

A.C. Gales, L.F.A. Carmargo, G.T. Cuba et al., відділення інфекційних хвороб Федерального університету Сан-Паулу, м. Сан-Паулу, Бразилія

Цефтазидим/авібактам при мультирезистентних грамнегативних бактеріальних інфекціях

Частота інфекцій, викликаних мультирезистентною флорою, невпинно зростає, а вибір антибактеріальних препаратів для їх ефективного лікування стає дедалі складнішим. У багатьох сучасних настановах рекомендовано використання цефтазидиму/авібактаму як одного з дієвих засобів для терапії інфекцій, спричинених резистентними до карбапенемів ентеробактеріями та *Pseudomonas aeruginosa*, що важко піддаються лікуванню. У цьому огляді представлено дані останніх досліджень щодо ефективності та безпеки застосування цефтазидиму/авібактаму при лікуванні мультирезистентних грамнегативних бактеріальних інфекцій.
Ключові слова: цефтазидим/авібактам, мультирезистентні грамнегативні інфекції, карбапенем-резистентні ентеробактерії, *Pseudomonas aeruginosa*.

Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC, 2019) визначили три групи мультирезистентних грамнегативних патогенів (MDR-GNB), які являють собою серйозну загрозу для людства: карбапенем-резистентні ентеробактерії (CRE), ентеробактерії, що продукують β-лактамази розширеного спектра (БЛРС) та мультирезистентна *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-PA; визначена Товариством інфекційних захворювань Америки [IDSA] як «*P. aeruginosa*, не чутлива до піперациліну/тазобактаму, цефтазидиму, цефепіму, азтреонаму, меропенему, іміпенему/циластатину, ципрофлоксацину й левофлоксацину») (Tamma P.D., 2020). Ці збудники є причиною широкого спектра інфекцій, пов'язаних зі значною захворюваністю та смертністю.

Для лікування інфекцій, викликаних MDR-GNB, широко використовуються колістин (поліміксин), аміноглікозиди, тайгециклін та карбапенемі (Bassetti M., 2019). Однак застосування цих засобів має суттєві недоліки. Лікування багатьма з них утруднене через їхню неоптимальну фармакокінетику/фармакодинаміку, що призводить до неадекватної концентрації препарату у тканинах або крові (Satlin M.J., 2020). Лікування колістином або аміноглікозидами пов'язане із проблемами токсичності, зокрема нефротоксичністю (Karaïskos I., 2019). Крім того, дослідження демонструють підвищену смертність від поліміксину порівняно з іншими препаратами (Motsch J., 2020). Окрім цих проблем, тенденція до зростання кількості MDR-GNB, зокрема патогенів, резистентних до карбапенемів, ще більше ускладнює лікування даних інфекцій і зумовлює потребу в нових антимікробних препаратах (Kadri S.S., 2018).

Нещодавно опубліковані рекомендації IDSA щодо лікування MDR-GNB включають цефтазидим/авібактам як один із бажаних засобів для лікування інфекцій, спричинених CRE або DTR-PA (Tamma P.D., 2020).

Цефтазидим/авібактам являє собою комбінацію β-лактамного антибіотика цефтазидиму та інгібітора β-лактамази – авібактаму (Pogue J.M., 2018).

Цефтазидим/авібактам є ефективним варіантом лікування інфекцій, спричинених деякими з найбільш загрозливих патогенів – MDR-GNB (Lob S., 2019). Цей антибактеріальний препарат проявляє *in vitro* активність проти ізолятів *Enterobacteriales* та *P. aeruginosa*, що синтезують β-лактамази класів А та С, БЛРС, ампіцилін С (AmrC) β-лактамази, карбапенемази *Klebsiella pneumoniae* (KPC) та оксацилінази (OXA-48) (Rossi F., 2017).

