

ЗГРЖЕБЛОВСЬКА Л.В., МАЛИШ І.Р., БЕРЕЗЕНКО І.М.

**ЦЕФОПЕРАЗОН-СУЛЬБАКТАМ У ПОЄДНАННІ З МЕРОПЕНЕМОМ
ПРОТИ КОМБІНАЦІЇ КОЛІСТИН У ПОЄДНАННІ З
МЕРОПЕНЕМОМ У ЛІКУВАННІ ВЕНТИЛЯТОР-АСОЦІЙОВАНОЇ
ПНЕВМОНІЇ, ЯКА ВИКЛИКАНА КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНИМИ
ШТАМАМИ ACINETOBACTER BAUMANNII.**

КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги»

Вступ: Одним із основних патогенів, що викликає вентилятор-асоційовану пневмонію, являється карбапенем-резистентний *Acinetobacter baumannii*. Наше дослідження спрямоване на порівняння результатів лікування пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією, яка була викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*, при застосуванні двох схем антибіотикотерапії: колістин + меропенем або цефоперазон-сульбактам + меропенем. Саме інфекції, які викликані карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii* представляють собою величезну проблему при лікуванні внутрішньогоспітальних інфекцій, адже супроводжуються високим рівнем розвитку ускладнень та значним зниженням рівню виживаності пацієнтів.

Мета роботи: Порівняти ефективність лікування при застосуванні двох схем заключної антибактеріальної терапії, на основі колістину, цефоперазон-сульбактаму та меропенему.

Матеріали та методи: В дослідженні було включено 83 пацієнтів з розвитком вентилятор-асоційованої пневмонії, яка була викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*. Пацієнти були розділені на 2 групи. В групі спостереження, антибіотиками вибору були колістин + меропенем. В групі дослідження, антибіотиками вибору були цефоперазон-сульбактам у поєднанні з меропенемом.

Результати: При застосуванні цефоперазону-сульбактаму для лікування вентилятор-асоційованої пневмонії, яка була викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*, рівень 28- добової летальності виявився на 34,67% відсотків нижче, ніж у групі спостереження. Клінічне одужання в групі дослідження, на чотирнадцяту та двадцять восьму добу відмічалось набагато частіше, ніж у пацієнтів групи спостереження.

Мікробіологічний неуспіх в групі, де застосовувалася схема цефоперазон-сульбактам у поєднанні з меропенемом, реєструвався на 20,3% рідше, ніж в групі з традиційною комбінацією колістин + меропенем. Тяжкість ураження нирок за шкалою RIFLE на двадцять восьму добу лікування була в групі дослідження достовірно нижче у порівнянні з групою спостереження.

В дослідженні було встановлено, що застосування антибактеріальної комбінаційної терапії, яка базувалася на використанні колістину виявилася фактором ризику, пов'язаним з 28 – добовою летальністю. Напроти, застосування комбінаційної антибактеріальної терапії, що заснована на використанні цефоперазону-сульбактаму, поєднувалась з більш високим рівнем виживаності пацієнтів на 28-му добу лікування.

Висновок: Комбінація цефоперазон-сульбактам + меропенем має значні переваги перед комбінацією колістин + меропенем при лікуванні вентилятор-асоційованої пневмонії, яка викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*.

Ключові слова: Карбапенем-резистентний *Acinetobacter baumannii*, колістин, цефоперазон-сульбактам, вентилятор-асоційована пневмонія.

ВСТУП:

Карбапенем-резистентний *Acinetobacter baumannii* (Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)) визнається Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я, як патоген критичної важливості [1; 2]. В Україні глобальне розповсюдження інфекцій, що викликані карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii* зумовлено широким використанням карбапенемів. Причиною такого розповсюдженого застосування карбапенемів була поява штамів Enterobacteriaceae, які продукували бета-лактамази широкого спектру дії. В результаті, резистентність штамів *Acinetobacter baumannii* до карбапенемів нині складає приблизно 85% [3]. Раніше вважалося, що *Acinetobacter baumannii* - це мікроорганізм з низькою вірулентністю, але протягом часу *Acinetobacter baumannii* набув багатьох механізмів резистентності і став основною причиною інфекцій у пацієнтів, що знаходяться у відділенні інтенсивної терапії [4]. Саме у цих пацієнтів бактеріємія та пневмонія, що викликані карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*, пов'язані з поганим прогнозом [4].

