1. Wilcox M.H.1igecycline and the need for a new broad-spectrum antiblotic class. Surg Infect (Larchmt), 2006;7:69-80
*Активність in vitro необов'язково відповідає клінічним результатам.
2. Bablnchak T., Ellis-Crosse E., Dartonis N. et al. The Efficasy and Safety ofTigecycline for the Treatment of Complicated lntra-Abdominal infections: Analysis of Pooled Clinical Trial Data. Clinical Infectious Diseases. 2005;41 (suppl 5):345-5367

ТИГАЦИЛ (тайгециклін) по 50 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів в картонній коробці. **Показання до застосування**. Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, за винятком інфікованої діабетичної стопи; ускладнені інтраабдомінальні інфекції. Тигацил слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики не прийнятні до застосування. **Спосіб застосування та дози**. Тривалість лікування слід обирати залежно від тяжкості захворювання, локалізації інфекції та клінічної відповіді пацієнта. Початкова рекомендована доза для дорослих становить 100 мг, надалі слід застосовувати по 50 мг кожні 12 годин впродовж 5-14 днів. Тайгециклін слід застосовувати для лікування дітей віком від 8 років тільки після консультації з лікарем, який має достатній досвід лікування інфекцій. Діти віком від 8 до 12 років: 1,2 мг/кг тайгецикліну кожні 12 годин внутрішньовенно, максимальна доза - 50 мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. Підлітки віком від 12 до 18 років: 50 мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. Тайгециклін застосовують лише шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 до 60 хвилин. Дітям бажано вводити тайгециклін у виглядівнутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно. **Протипоказання**. Гіперчутливість до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Пацієнти з гіперчутливістю до антибіотиків тетрациклінового ряду можуть мати гіперчутливість до тайгецикліну. **Побічні реакції**. Найчастішими побічними реакціями були нудота (21%) та блювання (13%), сепсис/септичний шок, пневмонія, абсцес, інфекції подовження активованого часткового тромбопластинового часу, подовження протромбінового часу, гіпоглікемія, гіпопротеїнемія, запаморочення, флебіт, діарея, біль у черевній порожнині, диспепсія, анорексія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові, підвищення рівня аланіна-мінотрансферази (АлАТ) в сироватці крові, гіпербілірубінемія, свербіж, висипання, погіршення загоєння, реакції у місці ін'єкції; головний біль, підвищення рівня амілази в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові. **Особливості застосування**. Пацієнтам з порушенням функції нирок та пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам із легким чи помірним ураженням печінки корекція дози не потрібна. Перед початком та під час застосування тайгецикліну необхідно регулярно проводити функціональні печінкові проби, перевіряти параметри коагуляції, показники крові, рівні амілази та ліпази. Безпеку та ефективність застосування препарату Тигацил дітям віком до 8 років не було встановлено. Тигацил не слід застосовувати дітям до 8 років через зміну забарвлення зубів. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну. Не можна виключити ризику для новонароджених/немовлят у людини. Необхідно прийняти рішення припинити годування грудю або припинити/перервати терапію тайгецикліном з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. При застосуванні тайгецикліну може виникнути запаморочення, що може впливати на зщатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**. При одночасному застосуванні тайгеціміну з антикоагулянтами слід ретельно контролювати результати досліджень коагуляції. Варфарин не впливав на фармакокінетичний профіль тайгецикліну. Тайгециклін in vitro не проявляє властивостей конкурентного інгібітору або інгібітору необоротної дії щодо ензимів CYP 450. При одночасному застосуванні тайгецикліну з дигоксином потреби в коригуванні дози немає. При дослідженнях in vitro між тайгецикліном та антибіотиками інших масів, які часто застосовують у терапії антагонізму виявлено не було. Супутнє застосування антибіотиків з пероральними протизаплідними засобами може знизити ефективність протизаплідних засобів. Згідно з результатами дослідження in vitro, тайгециклін є субстратом Р-глікопротеїну. Комбіноване застосування з інгібіторами Р-глікопротеїну (наприклад кетоконазолом або циклоспорином) або індукторами Р-глікопротеїну (наприклад рифампіцином) може вплинути на фармакокінетику тайгецикліну. Не можна вводити одночасно з тайгецикліном через один і той самий Y-подібний катетер: амфотерицин В, ліпідний комплекс амфотерицину В, діазепам, езомепразол, омепразол та розчини для внутрішньовенного введення, які можуть призвести до збільшення значення pH понад 7. Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, для яких не була доведена сумісність з тайгецикліном. **Фармакологічні властивості**. Тайгециклін - антибіотик гліцилциклінового ряду, інгібує трансляцію білка у бактеріях шляхом приєднання до рибосомної субодиниці 30S та шляхом блокування входу молекул аміно-ацил-тРНК в сайт А рибосоми. Загалом вважається, що тайгецикліну притаманна бактеріостатична дія. **Категорія 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/1234 7/01/01 від 04.07.2017 р., Наказ МОЗ України № 760 від 04.07.2017 р.

