

# Цефоперазон-сульбактам у поєднанні з меропенемом проти колістину в поєднанні з меропенемом у лікуванні вентилятор-асоційованої пневмонії, спричиненої карбапенем-резистентними штамми *Acinetobacter baumannii*

Л.В. Згржебловська<sup>1,2</sup>, І.Р. Малиш<sup>1,2</sup>, І.М. Березенко<sup>1</sup>

1. КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», м. Київ, Україна

2. Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**ОБҐРУНТУВАННЯ.** Одним з основних патогенів, що спричиняє вентилятор-асоційовану пневмонію, є карбапенем-резистентний *Acinetobacter baumannii*. Наше дослідження спрямоване на порівняння результатів лікування пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією, зумовленою карбапенем-резистентним *A. baumannii*, при застосуванні двох схем антибіотикотерапії: колістин + меропенем або цефоперазон-сульбактам + меропенем. Саме інфекції, спричинені карбапенем-резистентним *A. baumannii*, являють собою величезну проблему при лікуванні внутрішньогоспітальних інфекцій, адже супроводжуються високим рівнем розвитку ускладнень і значним зниженням рівня виживаності пацієнтів.

**МЕТА.** Порівняти ефективність лікування при застосуванні двох схем підсумкової антибактеріальної терапії на основі колістину, цефоперазону-сульбактаму й меропенему.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** До дослідження було залучено 83 пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією, зумовленою карбапенем-резистентним *A. baumannii*. Пацієнтів розподілили на дві групи: в групі спостереження антибіотиками вибору були колістин + меропенем, у групі дослідження – цефоперазон-сульбактам у поєднанні з меропенемом.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** При застосуванні цефоперазону-сульбактаму для лікування вентилятор-асоційованої пневмонії, спричиненої карбапенем-резистентним *A. baumannii*, рівень 28-добової летальності виявився на 34,67 % нижчим, аніж у групі спостереження. Клінічне одужання в групі дослідження на 14-ту та 28-му добу відзначалося набагато частіше, ніж у пацієнтів групи спостереження.

Мікробіологічний неуспіх у групі, де застосовувалася схема цефоперазон-сульбактам у поєднанні з меропенемом, реєструвався на 20,3 % рідше, ніж у групі традиційної комбінації колістин + меропенем. Тяжкість ураження нирок за шкалою RIFLE на 28-му добу лікування була в групі дослідження достовірно нижчою порівняно з групою спостереження. У дослідженні було встановлено, що комбінована антибактеріальна терапія на основі колістину виявилася фактором ризику, пов'язаним із 28-добовою летальністю. Натомість комбінована антибактеріальна терапія, заснована на використанні цефоперазону-сульбактаму, асоціювалася з вищим рівнем виживаності пацієнтів на 28-му добу лікування.

**ВИСНОВОК.** Комбінація цефоперазон-сульбактам + меропенем має значні переваги перед комбінацією колістин + меропенем у лікуванні пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією, спричиненою карбапенем-резистентним *A. baumannii*.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** карбапенем-резистентний *Acinetobacter baumannii*, колістин, цефоперазон-сульбактам, вентилятор-асоційована пневмонія.

## Cefoperazone-sulbactam in combination with meropenem versus colistin in combination with meropenem in treatment of ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

L.V. Zgrzheblovska<sup>1,2</sup>, I.R. Malysh<sup>1,2</sup>, I.M. Berezenko<sup>1</sup>

1. Kyiv Municipal Clinical Emergency Hospital, Kyiv, Ukraine

2. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Conflict of interest:** none

**BACKGROUND.** One of the main pathogens causing ventilator-associated pneumonia is carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Our study aims to compare the results of treatment of patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *A. baumannii* by providing two schemas of antibacterial therapy: colistin + meropenem and cefoperazone-sulbactam + meropenem. The infections caused by carbapenem-resistant *A. baumannii* represent a huge problem in the treatment of nosocomial infections, because of a high rate of morbidity and mortality among critically ill patients.

**OBJECTIVE.** To compare the efficiency of two arms of final antibacterial therapy, which were based on colistin, cefoperazone-sulbactam and meropenem.

**MATERIALS AND METHODS.** The study included 83 patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *A. baumannii*. The patients were divided into two groups: the observation group received the traditional combination of colistin + meropenem; the study group received combination of cefoperazone-sulbactam + meropenem.

