Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности цефепима/сульбактама и цефепима для лечения острого пиелонефрита

М.В. Журавлева^{1,2}, В.Б. Василюк³, Д.С. Горелов⁴, М.В. Фарапонова⁵,
В.Б. Шуньков⁶, А.М. Курнаков⁷, Л.Ю. Кулагина⁷, О.Ю. Фахрутдинова⁷,
Н.А. Былова⁸, М.И. Корсунская⁸, О.И. Костюкевич⁸

¹Научный центр экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ, ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, ³ФГУП НИИ промышленной и морской медицины ФМБА России, Ст-Петербург, ⁴НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины СПбГУ им. Павлова, Ст-Петербург, ⁵ФГБУ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью МЗ РФ, Москва, ⁶НУЗ "Дорожная клиническая больница ОАО "РЖД", Ст-Петербург, ⁷ГАУЗ Республиканская клиническая больница МЗ РТ, Казань, ⁸ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Для корреспонденции: М.В. Журавлева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, 119882, Трубецкая, 8/2. clinpharm23@mail.ru.

Для цитирования: Журавлева М.В., Василюк В.Б., Горелов Д.С. и др. Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности цефепима/сульбактама и цефепима для лечения острого пиелонефрита. Клин фармакол тер 2018;27(5):41-45. DOI10.32756/0869-5490-2018-5-41-45.

Цель. Сравнить эффективность, безопасность и переносимость воспроизведенного цефепима/сульбактама и оригинального цефепима у пациентов с острым пиелонефритом.

Материал и методы. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18-65 лет с острым пиелонефритом, которых рандомизировали на две группы и проводили лечение цефепимом/сульбактатом или цефепимом внутривенно в дозе 2 г каждые 12 ч в течение от 7 до 14 дней. Оценивали частоту выздоровления и эрадикации возбудителей. Посевы мочи выполняли исходно, через 48-72 ч и после завершения антибиотикотерапии.

Результаты. В исследование были включены 97 пациентов; 96 из них завершили лечение в соответствии с протоколом. Две группы были сопоставимы по демографическим, клиническим характеристикам и составу выделенной микрофлоры. До лечения чаще всего обнаруживали *E. coli* (67,0%), значительно реже *E. faecalis* (7,2%), *K. pneumoniae* (3,0%), *P. aeruginosa* (2,0%) и др. Длительность лечения препаратами сравнения составила $7,65 \pm 1,00$ и $7,54 \pm 0,62$ дней в двух группах, соответственно. Эффективность (выздоровление и эрадикация возбудителя) цефепима/сульбактама и цефепима в выборке пациентов, выполнивших протокол, составила 97,9% и 95,8%, соответственно ($p > 0,05$). Переносимость обоих препаратов была хорошей.

Заключение. Цефепим/сульбактам эффективен и безопасен у пациентов с острым пиелонефритом. Клиническая эффективность и безопасность цефепима/сульбактама соответствуют таковым цефепима.

Ключевые слова. Цефепим, сульбактам, острый пиелонефрит.

В настоящее время инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) разделяют на неосложненные и осложненные. К

осложненным относят инфекции, развивающиеся на фоне функциональных или анатомических изменений верхних и нижних мочевых путей или заболеваний, снижающих резистентность организма. ИМВП в большинстве стран мира являются одной из наиболее актуальных медицинских проблем. Так, в США они служат причиной обращения к врачу 7 млн пациентов в год, из которых 1 млн требуют госпитализации [1]. Группа осложненных ИМВП представлена крайне неоднородными заболеваниями: от тяжелого обструктивного пиелонефрита с угрозой развития уросепсиса до катетер-ассоциированных инфекций, которые могут пройти после извлечения катетера.