Pfizer
За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Ві" в Україні:
03038, м. Київ, вул. Н. Амосова, 12.
тел. (044) 391-60-50.
PP-TYG-UKR-0011

Особливості ведення хворих із полірезистентними інфекціями в акушерській та загальній клінічній практиці

Однією з актуальних тем Конгресу анестезіологів України, який відбувся 19-21 вересня у Києві, були питання раціонального використання антибіотиків, зокрема в акушерській службі, та принципи раціональної антибіотикотерапії полірезистентних інфекцій.

У контексті цієї проблеми була представлена доповідь **професора кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головного спеціаліста з питань акушерської реанімації департаменту охорони здоров'я, доктора медичних наук Руслана Опанасовича Ткаченка**.

Передусім автор доповіді зазначив, що, згідно з даними ВООЗ за 2015 рік, у структурі материнської смертності інфекції займають третє місце й поступаються лише кровотечам та тяжким супутнім захворюванням. Кожного року у світі реєструється 6,9 млн випадків сепсису в акушерстві, летальність при цьому становить 7-17% у разі тяжкого сепсису та 28-33% при септичному шоці. У США у період 1998-2000 років частота акушерського сепсису склала 6,5 випадку на 100 тис. пологів. За останні 10 років цей показник зріс у 2,2 раза, а у 2008 році складав уже 13,8 випадку на 100 тис. пологів. Негативна динаміка статистичних даних вказує на те, що проблема інфекцій в акушерстві не втрачає своєї актуальності й стосується не лише країн, що розвиваються, а й країн із розвинутою економікою.

До факторів ризику тяжкого сепсису відносять:

- застійну серцеву недостатність (відносний ризик – ВР=135);
- хронічне захворювання нирок (ВР=55,96);
- хронічне захворювання печінки (ВР=33,7);
- системний червоний вовчак (ВР=3,4).

Найчастіше акушерський сепсис має полімікробну етіологію (Dale W., 2013) і викликається наступними видами мікроорганізмів:

- грампозитивні – *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*;
- грампозитивні анаероби – *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*;
- грамнегативні аероби – *Escherichia coli*;
- грамнегативні анаероби – *Bacteroides bivius*.

Доповідач зауважив, що в останні роки стало приділятися більше уваги антибіотикорезистентності та раціональному використанню антибіотиків. І не дарма, адже у клініках, у тому числі акушерських, дедалі частіше виникають інфекції, спричинені штамами бактерій, що є резистентними до більшості антибактеріальних препаратів.

Згідно з результатами дослідження Study for Monitoring Antimicrobial Resistanse Trends program (SMART, 2002-2010), протягом останніх 9 років достовірно знизилась ($p<0,05$) чутливість штамів *E. coli*, що продукують β-лактамази розширеного спектра (БЛРС), до цефалоспоринів і фторхінолонів. А чутливість до цефтриаксону, який широко використовують у відділеннях різного профілю, практично відсутня (S. Hawsera et al., 2013).

Резистентність до гентаміцину становить до 80%, до амікацину – 45%, до тетрацикліну – 76%, однак чутливість до карбапенемів, лінкозамідів, гліцилциклінів та оксазолідинонів все ще зберігається у зв'язку з нешироким їх застосуванням (Lambiase G. et al., 2012). За даними 2013 року, у вагітних резистентність стрептококів та *E. coli* до кліндаміцину та еритроміцину сягає 49,5% (Li Y.P. et al., 2016).

На сьогодні, зазначив Р.О. Ткаченко, основним підходом у лікуванні інфекцій залишається емпірична антибіотикотерапія, а саме деескалаційний метод її застосування. Такий підхід показав високу ефективність при введенні антибіотика в першу годину після надходження пацієнта до стаціонару.

Принцип деескалаційної терапії передбачає два етапи: 1) емпірична антибіотикотерапія препаратами широкого спектра, що охоплює всі ймовірні збудники конкретної інфекції; 2) призначення антибіотиків вузького спектра після отримання даних про виділений збудник та його чутливість до антибіотиків. Така терапія дозволяє уникнути необґрунтовано тривалої антибіотикотерапії, розвитку антибіотикорезистентності, високої летальності, що пов'язані з неадекватною антибактеріальною терапією (Bassetti M. et al., 2014).

Для оптимального вибору антибіотика в якості емпіричної терапії зручно користуватися методом розподілу пацієнтів на три типи, що враховує вік хворого, інформацію про нещодавнє використання антибіотиків та наявність госпіталізацій в анамнезі (табл. 1).

