



**ЗАВІЦЕФТА (ZAVICEFTA®):**  
нова комбінація цефтазидиму та авібактаму з широким спектром активності щодо резистентних грамнегативних патогенів

**ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:**

- Ускладнені внутрішньочеревні інфекції;
- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит;
- Госпітальна пневмонія, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію;
- Інфекції, викликані аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих пацієнтів, що мають певні обмеження щодо вибору лікування.

**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.** Лікування таких інфекцій у дорослих: ускладнені внутрішньочеревні інфекції; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит; госпітальна пневмонія, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію. Завіцефту також призначають для лікування інфекцій, викликаних аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих пацієнтів, що мають певні обмеження щодо вибору лікування. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Завіцефта вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії об'ємом 100 мл протягом 120 хвилин. Пацієнтам з розрахунковим кліренсом креатиніну  $\geq 51$  мл/хв вводять по 2000 мг цефтазидиму / 500 мг авібактаму кожні 8 годин. Тривалість лікування при ускладнених внутрішньочеревних інфекціях 5-14 днів, при ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів 5-10 днів, при Госпітальній пневмонії 7-14 днів, при інфекціях, з обмеженим вибором антибактеріальної терапії – залежно від тяжкості інфекції, патогену(-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання. Пацієнтів з розрахунковим кліренсом креатиніну  $\leq 50$  мл/хв потрібна корекція дози. 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 з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів, монобактамів або карбапенемів). Побічні ефекти. Кандидоз, позитивний результат прямого тесту Кумбса, еозиніфілія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, головний біль, апаморочення, діарея, нудота, блювання, макулопапульозні висипання, кропив'янка, свербіж, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові, підвищений рівень гамма-глутамілтрансферази, підвищені рівні лактатдегідрогенази в крові, тромбоз у місці введення, флегміт у місці введення, гарячка. **Особливості застосування.** При застосуванні цефтазидиму/авібактаму повідомлялося про розвиток діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, тяжкість якої може варіювати від легких до загрозливих життю форм. Можливий позитивний результат прямого антиглобулінового тесту (ПАТ або проба Кумбса). Застосування цефтазидиму/авібактаму під час вагітності можливе тільки за умови, що потенційна користь від застосування перевищує можливий ризик. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Не рекомендується застосовувати авібактам у комбінації з пробенецидом. Застосування цефалоспоринів у високих дозах у комбінації з нефротоксичними препаратами, такими як аміноглікозиди або потужні діуретики, може негативно вплинути на функцію нирок. Через можливість антагонізму *in vivo* слід уникати сумісного застосування хлорамфеніколу та цефтазидиму. **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. 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), КРС та ОХА-48 карбапенемази, а також ферменти АмрС. Авібактам не інгібує бета-лактамази класу V (метало-бета-лактамази) і не здатний інгібувати багато бета-лактамаз класу D. **Умови відпуску:** за рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/17440/01/01, затверджено Наказом МОЗ України № 1194 від 29.05.2019 р.





# Конгрес анестезіологів України: фокус на антибіотикорезистентність

25-26 вересня відбувся Конгрес анестезіологів України, в якому взяли участь близько ста найкращих спікерів з України, Великої Британії, Польщі, Ізраїлю, Німеччини, Франції, Італії, Російської Федерації, Білорусі та близько 3 тис. слухачів. У рамках заходу висвітлювалися теми, найбільш актуальні для практикуючих анестезіологів та лікарів суміжних спеціальностей. Утім з огляду на реалії сьогодення фокус обговорення було зосереджено на раціональній антибактеріальній терапії.



Тему «Сучасна концепція раціонального використання антимікробних препаратів у відділенні інтенсивної терапії» розкрив у своєму виступі завідувач відділення інфекційних хвороб Університетського госпіталю Св. Мартіна, професор з інфекційних хвороб в Університеті Генуї (Італія), доктор медичних наук Маттео Басетті.

Професор М. Басетті розпочав доповідь з описання клінічного випадку.

Пацієнт, 75 років, був госпіталізований у стаціонар з діагнозом: «Гострий живіт, зумовлений перфорacją порожнистого органа. Вторинний перитоніт». В анамнезі: цукровий діабет та нещодавнє загострення хронічного бронхіту з призначенням антибіотика із групи фторхінолонів. Пацієнт перебував у закладі довготривалого догляду за людьми похилого віку, і при обстеженні в нього була висіяна *Escherichia coli*, яка продукує β-лактамази розширеного спектра (БЛРС). Пацієнт зловживає алкоголем і є злісним курцем. Пацієнту було проведено лапаротомію, колектомію із приводу раку товстої кишки та встановлено зовнішній перитонеальний дренаж.