Новітні антибіотики, які мають активність проти карбапенем-резистентного *Acinetobacter baumannii*, такі як сульбактам-дурлобактам та цефідерокол, на жаль, не зареєстровані в Україні [5]. На сьогоднішній день, у

більшості клінік, проти карбапенем-резистентного *Acinetobacter baumannii*, застосовують схеми антибіотикотерапії, що базуються на використанні колістину [6]. Але видатними рисами колістину є його нефротоксичність та погане проникнення у легеневу тканину [3].

В рекомендаціях Американського товариства фахівців з інфекційних хвороб 2022 року зазначено, що при лікуванні тяжких інфекцій, викликаних карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*, слід використовувати високі дози ампіциліну-сульбактаму в поєднанні з іншим антибіотиком, який має активність проти вище зазначеного мікроорганізму [7]. Такий підхід має значні переваги перед застосуванням колістину у комбінації з тігецикліном або карбапенемами.

Декілька метааналізів показали, що при тяжких інфекціях, що викликані карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*, застосування високих доз ампіцилін-сульбактаму, супроводжувалося кращими клінічними результатами (в контексті мікробіологічного одужання, розвитку ниркової дисфункції, показників виживаності) у порівнянні з іншими схемами антибактеріальної терапії [8]. Разом з цим, на сьогоднішній день, проведена недостатня кількість досліджень, в котрих порівнюються комбінаційні терапії, що базуються на використанні колістину та комбінаційна терапія, що заснована на пролонгованій інфузії антибактеріальних препаратів, які містять сульбактам [9].

Саме тому, в нашому дослідженні ми вирішили порівняти два режими антибактеріальної терапії (колістин проти пролонгованої інфузії цефоперазону-сульбактаму) при розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії, що викликана карбапенем-резистентними штамами *Acinetobacter baumannii*.

МЕТА РОБОТИ:

Порівняти ефективність результати лікування при застосуванні двох схем заключної антибактеріальної терапії: пролонгованої інфузії цефоперазон-сульбактаму у поєднанні з меропенемом проти комбінації колістина з меропенемом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.

Це проспективне дослідження, яке було виконано на протязі 2024-2025 років, у відділенні інтенсивної терапії загального профілю Київської міської клінічної лікарні швидкої допомоги. У пацієнтів відділення інтенсивної

терапії, у яких діагностувалася вентилятор-асоційована пневмонія, викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*, була застосована або традиційна комбінація - колістин у поєднанні з меропенемом, (ці пацієнти були включені в групу спостереження). У пацієнтів групи дослідження була застосована комбінація, що заснована на використанні високих доз сульбактаму (препарат цефоперазон-сульбактам) також у поєднанні з меропенемом.

Критеріями включення в дослідження були: вік старше 18 років; ізоляція *Acinetobacter baumannii* в мокроті, який був резистентний до препарату меропенем; наявність у пацієнта нового інфільтрата на рентгенограмі, гнійного мокротиння, гарячки та лейкоцитозу при тривалості ШВЛ більше 48 годин; тривалість антибактеріальної терапії проти *Acinetobacter baumannii* мінімум 7 діб.

Схема антибіотикотерапії у пацієнтів групи спостереження була наступна: спочатку вводилася навантажувальна доза колістину-9 млн ОД, після чого, колістин застосовувався у дозі 3 млн ОД тричі на добу (доза коректувалася в залежності від кліренсу креатиніну); разом з цим, проводилася пролонгована інфузія меропенему в дозі 2 грами тричі на добу, доза меропенему також коректувалася в залежності від кліренсу креатиніну.

Схема антибіотикотерапії у пацієнтів групи дослідження включала: пролонговану інфузію цефоперазону- сульбактаму 4 грами тричі на добу у поєднанні з пролонговою інфузією меропенему в дозі 2 грами тричі на добу, доза меропенему та цефоперазону- сульбактаму також коректувалася в залежності від кліренсу креатиніну.

