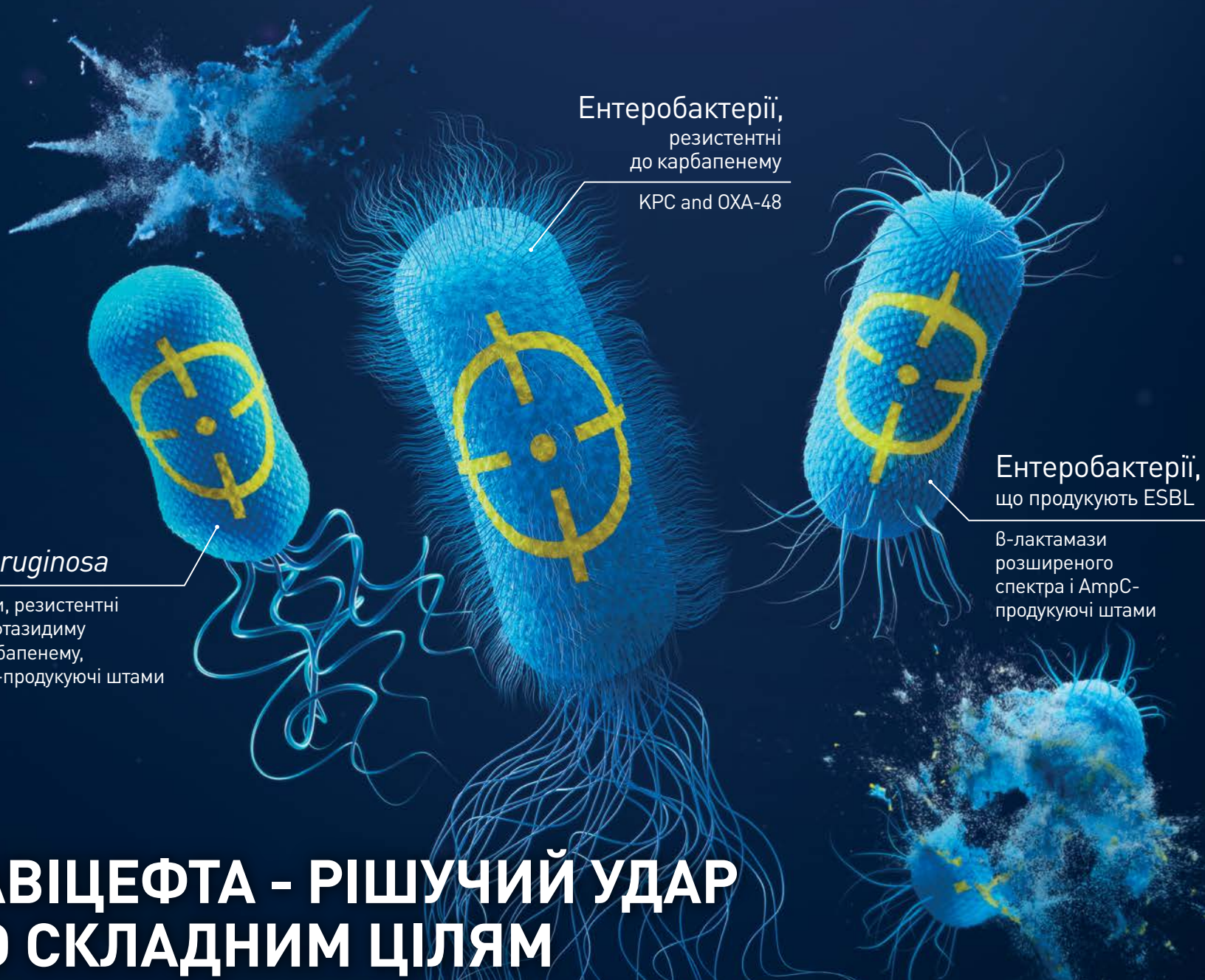


ЗАВІЦЕФТА (цефтазидим-авібактам): Для лікування пацієнтів з високим ризиком грамнегативних інфекцій з множинною лікарською резистентністю (МЛР)

З підозрюваною або документально підтвердженою інфекцією, спричиненою
CRE (KPC, OXA-48), *P. aeruginosa* і збудниками, що продукують ESBL та AmpC¹⁻⁴

ЗАВІЦЕФТА
цефтазидим / авібактам



P. aeruginosa

Штами, резистентні до цефтазидиму та карбапенему, AmpC-продукуючі штами

Ентеробактерії, резистентні до карбапенему
KPC and OXA-48

Ентеробактерії, що продукують ESBL

В-лактамази розширеного спектра і AmpC-продукуючі штами

ЗАВІЦЕФТА - РІШУЧИЙ УДАР ПО СКЛАДНИМ ЦІЛЯМ

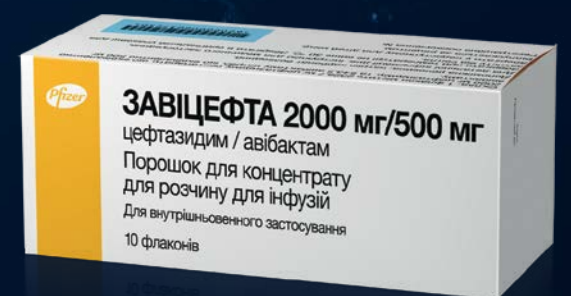
Цільова ефективність проти широкого діапазону
грамнегативних збудників з МЛР⁵

ЗАВІЦЕФТА проявляє *in vitro* активність відносно збудників, що продукують ферменти AmpC, ESBL, KPC та OXA-48.¹

Діапазон активності препарату ЗАВІЦЕФТА *in vitro* відносно В-лактамаз не обов'язково передбачає клінічний успіх.

Препарат ЗАВІЦЕФТА не проявляє активності *in vitro* відносно збудників, що продукують метало-В-лактамази класу В, і не здатний інгібувати багато ферментів класу D.¹

CRE – карбапенем-резистентні ентеробактерії; KPC – *Klebsiella pneumoniae*, що виробляють карбапенемазу; OXA 48 – оксациліназа 48.