Перед початком емпіричної антибактеріальної терапії було взято культуру крові. Який же патоген було виявлено? Професор М. Басетті навів декілька можливих варіантів: *E. coli* та інші *Enterobacteriaceae*, чутливі до антибіотиків; *E. coli* та інші *Enterobacteriaceae*, що продукують БЛРС; *Pseudomonas aeruginosa*; полімікробна інфекція; *Enterococcus* або інші збудники. Він зазначив, що із запропонованих варіантів, на його думку, найбільш імовірним буде кишкова паличка, що продукує БЛРС, або полімікробна інфекція.

Наступне питання, яке поставив доповідач: «Які ж антибіотики обрати для емпіричного лікування?» Амоксицилін/клавуланову кислоту, піперацилін/тазобактам, меропенем, тайгециклін чи новий β-лактамний антибіотик у поєднанні з новим інгібітором β-лактамаз – цефтазидим/авібактам?

На думку М. Басетті, більшість лікарів у даній ситуації обирають антибіотики із групи карбапенемів, беручи до уваги ризик інфікування патогенами, що продукують БЛРС. Проте в даному клінічному випадку терапію почали з амоксициліну/клавуланової кислоти, однак позитивного ефекту від лікування не було, і на третій день пацієнту зрештою таки були призначені карбапенем. На четвертий день отримали результати дослідження гемокультури, де висіялась *E. coli*, що продукує БЛРС. На п'ятий день знову з'явився біль у животі, внаслідок чого була проведена релапаротомія, рана була залишена відкритою для можливості проведення постійного перитонеального лаважу. Тоді ж була повторно взята кров на гемокультуру. З кожним днем стан пацієнта невпинно погіршувався. При отриманні результатів гемокультури було повторно висіяно *E. coli*, що продукує БЛРС, а також *P. aeruginosa*, чутливі лише до колістину та цефтазидиму/авібактаму.

Отже, доповідач поставив наступне питання: «Базуючись на результатах мікробіологічного дослідження, яку б антибактеріальну терапію ви призначили: цефтазидим/авібактам; меропенем + колістин; колістин; цефтазидим/авібактам + колістин?»

Лікарі госпіталю прийняли рішення призначити цефтазидим/авібактам на дев'ятий день лікування. На 10-11-й день стан пацієнта покращився, а через 14 днів після початку лікування настало клінічне одужання.

Цим клінічним прикладом автор доповіді хотів наголосити і привернути увагу колег до проблеми антибіотикорезистентності, яка щорічно зростає у всьому світі. За результатами дослідження (O'Neill J., 2014) станом на 2050 рік від інфекцій, спричинених резистентними патогенами, у світі буде помирати 10 млн осіб на рік, що значно перевищуватиме смертність від будь-яких інших причин.

Зовсім нещодавно було виділено п'ять найбільш небезпечних бактерій з огляду на антибіотикорезистентність, з-поміж яких: *E. coli*, резистентна до 3-го покоління цефалоспоринів, *Klebsiella pneumoniae*, резистентна до 3-го покоління цефалоспоринів, *K. pneumoniae*, резистентна до карбапенемів, мультирезистентна *P. aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*, резистентна до карбапенемів (Timsit J.F. et al., ВООЗ, 2020). Ці бактерії поширені в усьому світі, проте у різному відсотковому співвідношенні, і щорічно спричиняють багато смертей.

На думку професора М. Басетті, така ситуація склалась у зв'язку з тим, що за останні 15 років усі країни збільшили використання антибіотиків. Найбільше зростає використання карбапенемів – як у країнах із високим доходом, так і в країнах із середнім та низьким доходом.

Чому ж виникла така тенденція? По-перше, через виробництво недорогих генериків і, таким чином, більшої доступності цієї групи препаратів. По-друге, через всесвітню пандемію інфекцій, спричинених патогенами, які продукують БЛРС, що спонукає лікарів починати емпіричну антибіотикотерапію саме з карбапенемів. Тому зараз так важливо піднімати питання антибіотикорезистентності. Адже коли від належного використання антибіотиків переходять до надмірного, збільшується вірогідність селекції резистентних штамів, наголосив доповідач.

