

Стратегія раціонального применения антибиотиков — главный метод борьбы с антибиотикорезистентностью

19-21 сентября в Киеве состоялся Конгресс анестезиологов Украины, в рамках которого проводились различные мастер-классы, касающиеся актуальных вопросов интенсивной терапии и анестезиологии. На одном из таких мастер-классов, посвященных проблеме антибиотикорезистентности и методам борьбы с ней, поделился своим опытом с коллегами заведующий отделением инфекционных болезней университетской клиники «Санта-Мария Мизерикордия» (г. Удине, Италия), профессор Маттео Бассетти.

В начале своего выступления профессор М. Бассетти отметил, что антибиотикорезистентность — это важная проблема в сфере здравоохранения во всем мире. Чрезмерное и неоправданное использование антибиотиков приводит к увеличению количества резистентных бактерий, при этом сформировавшаяся резистентность не всегда является обратимой.

Среди факторов, которые влияют на появление резистентных возбудителей, докладчик выделил следующие:

- антибиотикопрофилактика;
- возможность приобретения антибиотиков без рецепта;
- эмпирическая антибиотикотерапия;
- использование антибиотиков широкого спектра действия без показаний;
- длительное пребывание в медицинском учреждении до проведения оперативного вмешательства;
- заграницные поездки;
- неоправданно длительное применение антибиотиков;
- лечение полимикробной инфекции;
- чрезмерное использование антибиотиков в сельском хозяйстве.

Профессор М. Бассетти подчеркнул, что в большинстве стран мира программы борьбы с антибиотикорезистентностью внедрены на государственном, региональном и местном уровнях. Стратегия этих программ предусматривает комплекс мер, а именно:

- выбор правильного антибиотика;
- своевременное начало антибиотикотерапии;
- подбор минимально эффективной дозы с наименьшей токсичностью для пациента;
- оптимальная длительность лечения;
- обучение персонала.

При этом следует придерживаться принципа деэскалационной антибиотикотерапии. Этот подход включает в себя два этапа: 1) назначение антибиотиков широкого спектра действия; 2) переход на антибиотик узкого спектра после получения данных о выделенном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам. Кроме того, важен своевременный переход с комбинированной антибиотикотерапии на монотерапию.

Для успешной реализации стратегии рациональной антибиотикотерапии необходима слаженная работа мультидисциплинарной команды. В состав ее должны входить: инфекционист, хирург, реаниматолог/гематолог/терапевт, фармацевты, эпидемиологи, клинический микробиолог, а также администрация медицинского учреждения.

Говоря об основных возбудителях интраабдоминальной инфекции, докладчик выделил следующие виды микроорганизмов: *Enterobacteriaceae spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Каждый из них имеет свой вид резистентности, который возникает под влиянием ряда факторов. Так, например, *Enterobacteriaceae spp.* развили свойство вырабатывать β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), *S. aureus* способен становиться метициллин- и ванкомицин-резистентным, а *P. aeruginosa* — полирезистентным возбудителем.

Предикторами появления возбудителей, которые продуцируют БЛРС (*Escherichia coli* и представители *Klebsiella spp.*), у пациентов с внебольничными инфекциями являются:

- возраст >70 лет;
- мужской пол;
- сахарный диабет;
- применение глюкокортикоидов, иммуносупрессивной терапии;
- злокачественные образования;
- недавно перенесенное оперативное вмешательство или трансплантация органа;
- пребывание в медицинском учреждении длительного ухода;
- недавнее применение какого-либо антибиотика;
- длительное присутствие в теле таких медицинских устройств, как мочевого катетер, назогастральный зонд, центральный венозный катетер, трубка аппарата искусственной вентиляции легких, катетер для гемодиализа и пр.

Какому антибактериальному средству следует отдавать предпочтение при подозрении на инфицирование возбудителем, продуцирующим БЛРС?

В соответствии с европейскими рекомендациями (Rodriguez-Bano et al., 2012) применение в качестве эмпирической или этиотропной терапии β-лактамов/ингибиторов β-лактамаз является оправданным при подозрении на инфицирование возбудителем, продуцирующим БЛРС. При проведении ряда исследований было доказано, что их использование не приводит к увеличению смертности или длительности госпитализации. В то же время американские ученые не рекомендуют применять пиперацillin/тазобактам у таких пациентов, так как препарат демонстрирует более низкую эффективность в сравнении с карбапенемами в качестве эмпирического лечения инфекции, вызванной бактериями, которые продуцируют БЛРС (Tamma P.D. et al., 2015).

