

**ВИЦЕФ®**

# **ЦЕФТАЗИДИМ:**

**фармакологические свойства  
и опыт клинического применения**

**(по материалам зарубежных и российских исследований)**

**ООО «АБОЛмед»**

**2008**

## СОДЕРЖАНИЕ:

	Стр.
Введение .....	3
Спектр активности .....	4
Резистентность .....	8
Фармакокинетика .....	9
Клиническая эффективность .....	12
Прочие эффекты цефтазидима .....	22
Переносимость, токсичность, нежелательные лекарственные реакции (НЛР).....	23
Используемая литература .....	24

## ВВЕДЕНИЕ

Первые описания цефтазидима, 1-[[7-[[2-амино-4-тиазолил](1-карбокси-1-метилэтокси)имино]ацетил]амино]-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил] гидроксида в виде внутренней соли (пиридиния пентагидрат), относятся к 1978 году. Базисные исследования спектра активности и фармакокинетики цефтазидима проведены в начале 80-х годов. В 1983 году завершен цикл клинических исследований нового цефалоспорины и препарат был разрешен для дистрибуции и использования в качестве терапевтического средства. В настоящее время цефтазидим получают исключительно синтетическим путем.

Химическая формула цефтазидима представлена на рис.1.

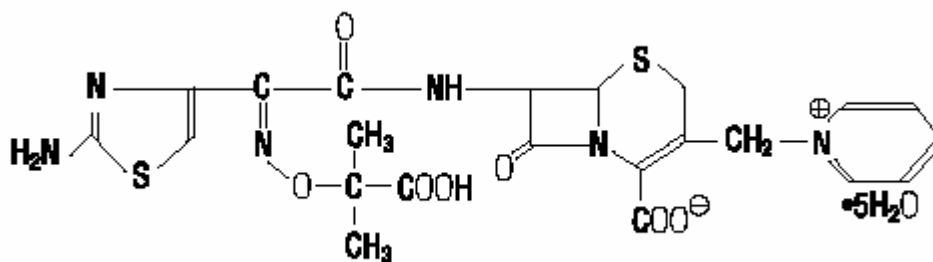


Рис. 1. Химическая структура цефтазидима.

Цефтазидим, парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения, широко применяется в клинической практике. Как и другие цефалоспорины III поколения, цефтазидим обладает широким спектром бактерицидной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов и некоторых анаэробов. Важнейшей составляющей спектра активности является исключительно высокий бактерицидный эффект в отношении большинства энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных аэробов, прежде всего, *Pseudomonas aeruginosa*. Цефтазидим стабилен к гидролизу большинством бета-лактамаз.

Как и большинство цефалоспоринов, цефтазидим, связываясь с транспептидазами и D-аланин карбоксипептидазами, ингибирует синтез пептидогликанов бактериальной клетки, в результате нарушается рост бактерий, происходит характерная филаментация и лизис бактериальной клетки. Аминотиазольная группа в составе боковой цепи определяет высокую аффинность к пенициллинсвязывающим белкам РВР 3 и 1а. Поликарбоксильная группа определяет стабильность к бета-лактамазам и высокую активность в отношении *P.aeruginosa*. За счет пиридиновой группы в позиции 3 цефтазидим быстро проникает в бактериальную клетку (21, 22).

## СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Спектр антимикробной активности цефтазидима довольно широк. К препарату чувствительны аэробные грамположительные кокки, некоторые аэробные грамположительные бактерии, большинство аэробных грамотрицательных кокков и бактерий. Принципиальным отличием цефтазидима от базовых цефалоспоринов III поколения – цефотаксима и цефтриаксона – является достоверно меньшая активность в отношении грамположительных кокков (1) и значительно превосходящая другие цефалоспорины III поколения активность в отношении грамотрицательных аэробов и, прежде всего, энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, прежде всего, *P.aeruginosa*, а также стабильность в присутствии бактериальных бета-лактамаз, разрушающих другие цефалоспорины. Это было доказано серией экспериментов *in-vitro* и *in-vivo* на доклиническом этапе исследований (2). Данные свойства цефтазидима, также, как отличная способность проникать через мембрану грамотрицательных бактерий и высокая аффинность к пенициллинсвязывающим белкам определяются структурой R1 (аминогиазолил-) и R2 боковых цепей молекулы. По данным ранних исследований *in-vitro*, МПК<sub>90</sub> цефтазидима в отношении индолположительных штаммов *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp. и *Serratia* spp. составляли от 0,06 до 0,13 мкг/мл, а МПК для *P.aeruginosa* - от 4 до 8 мкг/мл; было отмечено также, что биологические жидкости не оказывали действие на бактерицидную активность (1). В сравнительном аспекте, цефтазидим *in-vitro* превышал активность аминогликозидов, прежде всего, гентамицина, по действию на синегнойную палочку (3). По данным исследования Н. Seifert (4), МПК цефтазидима в отношении клинических штаммов *Acinetobacter* spp. (n = 26), *Escherichia coli* (n = 137), *Enterobacter* spp. (n = 27), *Klebsiella* spp. (n = 42), *Proteus* spp.(n = 16), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 28), *Serratia marcescens* (n = 13), *Stenotrophomonas maltophilia* (n = 7), коагулаза-негативных стафилококков (n = 38), *Staphylococcus aureus* (n = 137), *Streptococcus pneumoniae* (n = 27), бета-гемолитических стрептококков (n = 13) и зеленящих стрептококков (n = 48) находились в диапазоне от 2 мг/л до 64 мг/л.

Согласно М.Каус (5), цефтазидим проявлял активность, сравнимую с цефепимом, в отношении клинических изолятов *E. coli*, *P.aeruginosa*, *K. pneumoniae* и некоторых штаммов *S. marcescens*. При тестировании *C. freundii*, *E. aerogenes* и *E. cloacae* был выявлен высокий процент нечувствительных штаммов, что было вызвано экспрессией целого ряда факторов микробной устойчивости.

**Критерии определения антибактериальной активности *in-vitro* базируются на определенных значениях МПК<sub>90</sub>.** Для цефтазидима принята следующая трактовка значений МПК<sub>90</sub>, установленная NCCLS:  $\leq 8$  мг/л – чувствительные штаммы, от 8 мг/л до 32 мг/л – штаммы с промежуточной чувствительностью,  $> 32$  мг/л – резистентные (4) Для *Hemophilus* spp. и *Neisseria gonorrhoeae* диапазон МПК<sub>90</sub> для чувствительных штаммов -  $\leq 2$  мг/л и  $\leq 0,5$  мг/л, соответственно (23).

### **Грамотрицательные бактерии.**

#### **Энтеробактерии**

Данные *in-vitro* демонстрируют высокую активность цефтазидима против наиболее значимых грамотрицательных бактерий: *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P.vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. активность против *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. менее предсказуема. Так, по данным исследования, проведенного в 1993-94 гг., среди клинических изолятов *Citrobacter freundii* чувствительными были только 72% штаммов, среди *Enterobacter* spp. – 66%, среди *Serratia marcescens* – 96%, хотя МПК к последнему колебался от 0,06 мг/л до 100 мг/л. Таким образом, уже по состоянию устойчивости среди энтеробактерий 10-ти летней давности, *Enterobacter cloacae* следовало рассматривать как устойчивые к цефтазидиму, а *Citrobacter* spp. – как микроорганизмы с промежуточной чувствительностью (133).

#### **Неферментирующие грамотрицательные аэробы**

По данным одного из основополагающего исследования спектра активности цефтазидима, большинство штаммов *P.aeruginosa* имели высокий или промежуточный уровень чувствительности к антибиотику (МПК<sub>90</sub> $\leq 32$  мг/л). В дальнейшем это положение подтверждено

многочисленными исследованиями (МПК<sub>90</sub> варьировало от 0,5 мг/л до 28 мг/л, 85% штаммов синегнойной палочки были чувствительны к цефтазидиму) (6-9, 24-26). При сравнительном анализе, антисинегнойная активность цефтазидима превосходила цефоперазон, цефпиром, гентамицин, цефоперазон/сульбактам, в ряде случаев - цефепим и имипенем (24).

Аналогичные данные были получены и для *Burkholderia cepacia* (16, 23), МПК<sub>90</sub> для которой варьировали от 1,56 мг/л до 128 мг/л и выше (25, 27). По данным других работ, цефтазидим проявлял высокую активность в отношении других псевдомонад - *P.pituda*, *P.pickettii*, *P.fluorescens* и *P.pseudomallei*.

Инфекции, вызванные *Stenotrophomonas maltophilia* в настоящее время представляют серьезную проблему с позиции выбора антибиотика. Только 51% штаммов возбудителя чувствительны к цефтазидиму (для сравнения, 3% - к цефтриаксону) (133).

***Acinetobacter calcoaceticus*** - еще один важнейший представитель неферментирующих грамотрицательных бактерий, значение которого как возбудителя нозокомиальных инфекций возрастает с каждым годом. Показательна ранняя работа Е. Bergogne-Berezin с соавт. (10), доказывающая превосходство цефтазидима в активности против клинических изолятов *Acinetobacter calcoaceticus* по сравнению с другими антибиотиками, стабильными к действию бета-лактамаз. Сегодня цефтазидим рассматривается как альтернативный антибиотик в терапии инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp. (МПК в отношении данного патогена около 32 мг/л), поскольку с каждым годом увеличивается количество штаммов возбудителя, продуцирующих хромосомные бета-лактамазы класса С (*ampC*), инактивирующие большинство цефалоспоринов III поколения (11, 12). Преодолеть вероятную микробную резистентность, в том числе в отношении неферментирующих бактерий, возможно с использованием комбинаций антибиотиков; отмечен синергизм антимикробного действия цефпрофлоксацина и цефтазидима в отношении полирезистентных нозокомиальных штаммов *Acinetobacter calcoaceticus* (13).

Устойчивость к цефтазидиму среди *Alcaligenes xylosoxidans* встречается редко, причем в комбинации с аминогликозидами наблюдается выраженный синергизм действия (134).

#### **Другие грамотрицательные бактерии**

Цефтазидим высокоактивен против *H.influenzae* и *Moraxella catarrhalis* (МПК<sub>90</sub> ≤2 мг/л), в том числе штаммов, продуцирующих бета-лактамазы. В очень низких концентрациях цефтазидим действует бактерицидно против *Neisseria* spp. (МПК<sub>90</sub> <0,2 мг/л), включая продуцентов бета-лактамаз (30, 31).

#### **Грамположительные аэробы**

Метициллинчувствительные штаммы *Staphylococcus aureus*, в основном, умеренно чувствительны к цефтазидиму ( МПК<sub>90</sub> от 8 до 32 мг/л). 100% устойчивость к антибиотику наблюдается среди метициллинрезистентных *S.aureus* и *S.epidermidis* (20).

Большинство стрептококков, включая стрептококки групп А, В, С, *S.pyogenes*, *S.pneumoniae* и зеленящие стрептококки, чувствительны к цефтазидиму, однако в последнее время, ввиду повсеместного распространения пенициллинустойчивых пневмококков, растет число штаммов с промежуточной чувствительностью и устойчивых (до 50%) к цефтазидиму, поэтому данный антибиотик не рассматривается как препарат выбора в терапии пневмококковых инфекций (32, 33).

Как и другие цефалоспорины, цефтазидим не активен против энтерококков и листерий.

#### **Анаэробные бактерии**

Антианаэробная активность цефтазидима низка и клинически незначима.

Большинство *Bacteroides fragilis* устойчивы к цефтазидиму. Чувствительны или умеренно чувствительны *Peptostreptococcus* spp. и другие анаэробные кокки. Активность в отношении *Clostridium* spp. переменна; чувствительны большинство *C.perfringens* (МПК<sub>90</sub> = 7 мг/л). Умеренная активность отмечена в отношении *Fusobacterium* spp. (МПК<sub>90</sub> ≥ 32 мг/л).

Чрезвычайно интересны данные, полученные в ходе исследования MYSTIC: в целом, к цефтазидиму были чувствительны 86% всех выделенных бактериальных возбудителей тяжелых инфекций в стационарах (для сравнения, аналогичный показатель для ципрофлоксацина – 83%)

(14, 15). Цефтазидим по-прежнему является одним из наиболее активных бета-лактамов в отношении значимых энтеробактерий, прежде всего, кишечной палочки и *Klebsiella* spp.

### Постантибиотический эффект

В опытах in-vitro с культурами различных микроорганизмов было доказано, что постантибиотический эффект цефтазидима наблюдается в отношении *S.aureus* (0,7 часа) и *B.ceracia* (1,3 часа) (36) и отсутствовал или был незначим при тестировании с большинством энтеробактерий.

Таблица 1. Сравнительная активность цефтазидима и других антибиотиков (20-34, 133, 134).

	Цефтазидим	Цефепим	Цефотаксим	Имипенем	Ципрофлокс.
МПК (мг/л) S	≤8	≤8	≤8	≤4	≤1
R	>32	>32	>32	>16	>4
Грамотрицательные бактерии					
энтеробактерии					
<i>Eschericia coli</i>	S	S	S	S	S
<i>Klebsiella</i> spp.	S	S	S		
<i>K. pneumoniae</i>	S	S	S	S	S/M
<i>Enterobacter</i> spp.	S/R	S	M	S	S
<i>E. cloacae</i>	S/R	S/R	S/R	S	S
<i>Serratia marcescens</i>	S/R	S	M/R	S/M	S/M
<i>Citrobacter freundii</i>	M/R	S	M/R	S	S
<i>Proteus mirabilis</i>	S	S	S	S	S
<i>P. vulgaris</i>	S	S	S	S	S
<i>Morganella morganii</i>	S	S	S	S	S
<i>Providencia stuartii</i>	S	S	S		S/R
<i>Salmonella</i> spp.	S	S	S		S
<i>Shigella</i> spp.	S	S			S
Neisseriaceae					
<i>N. gonorrhoeae</i>	S		S		S
<i>N. gonorrhoeas.</i> продуценты бета-лактамаз	S		S		
<i>N. meningitidis</i>					S
<i>Acinetobacter</i> spp.	S/R	M/R	R	S	S/M
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>б</sup>	S	S	S	S	S
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S		S	S	S
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S/R	S/R	R	S/R	S/M
<i>Burkholderia cepacia</i>	S/R				
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R		R	M
Анаэробы					
<i>Bacteroides fragilis</i>	R	M/R	M/R	S	R
<i>Clostridium difficile</i>	R				
<i>C. perfringens</i>	S/M		S	S	
Грамположительные бактерии					
M-S <i>Staphylococcus aureus</i>	S/M	S	S	S	S/M
M-R <i>S. aureus</i>	R	R	R	M/R	
<i>S. epidermidis</i>	M			S	
<i>Enterococcus</i> spp.	R		R		M
<i>E. faecalis</i>	R	R	R	S	M
<i>Streptococcus agalactiae</i>	S	S			
<i>S. pneumoniae</i>	S/R	S	s	S	S/M
<i>S. pyogenes</i>	S	S	s	s	M
Зеленящие стрептококки	S/M	S	S/M	s	M/R

S – чувствительный, R – устойчивый, M – с промежуточной чувствительностью

Таблица 2. Взаимодействие цефтазида с антибиотиками других групп, in-vitro (34).

Бактерии (кол-во штаммов)	Цефтазидим +	Эффект взаимодействия ЦЕЗ + другой антибиотик (кол-во штаммов)	
		АДД	СИН
Bacteroides fragilis (25)	Метронидазол	23	2
Clostridium spp. (12)	Метронидазол	9	3
Staphylococcus aureus (15)	Флуклоксациллин	15	0
Staphylococcus aureus (15)	Эритромицин	15	0
Streptococcus faecalis (24)	Ампициллин	24	0
Streptococcus faecalis (24)	Пиперациллин	24	0
Streptococcus faecalis (24)	Мезлоциллин	24	0
Pseudomonas spp. (26)	Гентамицин	26	0
Pseudomonas spp. (26)	Тобрамицин	25	1
Pseudomonas spp. (26)	Амикацин	26	0
Pseudomonas spp. (26)	Сизомицин	13	13
Pseudomonas spp. (26)	Нетилмицин	22	4

АДД – аддитивный эффект, СИН - синергидный эффект

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Основную проблему представляют штаммы *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (EBSL). Ежегодно публикуются результаты целого ряда работ, описывающие механизмы устойчивости к цефтазидиму и новые мутации, ответственные за синтез бета-лактамаз расширенного спектра. Динамичная селекция устойчивости описана для *K.pneumoniae* и *E.coli* (16, 17), способных к синтезу бета-лактамаз с широкой субстратной специфичностью, классифицируемых как EBSL типа CTX, например, CTX-M-54 и TEM-125.

Большинство грамотрицательных бактерий – *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Providentia* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp. – вырабатывают (обычно, на низком уровне) цефалоспорины (бета-лактамазы I класса). Индукторами выработки цефалоспоринов указанными микроорганизмами являются цефалоспорины, в том числе цефтазидим. В результате спонтанных мутаций, способность к высокому уровню продукции ферментов, разрушающих цефалоспорины, может закрепляться, что, соответственно, заметно снижает чувствительность возбудителей к антибиотикам, в т.ч. к цефтазидиму (57). Данные особенности являются предпосылками к циклической смене антибиотиков, используемых в стационарах, особенно в тех отделениях, где лечатся больные с тяжелыми инфекциями и антибиотическая нагрузка на пациентов очень высокая.

Устойчивость среди *Enterobacter* spp. опосредована выработкой хромосомных бета-лактамаз *ampC*, которые на 90% гомологичны с EBSL, кодируемыми плазмидами (58).

Для преодоления устойчивости предлагались комбинации цефтазидима с клавулановой кислотой (18), эффективность которых подтверждена в исследованиях *in-vivo* и *in-vitro*. Тем не менее, данная комбинация не нашла широкого клинического применения и сегодня выпускается только производителями дженериков исключительно в странах Азии.

При исследовании нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* был описан другой механизм устойчивости, не связанный с гидролизом бета-лактамов – эффлюксный механизм вытеснения антибиотика из периплазматического пространства. Эффлюкс антибиотиков, причем не только бета-лактамов, определяет резистентность ко многим препаратам, в том числе к фторхинолонам (59).

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

Цефтазидим не абсорбируется при пероральном введении. Обычно, назначается внутримышечно или внутривенно в виде болюсной инъекции или медленной инфузии. При внутримышечном введении биодоступность составляет 100%. Цефтазидим выделяется в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и тубулярной секреции (60). У пациентов с нормальной функцией почек при многократном введении эффекта аккумуляции препарата не отмечено.

После внутримышечного или внутривенного введения цефтазидим быстро распространяется во многие органы и ткани. Максимальные тканевые концентрации в жидкостях и тканях организма наблюдаются через 3 часа после введения. У пожилых отмечается более медленное распределение антибиотика по сравнению с молодыми пациентами.

По данным G.R. Donowitz (19), цефтазидим проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер и создает в ЦСЖ концентрации, превышающие МПК для чувствительных грамотрицательных патогенов. Актуально, что концентрации антибиотика в цереброспинальной жидкости достоверно выше при воспалении мозговых оболочек (135). Согласно I. Lutsar с соавт. (136), период полувыведения цефтазидима из ликвора в 2-3 раза выше, чем из сыворотки; поэтому, при введении препарата в режиме 2 г каждые 6-8 часов у взрослых, или 50 мг/кг каждые 8 ч у детей достигаются оптимальные фармакокинетические предпосылки для эрадикации патогенов из спинномозговой жидкости. На основании клинико-экспериментальной работы было установлено, что при введении цефтазидима в дозах от 0,5г до 2 г в/в каждые 8 часов в содержимом интракраниальных абсцессов достигаются терапевтические концентрации антибиотика (66, 67).

Таблица 3. Общие сведения о фармакокинетице цефтазидима после в/в или в/м введений (20, 62, 135).

### **Абсорбция и биодоступность**

Полностью всасывается при в/м введении

Стах возрастает пропорционально дозе:

- Стах после в/в введения от 2 до 4 раз больше, чем при в/м введении в той же дозе
- Стах от 29 до 39 мг/л после в/м введения в дозе 1 г
- Стах от 59 до 83 мг/л после в/в инфузии в дозе 1 г
- Стах от 159 до 185 мг/л после в/в инфузии в дозе 2 г

Площадь под фармакокинетической кривой ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) после введения 1 г:

- 120-154 мг/л•ч – после в/м введения
- 133-175 мг/л•ч – после в/в введения

### **Распределение:**

- $T_{1/2\alpha}$  - 0,1-0,6 ч.
- Связь с белками плазмы крови – 10-17%
- $V_{ss}$  (объем распределения) – 0,2-0,3 л/кг

### **Метаболизм и выведение:**

- Не описано промежуточных метаболитов
- 95% и более от введенной дозы выводится почками
- Механизм выведения – преимущественно, гломерулярная фильтрация
- Общий клиренс – 98-122 мл/мин
- $T_{1/2\beta}$  - 2 ч.
- Эффект кумуляции - отсутствует

Терапевтические концентрации отмечаются во многих органах и тканях (табл. 3).

Цефтазидим хорошо проникает также в пораженные покровные ткани у обожженных (содержание в жидкости ожоговых пузырей – от 9 до 13 мг/л, дерме – от 7 до 40 мг/л, подкожной клетчатке – от 3 до 5 мг/л), в здоровую (2,2 мг/л), воспаленную (от 3 до 54 мг/л) и некротизированную (от 1 до 8 мг/л) ткань поджелудочной железы и панкреатический сок (13 мг/л) (68, 69).

Особого внимания заслуживают работы, посвященные фармакокинетице цефтазидима при местном введении. Так, после эндобронхиального введения или введения в виде аэрозоля с помощью небулайзера в дозе 1 г в эндобронхиальном секрете на протяжении 24 ч определялись

очень высокие концентрации цефтазида, превышающие МПК даже для патогенов с промежуточной чувствительностью; биодоступность составляла, соответственно, 0,47 и 0,08 (140). Исследования на здоровых добровольцах и пациентах с различной патологией НДП, в том числе осложнившей муковисцидоз, подтвердили хорошую переносимость данных путей введения и минимальное количество нежелательных реакций.

Таблица 4. Концентрации цефтазида в различных органах, тканях и жидкостях организма) (20, 63, 65, 137-139).

Ткань/жидкость	Доза	Концентрация (мг/л, мг/кг)
Взрослые больные		
Водянистая влага (передняя камера глаза)	2 г в/в	4,4
Асцитическая жидкость	1 г в/в	9.4
Желчь из общего желчного протока	1 г в/в	28-32
Пузырная желчь	1 г в/в	3.9
Кости	1-2 г в/м	2-7
	2 г в/в	31.1
Бронхиальный секрет	2 г в/в	4.8
Ликвор (бактериальный менингит)	2 г в/в	11.1
	2-3 г в/в	22.6
Ликвор (нет воспаления мозговых оболочек)	2-3 г в/в	≈1
Ликвор у больных, подвергающихся вентрикулостомии	30 мг/кг в/в	5.5
Интерстициальная жидкость	2 г в/м	45.6
	1 г в/в	18.9
Стенка желчного пузыря	1 г в/в	7.3
Раневой экссудат из раны паховой области после имплантации сосудистого протеза	1 г в/в	15.9
Ткань легкого	1 г в/в	16.3
лимфа	1 г в/в	24.4
Жидкость среднего уха	1 г в/в	37.3
Перитонеальная жидкость	1-2 г в/в	48.3 <sup>a</sup>
Плевральный выпот	2 г в/в	16.7
Простата	2 г в/в	10.1
Мокрота	40-115 мг/кг в/в	3.3
Тканевая жидкость из мягких тканей бедра	1 г в/в	7.1
	1 г в/м	6.4
Тканевая жидкость из полости, окружающей протез коленного	2 г в/в	25.6
Амниотическая жидкость	1 г в/м	≈3
Эндо метрий	1-2 г в/в	≈16-19
мио метрий	1-2 г в/в	20-25
Яичники	1 г в/в	≈21
Тканевая жидкость из ретроперитонеального пространства	1 г в/в	≈23
Верхняя треть влагалища	1 г в/в	≈36
Маточные трубы	1-2 г в/в	≈ 18-21
Подкожная клетчатка	2 г в/в	≈8
Шейка матки	1 г в/в	30

## **Особенности фармакокинетики цефтазидима у новорожденных, детей первого года, пожилых и беременных**

Учитывая возрастные особенности функции почек, у пожилых больных установлен определенный диапазон дозировок; суточная доза препарата не должна превышать 3 г (71).

Поскольку цефтазидим элиминируется в основном почками, у пациентов с различной по тяжести почечной недостаточностью наблюдаются следующие изменения: снижаются общий и почечный клиренс препарата, возрастают период полувыведения ( $T_{1/2\beta}$ ) и площадь под фармакокинетической кривой ( $AUC_{(0-\infty)}$ ). Объем распределения изменяется незначительно (20, 72). Следовательно, у больных с нарушением функции почек требуется коррекция доз и режимов введения.