В обох групах пацієнтів, з моменту включення їх дослідження, вивчалися демографічні показники, індекс ко-морбідності Чарлсона, тяжкість стану при включенні в дослідження за шкалою SOFA, наявність бактеріємії внаслідок вентилятор-асоційованої пневмонії, необхідність в застосуванні вазопресорів, рівень креатиніну в сироватці крові, рівень альбуміну крові, наявність у пацієнтів супутньої патології.

Результати лікування пацієнтів обох груп були оцінені за наступними критеріями: 28-добова летальність; летальність в стаціонарі; наявність пошкодження нирок за критеріями RIFLE на чотирнадцяту та двадцять восьму добу лікування; клінічне одужання на чотирнадцяту та двадцять восьму добу лікування. Клінічне одужання визначалося за наступними критеріями: виживання пацієнта; гемодинамічна стабільність (артеріальний тиск >90 мм.

рт. ст. без застосування вазопресорів); покращання стану за шкалою SOFA; покращання респіраторного статусу за показником співвідношення PaO_2/FiO_2 ; відсутність росту *Acinetobacter baumannii* в крові. Якщо ці 5 критеріїв не виконані, результат лікування вважався як клінічний неуспіх.

Також ретельно оцінені були клінічні аспекти, пов'язані з інфекцією. А саме, були досліджені такі аспекти, як частота мікробіологічного неуспіху (це поняття включає виявлення карбапенем-резистентного *Acinetobacter baumannii* в мокроті після семи діб лікування). Також, в мікробіологічному контексті були досліджені наявність суперінфекції на двадцять восьму добу лікування; розвиток *Clostridium difficile* інфекції, присутність в мокроті колістин-резистентних штамів.

За нульову гіпотезу було прийнято, що між показниками в обох групах немає статистичної відмінності. Альтернативною гіпотезою вважалося, що використання цефоперазон-сульбактаму має значні переваги у порівнянні з комбінованою антибактеріальною терапією, що заснована на застосуванні колістину. В дослідженні було проведено порівняння висхідних показників у двох груп. Для категоріальних змінних використовувався тест хі-квадрат. Для опису кількісних змінних, що підлягали нормальному характеру розподілу використовувався або незалежний критерій Стюдента, або тест Манна-Уїтні. Рівень значимої різниці вважався при рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ:

В загалом, 83 пацієнта були включені до дослідження. 41 пацієнт увійшов до групи спостереження, де заключна антибактеріальна терапія проводилася комбінацією препаратів колістин + меропенем; до групи дослідження було включено 42 пацієнта, де заключна антибактеріальна терапія проводилася комбінацією цефоперазон-сульбактам + меропенем. Основні характеристики пацієнтів, та тяжкість стану при розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів.

Параметри		Група спостереження (n=41)	Група дослідження (n=42)	Рівень p
Стать	Чоловіча	29 (70,7%)	28 (66,6%)	0,42
	Жіноча	12(29,2%)	14(33,3%)	
Вік, роки		53,8±15,3	58,6±12,8	0,38

Тяжкість стану за шкалою SOFA		3,2 (1,0-4,0)	2,8(2,0-4,0)	0,94
Пневмонія, ускладнена бактеріємією		5 (12,1%)	6 (14,2%)	0,67
Необхідність використання вазопресорів		12 (29,26%)	14 (33,3%)	0,62
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л		88,4 (44,2-97,24)	79,56 (44,2-88,4)	0,62
Альбумін сироватки крові, г/л		30 (26-33)	32 (29-33)	0,32
Супутня патологія	Цукровий діабет	22(53,6%)	25(59,5%)	0,88
	Артеріальна гіпертензія	24(58,5%)	21(50,0%)	0,54
	Застійна серцева недостатність	8(19,5%)	10 (23,8%)	0,86
Клінічні результати лікування	28-добова летальність	23 (56,09%)	9 (21,42%)	0,041
	Клінічне одужання на 14-ту добу	7 (17,07%)	12 (28,57%)	0,048
	Клінічне одужання на 28-му добу	13(31,7%)	21(50,0%)	0,046
	Тяжкість пошкодження нирок за шкалою RIFLE на 14-ту добу	0,88 (0-1,06)	0,77 (0-1,0)	0,068
	Тяжкість пошкодження нирок за шкалою RIFLE на 28-му добу	1,06 (1,0-1,06)	0,63 (0-0,63)	0,039
Мікробіологічний аспект дослідження	Мікробіологічний неуспіх	22 (53,6%)	14 (33,3%)	0,032