Было проведено проспективное исследование, в котором принимали участие пациенты с доказанной инфекцией, вызванной БЛРС-продуцирующими возбудителями (Harris P.N.A. et al., 2018). Согласно полученным результатам, применение пиперацillin/тазобактама значительно уступает меропенему по критерию смертности, в связи с чем исследование было приостановлено досрочно.

Учитывая вышеуказанные данные, можно сделать заключение о необходимости отказа от применения пиперацillin/тазобактама у тяжелобольных пациентов с инфекцией (или риском ее развития), обусловленной бактерией рода *Klebsiella*, которая продуцирует БЛРС. В случае инфицирования карбапенем-резистентными бактериями следует как можно скорее применить карбапенемы (меропенем) в высоких дозах или другую группу антибиотиков, основываясь на результатах антибиотикограммы. Если у тяжелобольных подозревается инфекция, вызванная карбапенем-резистентной *Klebsiella pneumoniae*, при выборе эмпирической антибиотикотерапии этот факт также следует учитывать (Bassetti M. et al., 2018).

У лиц с ослабленным иммунитетом или сепсисом необходимо избегать назначения пиперацillin/тазобактама, сфокусировав внимание на таких антибиотиках первой линии, как:

- карбапенемы (меропенем);
- цефтолозан/тазобактам;
- цефтазидим/авибактам
- эравациклин (применяется только при интраабдоминальной инфекции).

Профессор М. Бассетти представил данные в помощь практическому врачу для принятия правильного решения относительно назначения антибиотикотерапии больным с интраабдоминальной инфекцией, основываясь на вероятности развития резистентности того или иного микробного возбудителя.

Далее докладчик предложил рассмотреть клинический случай ведения больного хирургического профиля с описанием схемы терапии антибактериальными препаратами.

Пациент, 74 лет, в августе 2019 года госпитализирован в отделение неотложной помощи с болью в животе и рвотой. Из анамнеза известно, что он проживает в медицинском учреждении длительного ухода, ранее был инфицирован *E. coli*, продуцирующей БЛРС. Недавно принимал цефалоспорины третьего поколения в связи с обострением хронического бронхита. На протяжении многих лет страдает сахарным диабетом 2 типа. Объективно: живот болезненный во все отделах, напряженный. Артериальное давление — 85/60 мм рт. ст., тахикардия (пульс — 120 уд./мин), частота дыхания — 25/мин, температура тела — 39 °C. По данным лабораторного исследования, отмечается лейкоцитоз ($18 \times 10^9/\text{л}$, из них 84% составляют нейтрофилы), гемоглобин — 110 г/л. На обзорной рентгенограмме органов брюшнойной полости определяется воздух под диафрагмой.

Выставлен диагноз острого живота вследствие перфорации толстой кишки, в связи с чем проведена экстренная лапаротомия (колэктомия по поводу раковой опухоли), установлен внешний дренаж брюшной полости. Два образца крови и образец перитонеальной жидкости отправлены на бактериологический посев в микробиологическую лабораторию. До получения результатов лабораторных исследований эмпирически был назначен амоксициллин с клавулановой кислотой. На второй день после операции из дренажа получено гнойное содержимое, которое также было направлено в лабораторию для проведения бактериологического исследования.

На третьи сутки с момента поступления пациента в клинику гипертермия нарастала, увеличивалось также число лейкоцитов в крови. Было принято решение применить антибиотик группы карбапенемов, а именно — меропенем.

На четвертые сутки были предоставлены результаты бактериологического исследования, которые указывали на наличие *E. coli*, продуцирующей БЛРС, а также *P. aeruginosa*.

На пятый день у пациента рецидивировала абдоминальная боль, в связи с чем были проведены релапаротомия, открытие хирургической раны с постоянным промыванием брюшной полости. Выделения из раны и два



Маттео Бассетти

образца крови повторно были отправлены в бактериологическую лабораторию.

На протяжении трех последующих дней пребывания в клинике состояние больного заметно улучшилось. Учитывая чувствительность возбудителей к антибиотикам, было начато лечение новым β-лактамным антибиотиком с ингибитором β-лактамазы, а именно — цефтазидимом/авибактамом. В результате состояние пациента заметно улучшилось. На 14-й день лечения заболевания была достигнута полная эрадикация инфекции.