Література: 1. Інструкція з медичного застосування препарату Завіцефта; 2. J.L. Liscio, M. V. Mahoney, E. B. Hirsch. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:266-71; 3. Nicolau DP, Siew L, Armstrong J et al. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2862-9; 4. J. E. Mazuski, J.M. Tessier, A. K. May et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *SURGICAL INFECTIONS*. Volume 18, Number 1, 2017; 5. Zhang W, Guo Y, Zhang Y et al. In vitro and in vivo bactericidal activity of ceftazidime-avibactam against Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:142.

ЗАВІЦЕФТА (цефтазидим/авібактам) порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 2000 мг цефтазидиму та по 500 мг авібактаму у флаконах; по 10 флаконів з порошком у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання до застосування. Завіцефту застосовують для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців: ускладнені внутрішньочеревні інфекції; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит; госпітальна пневмонія, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію. Лікування дорослих пацієнтів з бактеріємією, яка виникає у зв'язку з або імовірно пов'язана з будь-якою з перерахованих вище інфекцій. Завіцефту також застосовують для лікування інфекцій, спричинених аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих і дітей віком від 3 місяців, які мають обмеження щодо варіантів лікування. Слід брати до уваги офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів. **Спосіб застосування та дози.** Доза для дорослих пацієнтів із кліренсом креатиніну (CrCL) > 50 мл/хв: Ускладнена внутрішньочеревна інфекція 2 г/0,5 г кожні 8 годин – 5-14 днів; Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит 2 г/0,5 г кожні 8 годин – 5-10 днів; Госпітальна пневмонія, в тому числі пневмонія, асоційована з ШВЛ 2 г/0,5 г кожні 8 годин – 7-14 днів; Бактеріємія, яка виникла внаслідок будь-якої з перерахованих вище інфекцій, або є підозри, що вона пов'язана з такими інфекціями 2 г/0,5 г кожні 8 годин – Тривалість лікування залежить від місця виникнення інфекції; Інфекції, викликані грамнегативними аеробними мікроорганізмами, у пацієнтів з обмеженим вибором антибактеріальної терапії 2 г/0,5 г кожні 8 годин – Залежно від тяжкості інфекції, патогену(-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання. **Рекомендований режим дозування препарату для дітей із розрахунковим CrCL > 50 мл/хв/1,73 м²** Ускладнені внутрішньочеревні інфекції або Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит або Госпітальна пневмонія/ШВЛ-асоційована пневмонія, або Інфекції, спричинені грамнегативними аеробними мікроорганізмами, у пацієнтів з обмеженими варіантами лікування – від 6 місяців до < 18 років – 50 мг/кг/12,5 мг/кг максимально до 2 г/0,5 г кожні 8 годин; Від 3 до < 6 місяців – 40 мг/кг/10 мг/кг кожні 8 годин – Ускладнені внутрішньо-черевні інфекції: 5-14 днів; Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів: 5-14 днів; Госпітальна пневмонія/ШВЛ – асоційована пневмонія: 7-14 днів Обмеження щодо варіантів лікування: залежно від тяжкості інфекції, патогену(-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання (більш детально – див інструкцію). **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гіперчутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи цефалоспоринів. Тяжкі прояви гіперчутливості (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу

бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів, монобактамів або карбапенемів). **Побічні реакції.** Кандидоз, позитивний результат прямого тесту Кумбса, еозинофілія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, діарея, біль у животі, нудота, блювання, підвищені рівні аланінамінотрансферази, підвищені рівні аспартатамінотрансферази, підвищені рівні лужної фосфатази, підвищений рівень гамма-глутамілтрансферази, підвищені рівні лактатдегідрогенази в крові, макулопальпозні висипання, кропив'янка, свербіж, тромбоз у місці введення, флебіт у місці введення, гарячка (більш детально – див інструкцію). **Особливості застосування.** Реакції гіперчутливості. Можливий розвиток тяжких, іноді летальних реакцій гіперчутливості. У разі розвитку алергічної реакції необхідно негайно припинити лікування препаратом Завіцефта і вжити відповідних невідкладних заходів. До початку лікування препаратом Завіцефта слід встановити, чи має пацієнт в анамнезі реакції гіперчутливості до цефтазидиму, інших цефалоспоринів та інших бета-лактамних антибіотиків. Цефтазидим та авібактам виводяться нирками, тому дозу препарату слід знизити відповідно до ступеня тяжкості порушення функції нирок. Застосування цефтазидиму/авібактаму під час вагітності можливе тільки за умови, що потенційна користь від застосування перевищує можливий ризик. (більш детально – див інструкцію).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. *In vitro* авібактам є субстратом транспортерів OAT1 та OAT3, які можуть сприяти активному його захопленню з кровотоку і, таким чином, його екскреції. Пробенецид (потужний інгібітор OAT) пригнічує це поглинання на 56-70% *in vitro*, отже, при комбінованому застосуванні з авібактамом може впливати на виведення останнього. Клінічні дослідження взаємодії авібактаму та пробенециду не проводилися, тому не рекомендується застосовувати авібактам у комбінації з пробенецидом. **Фармакологічні властивості.** Цефтазидим інгібує синтез пептидоглікану клітинної стінки бактерій в результаті взаємодії з пеніцилінів'язувальними білками (ПЗБ), що призводить до лізису та загибелі клітин бактерій. Авібактам – інгібітор бета-лактамаз не бета-лактамної структури. Авібактам утворює ковалентний зв'язок з ферментом, який не піддається гідролізу. Він інгібує бета-лактамази класів А і С та деякі бета-лактамази класу D за класифікацією Ambler, в тому числі бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС), KPC та OXA-48 карбапенемази, а також ферменти AmpC. Авібактам не інгібує бета-лактамази класу В (метало-бета-лактамази) і не здатний інгібувати багато бета-лактамаз класу D. **Умови відпуску:** за рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/17440/01/01, затверджено Наказом МОЗ України №1194 від 29.05.2019 р.