Основными причинами острого пиелонефрита являются грамотрицательные и грамположительные условно-патогенные бактерии, многие из которых принадлежат к нормальной микрофлоре человека. Наиболее значимыми возбудителями острого пиелонефрита считают *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*. В настоящее время отмечено снижение частоты обнаружения *E. coli*, особенно у мужчин и пациентов с мочевыми катетерами, в то время как частота выделения *P. aeruginosa* и *Proteus* spp. увеличилась. *E. coli* чаще встречается у пациентов с неосложненными ИМВП, в частности при отсутствии обструктивной уropатии. Изменение этиологической структуры возбудителей острого пиелонефрита во многом связано с широким внедрением в клиническую практику эндоскопических методов диагностики и лечения, заканчивающихся оставлением дренажей в органах мочевой системы, которые становятся входными воротами инфекции. При гнойном пиелонефрите — одной из самых тяжелых и опасных для жизни осложнений ИМВП,

основными возбудителями являются грамотрицательные условно-патогенные микроорганизмы. У пациентов, перенесших открытые оперативные вмешательства на органах мочевой системы или эндоскопические диагностические и лечебные манипуляции и операции, возрастает роль госпитальных штаммов микроорганизмов, в первую очередь *P. aeruginosa*.

В условиях высокой и постоянно нарастающей резистентности микробной флоры ключевое значение имеет раннее назначение пациенту с острым пиелонефритом адекватной эмпирической антибактериальной терапии, которая снижает летальность и улучшает прогноз. При выборе антибиотика учитывают спектр антимикробной активности, соответствующий предполагаемому возбудителю, особенности фармакокинетики, кратность введения и длительность курса лечения, эффективность, удобство применения для пациента, фармакоэкономические аспекты [2].

Целью исследования было сравнение эффективности, безопасности и переносимости воспроизведенного цефепима/сульбактама и оригинального цефепима у пациентов с острым пиелонефритом.

Материал и методы

Проведено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование III фазы в параллельных группах у взрослых пациентов с острым пиелонефритом (протокол №SUL-08/15), в котором принимали участие 6 центров. Исследование проводилось в соответствии с принципами хельсинкской декларации, а протокол его был одобрен центральным этическим комитетом и локальными этическими комитетами всех центров. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии отбора. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18-65 лет с острым пиелонефритом, который устанавливали при наличии по крайней мере 4 из следующих 6 критериев: повышение температуры тела ($\geq 38^\circ\text{C}$), односторонние или двусторонние боли в поясничной области, усиливающиеся при пальпации, положительный симптом Пастернацкого, напряжение брюшной стенки на стороне поражения, частые позывы к мочеиспусканию, признаки нарастающей интоксикации (головная боль, тошнота, рвота). Диагноз подтверждался результатами анализа крови (нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ) и мочи (лейкоцитурия или пиурия, положительный экспресс-тест на лейкоцитарную эстеразу в моче, бактериурия [$\geq 100\ 000$ бактерий в 1 мл], протеинурия и гематурия).

Основными критериями исключения служили гиперчувствительность к исследуемым препаратам и другим бета-лактамам антибиотикам, различные заболевания почек (мочекаменная болезнь, апостематозный нефрит, карбункул, абсцесс, опухоль), тяжелые сопутствующие заболевания, почечная заместительная терапия, шок, сопутствующие инфекции, которые могли повлиять на оценку ответа на исследуемый препарат, инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами, выраженная нейтропения (<1000 в мкл), ВИЧ-инфекция, беременность или грудное вскармливание, клиренс креатинина <30 мл/мин, повышение активности аминотрансфераз по крайней мере в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы или в 2 раза при увеличении уровня общего билирубина, повышение уровня билирубина по крайней мере в 2 раза по

сравнению с верхней границей нормы.

Дизайн исследования. После подписания информированного согласия и подтверждения соответствия критериям отбора пациентов рандомизировали на две группы (1:1) и назначали исследуемый препарат цефепим/сульбактам (ООО “Рузфарма”, Россия) или препарат сравнения цефепим (“Бристол-Майерс Сквипб Компани”, США), которые вводили внутривенно в течение не менее 30 мин в дозе 2 г каждые 12 ч. Промежуточную оценку эффективности лечения проводили через 48-72 ч после начала лечения. Терапию исследуемыми препаратами прекращали досрочно в следующих случаях: отсутствие ответа, развитие непереносимого нежелательного явления, например, представляющего угрозу для пациента, повышение активности аминотрансфераз более чем 8 раз по сравнению с верхней границей нормы или более чем в 3 раза в сочетании с повышением уровня общего билирубина по крайней мере в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы или симптомами, позволявшими заподозрить новое или прогрессирующее заболевание печени, серьезное отклонение от протокола исследования, мнение исследователя о том, что продолжение исследуемой терапии не отвечает интересам пациента, отказ пациента от дальнейшего лечения. У пациентов, ответивших на лечение, его продолжали в течение по крайней мере 7 суток. При необходимости длительность лечения достигала 14 суток.