Автор доповіді зауважив, що найкращим вибором для стартової емпіричної терапії є призначення карбапенемів: іміпенему, меропенему, ертапенему. Однак не всі представники даного класу антибіотиків однакові за своїми властивостями, а саме:

- Іміпенем проявляє більш високу активність щодо грампозитивних мікроорганізмів, але менш ефективний по відношенню до грамнегативних

Таблиця 1. **Вибір емпіричної антибіотикотерапії з урахуванням ризику резистентності (адаптовано Carmeli Y. 2006, Ben-Ami R. et al., 2006; Dimopoulos G. et al., 2007)**

1-й тип пацієнтів	2-й тип пацієнтів	3-й тип пацієнтів
• Відсутність звернень до закладів охорони здоров'я	• Госпіталізація в анамнезі, діаліз, без інвазивних процедур	• Тривала госпіталізація й/або інвазивні маніпуляції • Пацієнти з множинними супутніми захворюваннями
• Немає нещодавнього призначення антибіотиків		
• Молоді пацієнти, мало супутніх захворювань	• Нещодавня антибіотикотерапія	
	• Середній та похилий вік, наявність супутніх захворювань	
Позагоспітальні інфекції	Позагоспітальні інфекції	Госпітальні інфекції
Немає ризику резистентності	Високий ризик резистентності	Високий ризик резистентності + *Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter*
Обмежене використання антибіотиків широкого спектра	Карбапенеми 1-ї групи	Карбапенеми 2-ї групи

порівняно з меропенемом. Також препарат здатен провокувати клонічні судоми й має властивість інактивуватися нирковими дегідропептидазами при одночасному прийомі циластатину;

• Меропенем більш активний щодо грамнегативної флори, а його ефективність проти грампозитивних збудників зіставна з іміпенемом;

• Ертапенем має низьку ефективність проти неферментуючих грамнегативних бактерій, а саме *P. aeruginosa*; його застосування обмежене при лікуванні госпітальних інфекцій.

Меропенем (оригінальний препарат – Меронем, компанія «Пфайзер») виявляє більш високу клінічну та бактеріологічну ефективність, а також меншу частоту значущих побічних ефектів порівняно з іміпенемом та ертапенемом (Edwards J., 2005). На відміну від решти карбапенемів, меропенем не руйнується дегідропептидазою й не має нефротоксичних властивостей, а отже, не потребує додаткового застосування циластатину. За даними дослідження E.J. Giamarellos-Bourboulis (2006), застосування Меронему не призводить до розвитку системного ендотоксикозу. Активність Меронему *in vitro* проти виділених штамів *E. coli*, *Enterobacter spp.* та *P. aeruginosa* була достовірно вищою порівняно з іншими представниками групи карбапенемів. Препарат при деяких показаннях застосовується в дозі до 2 г тричі на добу (кожні 8 год) у дорослих та дітей із масою тіла >50 кг, а в дітей від 3 міс до 11 років із масою <50 кг – у дозі до 40 мг/кг тричі на добу.

Професор Р.О. Ткаченко рекомендував застосовати Меронем в якості першого етапу деескалаційної терапії. Однак при цьому враховувати той факт, що серед вагітних жінок поширеним є носійство резистентних штамів стафілококів. Так, у цервікальних мазках, узятих на 35-37-му тижні гестації, у 24,3% випадків було виявлено метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA). Це свідчить про те, що терапії лише карбапенемами може бути недостатньо, а для повноцінної ерадикації збудника необхідно застосовувати комбіновану антибіотикотерапію.

Доповідач наголосив, що у таких випадках, а також у разі тяжких інфекцій в акушерстві оптимальним є застосування комбінації (грунтуючись на даних чутливості): карбапенем (Меронем) + кліндаміцин (Далацин) + флуконазол (Дифлюкан). Така комбінація здатна охопити весь спектр патогенів і має високу клінічну ефективність. Застосування даної схеми лікування дозволяє досягнути ерадикації збудників у пацієнтів із MRSA-асоційованою бактеріємією (Gomez J. et al., 2007).

Далацин – препарат групи лінкозамідів, діючою речовиною якого є кліндаміцин. Демонструє високу активність проти грампозитивних аеробних та анаеробних патогенів, має високу біодоступність та проявляє бактерицидну або бактеріостатичну дію залежно від концентрації, виду мікроорганізмів та локалізації інфекції. Приймати препарат слід дорослим та дітям від 14 років у дозі 0,6-1,8 г кліндаміцину на добу (4-12 капсул), запиваючи великою кількістю води. Добову дозу слід розділити на 4 прийоми.

Ще один клас препаратів, що показали високу інтенсивність у лікуванні MRSA-інфекції, – це оксазолідинони. Представником цього класу є лінезолід (Зивокс). Згідно з даними дослідження, у якому порівнювалась ефективність ванкоміцину та лінезоліду, застосування останнього дозволило покращити результати ерадикації MRSA-інфекції на 30%. Призначення лінезоліду в якості антибіотикотерапії асоціюється з низькими показниками летальності від сепсису та більш успішною мікробіологічною ерадикацією порівняно з ванкоміцином у хворих із бактеріємією, зумовленою MRSA (Weigelt J. et al., 2004). Препарат не чинить нефротоксичної дії на відміну від інших препаратів цього класу. Застосовують його в дорослих та дітей від 12 років по 600 мг 2 рази на добу (кожні 12 год) у вигляді таблеток або внутрішньовенних інфузій. При неускладнених інфекціях шкіри та її структур у дорослих застосовується Зивокс у дозі 400 мг кожні 12 год перорально.