Зміни внесено Наказом МОЗ України №2131 від 25.11.2022р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

PP-ZVA-UKR-0079

Проблема антибіотикорезистентності: актуальність і шляхи вирішення

22–23 червня відбувся семінар «Академія хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії від А до Я». Щоб охопити якомога ширший спектр нагальних питань сьогодення в зазначеній сфері, тему заходу було сформульовано комплексно: «Сучасний погляд на проблему шлунково-кишкових кровотеч. Лікування критичного пацієнта: від знеболення до замісної ниркової терапії». Особливу увагу було приділено проблемі антимікробної резистентності (АМР), актуальність якої з огляду на поточну воєнну ситуацію в нашій країні набула ще більшої ваги, адже без ефективних антибіотиків навіть незначні операції можуть перетворитися на процедури з високим ризиком, а перебіг хвороби може бути драматичним. Тому інфекції, спричинені резистентними штамми мікроорганізмів, потребують ґрунтовного підходу до діагностики та лікування.



Лікар-бактеріолог сектора бактеріологічних досліджень Референс-лабораторії діагностики туберкульозу, бактеріальних, паразитарних та особливо небезпечних патогенів ДУ «Центр громадського здоров'я» МОЗ України (м. Київ), кандидат медичних наук Валентина Володимирівна Яновська зосередилася на важливості взаємодії мікробіолога та клініциста в процесі

лікування пацієнта антибіотиками. На її думку, мінімальна кількість точок взаємодії клініциста та бактеріолога на різних етапах для прийняття зважених рішень щодо пацієнта є такою:

- преаналітика – підготовка пацієнта до дослідження, правила відбору зразків біологічного матеріалу, заповнення направлення на дослідження;
- аналітичний етап – видача проміжних результатів, антибіотикограма, видача результату;
- постаналітичний етап – клінічні зміни, додаткові дослідження.

На етапі преаналітики надзвичайно важливою є узгоджена підготовка пацієнта до дослідження, яка повинна враховувати низку нюансів:

- припинити прийом антибіотиків за 3-7 днів до дослідження (якщо пацієнт лікується в амбулаторних умовах і така можливість є);
- якщо припинити антибіотикотерапію неможливо, то обрати та запланувати час відбору зразка перед наступним введенням протимікробного засобу;
- якщо пацієнт має катетери, дренажі тощо, замінити їх на нові;
- за наявності в пацієнта вакуумної пов'язки відбір зразків запланувати на час її зміни.

Правила відбору зразків також мають узгоджуватися між бактеріологами та клініцистами і бути задокументовані в робочих інструкціях для кожного відділення (із залученням керівництва лікарні за необхідності). Фахівці спільно повинні розробити:

- правила відбору зразків з урахуванням особливостей відділення та патології пацієнтів;
- алгоритм передачі зразків у лабораторію (в робочий і неробочий час лабораторії) та визначити у відділенні відповідальну за пакування, зберігання та транспортування зразка, заповнення направлення тощо;
- алгоритм забезпечення відділення витратними матеріалами для відбору зразків і бланками направлень.

Лікаря-бактеріологу згідно із затвердженими робочими інструкціями регулярно слід проводити у відділенні навчання, особливо нових співробітників і молодих фахівців.

Направлення у відділенні заповнює відповідальна особа. Це може бути лікар або медична сестра. Бактеріолог зі свого боку повинен пояснити, чому потрібно заповнювати всі графи направлення. Важливою є співпраця щодо наповнення направлення, адже для отримання деяких аналітичних даних лікаря-бактеріологу необхідні певні вхідні дані, що мають відображатися в направленні. Для цього можуть бути внесені додаткові графи.

Направлення також є елементом контролю знань лікарів відділення щодо правил відбору, пакування, транспортування зразків і власне заповнення бланка направлення. Для такого контролю в лабораторії ведуться спеціальні журнали, аналіз записів у них проводиться регулярно. На основі аналізу записів за певний період лабораторією може бути ініційоване повторне навчання співробітників відділення.

Отже, вміст направлення:

- формується на етапі розробки всіма членами мультидисциплінарної команди (бактеріологами, клініцистами, фахівцем з інфекційного контролю, лікарняним епідеміологом, клінічним фармакологом, завідувачами підрозділів тощо);
- заповнюється максимально; відповідальною за це є призначена особа у відділенні;
- контролюється працівником лабораторії, який приймає зразок.

На етапі дослідження перший контакт між бактеріологом і клініцистом може мати місце того дня, коли зразок надійшов до лабораторії (наприклад, за потреби первинної мікроскопії зразка). Загалом у процесі проведення дослідження за домовленістю бактеріолога та лікаря можлива видача декількох проміжних результатів:

- результат прямої мікроскопії зразка – наявність грам-позитивної/грамнегативної флори, паличок, коків. Отримавши цю інформацію, лікар може приймати перші клінічні рішення;
- результат росту через 24 год – є / немає. Якщо є, то можна визначити родину (ентеробактерії, стафілококи, стрептококи, ентерококи, неферментуючі мікроорганізми тощо).

З приводу антибіотикограми фахівці можуть розпочати співпрацю ще до проведення дослідження, щоб визначити перелік антибактеріальних препаратів, які бактеріолог використовуватиме під час дослідження. Бактеріологу слід поінформувати лікаря про природну резистентність мікроорганізмів, коли клінічного ефекту від антибіотика не буде навіть за наявності *in vitro* зони затримки росту. Клініцисту, своєю чергою, важливо повідомити лабораторію, які протимікробні лікарські засоби використовують у відділенні, щоб включити їх до антибіотикограми в обов'язковому порядку. У такий спосіб з'являється можливість зекономити на дослідженні й зберегти кошти та здоров'я пацієнта.

Загалом перелік антибіотиків для дослідження складається спільно бактеріологом, клініцистом і фармакологом. Ролі кожного фахівця в цьому випадку чітко визначені:

- бактеріолог інформує клініциста про можливі антибактеріальні препарати для застосування щодо конкретних видів мікроорганізмів з урахуванням природної резистентності та наявності критеріїв інтерпретації;
- клініцист надає інформацію про рекомендовані антибіотики щодо протоколів лікування та про наявні у відділенні;
- фармацевт подає дані про можливість отримання антибіотика за потреби (наявності на складі або закупівлі).

На аналітичному етапі бактеріолог і клініцист спільно:

- створюють зручний бланк результату дослідження на основі затверджених форм;
- домовляються про додаткову інформацію в бланку результату за потреби;
- розробляють алгоритм отримання клініцистом результату дослідження (за участі завідувачів підрозділів), це необхідно для того, щоб результати швидко та гарантовано потрапляли у відділення.