Результаты антибиотикотерапии оценивали через 7 суток, а в случае продолжения лечения после указанного срока — через 10-11 и 14 суток. Критерием клинической эффективности служила частота выздоровления — полного исчезновения или значительного уменьшения признаков и симптомов исследуемой инфекции, при котором не требовалось проведение дальнейшей антибактериальной терапии. Микробиологическую эффективность оценивали на основании частоты эрадикации возбудителя — исходный изолят отсутствует в культурах, повторно полученных из первоначального места инфекции. Безопасность оценивали на основании частоты нежелательных явлений и динамики биохимических показателей.

Статистический анализ. Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 10.0. Непрерывные (количественные) данные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического (M) и стандартного (среднеквадратического) отклонения (SD) или медианы (Me) и межквартильного размаха (25%; 75%). Качественные данные представлены в виде количества наблюдений и частоты (процента). Для сравнения категориальных данных применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса или критерий Мак-Немара, для сравнения непрерывных значений — t-критерий Стьюдента и ANOVA тест при правильном распределении и критерий Вилкоксона при неправильном. Статистические тесты были двусторонними с 5% уровнем достоверности.

Результаты

Характеристика больных. На этапе скрининга были обследованы 103 пациента. 97 из них соответствовали критериям отбора и были рандомизированы на две группы (средний возраст $39,8 \pm 15,7$ лет; 58 женщин): 49 пациентов 1-й группы получали цефепим/сульбактам, а 48 больных 2-й группы — цефепим. Один пациент из 1-й группы отказался от лечения исследуемым препаратом до начала его введения. Все остальные пациенты завершили исследование в соответствии с протоколом. Введение одной дозы препарата было пропущено толь-

ТАБЛИЦА 1. Демографические и клинические показатели в двух группах

Показатели	1-я группа (n=49)	2-я группа (n=48)
Женщины, n (%)	31 (63,3)	27 (48,2)
Возраст, лет	40,7±15,3	38,9±16,1
Односторонний пиелонефрит, n (%)	34 (69,4)	29 (60,4)
Симптомы пиелонефрита, n (%)		
Лихорадка	49 (100)	48 (100)
Боли в поясничной области	49 (100)	48 (100)
Симптом поколачивания	49 (100)	48 (100)
Напряжение брюшной стенки	27 (55,1)	27 (56,2)
Частые позывы к мочеиспусканию	38 (77,5)	33 (68,7)
Признаки интоксикации	33 (67,3)	36 (75,0)

ТАБЛИЦА 2. Результаты посева мочи в двух группах, n (%)

Показатели	1-я группа (n=49)	2-я группа (n=48)
Роста нет	7 (14,3)	6 (12,5)
<i>E. coli</i>	31 (63,3)	34 (70,8)
<i>E. faecalis</i>	4 (8,2)	3 (6,3)
<i>K. pneumoniae</i>	3 (6,1)	0
<i>Enterobacter</i>	1 (2,0)	0
<i>S. viridans</i>	1 (2,0)	1 (2,1)
<i>P. aeruginosa</i>	0	2 (4,2)
<i>S. aureus</i>	1 (2,0)	0
<i>S. agalactiae</i>	0	1 (2,1)
<i>S. saprophyticus</i>	0	1 (2,1)
<i>P. mirabilis</i>	1 (2,0)	0

ко у одной пациентки 1-й группы в связи с возникновением нежелательного явления (НЯ).