Доповідач зазначив, що в разі інфікування полірезистентними збудниками, які продукують БЛРС і мають резистентність до карбапенемів, слід розглянути використання високоефективного препарату із групи гліцилциклінів – тайгецикліну (Тигацил). Практичною цінністю препарату є те, що він зберігає свою активність проти багатьох карбапенем-, ванкоміцин-резистентних збудників та бактерій, які продукують БЛРС, а також проти полірезистентних патогенів. У разі тяжких внутрішньолікарняних інфекцій тайгециклін є одним із небагатьох варіантів для успішної терапії.

Тигацил доступний лише для внутрішньовенного застосування. Стандартним режимом для дорослих є навантажувальна доза 100 мг, потім – по 50 мг кожні 12 год. Тигацил може використовуватись у вигляді як комплексної, так і монотерапії.

Висновки

• На сьогодні основним підходом у лікуванні інфекцій є деескалаційний метод антибіотикотерапії. Він дозволяє уникнути необґрунтовано тривалої антибіотикотерапії, розвитку антибіотикорезистентності та високої летальності.

• Найкращим вибором для стартової емпіричної терапії є призначення карбапенемів. Меронем виявляє більш високу клінічну та бактеріологічну ефективність, а також меншу частоту значущих побічних ефектів порівняно з іміпенемом та ертапенемом.

• У разі тяжких інфекцій в акушерстві оптимальним буде застосування комбінації (грунтуючись на даних чутливості) карбапенем (Меронем) + кліндаміцин (Далацин) + флуконазол (Дифлюкан).

• У разі інфікування полірезистентними збудниками, що продукують БЛРС та мають резистентність до карбапенемів, високу ефективність показав препарат тайгециклін (Тигацил).

Актуальну тему **«Принципи раціональної антибіотикотерапії полірезистентних інфекцій»** висвітлив у своїй доповіді **директор Українського медичного центру інтенсивної терапії сепсису, кандидат медичних наук Леонід Аполлонович Харченко**.

Доповідач зазначив, що з моменту початку ери антибіотиків лікарі дедалі менше стали стикатись із сепсисом. Однак ті нечасті випадки сепсису є доволі складними в лікуванні, адже разом із доступністю антибіотиків гостро встала проблема антибіотикорезистентності.

Сепсис – це документально підтверджена або передбачувана інфекція із системними клінічними проявами, до яких відносяться:

• гіпертермія (температура >38 °С або <36 °С);

• лейкоцитоз (рівень лейкоцитів у крові $>12\times10^9$ або $<4\times10^9$);

• тахікардія (частота пульсу >90/хв);

• тахіпноє (частота дихання >20/хв або $PaCO_2$ <32 мм рт. ст.)

У 2016 році були запропоновані нові критерії сепсису, що відображені у шкалах SOFA та Quick SOFA. Використання даних шкал включає в себе оцінку ефективності зовнішнього дихання, гемокоагуляції, функціонування системи кровообігу, рівня білірубіну, креатиніну та добового діурезу, а також оцінку свідомості за шкалою коми Глазго. Ці шкали дають можливість лікарю оцінити вірогідність розвитку у хворого дисфункції внутрішніх органів й оперативно вирішити питання про ургентне переведення його у відділення інтенсивної терапії. Так, показник ≥2 балів за шкалою SOFA асоціюється з вираженими несприятливими наслідками – підвищенням летальності >10%.

Л.А. Харченко акцентував увагу колег на тому, що тяжкий сепсис призводить до поліорганної недостатності й супроводжується гострою дихальною, нирковою, наднирниковою недостатністю, коагуляційними порушеннями та мозковою комою. За наявності тяжких гемодинамічних порушень та при падінні систолічного артеріального тиску (САТ <90 мм рт. ст.) слід говорити про септичний шок.

Для покращення прогнозу при лікуванні сепсису найважливішу роль відіграють наступні заходи:

• рання діагностика інфекції;

• хірургічне дренування;

• раціональна антибіотикотерапія.

При надходженні пацієнта із сепсисом або підозрою на сепсис у стаціонар упродовж першої години має бути проведений певний комплекс заходів відповідно до принципів Surviving Sepsis Campaign, що передбачає:

• визначення концентрації лактату в крові;

• проведення забору крові для мікробіологічного дослідження (перед призначенням антибіотикотерапії);

• застосування антибіотиків широкого спектра дії;

• початок швидкої інфузії розчину кристалоїдів – 30 мл/кг;

• при гіпотонії та відсутності реакції на інтенсивну початкову інфузійну терапію – призначення судинозвужуючих лікарських засобів для підтримання середнього артеріального тиску на рівні ≥65 мм рт. ст. (Levy M.M., Evans L.E. et al., 2018).