Поряд із цим бактеріолог може прокоментувати незвичайні результати клініциста, звернути увагу на особливості динаміки в конкретного пацієнта.

Важливою також є взаємодія фахівців на постаналітичному етапі, коли результати отримані й терапія призначена. За необхідності (та бажання) клініцист інформує бактеріологів про результати лікування пацієнта. У разі відсутності клінічного ефекту лікар може звернутися до лабораторії й узгодити з бактеріологом додаткові дослідження (наприклад, визначення чутливості до певної комбінації антибіотиків).

Важливим результатом ефективної комунікації клініциста та бактеріолога стане покращення стану хворого та прискорення його одужання. Це також сприятиме підвищенню авторитету фахівців.



Підходи до вирішення проблеми нозокоміальних інфекцій в українських стаціонарах під час війни висвітлює заступник головного лікаря з медичної частини клінічної лікарні (КЛ) «Феофанія» Державного управління справами (ДУС) (м. Київ), кандидат медичних наук Андрій Миколайович Строкань. Він нагадав, що у 2021 році ВООЗ вперше в своїй історії видала формуляр

стосовно глобальної проблеми АМР. Зважаючи на дані цього документа, людство має реальні шанси повернутися в доантибіотичну еру. У формулярі зазначено, що загалом близько 25% пацієнтів лікуються в стаціонарі, половину з них госпіталізують у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), і у чверті з цих 50% має місце летальний результат. Особливо актуальною наведена статистика є для країн із низьким рівнем доходу.

Війна внесла надзвичайні корективи в ситуацію, адже відомо, що величезна кількість поранених помирає саме через інфекції. Сучасні американські клінічні настанови стверджують, що поранених пацієнтів можна автоматично вважати інфікованими. І додаткова проблема полягає в тому, що ці пацієнти переміщуються між різними шпиталями і таким чином поширюють інфекції.

3-поміж 12 найнебезпечніших бактерій особливу увагу привертає тріада: карбапенемрезистентні штами *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacteriaceae*. Вони віднесені ВООЗ до критичних мікроорганізмів, які можуть впливати на систему охорони здоров'я в усьому світі. А.М. Строкань зауважив, що саме ця флора наразі домінує в клініці, де він працює.

Зважаючи на вплив антибіотикорезистентності на систему охорони здоров'я у Європі, маємо дуже сумну статистику: резистентність до антибіотиків щороку є причиною понад 670 тис. випадків інфекцій і більш ніж 33 тис. смертей. При цьому 40% всіх інфекцій зумовлені бактеріями, резистентними до антибіотиків так званої останньої терапії (карбапенемами, колістин).

Критичним є вплив грамнегативних бактерій на результат лікування:

- понад 50% летальних наслідків мають місце в пацієнтів з інфекціями, спричиненими карбапенемаза-продукувальною *Klebsiella pneumoniae*;
- летальність 50% протягом 30 днів спостерігається в пацієнтів з інфекціями, зумовленими *Enterobacteriaceae*, які продукують OXA-48;
- летальність понад 40% реєструється в пацієнтів з інфекціями, зумовленими карбапенемаза-продукувальними *Enterobacteriaceae*;
- летальність 43,4% протягом 30 днів фіксується в пацієнтів, які отримують неадекватну антибактеріальну терапію із затримкою проти інфекції, спричиненої *P. aeruginosa*;
- летальність понад 55% спостерігається в пацієнтів з ESBL-продукувальною *K. pneumoniae*.

Рання адекватна антибактеріальна терапія має вирішальне значення для пацієнтів із серйозними грамнегативними інфекціями. Несвоєчасне та неналежне призначення антибіотиків може призвести до летальних наслідків.

В Україні, за результатами дослідження CAESAR (2019), резистентність *K. pneumoniae* до карбапенемів становила 61%, *P. aeruginosa* – 56%, *A. baumannii* – 73%.

У 2021 році принципово нічого не змінилося: за даними ВООЗ щодо Європейського регіону, частка інвазивних ізолятів *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, стійких до карбапенемів, фторхінолонів та аміноглікозидів, в Україні перевищує 50%.

У сучасних воєнних реаліях в Україні спостерігаються такі тренди (згідно з даними досліджень, виконаних у КЛ «Феофанія» ДУС):

- що гірша ситуація, то швидше з неферментуючих бактерій *A. baumannii* витісняє синьогнійну паличку. У 2022 році частка *A. baumannii* дорівнювала 53%, *P. aeruginosa* – 44%;

Продовження на стор. 38.

Проблема антибіотикорезистентності: актуальність і шляхи вирішення

Продовження. Початок на стор. 37.

- у бактеріальному пейзажі в стаціонарі 34% припадає на ентеробактерії, в структурі яких домінує *K. pneumoniae* (72% усіх *Enterobacteriaceae*);

- у посівах з ран за 2022 рік *K. pneumoniae* є домінуючою бактерією, за нею йдуть *Acinetobacter* і *Pseudomonas*;

- патогенну флору висівали у 28,8% пацієнтів, у більшості – *K. pneumoniae*;

- центральні катетери, з якими пацієнтів (висівання 39,6%) доставляють із польових шпиталів, також переважно інфіковані *K. pneumoniae*;

- чутливість *P. aeruginosa* залишається високою до поліміксинів (колістин), амікацину, тобраміцину;

- схожа ситуація з *A. baumannii* та *K. pneumoniae* – найвищою є чутливість до колістину.

Значною проблемою наразі є те, що антибіотики групи поліміксинів у стаціонарі стають основними для лікування пацієнтів.

Усе вищезазначене призводить до значної летальності у БАІТ, адже інфекції, зумовлені карбапенемрезистентними *A. baumannii* (CRAB), *P. aeruginosa* (CRPA) та *Enterobacteriaceae* (CRE) характеризуються:

- високою летальністю;
- здатністю призводити до спалахів внутрішньолікарняних інфекцій;
- потенціалом до поширення генів резистентності.

Інфекційні захворювання, зумовлені CRAB, CRPA та CRE (заввичай тяжкі):

- пневмонії (поза-, внутрішньолікарняні; вентилятор-асоційовані);
- інфекції сечовивідної системи;
- інтраабдомінальні інфекції;
- інфекції крові.