	Суперінфекція протягом 28 діб	9 (21,9%)	7 (16,6%)	0,76
	Поява колістин-резистентних штамів протягом 28 діб	2 (4,8%)	2 (4,76%)	0,98
	<i>Clostridium difficile</i> інфекція	3 (7,31%)	3 (7,14%)	0,98

Як ми бачимо з таблиці 1, демографічні показники, частота супутньої патології у пацієнтів, тяжкість стану при розвитку при розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії, рівні креатиніну та альбуміну у сироватці крові у пацієнтів обох груп достовірно не відрізнялись. Також не відрізнялися у обох групах частота розвитку бактеріємії та необхідність використання вазопресорів.

Цікаві дані були отримані при аналізі результатів лікування: так, при застосуванні цефоперазону-сульбактаму для лікування вентилятор-асоційованої пневмонії, яка була викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*, рівень 28- добової летальності виявився на 34,67% відсотків нижче, ніж у групі спостереження. Відсоток пацієнтів з клінічним одужанням в групі дослідження на чотирнадцяту та двадцять восьму добу виявився також достовірно вищим, аніж у пацієнтів, яким застосовувалася традиційна схема колістин + меропенем. Також заслуговує уваги той факт, що тяжкість ураження нирок за шкалою RIFLE на двадцять восьму добу лікування була в групі дослідження достовірно нижче у порівнянні з групою спостереження. Це пов'язано з тим, що у препарату цефоперазон-сульбактам відсутня нефротоксична дія, на відміну від колістину.

Якщо перейти до аналізу мікробіологічного аспекту дослідження, мікробіологічний неуспіх в групі, де застосовувалася схема цефоперазон-сульбактам у поєднанні з меропенемом, реєструвався достовірно рідше, ніж в групі з традиційною комбінацією колістин + меропенем. Це пов'язано з тим, що цефоперазон-сульбактам значно краще проникає у легеневу тканину, ніж колістин.

При аналізі частоти розвитку суперінфекції, частоти появи колістин-резистентних штамів, частоти розвитку *Clostridium difficile* інфекцій, відмінностей між групами зафіксовано не було. Тривалість антибактеріальної терапії у пацієнтів обох груп склала 14 днів.

З метою більш поглибленого аналізу, ми вирішили дослідити відмінності серед виживших та померлих та встановити фактори ризику летального результату у пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією, що викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*.

Таблиця 2.

Показник	Група померлих (протягом 28 діб) (n=32)	Група виживших (протягом 28 діб) (n=51)	Рівень p
Показники при включенні в дослідження			
Вік, роки	57 (52-64)	53 (45-66)	0,14
Чоловіча стать	28	29	0,97
Індекс ко-морбідності Чарлсона	4,7 (4,0-6,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,046
Шкала SOFA	3,5 (2,0-5,0)	2,6 (1,0-3,0)	0,034
Пневмонія з розвитком бактеріємії	9 (28,5%)	6 (11%)	0,061
Необхідність в вазопресорах	4 (13%)	4 (7%)	0,43
Креатинін сироватки крові	88,9 (44,2-96,8)	88,4 (44,2-88,4)	0,96
Супутня патологія			
Цукровий діабет	22 (68%)	25 (49%)	0,11
Артеріальна гіпертензія	17(53,1%)	28 (54,9%)	0,97
Застійна серцева недостатність	9 (28,1%)	9(17,6%)	0,28
Режими комбінаційної терапії			
Комбінація цефоперазон-сульбактам +меропенем	9 (28,12%)	33 (64,70%)	0,043
Комбінація колістин +меропенем	23 (71,8%)	15 (30%)	0,034
Клінічний результат			
Клінічне одужання на 14-ту добу	3 (9,37 %)	23 (45,09%)	0,045
Клінічне одужання на 28-му добу	4 (12,5%)	33 (64,7%)	0,027
Тяжкість пошкодження нирок на 14-ту добу	1,00 (0,77-1,0)	0,70 (0-1,0)	0,032
Тяжкість пошкодження нирок на 28-му добу	0,96 (0,63-1,06)	0,75 (0-1,0)	0,049