Доповідач зауважив, що, призначаючи емпіричну антибіотикотерапію, слід пам'ятати про чотири основні групи мікроорганізмів:

• грампозитивні;

• грамнегативні;

• анаероби;

• метицилін-резистентна флора (особливо MRSA).

Крім того, при виборі антибіотика потрібно враховувати чутливість збудників у кожному конкретному регіоні та клінічному відділенні. Із цією метою рекомендовано впроваджувати мікробіологічний паспорт відділення. Перспективним напрямком може бути створення регіональних рекомендацій емпіричної антибіотикотерапії на підставі мікробіологічного паспорта відділення або лікарні. Антибактеріальний режим слід переоцінити через 48-72 год від початку емпіричної терапії.

Окремо автор доповіді зупинився на питанні: чи має діагностичну цінність при виявленні сепсису рівень прокальцитоніну крові?

Продовження на стор. 27.

МЕРОНЕМ (меропенем) порошок для розчину для ін'єкцій; по 500 мг або 1000 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів в картонній коробці.

Показання до застосування. Дорослі та діти віком від 3 місяців: пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонії; бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; інфекції під час пологів і післяпологові інфекції; ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин; гострий бактеріальний менінгіт. Меронем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і лихоманкою при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією. Лікування пацієнтів з бактеріємією, яка пов'язана або може бути пов'язана з будь-якою з зазначених вище інфекцій. Слід враховувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів. **Спосіб застосування та дози.** Доза меропенему і тривалість лікування залежить від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта: для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг доза становить від 500 мг до 2 г кожні 8 год, для дітей віком від 3 місяців до 11 років і з масою тіла до 50 кг – від 10 до 40 мг/кг кожні 8 год. Меронем зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дози препарату до 1 г (у дітей – до 20 мг/кг) можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом приблизно 5 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Підвищена чутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Тяжка підвищена чутливість (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів). Побічні реакції. Тромбоцитемія, головний біль, діарея, блювання, нудота, біль у животі, підвищення рівнів трансаміназ, підвищення рівнів лужної фосфатази у крові, підвищення рівнів лактатдегідрогенази у крові, висип, свербіж, запалення, біль у місці ін'єкції. Більш детально – див. інст. **Особливості застосування.** У зв'язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції. Під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючими захворюванням печінки слід ретельно контролювати печінкові функції, при цьому корекція дози не потрібна. Для пацієнтів з порушенням функції нирок коригування дози препарату потрібне, якщо кліренс креатиніну у пацієнтів становить менше 51 мл/хв. Лікування меропенемом може спричинити розвиток позитивного прямого або непрямого тесту Кумбса. Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію не рекомендується. Меронем містить близько 4,0 мЕкв натрію на 1 г дози препарату, що необхідно враховувати при призначенні препарату пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію. Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження щодо взаємодії препарату з окремо взятими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводилися. Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного канальцієвого виведення і, таким чином, пригнічує ниркову секрецію меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему у плазмі крові. Слід проявляти обережність у випадку одночасного застосування пробенециду з меропенемом. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроєвої кислоти і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії. Одночасне застосування з варфарином може збільшити його антикоагулянтний ефект. Рекомендується проводити частий контроль рівнів МНВ під час і незабаром після одночасного застосування антибіотиків з пероральним антикоагулянтом. Фармакологічні властивості. Меропенем чинить бактерицидну дію шляхом інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамнегативних бактерій шляхом зв'язування з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP). Категорія 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/0186/01/01; № UA/0186/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1979 від 31.10.2018 р.; зі змінами, затвердженими Наказом МОЗУ № 1212 від 30.05.2019.
За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Ві." в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