Відділи інфекційного контролю зобов'язані формувати та проводити епіднадгляд за інфекціями, спричиненими CRAB, CRPA та CRE. Заклад охорони здоров'я (ЗОЗ) має впровадити епіднадгляд за наявністю колонізації CRE.

Важливими ланками в подоланні цього виклику також є вчасне забезпечення і контроль наявності в стаціонарах потрібних антибіотиків. Так, у Наказі МОЗ України від 18.05.2022 № 823 чітко прописано застосування для важкої групи пацієнтів цефтазидиму/авібактаму, а для пацієнтів з інтраабдомінальними інфекціями, зумовленими CRE, – тайгецикліну або еравадикліну. Військові мають забезпечуватися всім безкоштовно, а зазначені препарати достатньо дорогі, тож це варто враховувати, бо таких пацієнтів ставатиме дедалі більше.

Значення відділів інфекційного контролю також підкреслюється доказами ефективності впровадження скринінгу на рівні ЗОЗ. Найкраще в цій проблематиці розуміється хірургічна служба, тому варто перепрофілювати та зацікавити в цьому, наприклад, анестезіологів.

Епіднадгляд має застосовуватися до таких груп пацієнтів:

- з історією попередньої колонізації CRE;
- тих, хто контактує з пацієнтами, які є носіями CRE та/або мають інфекцію, спричинену CRE;
- з історією недавньої госпіталізації в заклади з високим поширенням CRE.

Також ЗОЗ має забезпечити ізоляцію пацієнтів з інфекціями, зумовленими CRAB, CRPA, CRE, або носіїв CRAB, CRPA, CRE шляхом:

- розміщення в окремій палаті (бажано з окремим туалетом);

- когортного розміщення пацієнтів з однаковими патогенами.

На жаль, у нинішніх реаліях в Україні це практично неможливо реалізувати, оскільки пацієнтів дуже багато і місця в стаціонарах зайняті.

Те, що дійсно можна зробити, – це дотримуватися правил гігієни рук і використовувати контактні засоби профілактики (КЗП) інфікування. У ЗОЗ слід впроваджувати практики гігієни рук відповідно до рекомендацій ВООЗ та використання КЗП при наданні допомоги пацієнтам з інфекцією CRAB, CRPA, CRE.

До КЗП варто віднести:

- використання ізоляційного халата та медичних рукавичок;

- обмеження переміщення пацієнтів;

- виділення одноразового або окремого багаторазового медичного обладнання (фонендоскоп, тонометр, термометр тощо);

- пріоритетне прибирання в місцях розміщення пацієнтів

Додатково можна впровадити заходи з посиленого прибирання, як-от: збільшення частоти, зміна дезінфікуючого агента, посилення моніторингу.

Надзвичайно важливо використовувати мультимодальний підхід при контролі та попередженні передачі CRAB, CRPA та CRE, який включає:

- гігієну рук;
- епіднадгляд;
- використання КЗП;
- ізоляцію;
- прибирання;
- специфічні заходи залежно від патогена.

Відповідальним за впровадження моніторингу та зворотного зв'язку є відділ інфекційного контролю.

Для попередження поширення АМР у ЗОЗ слід:

- виявляти та мікробіологічно підтверджувати інфекції, застосовувати скринінг на носіїв окремих патогенів;

- ізолювати пацієнтів у разі виявлення резистентних мікроорганізмів;

- застосовувати КПЗ;

- дотримуватися правил гігієни рук;

- належно прибирати зону пацієнта;

- виконувати всі вищезазначені заходи в комплексі;

- перевіряти виконання заходів і звітувати про це належним чином;

- розслідувати спалахи інфекцій, спричинених резистентними мікроорганізмами.

Доповідач звернув особливу увагу на синергічну дію антибіотиків, яку враховують при лікуванні в стаціонарі КЛ «Феофанія» ДУС протягом останніх півтора року. Синергічна дія (потенціювання) проявляється, якщо препарати здатні одночасно уражати важливі реакції метаболізму клітини або якщо один з антибіотиків своєю дією сприяє підвищенню проникності в клітину іншого. Тоді при спільному застосуванні відбувається посилення антимікробного впливу, причому цей ефект одночасного використання більший, ніж сума дії засобів. Неабиякого значення зазначений феномен набуває у край тяжкої категорії пацієнтів.

Розповсюдження нозокоміальних інфекцій особливо актуальне у воєнний час, оскільки цьому сприяють:

- багатоетапна логістика пацієнта: польовий шпиталь → реанімобіль → лікарня 1 → лікарня 2;

- високий рівень інфекційного навантаження;

- коротка дія дезінфекційних засобів на поверхнях;

- відсутність якісного своєчасного мікробіологічного скринінгу;

- брак персоналу, велика завантаженість;

- неадекватне призначення антибіотикотерапії: «всліпу» – без бакпосів з ран на чутливість, з наявного в лікарні (а не необхідного), необгрунтоване використання комбінацій.

На завершення доповіді А.М. Строкань поділився схемами терапії, що успішно використовуються в стаціонарі КЛ «Феофанія» ДУС для зменшення формування та проявів резистентності бактерій (рис. 1).

Підбиваючи підсумки, доповідач підкреслив, що:

- інфікування пацієнтів полірезистентними мікроорганізмами на етапах евакуації є величезною проблемою;

- найчастішими патогенами є *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*;

- лікування пацієнтів нині вимагає комплексного підходу до боротьби з інфекцією.



Виступ члена-кореспондента НАМН України, ректора Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук, професора Юрія Леонідовича Кучина був присвячений стратегії протидії АМР. На початку своєї доповіді спікер зробив короткий екскурс в історію антибіотиків і зазначив, що вони існували задовго до того, як людство

почало користуватися ними, адже вони є частиною природи. Щодо застосування в людини, то умови для ефективної дії антибактеріального засобу досить чіткі: варто обрати правильний антибіотик для правильного пацієнта в правильний час у правильній дозі з правильно обраним шляхом введення та найменшою шкодою для конкретного хворого і наступних пацієнтів.

АМР є глобальною проблемою, оскільки вона значно підвищує частоту негативних клінічних результатів лікування та летальність, подовжує тривалість перебування в лікарні, збільшує витрати на госпіталізацію, що суттєво впливає на економіку системи охорони здоров'я.