Другу частину доповіді було присвячено використанню нових антибіотиків, таких як цефтазидим/авібактам.

Цефтазидим/авібактам – антибіотик, який є активним по відношенню до карбапенем-резистентних бактерій та продуцентів БЛРС. У Європі цей антибактеріальний препарат дозволений для лікування ускладнених внутрішньоабдомінальних інфекцій, ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, нозокоміальної та вентилятор-асоційованої пневмонії. Цефтазидим/авібактам має сприятливий профіль безпеки, високу й швидку проникність в усі органи та тканини. Призначення цього антибактеріального препарату відповідає принципам карбапенем-зберігаючого підходу у лікуванні, що є надзвичайно актуальним для сьогодення.

У дослідженні REPRISЕ порівняли ефективність використання цефтазидиму/авібактаму та інших доступних антибіотиків для лікування інфекцій, спричинених цефтазидим-резистентними грам-негативними штамми, переважно карбапенемів. Результати дослідження показали, що рівень мікробіологічної відповіді був вищим у випадку цефтазидиму/авібактаму, а клінічна відповідь була однаковою в обох групах терапії (Carmeli Y. et al., 2016).

Пізнніше Shields et al. (2017) опублікували дані дослідження, де оцінювали смертність від карбапенем-резистентних штамів *K. pneumoniae*. Цефтазидим/авібактам показав найкращі результати. Його застосування асоціювалось із найнижчим рівнем смертності та найкращими результатами лікування.

Підсумовуючи свою доповідь, професор М. Басетті порадив колегам переходити до нових варіантів лікування, які набагато краще переносяться пацієнтами й мають більшу клінічну ефективність.



Проблему антибіотикорезистентності та раціональної антибактеріальної терапії у своїй доповіді «Нозокоміальна інфекція у ВІТ. Чи можливо правильно та швидко обрати адекватну емпіричну антибактеріальну терапію?» висвітлював професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), президент Асоціації анестезіологів України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ зі спеціальності «Анестезіологія та інтенсивна терапія», доктор медичних наук Сергій Олександрович Дубров.

На початку доповіді професор С.О. Дубров зробив акцент на проблемі використання антибактеріальних препаратів в умовах пандемії COVID-19 на території України. На думку доповідача, у найближчий час після завершення пандемії слід очікувати різкого зростання рівня антибіотикорезистентності, адже в сьогоденних реаліях ми спостерігаємо ситуацію, за якої для лікування вірусної пневмонії призначається два-три антибактеріальні препарати, що є абсолютно необґрунтованим і невідповідним міжнародним та вітчизняним рекомендаціям. Подібна стратегія лікування лише збільшує фінансовий тягар на систему охорони здоров'я, а також сприяє зростанню рівня антибіотикорезистентності.

Повертаючись до теми доповіді, професор С.О. Дубров навів дані щодо основних збудників нозокоміальних інфекційних ускладнень у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, що на 62,2% представлені грам-негативними патогенами (Vincen J. et al., 2009), серед яких найчастіше відзначаються *P. aeruginosa* (19,2%), *E. coli* (17,8%) та *K. pneumoniae* (16,7%) (Sader H. et al., 2015).

З 2017 року Україна долучилася до всесвітнього моніторингу антибіотикорезистентності. За даними ВООЗ на 2017 рік, наша країна має одне з найвищих показань у Європі у плані поширеності метицилін-резистентного золотистого стафілокока, що складає не більше 1%. Якщо йдеться про антибіотикорезистентні штами *E. coli* та інших *Enterobacteriaceae*, то їх рівень істотно не відрізняється від сусідніх країн і становить 20-50%. Що ж стосується *K. pneumoniae* та *Acinetobacter baumannii*, то понад 50% цих збудників мають мультирезистентність.

При виявленні нозокоміальної інфекції у відділенні реанімації та інтенсивної терапії застосовують добре відомий

практикуючим лікарям алгоритм дій. По-перше, необхідно виділити патоген. По-друге – визначити його чутливість до антимікробних препаратів. По-третє – обрати найбільш прийнятний антимікробний препарат. І, по-четверте, – призначити відповідний антибіотик. На сьогоднішній день у більшості лікувальних закладів на цей алгоритм витрачається мінімум 5-7 днів.