ЗИВОКС (лінезолід), розчин для інфузій, по 2 мг у 1 мл розчину, по 300 мл в системі для внутрішньовенного введення, по 1 системі в упаковці з ламінованої фольги; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг, по 10 таблеток у блістері, по 1 одному блістеру в картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
Показання до застосування: Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як: нозокоміальна пневмонія; негоспітальна пневмонія; ускладнені інфекції шкіри та її структур, зокрема інфекції на фоні діабетичної стопи без супутнього остеомієліту, спричинені Staphylococcus aureus (метицилінчутливими та метицилінрезистентними ізолятами), Streptococcus pyogenes або Streptococcus agalactiae; неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені Staphylococcus aureus (тільки метицилінчутливими ізолятами) або Streptococcus pyogenes; інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штами Enterococcus faecium та faecalis. Якщо збудники інфекції включають грамнегативні мікроорганізми, клінічно показане призначення комбінованої терапії. Спосіб застосування та дози: Зивокс дорослим та дітям від 12 років призначають по 600 мг кожні 12 годин внутрішньовенно або перорально, при неускладнених інфекціях шкіри та її структур – дорослі: 400 мг перорально кожні 12 годин, діти віком від 12 років: 600 мг перорально кожні 12 годин. Тривалість в/в інфузії 30-120 хвилин. Максимальна доза для дорослих і дітей не має перевищувати 600 мг 2 рази на добу. Дітям в/в застосовують з перших днів життя. Таблетки застосовують дітям старше 12 років. Дозування дітям вказані в інструкції до застосування. У разі переводу пацієнта з парентеральної форми на пероральну підбір дози не потрібен, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі внутрішньо становить майже 100%. Детальніше див. повну інстр. Протипоказання: гіперчутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компоненту препарату. Зивокс не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксазид, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів. За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, Зивокс не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами або супутнім прийомом нижчезазначених препаратів: неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення; інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT1 рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), петидин або буспірон. Побічна дія: найчастіше повідомлялося про головний біль, діарею, нудоту та кандидоз. Часто спостерігали: кандидоз або грибкові інфекції, головний біль, перверсії смаку, діарею, нудоту, блювання, аномальні функціональні печінкові проби, збільшення рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази або лужної фосфатази, підвищення азоту сечовини крові, зміни в біохімічному, клінічному аналізі крові. Детальніше див. повну інстр. Особливості застосування: Повідомлялося про виникнення оборотної мієлосупресії, вираженність якої може бути залежної від дози препарату та тривалості лікування. Про випадки псевдомембранозного коліту повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолід; ступінь його тяжкості може варіювати від незначного до такого, що становить загрозу для життя. При застосуванні лінезоліду повідомляли про розвиток лактоацидозу. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляцію, повинні негайно звернутися за медичною допомогою. Повідомлялося про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Зивокс. Повідомлялося про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію препаратом Зивокс. Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. У разі виникнення суперінфекцій під час лікування слід вживати відповідних заходів. В період вагітності Зивокс слід призначати лише у випадку, коли очікувана перевага від лікування для матері вища за потенційний ризик для плода. Слід припинити годування груддю протягом лікування препаратом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Зивокс розчин сумісний з: 5% розчином декстрози, 0,9% розчином хлориду натрію, розчином Рінгер-лактату для ін'єкцій. Лінезолід є неселективним інгібітором моноамінооксидази (МАО) зворотної дії. Тому застосування лінезоліду не рекомендоване, якщо неможливо проводити пильне спостереження та моніторинг стану пацієнта. У здорових добровольців з нормальним артеріальним тиском лінезолід посилює підйом артеріального тиску, спричинений псевдоефедрином та фенілпропаноламіду гідрохлоридом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. Фармакологічні властивості: Зивокс – це антибактеріальний препарат. Умови відпуску: За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та проконсультуватись з лікарем.
Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.
Реєстраційні посвідчення № UA/1969/01/01, затверджено Наказом МОЗУ № 798 від 31.10.2014 р., зі змінами, затвердженими Наказом МОЗУ № 1385 від 08.11.2017 р., та UA/1969/02/01, затверджено Наказом МОЗУ № 1212 від 30.05.2019 р.
За додатковою інформацією звертайтесь до: Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-центр «Горизонт парк», тел.: (044) 391-60-50.

ДИФЛЮКАН® (флуконазол) розчин для інфузій – 1 мл містить 2 мг флуконазолу; по 50 мл або 100 мл розчину у флаконах, по 1 флакону у картонній упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
Показання до застосування. Лікування у дорослих криптококового менінгіту, кокцидіоїдозу, інвазивного кандидозу; кандидозу слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, кандидурію, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок; хронічного атрофічного кандидозу (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності гігієни ротової порожнини або місцевої терапії. Профілактика у дорослих рецидивів криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку, рецидивів кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку, профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію, або пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин). Дифлюкан® показаний дітям від народження для лікування кандидозів слизових оболонок (кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу), інвазивних кандидозів, криптококового менінгіту та для профілактики кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом. Препарат можна застосовувати як підтримувальну терапію для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку. Терапію препаратом Дифлюкан® можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень; після отримання результатів антибактеріальну терапію слід скоригувати відповідним чином. Спосіб застосування та дози. Доза флуконазолу залежить від виду і тяжкості грибкової інфекції. При необхідності багаторазового застосування препарату лікування інфекцій слід продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибкової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу. Немає необхідності у зміні добової дози препарату при зміні шляху його застосування з перорального на внутрішньовенний та навпаки. Розчин для інфузій слід вводити зі швидкістю, що не перевищує 10 мл/хв. Тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Детальніше – див. інст. для заст. Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг у дітей. Дифлюкан® застосовують 1 раз на добу. Протипоказання. Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище. Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину, аміодарону та еритроміцину). Побічні ефекти. Головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові, висипання. Особливості застосування. Пацієнтам із порушенням функцій нирок, печінки, пацієнтам із ризиком розвитку аритмій препарат слід застосовувати з обережністю. Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосовування препарату Дифлюкан®. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Не слід застосовувати звичайні дози флуконазолу та короткотривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком крайньої необхідності. Не слід застосовувати високі дози флуконазолу та/або тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком лікування інфекцій, що можуть загрожувати життю. Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрації подібної до рівня у плазмі крові. Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 150 мг. Годувати груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Протипоказано сумісне застосування флуконазолу та цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину, еритроміцину. Сумісне застосування флуконазолу у дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане. При застосуванні флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу одночасно з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта. Не рекомендується одночасне застосування з галофантрином. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалося двократне підвищення протромбінового часу. Флуконазол є інгібітором ізоферменту 2C9 та 3A4 цитохрому P450 (CYP), CYP2C19. При одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів слід з обережністю; при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів.
Більш детально – див. інструкцію. Фармакологічні властивості. Флуконазол є протигрибковим засобом класу триазолів. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилювання, опосередкованого цитохромом P450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 14-альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибкової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. 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/5970/01/01 від 05.01.17 р., зі змінами від 28.05.2019 р.
За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Ві." в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Особливості ведення хворих із полірезистентними інфекціями в акушерській та загальній клінічній практиці