Під час пандемії COVID-19 АМР набула ще більшого поширення, в тому числі у зв'язку з підвищенням частоти емпіричного призначення протимікробної терапії пацієнтам із респіраторними симптомами.

За даними ВООЗ, до найскладніших резистентних патогенів належать не лише госпітальні штами, а й так звані побутові, зокрема *S. pneumoniae* (PEN-R), *N. gonorrhoeae* (3GCR), *H. pylori* (CLA-R), *Campylobacter spp.* (FQ-R), *Salmonella typhi* (FQ-R).

Утім, найвагомішою є група внутрішньолікарняних патогенів ESCAPE. У цій аббревіатурі зашифровано назви бактерій: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*

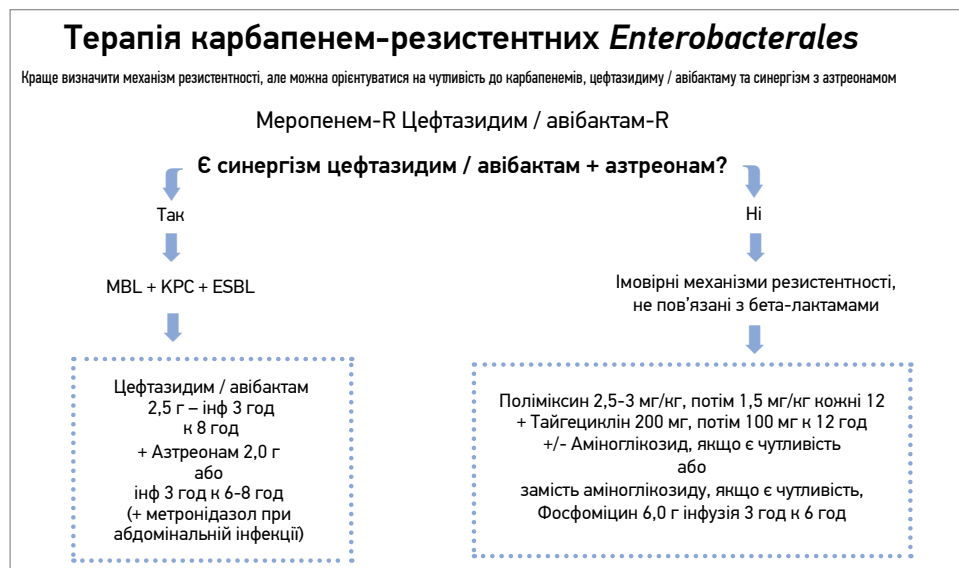
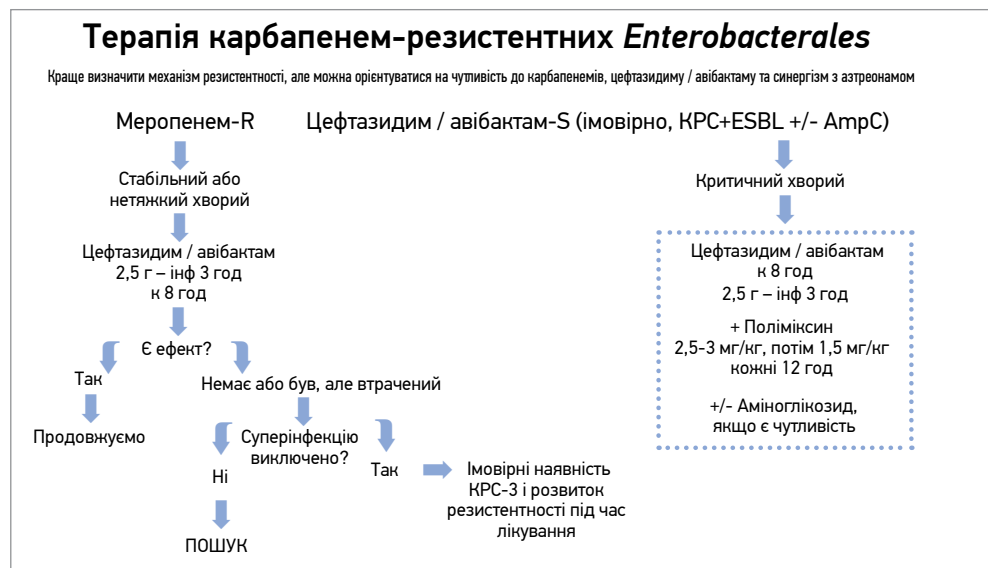


Рис. 1. Схеми терапії інфекцій, спричинених карбапенемрезистентними *Enterobacteriaceae*

Рекомендації IDSA 2022: варіанти лікування для CRE*		
	Найкраще лікування	Альтернативне лікування (коли найкращі варіанти недоступні / непереносимі)
Неускладнений цистит	<ul style="list-style-type: none"> Ципрофлоксацин, левофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, нітрофурантоїн або одноразова доза аміноглікозиду Меропенем (стандартна інфузія) 	<ul style="list-style-type: none"> Меропенем/ваборбактам, іміпенем/циластатин-релебактам або цефідерокол Колістин (тільки за відсутності альтернативних варіантів)
Пієлонефрит та уІСШ	<ul style="list-style-type: none"> Ципрофлоксацин, левофлоксацин і триметоприм/сульфаметоксазол Цефтазидим/авібактам, меропенем/ваборбактам, іміпенем/циластатин-релебактам та цефідерокол (у разі Erta/Mero-Ч) Меропенем (тривала інфузія) 	<ul style="list-style-type: none"> Аміноглікозиди 1 р/добу (в пацієнтів, для яких потенціал нефротоксичності вважається прийнятним)
Інфекції поза сечовивідними шляхами (якщо Erta-P, Mero-Ч)	<ul style="list-style-type: none"> Меропенем (тривала інфузія) 	<ul style="list-style-type: none"> Цефтазидим/авібактам (у разі резистентності до всіх карбапенемів)
Інфекції поза сечовивідними шляхами (якщо Erta-P, Mero-Ч)	<ul style="list-style-type: none"> Цефтазидим/авібактам, меропенем/ваборбактам та іміпенем/циластатин-релебактам 	<ul style="list-style-type: none"> Цефідерокол Тигециклін або еравациклін як монотерапія (інфекції, не пов'язані з кровообігом або сечовивідними шляхами)
КРС-продукуючі	<ul style="list-style-type: none"> Цефтазидим/авібактам, меропенем/ваборбактам та іміпенем/циластатин-релебактам 	<ul style="list-style-type: none"> Цефідерокол
Ідентифікована OXA-48-подібна карбапенемаза	<ul style="list-style-type: none"> Цефтазидим/авібактам 	<ul style="list-style-type: none"> Цефідерокол