У цьому плані цікавою науковою розробкою є швидкісні автоматичні мікробіологічні станції. Їх використання дозволяє точно й швидко (за 6-8 год) ідентифікувати збудника та визначити його чутливість до антибіотиків. Ці станції мають спеціальні панелі, які включають визначення чутливості до цефтазидиму/авібактаму та типуювання карбапенемаз за Амблером для грам-негативних бактерій, що дозволяє максимально правильно обрати лікарський засіб. Використання таких сучасних методів діагностики значно покращує якість та ефективність лікування пацієнтів.

Далі професор С.О. Дубров продемонстрував алгоритм раціонального призначення антибактеріальних препаратів на прикладі клінічного випадку.

Чоловік, 65 років, перебував у відділенні реанімації та інтенсивної терапії із приводу тяжкої поєданої травми. У нього розвинулася вентилятор-асоційована пневмонія. При посіві бронхоальвеолярного секрету було виявлено рід *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* та *A. baumannii*, тобто трьох найбільш небезпечних із точки зору антибіотикорезистентності збудників, а також *Corynebacterium striatum* у діагностично значущих титрах. Що ж робити у такій ситуації?

## Алгоритм прийняття рішень:

- З'ясуємо, що тяжкий стан пацієнта зумовлений інфекцією, яка викликана одним або кількома полірезистентними штамми (вентилятор-асоційована пневмонія, катетер-асоційована інфекція, сепсис і т.д.).
- Проводимо мікробіологічне дослідження відповідного біологічного матеріалу з визначенням антибіотикограми.
- Отримуємо результат: наявність збудників зі стійкістю до більшості антибіотиків, окрім одного-двох.
- Проводимо Synergy-тест, за результатами якого вибираємо комбінації антибіотиків з урахуванням клінічної картини, стану пацієнта, а також наукових публікацій та клінічного досвіду.
- Виконуємо контрольні посіви через 2-3 доби.

Повертаючись до клінічного випадку, доповідач зазначив, що лікарі отримали антибіотикограму, де у *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* та *A. baumannii* визначалася чутливість лише до колістину, а у *C. striatum* – до лінезоліду, рифампіцину та тетрацикліну й повна резистентність збудників до всіх інших антибактеріальних препаратів. За допомогою Synergy-тесту було виявлено синергидні ефекти наступних комбінацій: колістин + рифампіцин (парентеральна форма не зареєстрована в Україні) та азтреонам + цефтазидим/авібактам. Отже, адекватно проведена діагностика та призначення найбільш оптимальної комбінації, а саме азтреонам + цефтазидим/авібактам, дозволили врятувати життя пацієнта.

Як бачимо, навіть у такій, здавалось б, безнадійній ситуації збудники зберегли свою чутливість до препарату Завіцефта – інноваційного антибактеріального засобу, який є новою комбінацією цефтазидиму та авібактаму із широким спектром активності щодо грам-негативних патогенів, за винятком *A. baumannii*. Цей антибактеріальний препарат активний проти всіх класів β-лактамаз, крім класу V.

Цефтазидим/авібактам у глобальній програмі спостереження показав ефективність in vitro проти більш ніж 97% ізолятів грам-негативних мікроорганізмів. Було протестовано 36 380 ізолятів мультирезистентних *Enterobacteriaceae* та 7868 ізолятів *P. aeruginosa* у період між 2013 та 2016 рр. (Seder H.S. et al., 2017). А в дослідженні CRACKLE, проведеному у 18 лікарнях США, застосування цефтазидиму/авібактаму було пов'язане з поліпшенням клінічних результатів, з-поміж яких особливо помітним було зниження госпітальної смертності (van Duin D. et al., 2018).

Рекомендації NICE 2019 року включили цефтазидим/авібактам до протоколу лікування тяжкої нозокоміальної пневмонії у дорослих пацієнтів, а ВООЗ у квітні 2019 року – у 22-й перегляд життєво необхідних лікарських засобів.

Наостанок професор С.О. Дубров навів такі ключові факти: по-перше, від 30 до 50% всіх призначень антибіотиків можуть бути недоцільними або невірними (CDC, 2017), і, по-друге, скорочення використання антибіотиків резерву на 30% може знизити смертність від резистентних інфекцій до 26%.

Таким чином, тільки зважений, диференційований підхід у веденні пацієнтів, використання новітніх методів діагностики та нових антибактеріальних препаратів для терапії мультирезистентних інфекцій дозволяє покращити прогноз та знизити рівень смертності тяжко хворих, а також у перспективі й подолати антибіотикорезистентність.

Підготувала Марія Грицула

Стаття друкується за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні.