., Kuzuyama Y, Nakai H. et al. Clinical evaluation of imipenem/cilastatin sodium and fosfomycin as second-line combination Chemotherapy in severe infections associated with hematologic disorders. *Jpn J Antibiot* 1993; 46: 171-183.
  80. Kitamura K., Hirai H., Hosoya N. et al. Clinical efficacy of fosfomycin in combination with sulbactam/cefoperazone in the treatment of severe infections complicated to blood dyscrasia. Working Group of Kanto Combination Therapy for FOM + SBT/CPZ. *Kansenshogaku Zasshi* 1998; 72: 761-770.
  81. Fuchs PC, Stickel S, Anderson PH et al. In vitro inactivation of aminoglycosides by sulbactam, other  $\beta$ -lactams, and sulbactam- $\beta$ -lactam combinations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35:182-4.
  82. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 7th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Inc; 1992:65-80.
  83. Noguchi JK, Gill MA. Sulbactam: a  $\beta$ -lactamase inhibitor. *Clin Pharm.* 1988; 7:37-51.
  84. English AR, Retsema JA, Girard AE, Lynch JE, Barth WE. CP-45,899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;14:414-9.
  85. Neu HC. Contribution of beta-lactamases to bacterial resistance and mechanisms to inhibit beta-lactamases. *Am J Med.* 1985; 79(Suppl 5B):2-12.
  86. Gallegos B, Castillo A, Angeli G et al. *Arch Venezol Fapmacol Terap* 1994; 13 (1): 49-53.