Огляд останніх досліджень застосування цефтазидиму/авібактаму

До огляду було включено 28 досліджень, які описували клінічний досвід застосування цефтазидиму/авібактаму у дорослих пацієнтів для лікування інфекцій, спричинених резистентними аеробними грамнегативними паличками, включаючи CRE та мультирезистентну *Pseudomonas spp.*

КРС-продукуючі ентеробактерії

Дослідження ефективності цефтазидиму/авібактаму та стандартних антибіотиків при лікуванні ряду інфекцій, спричинених продуцентами КРС (Tumbarello M., 2019; Tzolaki V., 2020), показали, що терапія цефтазидимом/авібактамом асоціювалася з більш високими показниками мікробіологічного одужання (94-100%), деколонізації (92%) і клінічного успіху (81-82%), ніж іншими засобами (68-74%, 0% і 53-54% відповідно). Вищі показники виживаності (63-85%) і нижчі показники рецидиву інфекції (0-10%) також фіксувалися у групі цефтазидиму/авібактаму порівняно із групою, у якій застосовувалися інші агенти (44-61% і 9-33% відповідно). Кращі результати при лікуванні цефтазидимом/авібактамом були відзначені навіть у тяжкохворих пацієнтів, які потребували штучної вентиляції легень, у тому числі у пацієнтів із бактеріємією (Tzolaki V., 2020).

Було встановлено, що лікування цефтазидимом/авібактамом асоціюється з більш високими показниками клінічного успіху (85%), 30-денної (77-91%) і 90-денної (92%) виживаності, ніж схеми, що містили колістин або аміноглікозиди (40-48%, 56-68% і 56-63% відповідно) в інфікованих КРС-продукуючими бактеріями, у тому числі у пацієнтів із бактеріємією, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії (46% яких мали бактеріємію) (Falcone M., 2020).

В іншому дослідженні, у якому порівнювали цефтазидим/авібактам з меропенемом/ваборбактамом у пацієнтів з інфекціями, викликаними КРС-продукуючими *Enterobacteriales* (71% яких мали бактеріємію або пневмонію), показники клінічного успіху (62% проти 69%), 90-денної виживаності (71% проти 73%) та 90-денного рецидиву інфекції (14% проти 12%) були зрівняними в обох групах лікування (Ackley R., 2020).

Інші дослідження, що описували клінічний досвід застосування цефтазидиму/авібактаму при різноманітних інфекціях (переважно бактеріємії та/або пневмонії), також продемонстрували мікробіологічне одужання у 68-90% пацієнтів, клінічний успіх – у 55-83%, 30-денну виживаність – у 66-100% та виживаність у стаціонарі – у 74% хворих, інфікованих продуцентами КРС (Shields R.K., 2018; Tumbarello M., 2019; Chen W., 2020; Iannaccone M., 2020).

Дослідження, що вивчали вплив лікування цефтазидимом/авібактамом відповідно до типів інфекції, показали найвищі показники клінічного успіху при бактеріємії (70-75%) та ІСШ (88%), а найнижчі – при пневмонії (36-50%) (Shields R.K., 2018; Guimaraes T., 2019). Показник 30-денної виживаності був найвищим при ІСШ (83%) і найнижчим при бактеріємії (63%) та респіраторних інфекціях (70%) (Tumbarello M., 2019).

ОXA-48-продукуючі ентеробактерії

Alraddadi et al. (2019) порівнювали ефективність цефтазидиму/авібактаму проти стандартних антибіотиків (в основному колістину та/або карбапенемів) у пацієнтів з інфекціями, спричиненими продуцентами ОXA-48. У групі цефтазидиму/авібактаму відзначався більш високий рівень клінічної ремісії та зрівняна 30-денна смертність від усіх причин порівняно із групою, що отримувала інші препарати (80% проти 54% і 50% проти 57% відповідно).

У дослідженнях, що вивчали вплив лікування цефтазидимом/авібактамом на низку інфекцій (включаючи бактеріємію, інфекції центральної нервової системи, ІСШ, пневмонію, інфекції кісток та суглобів тощо), повідомлялося про мікробіологічне одужання у 65-100% пацієнтів, клінічний успіх – у 63-100% пацієнтів і 30-денну виживаність – у 78-92% хворих, інфікованих ОXA-48-продукуючими ентеробактеріями (Sousa A., 2018; Alwizani A., 2018; De la Calle C., 2019).

У дослідженні, що включало велику частку пацієнтів із загрозливими для життя інфекціями (переважно з бактеріємією), які отримували цефтазидим/авібактам, 47% осіб, інфікованих ОXA-48-продуцентами, досягли мікробіологічного одужання, 62% – мали клінічний успіх і 38% – були виписані зі стаціонару (Temkin E., 2017). Хоча ОXA-48 не гідролізує цефтазидим, більшість ізолятів, що його продукують, стійкі до нього через вироблення БЛРС (Poirel L., 2012). Проте як ОXA-48, так і БЛРС інгібуються авібактамом (Lagacé-Wiens P., 2014).

Карбапенем-резистентні ентеробактерії

Caston et al. (2017) досліджували вплив цефтазидиму/авібактаму та стандартних антибіотиків у пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями, які мали бактеріємію, спричинену CRE (61% ОXA-48-продукуючих і 39% КРС-продукуючих). Лікування цефтазидимом/авібактамом було пов'язано з вищими показниками клінічного успіху (86%) і 30-денною виживаністю (75%) порівняно з іншими препаратами (86% проти 38% і 75% проти 48% відповідно). В інших дослідженнях, у яких описували ефективність цефтазидиму/авібактаму при лікуванні інфекцій, спричинених CRE (насамперед бактеріємії та/або інфекції дихальних шляхів), мікробіологічне одужання та клінічний успіх були досягнуті у 53-80% і 65-71% пацієнтів відповідно, а 30-денна виживаність коливалася в межах 83-84% (Aitken S.L., 2016; King M., 2017; Jorgensen S.C.J., 2020).

Два дослідження вивчали ефективність цефтазидиму/авібактаму відповідно до типів інфекції. M. King et al. (2017) виявили, що показники клінічного успіху були найнижчими при лікуванні пневмонії (56%) і найвищими під час терапії бактеріємії, ранових інфекцій та ІСШ (61%, 63% і 88% відповідно). Виживаність у стаціонарі була найнижчою при лікуванні пневмонії (44%) і найвищою – при бактеріємії, ранових інфекціях та ІСШ (61%, 75% і 88% відповідно). Аналогічно, Jorgensen et al. (2020) повідомили про найнижчу 30-денну виживаність у пацієнтів із пневмонією (76%) і найвищу виживаність у пацієнтів із ВЧІ та ІСШ (91% та 95% відповідно).

Мультирезистентна *Pseudomonas spp.*

У шести дослідженнях (n=119) було описано клінічний досвід застосування цефтазидиму/авібактаму в лікуванні інфекцій, спричинених мультирезистентною *Pseudomonas spp.*, включаючи інфекції дихальних шляхів, ВАП, бактеріємію, ВЧІ, інфекції кісток, суглобів та ін.). Результати лікування цефтазидимом/авібактамом були сприятливими (Santeveschi B.A., 2018; Spoleitini G., 2019; Vena A., 2020), навіть у пацієнтів із муковісцидозом, які мали легеневі й/або системні інфекції та захворювання легень середнього чи тяжкого ступеня (Spoleitini G., 2019). Мікробіологічне одужання та клінічний успіх були досягнуті

у 100% та 83-100% пацієнтів відповідно, а 30-денна виживаність коливалася в межах 82-83% у всіх дослідженнях.

Безпека застосування цефтазидиму/авібактаму при MDR-GNB

П'ятнадцять досліджень (n=829) задокументували безпеку застосування схем на основі цефтазидиму/авібактаму для лікування різноманітних MDR-GNB. Загалом, частота побічних явищ була значною мірою порівняною у пацієнтів, які отримували цефтазидим/авібактам, і тих, хто отримував інші засоби. У дослідженні Shield et al. (2017), у якому порівнювалися цефтазидим/авібактам проти схем на основі колістину або аміноглікозидів, гостре ураження нирок (ГУН) було зареєстровано лише у двох із 11 (18%) пацієнтів у групі цефтазидиму/авібактаму наприкінці лікування, однак у більшій кількості пацієнтів, які отримували лікування на основі колістину або аміноглікозидів, розвивалося ГУН (13/23 [57%] та 8/18 [44%] відповідно). В іншому дослідженні, у якому порівнювали цефтазидим/авібактам та меропенем/ваборбактам, нефротоксичність було задокументовано у 29% (26/89) та 14% (3/21) пацієнтів відповідно (Ackley R., 2020). Більшість пацієнтів першої групи отримували супутні нефротоксичні засоби. Із 26 пацієнтів, які мали нефротоксичність у групі цефтазидиму/авібактаму, 62% отримували комбіновану терапію, у тому числі 23% – колістин, 15% – поліміксин В і 4% – аміноглікозиди.