Две группы были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям (табл. 1). У всех пациентов отмечались лихорадка, боли в поясничной области, положительный симптом поколачивания и лейкоцитурия, у большинства — другие клинические симптомы пиелонефрита, а также эритроцитурия (59,8%). Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (22%) и желудочно-кишечного тракта (17%). У 94 пациентов они не требовали приема лекарственных препаратов. Только 2 из 96 пациентов, выполнивших протокол, получали сопутствующее лечение по поводу артериальной гипертензии или анемии. До включения в исследование 7 (14,2%) и 8 (16,6%) пациентов двух групп, соответственно, получали антибиотики, которые оказались неэффективными и были отменены по крайней мере за 24 ч до начала лечения исследуемыми препаратами.

Клиническая эффективность лечения. Длительность лечения препаратами сравнения варьировалась от 7 до 13 дней и в среднем составила 7,65±1,00 и 7,54±0,62 дней в двух группах, соответственно (разница недостоверная). После завершения лечения только у 1 пациентки 1-й группы сохранялись боль в поясничной области, лихорадка, озноб, жажда, частые позывы к мочеиспусканию, тошнота, рвота, положительный симптом поколачивания. Таким образом, частота клинического выздоровления в выборке выполнивших протокол составила 97,9% и 100% в двух группах, соответственно (разница недостоверная). В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение лейкоцитурии, эрит-

роцитурии и цилиндрурии ($p<0,05$).

Микробиологическая эффективность. Исходно у подавляющего большинства больных выявлен рост микрофлоры, спектр которой достоверно не отличался между двумя группами (табл. 2). Наиболее частым возбудителем была *E. coli* (более 60%), значительно реже встречались *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, а в единичных случаях — *S. aureus*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*.

Через 48-72 ч после начала лечения было отмечено значительное снижение частоты выделения микроорганизмов из проб мочи, а после завершения антибиотикотерапии они определялись только у 1 (2,1%) и 2 (4,2%) пациентов двух групп, соответственно (табл. 3). Дополнительное назначение антибактериальных препаратов этим пациентам не требовалось. В целом эффективность (выздоровление и эрадикация возбудителя) цефепима/сульбактама и цефепима в выборке пациентов, выполнивших протокол, составила 97,9% и 95,8%, соответственно (разница недостоверная).

Безопасность терапии. Переносимость обоих препаратов была хорошей. Только у 1 (2,1%) пациентки 1-й группы наблюдалось НЯ (острый бактериальный вагиноз легкого течения, который прошел в течение 3 дней), не потребовавшее прекращения терапии.

Исходно биохимические показатели не отличались между группами (табл. 4). После лечения биохимические показатели существенно не изменились за исключением уровней мочевины, креатинина и С-реактивного белка.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность цефепима/сульбактама и цефепима в лечении острого пиелонефрита. В целом частота выздоровления и эрадикации возбудителя в двух группах составила 97,9% и 95,8%, соответственно, и достоверно не отличалась. Случаев прекращения лечения из-за нежелательных явлений не было.

В течение последнего десятилетия серьезное беспокойство вызывает появление микроорганизмов, устойчивых к многочисленным антибактериальным препаратам. При изучении чувствительности уропатогенов, выделенных в странах Европы и США в 2009-2011 гг., более половины штаммов *E. coli* были устойчивы к ампициллину/сульбактаму, более 20% — к левофлоксацину [2]. В международном исследовании ARES, проведенном в 2004-2006 гг. в 9 странах Европы и

ТАБЛИЦА 3. Частота выделения микроорганизмов из мочи во время и после лечения в двух группах

Показатели	1-я группа (n=49)	2-я группа (n=48)
Исходно, n (%)	42/49 (85,7)	42 (87,5)
48-72 ч после начала лечения, n (%)	10/48 (20,8)	8 (16,7)
После завершения лечения, n (%)	1/48 (2,1)	2 (4,2)

Примечание: один пациент отказался от лечения, поэтому в 1-й группе результаты лечения оценивали у 48 больных