Выводы

- Чрезмерное и неоправданное использование антибиотиков приводит к увеличению количества резистентных бактерий, при этом сформировавшаяся резистентность не всегда является обратимой.
- Стратегия борьбы с антибиотикорезистентностью должна предусматривать рациональный выбор препаратов, оптимальную длительность их применения, соблюдение принципов деэскалации с учетом индивидуальных факторов риска появления возбудителей, которые могут продуцировать БЛРС, а также слаженную работу мультидисциплинарной команды медицинских работников.
- Основываясь на американских рекомендациях по применению антибиотиков в лечении интраабдоминальной инфекции, целесообразно начинать терапию с антибиотиков широкого спектра действия до получения результатов бактериологического посева (ступенчатая антибиотикотерапия). В данном случае препаратом выбора может служить меропенем.
- В случае наличия у пациента факторов риска, указывающих на возможное инфицирование возбудителями, продуцирующими БЛРС, следует начинать с β-лактамных антибиотиков и ингибиторов β-лактамаз, а именно — с цефтазидима/авибактама или эравациклина (применяется только при интраабдоминальной инфекции).
- Приведенный клинический случай ведения пациента с интраабдоминальной инфекцией наглядно демонстрирует наличие антибиотикорезистентности у лиц с факторами риска инфицирования возбудителями, которые продуцируют БЛРС, а также роль антибиотиков первой линии в лечении этой категории больных.

Подготовила **Иванна Садивская**

Публикуется при поддержке представительства «Пфайзер Экспорт Би Ви»



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

Показання до застосування. Дорослі та діти віком від 3 місяців: пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія; бронхогенні інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдоминальні інфекції; інфекції під час пологів і післяпологові інфекції; ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин; гострий бактеріальний менингіт. Меронем можна застосовувати для лікування пацієнтів із нейтропенією і лихоманкою при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією. Лікування пацієнтів із бактеріємією, яка пов'язана або може бути пов'язана з будь-якою із зазначених вище інфекцій. Слід враховувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів. **Спосіб застосування та дози.** Доза меропенему і тривалість лікування залежать від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта: для дорослих та дітей із масою тіла більше 50 кг доза становить від 500 мг до 2 г кожні 8 годин, для дітей віком від 3 місяців до 11 років із масою тіла до 50 кг — від 10 до 40 мг/кг кожні 8 годин. 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 рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові, висип, свербіж, запалення, біль у місці ін'єкції. Більш детально див. Інструкцію. **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 коригування дози не потрібне. Для пацієнтів із порушенням функції нирок коригування дози препарату потрібне, якщо кліренс креатиніну в пацієнтів становить менше 51 мл/хв.

Лікування меропенемом може спричинити розвиток позитивного прямого або непрямого тесту Кумбса. Одночасне застосування меропенему та вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію не рекомендовано. 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 канальцевого 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 варфаріном може збільшити його антикоагулянтний ефект. Рекомендують проводити частий контроль рівнів МНВ під час і незабаром після одночасного застосування антибіотиків із пероральним антикоагулянтом.

Фармакологічні властивості. Меропенем чинить бактерицидну дію шляхом інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамотригативних бактерій шляхом зв'язування з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP).

Категорія відпуску. За рецептом.