Серед досліджень, які вивчали лише лікування за допомогою цефтазидиму/авібактаму, більшість зареєстрованих побічних явищ виникали менш ніж у 5% пацієнтів, а про ГУН повідомлялося у 4-11% хворих (Shields R.K., 2016; Jorgensen S.C.J., 2019), неврологічні симптоми були задокументовані у 9% пацієнтів (De la Calle C., 2019), діарея – у 2-7% (De la Calle C., 2019; Guimaraes T., 2019). Серед пацієнтів, які перенесли ГУН, частка осіб, які одночасно отримували нефротоксичні засоби (колістин або аміноглікозиди), коливалася від 33 до 90% (Sousa A., 2018; Shields R.K., 2018).

Ці дані показують, що цефтазидим/авібактам добре переноситься у реальних умовах дорослими пацієнтами з інфекціями, спричиненими MDR-GNB, включаючи CRE та мультирезистентну *Pseudomonas spp.* Також безпека цефтазидиму/авібактаму була підтверджена у педіатричних пацієнтів віком від 3 міс до 18 років (Bradley J.S., 2019).

Резистентність

Два дослідження вивчали розвиток резистентності у пацієнтів, які отримували лікування на основі цефтазидиму/авібактаму, порівняно з тими, хто отримував інші антимікробні препарати при інфекціях CRE, спричинених КРС-продукуючими ентеробактеріями. У дослідженні Tzolaki et al. (2020), що включало тяжкохворих пацієнтів на штучній вентиляції легень із загрозливими для життя інфекціями (65% із яких мали бактеріємію), появи резистентності до цефтазидиму/авібактаму не спостерігалося.

В інших дослідженнях, що вивчали розвиток резистентності до лікування цефтазидимом/авібактамом при інфекціях, спричинених КРС-продукуючими ентеробактеріями, резистентність до цефтазидиму/авібактаму виявлялася у 8-10% пацієнтів після 7-31 дня лікування (Shields R.K., 2018; Iannaccone M., 2020). Іше два дослідження, Sousa et al. (2018) та Jorgensen et al. (2019), вивчали розвиток резистентності до цефтазидиму/авібактаму при інфекціях, спричинених ОXA-48-продукуючими *Enterobacteriales* та CRE відповідно, і не виявили жодних стійких до цефтазидиму/авібактаму штамів протягом періоду дослідження.

Також у дослідженнях оцінювали появу резистентності при лікуванні цефтазидимом/авібактамом інфекцій, спричинених мультирезистентною *Pseudomonas spp.* У дослідженні Santeveschi et al. (2018) в одного із шести пацієнтів виникла резистентність до цефтазидиму/авібактаму протягом 50 днів лікування, однак цей хворий отримував препарат у комбінації з іншими антимікробними засобами, мав ВАП, а також через коливання функції нирок потребував багаторазового коригування дози протягом курсу лікування. У дослідженнях Jorgensen (2019) та A. Vena (2020) за участю пацієнтів з інфекціями, спричиненими MDR-PA, не було виявлено жодних штамів, стійких до цефтазидиму/авібактаму.

Таким чином, дані досліджень підтверджують ефективність використання цефтазидиму/авібактаму у дорослих пацієнтів із інфекціями, спричиненими MDR-GNB, включаючи CRE та мультирезистентну *Pseudomonas spp.* Цефтазидим/авібактам є ефективною й добре переносимою альтернативою стандартним антибіотикам для лікування різних типів інфекцій, спричинених MDR-GNB. Цефтазидим/авібактам добре переноситься навіть тяжкохворими пацієнтами, пацієнтами із численними супутніми захворюваннями та бактеріємією.

Реферативний огляд за матеріалами: Gales et al.
 A Review of Real-World Use of Ceftazidime-avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. J Infect Dis Ther 2022, 10:1.

Підготувала Анастасія Романова

Надруковано за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.»

PP-ZVA-UKR-0056

Продовження на стор. 4.

Продовження. Початок на стор. 3.

МЕРОНЕМ (меропенем) порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій; 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 пневмонія; 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 менингіт. Меронем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і ліхоманкою 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 врахувати 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 цефалоспоринов). **Побічні реакції.** Тромбоцитемія, головний біль, діарея, блювання, нудота, біль у животі, підвищення рівнів трансаминаз, 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 захворюваннями печінки слід ретельно контролювати печінкові функції, при цьому корекція дози не потрібна. Для пацієнтів з порушеннями функції нирок коригування дози препарату потрібно, 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 врахувати 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 каналічного 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 незабаром після одночасного застосування антибіотиків з пероральним антикоагулянтом. **Фармакологічні властивості.** Меронем чинить бактерицидну дію шляхом інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамотришечних бактерій шляхом зв'язування з білками, що зв'язують пеніцилін (РВР). **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, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/0186/01/01; № UA/0186/01/02, затверджено Наказом МОЗ України № 1979 від 31.10.2018 р.; зміни внесено Наказом МОЗ України № 2669 від 18.11.2020. За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі." в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