Мікробіологічний аспект дослідження			
Мікробіологічний неуспіх	24 (75%)	14 (27,4%)	0,028
Суперінфекція протягом 28 діб	9 (28,12%)	12 (23,5%)	0,56
Поява колістин-резистентних штамів	2 (6,24%)	2 (3,92%)	0,74
Інфекція, викликана <i>Clostridium difficile</i>	2 (6,25%)	4 (7,84%)	0,68

В таблиці 2, наведено фактори, які пов'язані з 28-добовою летальністю. Як свідчить таблиця, до них безумовно, відноситься більш високий індекс коморбідності, вищі бали за шкалою SOFA, які характеризують виразність поліорганної недостатності. Цікаво, що необхідність в проведенні вазопресорної підтримки не впливала на виживаність пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією.

Також варто відмітити, що застосування антибактеріальної комбінаційної терапії, яка базувалася на використанні колістину, виявилася фактором, пов'язаним з 28 – добовою летальністю. Також до факторів, що пов'язані з 28 – добовою летальністю слід віднести: низький рівень клінічного одужання на 14-ту та 28-му добу інтенсивної терапії, більш високу частоту пошкодження нирок на 14-ту та 28-му добу лікування, а також більш високий рівень клінічного неуспіху.

Напроти, застосування комбінаційної антибактеріальної терапії, що заснована на використанні цефоперазону-сульбактаму, поєднувалась з більш високим рівнем виживаності пацієнтів на 28-му добу лікування.

Таким чином, підсумовуючи отримані в дослідженні дані, варто підкреслити наступне: при застосуванні цефоперазону-сульбактаму для лікування вентилятор-асоційованої пневмонії, яка була викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*, рівень 28- добової летальності виявився на 34,67% відсотків нижче, ніж у групі спостереження. Клінічне одужання в групі, де застосовувався препарат цефоперазон-сульбактам, на чотирнадцяту та двадцять восьму добу відмічалось набагато частіше, аніж у пацієнтів, яким застосовувалася традиційна схема колістин + меропенем.

Мікробіологічний неуспіх в групі, де застосовувалася схема цефоперазон-сульбактам у поєднанні з меропенемом, реєструвався на 20,3% рідше, ніж в групі з традиційною комбінацією колістин + меропенем. Також

заслуговує уваги той факт, що тяжкість ураження нирок за шкалою RIFLE на двадцять восьму добу лікування була в групі дослідження достовірно нижче у порівнянні з групою спостереження. Це пов'язано з тим, що у препарату цефоперазон-сульбактам відсутня нефротоксична дія, на відміну від колістину.

В дослідженні також було встановлено, що застосування антибактеріальної комбінаційної терапії, яка базувалася на використанні колістину виявилася фактором, пов'язаним з 28 – добовою летальністю. Напроти, застосування комбінаційної антибактеріальної терапії, що заснована на використанні цефоперазону-сульбактаму, поєднувалася з більш високим рівнем виживаності пацієнтів на 28-му добу лікування.

ОБГОВОРЕННЯ:

В нашому дослідженні ми порівняли застосування двох схем антибіотикотерапії: цефоперазон-сульбактам + меропенем та колістин + меропенем при лікуванні вентилятор-асоційованої пневмонії, яка була викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*. Аналіз результатів лікування показав, що застосування схеми, яка заснована на використанні цефоперазон-сульбактаму супроводжувалася значно нижчим рівнем 28- добової летальності (21,42%) у порівнянні з групою, де застосовувався колістин (56,09%). При цьому, в групі, де застосовувався цефоперазон-сульбактам клінічне одужання на 14-ту добу лікування (28,57% проти 17,07%) та на 28-му добу лікування (50,0% проти 31,7%) виявилось значно вищим, ніж в групі, де використовувався колістин. При цьому, тяжкість пошкодження нирок за шкалою RIFLE була значно нижчою в групі, де застосовувався цефоперазон-сульбактам, у порівнянні з групою, де традиційно використовувався колістин.