ТАБЛИЦА 4. Биохимические показатели до и после лечения в двух группах

Показатели	1-я группа (n=49)		2-я группа (n=48)	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
АЛТ (Ед/л)	24,4±11,8	23,2±9,0	28,7±15,8	24,7±11,5
АСТ (Ед/л)	22,8±8,6	21,2±7,7	26,2±11,9	23,2±7,7
Альбумин (г/л)	39,8±3,9	39,8±3,8	40,6±6,1	39,5±4,4
Щелочная фосфатаза (Е/л)	115,1±59,7	122,5±55,9	127,4±64,4	129,0±68,8
Общий белок (г/л)	71,8±4,7	72,2±2,8	70,9±4,2	71,9±3,9
Мочевина (ммоль/л)	5,0±1,4	4,8±1,2*	4,9±1,4	5,3±1,3*
Кальций (ммоль/л)	2,2±0,3	2,2±0,3	2,3±0,2	2,3±0,1
Креатинин (мкмоль/л)	79,2±15,7	71,7±11,4*	86,1±23,3	77,1±12,3*
Глюкоза (ммоль/л)	5,5±0,9	5,3±0,5	5,8±1,7	5,3±0,8
С-реактивный белок (мг/л)	14,7 [9,7; 19,0]	5,6±3,1	14,4 [11,6; 18,9]	6,5±2,6
Калий (ммоль/л)	4,3±0,4	4,2±0,4	4,3±0,4	4,2±0,4
Натрий (ммоль/л)	141,3±4,1	142,1±4,1	140,3±4,0	143,3±3,9
Билирубин общий (мкмоль/л)	15,0±4,5	14,6±4,0	15,7±5,4	14,4±3,7
Билирубин прямой (мкмоль/л)	3,1±1,4	2,7±1,5	3,1±1,6	2,8±1,4
Билирубин не прямой (мкмоль/л)	11,9±4,0	11,9±3,0	12,5±4,9	11,7±2,9

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходными. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза

Бразилии, было выделено 3018 уропатогенов, в том числе 2315 (76,7%) штаммов *E. coli*, 322 (10,7%) – других грамотрицательных микроорганизмов, 406 (13,5%) – грамположительных бактерий [3]. Чувствительность *E. coli* была самой низкой к ампициллину (41,1%) и ко-тримоксазолу (70,5%) и выше к цефуроксиму (81,0%). Чувствительность к ципрофлоксацину оставалась достаточно высокой (91,3%), хотя она была несколько ниже в Испании и Италии (88,1 и 87,0%, соответственно). Наибольшая чувствительность была выявлена к фосфомицину, мециллину и нитрофурантоину (98,1%, 95,8% и 95,2%, соответственно). В нашем исследовании основным возбудителем острого пиелонефрита также была *E. coli*, которую выделили в 67,0% случаев. Значительно реже встречались *E. faecalis* (7,2%), *K. pneumoniae* (3,0%) и *P. aeruginosa* (2,0%). Другие возбудители выделяли в единичных случаях.

При лечении пиелонефрита важно подобрать антибиотик, который, с одной стороны, будет действовать на “проблемные” микроорганизмы, а, с другой стороны, накапливаться в почках в необходимой концентрации, так как при этом заболевании в первую очередь поражается интерстициальная ткань почек. Цефалоспорины в настоящее время занимают ведущее место в стационаре в лечении инфекций различной локализации. Широкий спектр антибактериальной активности, благоприятный профиль фармакокинетики, низкая токсичность, возможность применения в сочетании с другими антибактериальными средствами делают цефалоспорины средствами выбора при многих инфекциях [4-6]. Особенностью цефепима является химическая структура цвиттериона, т.е. одновременное наличие в молекуле положительного (четвертичный азот циклопентапиридиновой группы) и отрицательного (цефемовое ядро) зарядов [7]. Аминогиазолин-метоксииминогруппа в 7-м положении цефемового ядра обуславливает более выраженное действие препарата на грамотрицательные микробы и повышает его устойчивость к бета-лактамазам [6,8].