ТИГАЦИЛ (тайгециклін). Порошок для розчину для інфузій; по 50 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів в картонній коробці. **Показання.** Тигацил призначають дорослим та дітям віком від 8 років для лікування ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин, за винятком інфікованої діабетичної стопи; ускладнених інтраабдомінальних інфекцій. Тигацил слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики не прийнятні до застосування. Слід звернути увагу на офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних засобів. **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 вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно (більш детально див. Інструкцію). **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 тромболітичного часу, подовження протромбінового часу, гіпоглікемія, гіпопротеїнемія, запаморочення, флебіт, діарея, біль у черевній порожнині, диспепсія, анорексія, підвищення рівня аспаратамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові, підвищення рівня аланінаміно-трансферази (АлАТ) в сироватці крові, гіпербілірубінемія, свербіж, висипання, погіршення загального стану, реакції у місці ін'єкції, головний біль, підвищення рівня амілази в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові. (більш детально див. Інструкцію). **Особливості застосування.** У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин, ускладненими інтраабдомінальними інфекціями, інфікованою діабетичною стопою, госпітальною пневмонією та у ході досліджень за участю пацієнтів зі стійкими патогенами. вищий процент летальності спостерігався серед пацієнтів, які застосовували тайгециклін, порівняно з пацієнтами, які застосовували препарат порівняння. Причини цього залишаються невідомими, але не можна виключити нижчу ефективність і безпеку порівняно з препаратами порівняння, що застосовувались у дослідженнях. Безпеку та ефективність застосування препарату Тигацил дітям віком до 8 років не було встановлено. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну. Необхідно прийняти рішення припинити годування груддю або припинити 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 здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами (більш детально див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При одночасному застосуванні тайгецикліну 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 CYP450. При одночасному застосуванні тайгецикліну з дигоксином потреби в коригуванні дози немає. При дослідженнях *in vitro* між тайгецикліном та антибіотиками інших класів, які часто застосовують у терапії антагонізму виявлено не було. Супутнє застосування антибіотиків з пероральними протизапальними засобами може знизити ефективність тайгецикліном (більш детально див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості.** Тайгециклін – антибіотик гліцилциклінового ряду, інгібує трансляцію білка у бактеріях шляхом приєднання до рибосомної субодиниці 30S та шляхом блокування входу молекул аміно-ацил-tРНК 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, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/12347/01/01 від 04.07.2017 р., Наказ МОЗ України № 760 від 04.07.2017 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України № 510 від 22.03.2022 р. За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі." в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2022 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Оформити передплату на наш видання Ви можете:

- ✓ через редакцію, написавши листа на адресу: podpiska@health-ua.com або за телефоном: (044) 364-40-28;
- ✓ через онлайн-сервіс передплати на сайті Укрпошти <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- ✓ в будь-якому поштово відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина».
- ✓ через регіональні передплатні агентства.

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія.
Травматологія. Інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на 1 місяць – 128,65 грн.

Вартість передплати на півріччя – 250,44 грн.

Вартість передплати на рік – 497,60 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
р/р UA 413510050000026006636475400 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38391849
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати +380(44) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com



ПОВІДОМЛЕННЯ

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ»

Код ЄДРПОУ 38391849 П/р UA 413510050000026006636475400

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія» (передплатний індекс – 49561)	місяців (2022 р.)	

Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.

Касир

КВИТАНЦІЯ

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ»

Код ЄДРПОУ 38391849 П/р UA 413510050000026006636475400

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія» (передплатний індекс – 49561)	місяців (2022 р.)	

Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.