Цефтазидим/авібактам рекомендований IDSA як кращий варіант лікування інфекцій CRE
 Цефтазидим/авібактам рекомендований IDSA як кращий варіант лікування інфекцій, що продукують КРС (асоціюється з кращими клінічними результатами та меншою токсичністю порівняно з іншими препаратами, які часто є поліміксинами) та як єдиний кращий варіант лікування інфекцій CRE, що продукують OXA-48

Рекомендації IDSA 2022: варіанти лікування для тяжкої інфекції P. aeruginosa*		
	Найкраще лікування	Альтернативне лікування (коли найкращі варіанти недоступні / непереносимі)
Неускладнений цистит	<ul style="list-style-type: none"> Цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авібактам, іміпенем/циластатин-релебактам, цефідерокол або одноразова доза аміноглікозиду 	<ul style="list-style-type: none"> Колістин
Пієлонефрит та уІСШ	<ul style="list-style-type: none"> Цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авібактам, іміпенем/циластатин-релебактам або цефідерокол 	<ul style="list-style-type: none"> Аміноглікозиди один раз на добу у пацієнтів, для яких потенціал нефротоксичності вважається прийнятним
Інфекції поза сечовивідними шляхами	<ul style="list-style-type: none"> Цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авібактам, іміпенем/циластатин-релебактам як монотерапія 	<ul style="list-style-type: none"> Цефідерокол (залишається лише для випадків, коли найкращі препарати неактивні, непереносимі або недоступні)

Комбінована антибіотикотерапія зазвичай не рекомендується, якщо *in vitro* підтверджено чутливість до антибіотиків першої лінії (тобто цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авібактам або іміпенем/циластатин-релебактам)

Рис. 2. Рекомендації IDSA (2022)

Вихідні характеристики	Епідеміологічні передумови	Нещодавня (<3 міс) антибіотикотерапія	Попередня колонізація	Імплантовані пристрої
<ul style="list-style-type: none"> Вік > 70 років Цукровий діабет Індекс коморбідності Чарльсона ≥ 3 Рецидивуючі або обструктивні ІСШ Застосування кортикостероїдів Імуносупресія Травма Злоякісні новоутворення Трансплантація органів ХОЗЛ Нейтропенія Нещодавнє хірургічне втручання 	<ul style="list-style-type: none"> Попередня госпіталізація (в останні 12 міс) Тривала госпіталізація Переведення з іншого медичного закладу Поточна або попередня госпіталізація у ВІТ Місцева епідеміологія, спалах Повернення з високоендемічного регіону* 	<ul style="list-style-type: none"> Нещодавня терапія амінопеніцилінами Нещодавня терапія цефалоспорином Нещодавня терапія фторхінолонами Нещодавня терапія карбапенемами Нещодавня терапія аміноглікозидами 	<ul style="list-style-type: none"> Колонізація кишечнику ESBL Колонізація кишечнику CRE Колонізація MRSA Колонізація <i>Acinetobacter spp.</i> Колонізація ендотрахеальної труби <i>P. aeruginosa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Урологічний катетер Гостростомія або єюностомія Назогастральний зонд ЦВК Механічна вентиляція легень Гемодіаліз

*Примітки: * Центральна та Західна Азія для ESBL; США, Італія, Греція та Ізраїль для карбапенемаз K. pneumoniae; Греція для VIM; Туреччина для OXA-48; Індійський субконтинент для метало-бета-лактамаз Нью-Делі. ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; CRE – ентеробактерії, резистентні до карбапенемів; ЦВК – центральний венозний катетер; ESBL – бета-лактамази розширеного спектра; ВІТ – відділення інтенсивної терапії; МЛР – множинна лікарська резистентність; MRSA – метицилінрезистентний Staphylococcus aureus; OXA – оксациліназа; ІСШ – інфекція сечовивідних шляхів; VIM – веронська інтегрин-кодована метало-бета-лактамаза.*

До ключових механізмів AMP грамнегативних бактерій належать:

- ферментна резистентність, що спричиняє інактивацію антибіотиків;
- хімічна модифікація мішені антибіотика або експресія альтернативної мішені;
- зміни клітинної проникності чи експресії ефлюкських насосів.

Інфекція, зумовлена резистентними бактеріями, суттєво погіршує прогноз пацієнта, адже у ВАІТ смертність серед інфікованих пацієнтів більш ніж удвічі вища, ніж серед неінфікованих. Відсутність своєчасного та належного лікування може призвести до летальних наслідків у пацієнтів із тяжкими грамнегативними інфекціями.

Важливо якомога раніше виявляти пацієнтів із ризиком розвитку грамнегативних інфекцій, спричинених МЛР