**RESULTS AND DISCUSSION.** Among the patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *A. baumannii* the 28-day mortality level in the study group was 34.67 % lower, than in the observation group. Clinical recovery in the study group on days 14 and 28 was documented more frequently than in the observation group.

Microbiologic failure in the cefoperazone-sulbactam group was registered 20.3 % less often than in the group using the tradition combination of colistin + meropenem. The 28-day RIFLE score-based kidney injury in the study group was significantly lower, than in the observation group.

It was estimated, that colistin-based combination antibacterial therapy was a risk factor for all-cause mortality within 28 days. In contrast, cefoperazone-sulbactam-based combination antimicrobial therapy was associated with higher survival level on day 28.

**CONCLUSION.** Cefoperazone-sulbactam + meropenem combination has more advantages in comparison with colistin + meropenem combination among patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *A. baumannii*.

**KEY WORDS:** carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, colistin, cefoperazone-sulbactam, ventilator-associated pneumonia.

### Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я визнає карбапенем-резистентний *Acinetobacter baumannii* патогеном критичної важливості [1, 2]. В Україні глобальне поширення інфекцій, спричинених карбапенем-резистентним *A. baumannii*, зумовлено частим використанням карбапенемів. Причиною такого значного застосування карбапенемів була поява штамів *Enterobacteriaceae*, які виробляли β-лактамази широкого спектра дії. У результаті резистентність штамів *A. baumannii* до карбапенемів нині становить приблизно 85 % [3]. Раніше вважалося, що *A. baumannii* є мікроорганізмом з низькою вірулентністю, але протягом часу він набув багатьох механізмів резистентності та став основною причиною інфекцій у пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії [4]. Саме в цих пацієнтах бактеріємія та пневмонія, що спричинені карбапенем-резистентним *A. baumannii*, пов'язані з поганим прогнозом [4].

Новітні антибіотики, активні проти карбапенем-резистентного *A. baumannii*, як-от сульбактам-дурлобактам і цефідерокол, на жаль, не зареєстровані в Україні [5].

На сьогодні в більшості клінік проти карбапенем-резистентного *A. baumannii* застосовують схеми антибіотикотерапії на основі колістину [6]. Проте його відмітними рисами є нефротоксичність і погане проникнення в легеневу тканину [3].

У рекомендаціях Американського товариства фахівців з інфекційних хвороб (IDSA) 2022 року зазначено: при лікуванні тяжких інфекцій, спричинених карбапенем-резистентним *A. baumannii*, слід використовувати високі дози ампіциліну-сульбактаму в поєднанні з іншим антибіотиком, активним проти цього мікроорганізму [7]. Такий підхід має значні переваги перед застосуванням колістину в комбінації з тайгецикліном або карбапенемами.

Деякі метааналізи показали, що при тяжких інфекціях, зумовлених карбапенем-резистентним *A. baumannii*, застосування високих доз ампіциліну-сульбактаму супроводжувалося кращими клінічними результатами (щодо мікробіологічного одужання, розвитку ниркової дисфункції, показників виживаності) порівняно з іншими схемами антибактеріальної терапії [8]. Разом із цим на сьогодні проведено недостатньо досліджень, у котрих порівнюються комбіновані терапії, засновані на використанні колістину

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

та на пролонгованій інфузії антибактеріальних препаратів, які містять сульбактам [9].

Саме тому ми вирішили порівняти два режими антибактеріальної терапії (колістин проти пролонгованої інфузії цефоперазону-сульбактаму) при вентилятор-асоційованій пневмонії, спричиненій карбапенем-резистентними штамми *A. baumannii*.

**Мета роботи** – порівняти результати лікування при застосуванні двох схем підсумкової антибактеріальної терапії: пролонгованої інфузії цефоперазону-сульбактаму в поєднанні з меропенемом проти комбінації колістину з меропенемом.

### Матеріали та методи

Це проспективне дослідження було виконано протягом 2024-2025 років у відділенні інтенсивної терапії загального профілю Київської міської клінічної лікарні швидкої допомоги. У пацієнтів відділення інтенсивної терапії, в яких діагностувалася вентилятор-асоційована пневмонія, спричинена карбапенем-резистентним *A. baumannii*, застосовували або традиційну комбінацію – колістин у поєднанні з меропенемом (група спостереження), або комбінацію високих доз цефоперазону-сульбактаму в поєднанні з меропенемом (група дослідження).