Продовження. Початок на стор. 24.

Прокальцитонін – це попередник кальцитоніну, що продукується у С-клітинах щитоподібної залози. Підвищення цього показника відбувається при невірусних інфекціях. При діагностичному рівні прокальцитоніну 1,1 нт/мл (cut-off) чутливість даного показника складає 97%, а специфічність – 78% (Harbarth S. et al., 2001).

Клінічна інтерпретація результатів рівня прокальцитоніну представлена у табл. 2.

Доповідач зауважив, що після проведення гемокультивування бувають випадки отримання негативних результатів посіву у пацієнтів із сепсисом. Причини цього можуть бути наступні:

- локальна інфекція (захисні сили організму утримують інфекцію в одному місці);
- неправильний час взяття матеріалу (значно посилює вірогідність пропустити інтермітуючу бактеріємію);
- значно малий об'єм отриманого матеріалу (часта помилка);
- взяття матеріалу на фоні самостійного прийому хворим антибіотиків (досить поширена причина).

Наступним етапом після отримання позитивної гемокультури є визначення мікробіологічної чутливості до антибіотиків. Зробити це можна декількома методами – антибіотикограма за «методом дисків», Etest або за допомогою мікробіологічного автомату. Після отримання результатів антибіотикограми слід дотримуватися деескалаційного методу використання антибіотиків.

Стартова емпірична антибіотикотерапія сепсису має розпочинатись не пізніше першої години від моменту надходження пацієнта до стаціонару, і перевагу слід віддавати препаратам широкого спектра дії на всі ймовірні збудники інфекції. У всіх пацієнтів перша доза кожного антибіотика має відповідати повній терапевтичній дозі. Через 48-72 год проводиться коригування антибіотикотерапії з урахуванням результатів антибіотикограми.

Л.А.Харченко зауважив, що у світі зберігається глобальне зростання інфекцій, спричинених MRSA. Так, частота останніх у різних країнах складає (Diekema D.J. et al., 2001): Італія – 50%, Греція – 34%, Велика Британія – 27%, Франція – 21%, Іспанія – 19%, США – 34%

До антибіотиків, що застосовуються для лікування сепсису у відділенні інтенсивної терапії та діють на MRSA-збудники, відносяться: ванкоміцин, тейкопланін, лінезолід. Препарати, що діють на грампозитивну анаеробну інфекцію: лінезолід, дорипенем, кліндаміцин, орнідазол.

Препарат лінезолід (Зивокс) активний щодо MRSA-інфекції, грампозитивних аеробних та анаеробних мікроорганізмів, але при цьому він не чинить нефротоксичну дію, на відміну від ванкоміцину та тейкопланіну. Фармакокінетика лінезоліду не змінюється в пацієнтів із будь-яким ступенем ниркової недостатності й не потребує коригування дози, однак кожен окремий випадок слід оцінювати індивідуально.

Механізм дії Зивоксу відрізняється від такого антибіотиків інших класів. Дослідження клінічних штамів (метицилін-резистентних стафілококів, ванкоміцин-резистентних ентерококів, а також пеніцилін- і еритроміцин-резистентних стрептококів) *in vitro* показують, що лінезолід зазвичай активний відносно мікроорганізмів, стійких до одного або декількох інших класів антимікробних агентів. Стійкість до лінезоліду пов'язана з точковими мутаціями у 23S рРНК.

Застосовувати Зивокс слід у дорослих та дітей від 12 років по 600 мг 2 рази на добу (кожні 12 год) у вигляді таблеток або внутрішньовенних інфузій. При неускладнених інфекціях шкіри та її структур у дорослих Зивокс застосовується в дозі 400 мг кожні 12 год перорально. Тривалість лікування залежить від клінічного стану пацієнта, але не має перевищувати 28 діб.