Саме в цьому контексті, цікаві дослідження були проведені за кордоном. Так, наприклад, Betrosian et al. провели дослідження, в якому порівнювалися ефективність високих доз ампіциліну-сульбактаму та монотерапії колістином при лікуванні вентилятор-асоційованої пневмонії, яка була викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*. В дослідження були включені 28 пацієнтів, які отримували ампіцилін-сульбактам в дозі 18/9 грам на добу або колістин у якості монотерапії. Усі виділені штами *Acinetobacter baumannii* були чутливі до колістину та резистентні до ампіцилін-сульбактаму (MIC >32/16 ug/mL). Рівень летальності на 14-ту добу лікування склав 15,3%

(2/13) та 20% (3/15) відповідно, а рівень летальності на 28-му добу лікування був 23% (3/13) та 33,3% (5 /15). Не було виявлено достовірної різниці в мікробіологічних результатах лікування між групами, але нефротоксичність в групі, де застосовувався колістин зустрічалась набагато частіше (33,3% 5/15) у порівнянні з з групою, де застосовувались високі дози ампіцилін-сульбактаму (15,3% 2/13) [10].

Khalili et al. провели дослідження, яке дуже схоже за дизайном з нашим дослідженням. В ньому проводилося порівняння застосування комбінації меропенем + колістин та комбінації ампіцилін-сульбактам + меропенем. В загалом, в дослідження було включено 47 пацієнтів, у яких розвинулась вентилятор-асоційована пневмонія, викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*. Штами карбапенем-резистентного *Acinetobacter baumannii* мали значення MIC > 32 ug/mL для меропенему; MIC колістину складав 0,25-2 ug/mL. Ампіцилін-сульбактам вводився в добовій дозі 12/6 грам. Нажаль, достовірної різниці не було виявлено в групах меропенем + колістин та ампіцилін-сульбактам + меропенем в контексті клінічного одужання (75% проти 69,6%; P=0,75) та показниках 28-добової летальності (41,7% проти 39,1%; P=0,99) [11].

Mosaed et al. провели дослідження у 23 пацієнтів, у яких вентилятор-асоційована пневмонія була викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*. У пацієнтів були застосовані та порівняні дві схеми антибіотикотерапії : левофлоксацин + колістин (n=11) або левофлоксацин + ампіцилін- сульбактам (n=12). Клінічне одужання, яке визначалося, як регресування симптомів пневмонії відмічалось у 27,3% (3/11) в групі, де застосовувалася комбінація колістин + левофлоксацин; але в групі, де використовувалася комбінація ампіцилін-сульбактам + левофлоксацин, цей показник виявився набагато більшим- 83,3% (10/12) (P=0,007). Аналогічні результати були отримані і при вивченні рівнів 14-добової та 28 добової летальності. Так, в групі, де застосовувалася комбінація ампіцилін-сульбактам + левофлоксацин, ці показники були відповідно 8,3% та 41,7%; напроти в групі, де застосовувалася комбінація колістин + левофлоксацин, ці показники були на рівні 72,7% (P=0,002) та 81,8% (P=0,04) [12].

Також цікаве дослідження було проведено Pourheidar et al., в яке було включено 28 пацієнтів з розвитком вентилятор-асоційованої пневмонії, яка була зумовлена карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*. У пацієнтів першої групи (n=16) була застосовано внутрішньовенне введення колістину у поєднанні з інгаляційним введенням цього препарату. Пацієнти другої групи

(n=12) також отримували інгаляційне введення колістину у поєднанні з внутрішньовенним введенням ампіцилін-сульбактаму у добовій дозі 18/9 грам. Клінічна відповідь, яка визначалася як регресування симптомів пневмонії протягом 48 годин була однаковою в обох групах: 31,2 % - в групі, де застосовувався колістин та 33,3% в групі, де застосовувався ампіцилін-сульбактам. Але рівні летальності в групі, де препаратом вибору був ампіцилін-сульбактам були достовірно нижче, ніж в групі, де використовувався колістин (16,7% проти 37,5%; $P>0,05$) [13].