Критеріями залучення в дослідження були: вік понад 18 років; ізоляція *A. baumannii* в мокротинні, який був резистентним до меропенему; наявність у пацієнта нового інфільтрату на рентгенограмі, гнійного мокротиння, гарячки та лейкоцитозу при тривалості штучної вентиляції легень понад 48 годин; тривалість антибактеріальної терапії проти *A. baumannii* щонайменше 7 діб.

Схема антибіотикотерапії в пацієнтів групи спостереження: спочатку вводилася навантажувальна доза колістину 9 млн Од, після чого колістин застосовувався в дозі 3 млн Од тричі на добу; разом із цим проводилася пролонгована інфузія меропенему в дозі 2 г тричі на добу; дози препаратів корегувалися залежно від кліренсу креатиніну.

Схема антибіотикотерапії в пацієнтів групи дослідження: пролонгована інфузія цефоперазону-сульбактаму 4 г тричі на добу в поєднанні з пролонгованою інфузією меропенему в дозі 2 г тричі на добу; дози препаратів корегувалися залежно від кліренсу креатиніну.

В обох групах пацієнтів від початку дослідження вивчалися демографічні показники, індекс коморбідності Чарлсона, тяжкість стану при залученні за шкалою SOFA, наявність бактеріємії внаслідок вентилятор-асоційованої пневмонії, потреба в застосуванні вазопресорів, рівень креатиніну в сироватці крові, рівень альбуміну в сироватці крові, наявність супутньої патології.

Результати лікування пацієнтів обох груп було оцінено за такими критеріями: 28-добова летальність; летальність у стаціонарі; наявність ураження нирок за критеріями RIFLE на 14-ту та 28-му добу лікування; клінічне одужання на 14-ту та 28-му добу лікування. Клінічне одужання визначалося за такими критеріями: виживання пацієнта; гемодинамічна стабільність (артеріальний тиск >90 мм рт. ст. без застосування вазопресорів); покращання стану за шкалою SOFA; покращання респіраторного статусу за показником  $PaO_2/FiO_2$ ; відсутність росту *A. baumannii* в крові. Якщо ці 5 критеріїв не були виконані, результат лікування вважався клінічним неуспіхом.

**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 ураження нирок за шкалою RIFLE на 14-ту добу	0,88 (0-1,06)	0,77 (0-1,0)	0,068
	Тяжкість ураження 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 колістинорезистентних штамів протягом 28 діб	2 (4,8 %)	2 (4,76 %)	0,98
	Інфекція <i>C. difficile</i>	3 (7,31 %)	3 (7,14 %)	0,98

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Також ретельно оцінювали клінічні аспекти, пов'язані з інфекцією. Зокрема, дослідили частоту мікробіологічного неуспіху (це поняття включає виявлення карбапенем-резистентного *A. baumannii* в мокротинні після 7 днів лікування). Крім того, в мікробіологічному контексті було досліджено наявність суперінфекції на 28-му добу лікування, розвиток інфекції *Clostridium difficile*, присутність у мокротинні колістинорезистентних штамів.

За нульову гіпотезу було прийнято, що між показниками обох груп немає статистичної відмінності. Альтернативна гіпотеза передбачала, що використання цефоперазону-сульбактаму має значні переваги порівняно з комбінованою антибактеріальною терапією на основі колістину. У дослідженні порівнювали вихідні показники у двох групах. Для категоріальних змінних використовувався тест  $\chi^2$ . Для опису кількісних змінних, які підлягали нормальному характеру розподілу, використовувався або незалежний критерій Стюдента, або тест Манна – Вітні. Різниця вважалася значущою при рівні  $p < 0,05$ .

### Результати

Загалом 83 пацієнти були залучені в дослідження. До групи спостереження, де підсумкова антибактеріальна терапія проводилася комбінацією колістин + меропенем, увійшов 41 пацієнт; до групи дослідження, де підсумкова антибактеріальна терапія проводилася комбінацією цефоперазон-сульбактам + меропенем, увійшли 42 пацієнти. Основні характеристики пацієнтів і тяжкість їхнього стану при розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії наведено в таблиці 1.

Демографічні показники, частота супутньої патології, тяжкість стану при розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії, рівні креатиніну й альбуміну в сироватці крові в пацієнтів обох груп достовірно не відрізнялися. Також не відрізнялися в обох групах частота розвитку бактеріємії та необхідність використання вазопресорів.

Цікаві дані було отримано під час аналізу результатів лікування: при застосуванні цефоперазону-сульбактаму для лікування вентилятор-асоційованої пневмонії, спричиненої карбапенем-резистентним *A. baumannii*, рівень 28-добової летальності виявився на 34,67 % нижчим, аніж у групі спостереження. Відсоток пацієнтів із клінічним одужанням у групі дослідження на 14-ту та 28-му добу виявився також достовірно вищим, аніж у групі, де застосовувалася традиційна схема колістин + меропенем. Також заслуговує на увагу той факт, що тяжкість ураження нирок за шкалою RIFLE на 28-му добу лікування була в групі дослідження достовірно нижчою порівняно з групою спостереження. Це пов'язано з тим, що цефоперазон-сульбактам не має нефротоксичної дії, на відміну від колістину.

Щодо мікробіологічного аспекту дослідження, то мікробіологічний неуспіх у групі, де застосовувалася схема цефоперазон-сульбактам у поєднанні з меропенемом, реєструвався на 20,3 % рідше, ніж у групі традиційної комбінації колістин + меропенем. Це пов'язано з тим, що цефоперазон-сульбактам значно краще проникає в легеневу тканину, ніж колістин.

Під час аналізу частоти розвитку суперінфекції, частоти появи колістинорезистентних штамів, частоти розвитку

інфекції *C. difficile* відмінностей між групами зафіксовано не було. Тривалість антибактеріальної терапії в пацієнтів обох груп становила 14 днів.

Для поглибленішого аналізу ми вирішили дослідити відмінності серед осіб, які вижили, й осіб, які померли, та встановити фактори ризику летального результату в пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією, що зумовлена карбапенем-резистентним *A. baumannii*.

У таблиці 2 наведено фактори, пов'язані з 28-добовою летальністю. До них, безперечно, належать вищий індекс коморбідності, вищий бал за шкалою SOFA, який характеризує виразність поліорганної недостатності. Цікаво, що необхідність вазопресорної підтримки не впливала на виживаність пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією.

Варто зазначити, що комбінована антибактеріальна терапія на основі колістину виявилася фактором, пов'язаним із 28-добовою летальністю. До них також слід віднести: низький рівень клінічного одужання на 14-ту та 28-му добу інтенсивної терапії, вищу частоту пошкодження нирок на 14-ту та 28-му добу лікування, вищий рівень клінічного неуспіху.

Натомість комбінована антибактеріальна терапія, заснована на використанні цефоперазону-сульбактаму, асоціювалася з вищим рівнем виживаності пацієнтів на 28-му добу лікування.

Клінічне одужання в групі, де використовувався цефоперазон-сульбактам, на 14-ту та 28-му добу відзначалося набагато частіше, ніж у пацієнтів, яким застосовувалася традиційна схема колістин + меропенем.

### Обговорення

У дослідженні ми порівняли застосування двох схем антибіотикотерапії (цефоперазон-сульбактам + меропенем і колістин + меропенем) при лікуванні вентилятор-асоційованої пневмонії, спричиненої карбапенем-резистентним *A. baumannii*. Аналіз результатів лікування показав, що застосування схеми на основі цефоперазону-сульбактаму супроводжувалося значно нижчим рівнем 28-добової летальності (21,42 %) порівняно з групою, де використовувався колістин (56,09 %). При цьому в групі, де застосовувався цефоперазон-сульбактам, частота клінічного одужання на 14-ту (28,57 % проти 17,07 %) та 28-му добу лікування (50,0 % проти 31,7 %) виявилася значно вищою, ніж у групі, де використовувався колістин. Тяжкість ураження нирок за шкалою RIFLE була значно нижчою в групі, де застосовувався цефоперазон-сульбактам, порівняно з групою, де традиційно використовувався колістин.

Саме в цьому контексті цікаві дослідження були проведені за кордоном. Наприклад, Betrosian і співавтори порівнювали ефективність високих доз ампіциліну-сульбактаму та монотерапії колістином при лікуванні вентилятор-асоційованої пневмонії, спричиненої карбапенем-резистентним *A. baumannii*. До дослідження були залучені 28 пацієнтів, які отримували ампіцилін-сульбактам у дозі 18/9 г на добу чи колістин як монотерапію. Усі виділені штами *A. baumannii* були чутливі до колістину й резистентні до ампіциліну-сульбактаму (мінімальна інгібувальна концентрація (MIK) >32/16 мкг/мл). Рівень летальності на 14-ту добу лікування становив 15,3 % (2/13) та 20 % (3/15) відповідно,

**Таблиця 2.** Фактори ризику летального результату

Показник	Особи, які померли (протягом 28 діб) (n=32)	Особи, які вижили (протягом 28 діб) (n=51)	Рівень p
<i>Показники при залученні в дослідження</i>			
Вік, роки	57 (52-64)	53 (45-66)	0,14
Чоловіча стать	28	29	0,97
Індекс коморбідності Чарлсона	4,7 (4,0-6,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,046
Бал за шкалою 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 у вазопресорах	4 (13 %)	4 (7 %)	0,43
Креатинін сироватки крові	88,9 (44,2-96,8)	88,4 (44,2-88,4)	0,96
<i>Супутня патологія</i>			
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
<i>Режими комбінованої терапії</i>			
Комбінація цефоперазон-сульбактам + меропенем	9 (28,12 %)	33 (64,70 %)	0,043
Комбінація колістин + меропенем	23 (71,8 %)	15 (30 %)	0,034
<i>Клінічний результат</i>			
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 ураження нирок на 14-ту добу	1,00 (0,77-1,0)	0,70 (0-1,0)	0,032
Тяжкість ураження нирок на 28-му добу	0,96 (0,63-1,06)	0,75 (0-1,0)	0,049
<i>Мікробіологічний аспект дослідження</i>			
Мікробіологічний неуспіх	24 (75 %)	14 (27,4 %)	0,028
Суперінфекція протягом 28 діб	9 (28,12 %)	12 (23,5 %)	0,56
Поява колістинорезистентних штамів	2 (6,24 %)	2 (3,92 %)	0,74
Інфекція, спричинена <i>C. difficile</i>	2 (6,25 %)	4 (7,84 %)	0,68

а на 28-му добу – 23 % (3/13) та 33,3 % (5/15). Не було виявлено достовірної різниці в мікробіологічних результатах лікування між групами, але нефротоксичність у групі, де застосовувався колістин, траплялася набагато частіше (33,3 %; 5/15) порівняно з групою, де застосовувалися високі дози ампіциліну-сульбактаму (15,3 %; 2/13) [10].

Khalili та співавтори провели дослідження, дуже схоже за дизайном на наше. У ньому порівнювали комбінації меропенем + колістин і ампіцилін-сульбактам + меропенем. Загалом до дослідження було залучено 47 пацієнтів, у яких розвинулася вентилятор-асоційована пневмонія, спричинена карбапенем-резистентним *A. baumannii*. Штами карбапенем-резистентного *A. baumannii* мали значення МІК >32 мкг/мл для меропенему та 0,25-2 мкг/мл для колістину. Ампіцилін-сульбактам вводився в добовій дозі 12/6 г. На жаль, не було виявлено достовірної різниці в групах меропенем + колістин і ампіцилін-сульбактам + меропенем щодо клінічного одужання (75 % проти 69,6 %; P=0,75) і показників 28-добової летальності (41,7 % проти 39,1 %; P=0,99) [11].

Mosaed і співавтори провели дослідження за участю 23 пацієнтів, у яких вентилятор-асоційована пневмонія була спричинена карбапенем-резистентним *A. baumannii*. Застосовувалися та порівнювалися дві схеми антибіотикотерапії: левофлоксацин + колістин (n=11) або левофлоксацин + ампіцилін-сульбактам (n=12). Клінічне одужання, що визначали як регресування симптомів пневмонії, відзначалося

у 27,3 % (3/11) пацієнтів у 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 було отримано й за вивчення рівнів 14-добової та 28-добової летальності. У групі, де застосовувалася комбінація ампіцилін-сульбактам + левофлоксацин, ці показники становили, відповідно, 8,3 % та 41,7 %; натомість у групі, де використовувалася комбінація колістин + левофлоксацин, ці показники становили 72,7 % (P=0,002) та 81,8 % (P=0,04) [12].

Цікаве дослідження провели Pourheidar і співавтори, до якого було залучено 28 пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією, спричиненою карбапенем-резистентним *A. baumannii*. У пацієнтів першої групи (n=16) застосовували внутрішньовенний колістин у поєднанні з інгаляційним введенням цього препарату. Пацієнти другої групи (n=12) також отримували інгаляційне введення колістину в поєднанні з внутрішньовенним ампіциліном-сульбактамом у добовій дозі 18/9 г. Клінічна відповідь, що визначалася як регресування симптомів пневмонії протягом 48 годин, була однаковою в обох групах: 31,2 % – у групі, де застосовувався колістин, і 33,3 % – у групі, де застосовувався ампіцилін-сульбактам. Але рівні летальності в групі, де препаратом вибору був ампіцилін-сульбактам, були достовірно нижчі, ніж у групі, де використовувався колістин (16,7 % проти 37,5 %; P > 0,05) [13].

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отже, в цих дослідженнях підкреслено переваги терапії, заснованої на використанні сульбактаму, при лікуванні вентилятор-асоційованої пневмонії, що зумовлена карбапенем-резистентним *A. baumannii*. Проте значним їхнім недоліком є невеликі розміри вибірок. Проведення надалі масштабніших досліджень, можливо, допоможе отримати достовірні та коректні результати щодо оптимальної комбінації антибактеріальних препаратів для лікування вентилятор-асоційованої пневмонії, спричиненої карбапенем-резистентним *A. baumannii*.

### Висновки

1. При застосуванні цефоперазону-сульбактаму для лікування вентилятор-асоційованої пневмонії, спричиненої карбапенеморезистентним *A. baumannii*, рівень 28-добової летальності виявився на 34,67 % нижчим, аніж у групі використання колістину.
2. Клінічне одужання в групі, де застосовувався цефоперазон-сульбактам, на 14-ту та 28-му добу відзначалося

набагато частіше, ніж у пацієнтів, яким застосовувалася традиційна схема колістин + меропенем.

3. Мікробіологічний неуспіх у групі, де застосовувалася схема цефоперазон-сульбактам у поєднанні з меропенемом, реєструвався на 20,3 % рідше, ніж у групі традиційної комбінації колістин + меропенем.
4. Тяжкість ураження нирок за шкалою RIFLE на 28-му добу лікування була в групі дослідження достовірно нижчою порівняно з групою спостереження. Це пов'язано з тим, що цефоперазон-сульбактам не має нефротоксичної дії, на відміну від колістину.
5. Комбінована антибактеріальна терапія на основі колістину виявилася фактором ризику, пов'язаним із 28-добовою летальністю. Натомість комбінована антибактеріальна терапія, заснована на використанні цефоперазону-сульбактаму, асоціювалася з вищим рівнем виживаності пацієнтів на 28-му добу лікування.

### Література/References

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 P.D., Heil E.L., Justo J.A., et al. Infection Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. *Clin. Infect. Dis.* 2024; ciae 403. DOI: 10.1093/cid/cae403.
4. Paul M., Daikos J.L., Durante-Mangoni E., 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 R.L., Garozik S.M., Giamarellos-Bourboulis E.J., et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically ill patients. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64: 565-571.
7. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J. 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.

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

#### Згржебловська Леся Володимирівна

Старший ординатор відділення інтенсивної терапії загального профілю Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги; професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

3, вул. Братиславська, м. Київ, 02166, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3321-6919

#### Малиш Ігор Ростиславович

Завідувач відділення інтенсивної терапії загального профілю Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги; професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

3, вул. Братиславська, м. Київ, 02166, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3104-6445

#### Березенко Іван Михайлович

Заступник директора з хірургічної служби Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги.

3, вул. Братиславська, м. Київ, 02166, Україна.

8. Lui J., Zhu F., Feng B., 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 S.Y., Lee S.H., Yang S., et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant Acinetobacter baumannii pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit. Care.* 2017; 21: 319.
10. Betrosian A.P., Frantzeskaki F., Xanthaki A., Douzinas E.E. 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., Haghghi M., Kouchak M., 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., Haghghi M., Kouchak M., 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 Lesya Volodymyrivna

Senior Resident of the Department of General Intensive Care, Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care; Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

MD, Professor.

3, Bratyslavskva st., Kyiv, 02166, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3321-6919

#### Malys Ihor Rostyslavovych

Head of the General Intensive Care Department, Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care; Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

MD, Professor.

3, Bratyslavskva st., Kyiv, 02166, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3104-6445

#### Berezenko Ivan Mykhailovych

Deputy Director of the Surgical Service, Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care.

3, Bratyslavskva st., Kyiv, 02166, Ukraine.

### КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

#### Згржебловська Леся Володимирівна

3, вул. Братиславська, м. Київ, 02166, Україна.

Тел.: +380 (50) 923-57-04.

E-mail: lesyavz@ukr.net

Надійшла до редакції / Received: 14.01.2026 ■ Прийнято до друку / Accepted: 05.02.2026 ■ Опубліковано / Published: 25.03.2026