У випадках анаеробних інфекцій препаратом першого вибору вважається кліндаміцин (Далацин Ц). При аеробних інфекціях за наявності чутливості кліндаміцин є альтернативою, якщо інші антимікробні препарати не діють або протипоказані. Далацин Ц у вигляді інфузій слід використовувати для лікування тяжких бактеріальних інфекцій, у тому числі септичних станів, спричинених чутливими до кліндаміцину збудниками.

Добова доза Далацину Ц при пероральному застосуванні в дорослих та дітей від 14 років становить 600-1800 мг кліндаміцину, розподілених на 3-4 прийоми. Капсули запивають достатньою кількістю води.

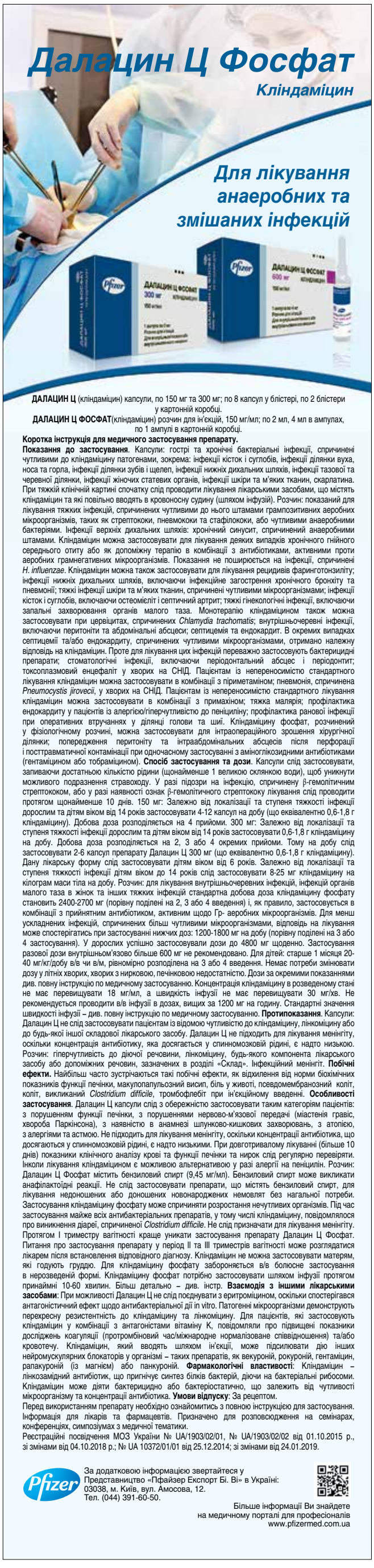
Пацієнти з порушеннями функції нирок та печінки не потребують коригування дози, оскільки виведення кліндаміцину становить близько 2/3 із фекаліями та 1/3 із сечею. Решта виводиться у вигляді біологічно неактивних метаболітів, що не впливають на функціональний стан організму.

Таблиця 2. **Інтерпретація рівня прокальцитоніну у клінічній практиці (власний досвід)**

Концентрація прокальцитоніну (пкт), мг/мл	Інтерпретація	Тактика
<0,5	Сепсис, тяжкий сепсис і септичний шок виключаються. Однак необхідно виключити наявність вогнища локалізованої інфекції	Спостереження. Призначення додаткових лабораторних та інструментальних досліджень
0,5-2	Інфекція та сепсис можливі. Тяжкий сепсис та септичний шок малоймовірні. Необхідне дослідження в динаміці	Пошук вогнища інфекції. Встановити причину збільшення рівня прокальцитоніну. Розглянути необхідність антибактеріальної терапії
2-10	Висока вірогідність синдрому системної запальної відповіді, пов'язаного з бактеріальним інфекційним ускладненням	Інтенсивний пошук вогнища інфекції. Встановити причину збільшення концентрації прокальцитоніну. Розпочати специфічну та підтримуючу терапію. Застосувати антибіотикотерапію
>10	Висока вірогідність тяжкого сепсису, септичного шоку та розвитку поліорганної дисфункції	Пошук вогнища інфекції. Почати специфічну підтримуючу терапію. Гостра необхідність інтенсивного лікування

Висновки

- У першу годину після надходження пацієнта із сепсисом до стаціонару необхідно виконати забір крові для посіву й розпочати інфузійну та емпіричну антибіотикотерапію.
- Після отримання гемокультури слід перейти до наступного етапу деескалаційної терапії – призначення антибіотика згідно з отриманою антибіотикограмою.
- Зивокс активний щодо MRSA-інфекції, грампозитивних аеробних та анаеробних мікроорганізмів за наявних даних чутливості, але при цьому він не чинить нефротоксичної дії.
- У випадку анаеробних інфекцій за наявної чутливості препаратом першого вибору вважається Далацин Ц.

Підготувала ***Іванна Садівська***

Публікується за підтримки представництва «Пфайзер Експорт Бі Ві».