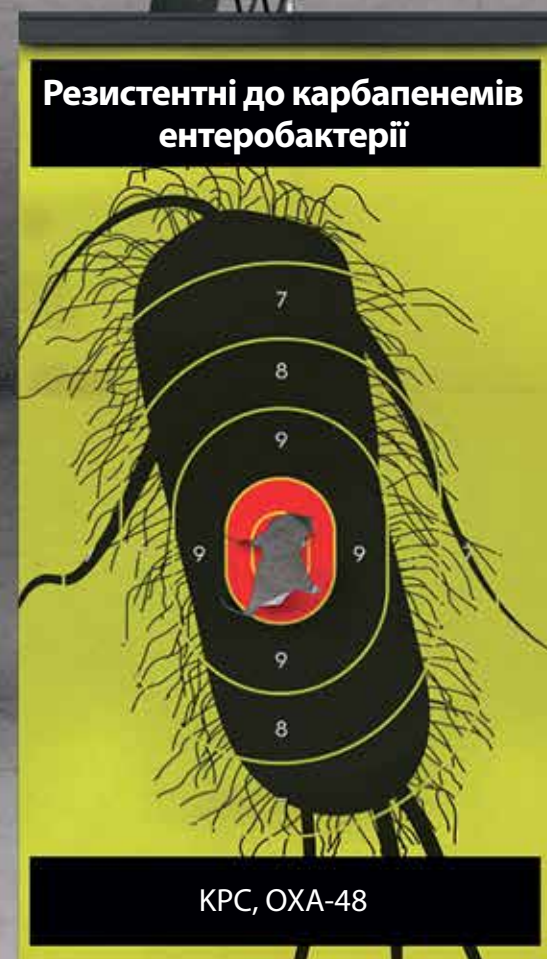
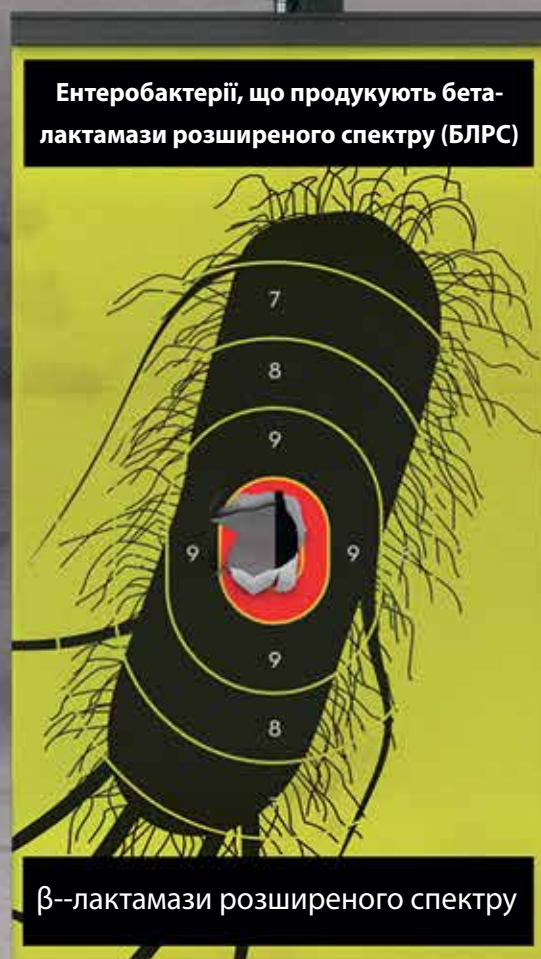
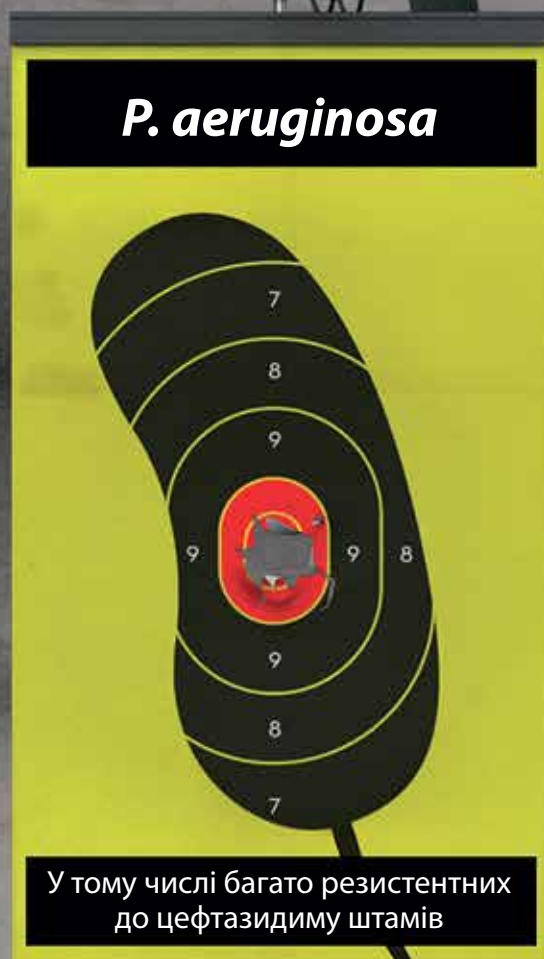
Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/0186/01/01; № UA/0186/01/02, затверджено наказом МОЗ України № 1979 від 31.10.2018 р.; зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України № 1212 від 30.05.2019 р.

За додатковою інформацією звертайтеся до: Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.





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. Завіцету також призначають для лікування інфекцій, викликаних аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих пацієнтів, що мають певні обмеження щодо вибору лікування. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Завіцету вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії об'ємом 100 мл протягом 120 хвилин. Пацієнтам з розрахунковим кліренсом креатиніну ≥ 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 ≤ 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 цефалоспоринов. Тяжкі прояви гіперчутливості (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамового антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів, монобактамів або карбапенемів). Побічні ефекти. Кандидоз, позитивний результат прямого тесту Кумбса, еозинофілія, 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, флегіти 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 цефалоспоринов 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 пеніцилінзв'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 AmpC. Авібактам не інгібує бета-лактамази класу B (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.