Особую проблему в России и других странах представляет увеличение резистентности грамотрицатель-

ных возбудителей, преимущественно *Enterobacteriaceae*, к бета-лактамам за счет продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Частота инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими бактериями, за последние 20 лет значительно увеличилась. Продукция БЛРС отмечается не только у многих видов семейства *Enterobacteriaceae*, но и других микроорганизмов, например, *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и *Vibrio* spp. Эти ферменты способны расщеплять практически все современные цефалоспорины, а также другие бета-лактамы, в том числе карбапенемы. Для профилактики распространения БЛРС-продуцирующих микроорганизмов важное значение имеют их своевременное выявление и предупреждение селекции резистентных штаммов путем адекватного использования антибиотиков и при необходимости смены антимикробной терапии. Для повышения активности цефалоспоринов и других бета-лактамов к ним добавляют ингибиторы бета-лактамаз, которые имеют бета-лактамную структуру, способны необратимо связывать бета-лактамазы микроорганизмов, защищая антибиотики от гидролиза данными ферментами. Следует помнить, что на другие механизмы резистентности ингибиторы бета-лактамаз не действуют. Кроме того, их применение не имеет смысла при наличии возбудителей, которые обладают природной резистентностью к бета-лактамам. В настоящее время чаще всего используют три ингибитора бета-лактамаз: сульбактам, тазобактам и клавуланат [9]. Сульбактам сам по себе обладает антибактериальной активностью в отношении ряда микроорганизмов, в том числе *Acinetobacter* spp. и *Bacteroides* spp. Антибиотик, выпускаемый в комбинации с ингибитором, называют защищенным.

Цефепим устойчив к AmpC и OXA, но не обладает активностью в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов некоторых микроорганизмов [10]. W. Top. и соавт. [11] в исследовании *in vitro* изучали активность комбинации цефепима с сульбактамом в отношении карбапенем-резистентных штаммов *Acinetobacter* spp. Результаты анализа интерпретировали в соответствии с

рекомендациями американского института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [12]. В 33,3% случаев был выявлен синергизм действия двух препаратов, в 58,3% – ограниченный синергизм, в 4,2% – аддитивный эффект. Случаев антагонизма не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что цефепим в комбинации с сульбактамом может быть использован для лечения инфекций, вызванных множественнорезистентными штаммами *Acinetobacter* spp.

В другом исследовании *in vitro* методом серийных разведений (согласно рекомендациям CLSI) сравнивали активность комбинации цефепима с сульбактамом в разных соотношениях и в фиксированной дозе, цефепима и пиперациллина/тазобактама [12]. Было показано, что в отношении грамположительных микроорганизмов активность цефепима в комбинации с сульбактамом остается прежней или несколько снижается, хотя спектр чувствительных стрептококков не уменьшается. В отношении грамотрицательных аэробов добавление сульбактама улучшало или расширяло спектр активности. Наиболее выраженное синергидное действие отмечено в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов. Чувствительность к цефепиму БЛРС-продуцирующих *E. coli* и *Klebsiella* spp. при добавлении сульбактама увеличилась с 50% до 83,3–91,7%, а МПК₉₀ снизилась с 32 до 8 мкг/мл. Сульбактам повышал активность цефепима в отношении *Acinetobacter* spp. (с 20% до 80%) и *Stenotrophomonas maltophilia*, но не *P. aeruginosa*. Комбинация цефепим/сульбактам обладала большей активностью в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов, чем пиперациллин/тазобактам. Сульбактам также увеличивал активность цефепима в отношении анаэробов (с 16% до 96%). Лучшие результаты были достигнуты при применении цефепима и сульбактама в соотношении 2:1.

Закключение

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что цефепим/сульбактам эффективен и безопасен при применении в качестве антибактериального средства при лечении пациентов с острым пиелонефритом, требующих госпитализации. Клиническая эффективность и безопасность цефепима/сульбактама соответствуют таковым цефепима, широко применяемого в клинической практике по тем же показаниям.

Конфликт интересов: спонсором исследования было ООО “Алкеми Фарма”. Представители Спонсора не принимали участия в подготовке данной статьи.

1. Стречунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М., 2002, 382 с. [Stratchunskiy LS, Belousov YuB, Kozlov SN. A practical guide to antiinfective chemotherapy. M., 2002, 382 p. (In Russ.)].
2. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteremia isolates in patients with urinary tract infection: results from United States and European hospitals (2009–2011). J Chemother 2014;26(3):133–8.
3. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2009;34(5):407–13.
4. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М.: Литтерра, 2003, 1008 с. [Yakovlev VP, Yakovlev SV. Rational antimicrobial pharmacotherapy. M.: Litterra, 2003, 1008 p. (In Russ.)].

5. Яковлев С.В. Цефепим – цефалоспориновый антибиотик IV поколения. Антибиотики и химиотерапия 1999;2:32–7. [Yakovlev SV. Cefepim – IV generation cephalosporin antibiotic. Antibiotiki i himioterapiya 1999;2:32–7 (In Russ.)].
6. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1994;47(3):471–505.
7. Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. Amer J Med 1996;100(6A):68S–75S.
8. Van der Auwera P, Santella PJ. Pharmacokinetics of cefepime: a review. J Antimicrob Chemother 1993;32(Suppl B):103–15.
9. Kessler RE, Fung-Tome J. Susceptibility of bacterial isolates to beta-lactam antibiotics from U.S. clinical trials over a 5-year period. Amer J Med 1996; 100(6A):13S–9S.
10. Schwartz JJ, Jauregui LE, Bachmann KA, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of intravenously administered cefoperazone and sulbactam when given in combination to infected, seriously ill, elderly patients. Antimicrob Ag Chemother 1988; 32(5):730–5.
11. Tong W, Wang R, Chai D, et al. *In vitro* activity of cefepime combined with sulbactam against clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. Intern J Antimicrob Ag 2006;28(5):454–6.
12. CLSI Standards & Guidelines. URL: <https://clsi.org/standards/> [дата обращения: 03.10.2018].

Open-label, randomised, controlled study to compare the efficacy and safety of cefepime/sulbactam and cefepime in patients with acute pyelonephritis

M.V. Zhuravleva^{1,2}, V.B. Vasilyuk³, D.S. Gorelov⁴,
M.V. Farapontova⁵, V.B. Shunkov⁶, A.M. Kurnakov⁷,
L.Yu. Kulagina⁷, O.Yu. Fakhrutdinova⁷, N.A. Bylova⁸,
M.I. Korsunskaya⁸, O.I. Kostyukevich⁸

¹Scientific Center for Drugs Expertise, Moscow, ²Sechenov First Moscow State Medical University, ³Research Institute of Industry and Sea Medicine, St. Petersburg, ⁴Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, St. Petersburg, ⁵Center for Strategic Planning and Management of Health Risks, Moscow, ⁶Railway Clinical Hospital, St. Petersburg, ⁷Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, ⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Aim. To compare the efficacy and safety of cefepime/sulbactam and cefepime in patients with acute pyelonephritis.

Material and methods. Males and females aged of 18 to 65 years with acute pyelonephritis were randomised into two groups and treated with intravenous cefepime/sulbactam or cefepime 2 g every 12 hours for 7 to 14 days.

Results. Ninety seven patients were enrolled in the study. Ninety six of them completed the treatment according to the protocol. At baseline, the most common identified uropathogens included *E. coli* (67.0%), *E. faecalis* (7.2%), *K. pneumoniae* (3.0%), *P. aeruginosa* (2.0%). The average duration of treatment was 7.65±1.00 и 7.54±0.62 days in the two groups, respectively. In per-protocol population, the efficacy (clinical recovery and eradication of uropathogen) of cefepime/sulbactam and cefepime was 97.9% and 95.8%, respectively ($p>0.05$). Both drugs were safe and well-tolerated.

Conclusion. Cefepime/sulbactam was at least as safe and effective as cefepime in patients with pyelonephritis.

Key words. Cefepime, sulbactam, pyelonephritis.

Conflict of interest: representatives of Sponsop did not participate in the preparation of the manuscript.

Correspondence to: M.V. Zhuravleva, MD, Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya 8/2, Moscow 119882, Russia.

To cite: Zhuravleva MV, Vasilyuk VB, Gorelov DS, et al. Open-label, randomised, controlled study to compare the efficacy and safety of cefepime/sulbactam and cefepime in patients with acute pyelonephritis. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):41–45. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-41-45.