Підводячи підсумок, слід зазначити, що в цих дослідженнях підкреслені переваги терапії, яка заснована на використанні сульбактаму при лікуванні вентилятор-асоційованих пневмоній, що викликані карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*. Однак, значним недоліком вищеперерахованих досліджень є невеликі розміри вибірок. Проведення в подальшому, більш масштабних досліджень, можливо допоможуть отримати достовірні та коректні результати в контексті оптимальної комбінації антибактеріальних препаратів для лікування вентилятор-асоційованих пневмоній, що викликані карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*.

ВИСНОВКИ:

1. При застосуванні цефоперазону-сульбактаму для лікування вентилятор-асоційованої пневмонії, яка була викликана карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii*, рівень 28- добової летальності виявився на 34,67% відсотків нижче, ніж у групі з використанням колістину.
2. Клінічне одужанням в групі, де застосовувався препарат цефоперазон-сульбактам, на чотирнадцяту та двадцять восьму добу відмічалось набагато частіше, ніж у пацієнтів, яким застосовувалася традиційна схема колістин + меропенем.
3. Мікробіологічний неуспіх в групі, де застосовувалася схема цефоперазон-сульбактам у поєднанні з меропенемом, реєструвався на 20,3% рідше, ніж в групі з традиційною комбінацією колістин + меропенем.
4. Тяжкість ураження нирок за шкалою RIFLE на двадцять восьму добу лікування була в групі дослідження достовірно нижче у порівнянні з групою спостереження. Це пов'язано з тим, що у препараті цефоперазон-сульбактам відсутня нефротоксична дія, на відміну від колістину.

5. Застосування антибактеріальної комбінаційної терапії, яка базувалася на використанні колістину, виявилася фактором ризику, пов'язаним з 28 – добовою летальністю. Напроти, застосування комбінаційної антибактеріальної терапії, що заснована на використанні цефоперазону-сульбактаму, поєднувалась з більш високим рівнем виживаності пацієнтів на 28-му добу лікування.

Фінансування/Funding

Немає джерела фінансування/There is no funding source

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів/

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації та

затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with Declaration of Helsinki and was approved by local research ethic committee.

Надійшла до редакції/Received:

Після доопрацювання/Revised:

Прийнято до друку/Accepted:

Опубліковано он-лайн/Published on-line:

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Centers of disease control and prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. US Department of Health and Human services, Atlanta, GA. 2019; P. 1-29.

2. World Health Organization (WHO) 2024. In WHO bacterial priority pathogens list, 2024. WHO Antimicrobial Resistance Division, Geneva, Switzerland. 2024; P. 13-72.
3. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ et al. Infection Diseases Society of America 2024. Guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2024; ciae 403, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>.
4. Paul M, Daikos JL, Durante-Mangoni E, Yahav D et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections, caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-labelled randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18: 391-400.
5. Paul M, Carrara E, Retemar P et al. European Society of Clinical Microbiology and Infection Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug – resistant gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28: 521-547.
6. Nation RL, Garozik SM, Giamarellos-Bourboulis EJ et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically ill patients. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 565-571.
7. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ. Infection Diseases Society of America Guidance on treatment of AmpC- beta-lactamase-producing Enterobacterales, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Clin Infect Dis*. 2022; 74: 2089-2114.
8. Lui J, Zhu F, Feng B, Zhang Z et al. Comparative efficiency and safety of combination therapy with high dose of sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021; 24: 136-147.
9. Jung SY, Lee SH, Yang S, Noh H et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian net work meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21: 319.
10. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficiency and safety of high-dose ampicillin-sulbactam vs colistin as monotherapy for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect*. 2008; 56: 432-436.

11. Khalili H, Shojaei I, Mohammadi M et al. Meropenem/ colistin versus meropenem/ampicillin-sulbactam in the treatment of carbapenem-resistant pneumonia. J Comp Eff Res. 2018; 7: 901-911.
12. Mosaed R, Haghighi M, Kouchak M, Miri MM et al. Interim study: comparison of safety and efficacy of levofloxacin plus colistin regimen with levofloxacin plus high dose ampicillin/ sulbactam infusion in treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter*. Iran J Pharm Res. 2018; 17 suppl 2: 206-213.
13. Pourheidar E, Haghighi M, Kouчек M, Miri MM et al. Comparison of intravenous ampicillin-sulbactam plus nebulized colistin with intravenous colistin plus nebulized colistin in treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: randomized open label trial. Iran Pharm Res. 2019; 18: 269-281.

ZGRZHEBLOVSKA LV, MALYSH IR, BEREZENKO IM.

CEFOPERAZONE - SULBACTAM IN COBINATION WITH MEROPENEM VERSUS COLISTIN IN COMBINATION WITH MEROPENEM IN TREATMENT OF VENTILATOR – ASSOCIATED PNEUMONIA, CAUSED BY CARBAPENEM-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII.

Kyiv Municipal Clinical Emergency Hospital.

Introduction: It is well known, that one of the main microorganisms, which cause ventilator-associated pneumonia is carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. The aim of our investigation was to compare the results of treatment of patients with ventilator-associated pneumonia by providing two schemas of antibacterial therapy: colistin plus meropenem and cefoperazone-sulbactam plus meropenem. The infections, caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* present a great problem in treatment of nosocomial infections, because of high rate of morbidity and mortality among critically ill patients.

Aim of study: To compare the efficiency of two arms of final antibacterial therapy, which were based on colistin, cefoperazone – sulbactam and meropenem.

Materials and methods: This investigation included 83 patients with ventilator-associated pneumonia, caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. The patients were divided into two groups. The group of observation received the traditional combination of colistin plus meropenem; the investigation group received combination of cefoperazone-sulbactam plus meropenem.

Results: Among the patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* the 28-th day mortality level in investigation group was significantly lower, than in observation group. Clinical cure in investigation group on 14-th and 28-th day was documented more frequently than in observation group.

Microbiologic failure in cefoperazone-sulbactam group was registered 20,3 percents less often than in group with tradition treatment colistin + meropenem. The 28-th day RIFLE score-based kidney injury in investigation group was significantly lower, than in observation group.

It was estimated, that the use of colistin-based antibacterial therapy was a risk-factor, associated with all-cause mortality within 28 days. On contrast, the use of sulbactam-based antimicrobial therapy was associated with higher survival level on day 28.

Conclusion: Cefoperazone-sulbactam plus meropenem combination has more advantages in comparison with colistin plus meropenem combination among patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

Key words: Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, colistin, cefoperazone – sulbactam, ventilator-associated pneumonia.

Для кореспонденції:

ЗГРЖЕБЛОВСЬКА ЛЕСЯ ВОЛОДИМИРІВНА, старший ординатор
відділення інтенсивної терапії загального профілю, професор кафедри
анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ ім. П.Л. Шупика

м. Київ, вул Братиславська 3.

+38(050) 923 57 04 lesyavz@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3321-6919

МАЛИШ ІГОР РОСТИСЛАВОВИЧ, завідувач відділенням інтенсивної
терапії загального профілю Київської міської клінічної лікарні швидкої
медичної допомоги, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
НУОЗ ім. П.Л. Шупика.

м. Київ, вул Братиславська 3.

+38(067) 686 66 23 irmalysh@ukr.net

ORCID: 0000-0002-3104-6445

БЕРЕЗЕНКО ІВАН МИХАЙЛОВИЧ, заступник директора з хірургічної служби Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги.

м. Київ, вул Братиславська 3.

+38(050) 444 04 50 iv-berezenko@ukr.net

ORCID: 0000-0002-3777-5251

УЧАСТЬ АВТОРІВ У ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

БЕРЕЗЕНКО І.М.- керівництво роботою, критичний аналіз.

МАЛИШ І.Р.- дизайн статті, науковий інтерес, участь у лікуванні пацієнтів.

ЗГРЖЕБЛОВСЬКА Л.В.- збір та аналіз даних, написання статті.