Касир

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

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

ЗАВІЦЕФТА

цефтазидим / авібактам

ПЕДІАТРИЧНЕ
НОВЕ 3+
ПОКАЗАННЯ

ПОКАЗАННЯ
НОВЕ 18+
БАКТЕРІЄМІЯ



Ентеробактерії,
резистентні
до карбапенему
KPC and OXA-48

Ентеробактерії,
що продукують ESBL

β-лактамази
розширеного
спектра і AmpC-
продукуючі штами

P. aeruginosa

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

ЗАВІЦЕФТА - РІШУЧИЙ УДАР ПО СКЛАДНИМ ЦІЛЯМ

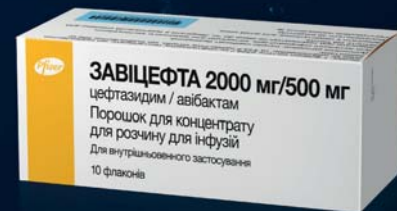
Цільова ефективність проти широкого діапазону
грамнегативних збудників з МЛР⁵

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

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

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

МЛР - множинна лікарська резистентність.



Література: 1. Інструкція з медичного застосування препарату Завіцефта; 2. J. L. Liscio, M. V. Mahoney, E. B. Hirsch. Cefprozil/avibactam 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 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 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. **Спосіб застосування та дози.** Доза для дорослих пацієнтів із кліренсом креатиніну (CrCl) > 50 мл/хв: Ускладнена внутрішньочеревна інфекція 2 г/0,5 г — 5-14 днів; Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит 2 г/0,5 г — 5-10 днів; Госпітальна пневмонія, в тому числі пневмонія, асоційована з ШВЛ 2 г/0,5 г — 7-14 днів; Бактеріємія, яка виникла внаслідок будь-якої з перерахованих вище інфекцій, або є підозри, що вона пов'язана з такою інфекцією 2 г/0,5 г — Триплета лікування залежить від місця виникнення інфекції: інфекції, викликані грамнегативними аеробними мікроорганізмами, у пацієнтів з обмеженим вибором антибактеріальної терапії 2 г/0,5 г — Залежно від тяжкості інфекції, патогену(-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання. **Рекомендований режим дозування препарату для дітей із розрахованим 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 обмеженнями щодо варіантів лікування від 6 місяців до < 18 років — 50 мг/кг/12,5 мг/кг максимально до 2 г/0,5 г — Ускладнені внутрішньо-черевні інфекції: 5-14 днів; Від 3 до < 6 місяців — 40 мг/кг/10 мг/кг — 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 дет. — див. повну інстр. **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 боку шкіри) до будь-якого іншого типу β-лактамічного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів, монобактамів або карбапенемів). **Побічні ефекти.** Кандидоз, позитивний

результат прямого тесту Кумбса, еозиніфілія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, головний біль, апаморочення, діарея, нудота, блювання, макулопупульозні висипання, кропив'янка, свербіж, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові, підвищений рівень гамма-глутамілтрансферази, підвищені рівні лактатдегідрогенази в крові, макулопупульозні висипання, кропив'янка, свербіж, тромбоз у місці введення, фібрит у місці введення, гарячка. Більш дет. — див. повну інстр. **Особливості застосування.** Реакції гіперчутливості. Можливий розвиток тяжких, ноді 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 β-лактамічних антибіотиків. *Clostridioides difficile*-асоційована діарея При застосуванні цефтазидиму/авібактаму повідомлялося про розвиток діареї, асоційованої з *Clostridioides difficile*, тяжкість якої може варіювати від легких до загрозливих життю форм. Тому важливо взяти до уваги можливість такого діагнозу у пацієнта, у яких під час або після застосування препарату Завіцефта виникла діарея. Більш дет. — див. повну інстр. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** *In vitro* авібактам є субстратом транспортерів DAT1 та DAT3, які можуть сприяти активному його заволодінню з кровотоку, таким чином, його екскреції. Пробенцид (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 пробенциду не проводилися, тому не рекомендується застосовувати авібактам у комбінації з пробенцидом. Більш дет. — див. повну інстр. **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 β-лактамаз не β-лактамічної структури. Авібактам утворює ковалентний зв'язок з ферментом, який не піддається гідролізу. Він інгібує β-лактамази класів A і C та деякі β-лактамази класу D за класифікацією Ambler, в тому числі β-лактамази розширеного спектра (БЛРС), KPC та OXA-48 карбапенемази, а також ферменти AmpC. Авібактам не інгібує β-лактамази класу B (метало-β-лактамази) і не здатний інгібувати багато β-лактамаз класу D. **Умови відпуску:** за рецептом.
Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Ресстраційне посвідчення МОЗ України № UA/17440/01/01, затверджено Наказом МОЗ України № 1194 від 29.05.2019 р. Зміни внесені Наказом МОЗ України № 1389 від 08.07.2021 р.



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