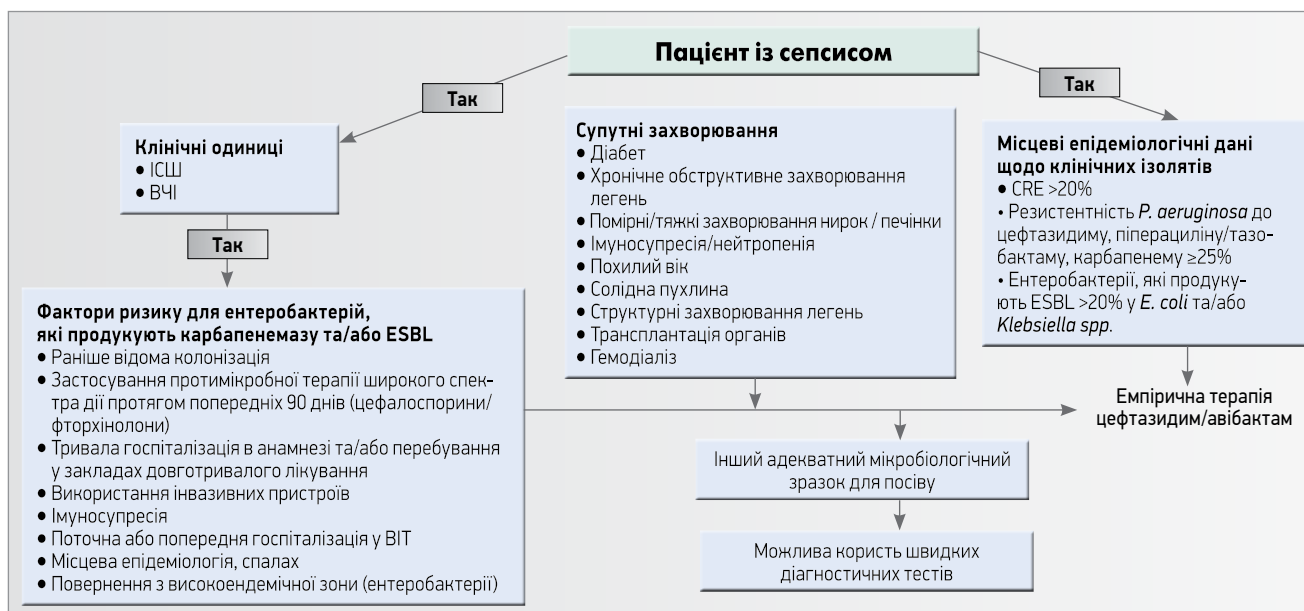


Рис. 3. Профіль пацієнта для емпіричної терапії бета-лактамами (адаптовано з: Montravers P. et al., 2018)

штамами, оскільки це життєво важливо для правильного вибору адекватної ранньої антибактеріальної терапії, зниження ризику негативних результатів і смерті.

Затримка з призначенням адекватної терапії грамнегативних інфекцій пов'язана з такими негативними результатами, як:

- збільшення на 60% тривалості госпіталізації та зниження на 30% ймовірності виписки додому;
- підвищення на 50% загальних внутрішньолікарняних витрат на надання медичної допомоги;
- збільшення на 50% тривалості антибіотикотерапії;
- зростання на 20% ризику внутрішньолікарняної смерті або виписки до хоспісу.

Факторами ризику інфікування грамнегативними МЛР бактеріями зазвичай є ті стани, які призводять до послаблення імунітету пацієнта або ж пов'язані із самим антибіотиком (табл.).

Професор Ю.Л. Кучин зауважив, що саме неадекватна початкова антибіотикотерапія є причиною надмірного підвищення показників летальності. Навіть у порівнянні із септичним шоком вона є вдвічі сильнішим предиктором госпітальної смертності пацієнта. Тому Американське товариство з інфекційних хвороб (IDSA) у 2022 році переглянуло підходи до лікування інфекцій, що важко піддаються лікуванню, з більш загальних до вужчих, сконцентрованих на індивідуальному підході до пацієнта. Основною метою оновлених рекомендацій IDSA є допомога лікарям у виборі антибіотикотерапії за інфекцій, спричинених ESBL-E, CRE та BBP *P. aeruginosa* (рис. 2).

У зазначених рекомендаціях активно згадується препарат цефтазидим/авібактам, який експерти IDSA вважають найкращим варіантом лікування інфекцій CRE та *P. aeruginosa*. Цей антибіотик належить до антисептомонадних напівсинтетичних цефалоспоринов широкого спектра дії. Затвердженими показаннями в Україні та Європі є лікування дорослих і дітей віком від 3 міс з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями, інфекціями сечовивідних шляхів, госпітальними пневмоніями та бактеріємією, яка виникає внаслідок вищезазначених інфекцій. З-поміж бета-лактамних антибіотиків саме цефтазидим/авібактам має найбільшу кількість механізмів подолання антибіотикорезистентності *P. aeruginosa*.

Згідно з результатами дослідження (2016–2018) *in vitro* серед ізолятів ентеробактерій, що мають карбапенемази, найнижчий рівень резистентності був до цефтазидиму/авібактаму (1,5%), наступний – до колістину (28,4%). При цьому мінімальна інгібувальна концентрація (МІК) цефтазидиму/авібактаму (4 мг/л) була в 4 рази нижча порівняно з такою колістину (≥ 16 мг/л). Це пов'язано з тим, що колістин останнім часом використовувався нерационально.

Щодо нових бета-лактамов / інгібіторів бета-лактамаз визначений профіль пацієнта для емпіричної терапії (рис. 3).

Згідно з Переліком життєво необхідних лікарських засобів ВООЗ 22-го перегляду (2021), цефтазидим/авібактам включений до групи антибіотиків резерву – препаратів, які мають бути доступними та використовуватися за підозри чи підтвердженні інфекції, зумовлених МЛР збудниками. У таких пацієнтів зазначений антибактеріальний засіб повинен застосовуватися якомога раніше, що сприятиме підвищенню ефективності антибіотикотерапії.

Детально показання до застосування цефтазидиму/авібактаму прописані в стандарті МОЗ (2022) «Рациональне застосування антибактеріальних та антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою».

Важливо враховувати, що сподівань на винайдення нових антибактеріальних агентів із кожним роком усе менше, тому для боротьби з AMP варто:

- оптимізувати застосування наявних антибіотиків;
- попереджати розповсюдження резистентних мікроорганізмів;
- покращувати деконтамінацію середовища.

Завершуючи доповідь, професор Ю.Л. Кучин наголосив на декількох моментах.

- Неадекватна антибіотикотерапія несе загрозу як самому пацієнту, так і іншим пацієнтам клініки через зростання AMP.
- Багато пацієнтів отримують антибіотики тоді, коли вони не потрібні, або довше, ніж потрібно.
- Тест прокальцитоніну може допомогти у вирішенні питання щодо призначення протимікробного препарату або припинення антибіотикотерапії.

● Політика застосування антибіотиків у клініці має бути регламентованою для реального впливу на частоту та якість використання останніх (згідно з наказом МОЗ України № 823 та стандартних операційних процедур відділів інфекційного контролю ЗОЗ).

Підготувала **Олена Костюк**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер».
PP-ZVA-UKR-0070