Цефтазидим может быть удален из плазмы крови с помощью гемодиализа или гемофильтрации (73). Поэтому, у больных, находящихся на гемодиализе или гемофильтрации, следует вводить препарат сразу после процедуры. Плазмаферез не влияет на концентрацию антибиотика в сыворотке крови.

У больных с тяжелым нарушением функции печени и асцитом достоверно повышается объем распределения и период полувыведения ( $T_{1/2\beta}$ ) цефтазидима. Связано это, прежде всего, с быстрой пенетрацией антибиотика в асцитическую жидкость и значительно более медленной реабсорбцией в кровь (эффект «резервуара»). Также может снижаться степень связывания с белками плазмы из-за диспротеинемии и гипоальбуминемии, развивающейся при печеночной недостаточности (74).

Цефтазидим распределяется также и в желчи, но при обструкции желчевыводящих путей (механическая желтуха) этот процесс приостанавливается. После восстановления проходимости уровень антибиотика в желчи вновь достигает терапевтических концентраций.

Цефтазидим быстро распределяется в сыворотке пуповинной крови и амниотической жидкости (75-81). После в/в введения беременным женщинам в дозе 1 г, максимальные концентрации препарата в крови, взятой из вен пуповины, и амниотической жидкости составили 17 мг/л и 16 мг/л, соответственно (78). Пенетрация в грудное молоко низка -  $C_{max} \leq 1,7$  мг/л (80).

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕФТАЗИДИМА

Эффективность и целесообразность использования цефтазида, либо в режиме монотерапии, либо в комбинациях с антибиотиками других групп, для лечения, прежде всего, нозокомиальных инфекций самых различных локализаций – бактериального менингита, инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, интраабдоминальной инфекции, инфекций кожи, мягких тканей, костей и суставов, бактериемии и сепсиса – была доказана результатами большого числа клинических исследований.

Согласно Guidelines for the Evaluation of Anti-Infective Drug Products, разработанном Infectious Diseases Society of America (35), оценку эффективности антибактериальных средств проводят согласно следующим критериям:

- клиническое излечение – полное разрешение всех симптомов и признаков заболевания, отсутствие рецидивов инфекции;
- клиническое улучшение – улучшение состояния пациента, частичное, но неполное купирование симптомов и проявлений болезни;
- бактериологическое излечение – полная эрадикация возбудителей, без явлений рецидивирования, реинфекции и суперинфекции.

По данным Glaxo Group Research, доступных в медицинской периодике, тщательные клинические исследования эффективности цефтазида при самых различных инфекциях, среди которых более 1/3 нуждались в интенсивной терапии и классифицировались как очень тяжелые и жизнеугрожающие, продолжались еще в течение, как минимум, 10 лет после того, как препарат стал доступен для коммерческой дистрибуции. По результатам целого ряда работ, объединенных в файлы Glaxo Group Research, используя цефтазидим, удалось добиться излечения в 67,9% случаев, улучшения – в 25,9%, неэффективным лечение оказалось только в 6,3%. В целом, бактериологическая эффективность антибиотика составила 80%. Обычно, препарат назначался в режиме 1 г в/в или в/м каждые 8 часов, или 2 г в/в или в/м каждые 12 часов.

Среди пациентов педиатрических стационаров, клиническая эффективность цефтазида (выздоровление + улучшение), в целом, составила 97,2%. Основную массу детей, леченных цефтазидимом, составили больные с нозокомиальной пневмонией, легочной инфекцией на фоне муковисцидоза и различными инфекциями верхних дыхательных путей (20, 62, 71).

Цефтазидим существенно оптимизирует терапию инфекций самых различных локализаций, вызванных *P.aeruginosa*. Особое место антибиотикотерапии отводится в схемах лечения синегнойной инфекции у больных с муковисцидозом, приобретенным или врожденным иммунодефицитом, в т.ч. инфицированных ВИЧ и у пациентов с нейтропенией, септикокемии у обожженных, а также больных сахарным диабетом. Современные руководства по-прежнему рассматривают цефтазидим как антибиотик выбора для эрадикации *P.aeruginosa* (49, 50) и, по сути, антисинегнойная активность любых других препаратов сравнивается с действием цефтазида.

### Инфекции ЦНС

Цефтазидим – антибиотик выбора для лечения бактериального менингита, вызванного грамотрицательными бактериями. Выгодная фармакокинетика и относительно высокие концентрации, создаваемые в ликворе при воспалении мозговых оболочек (38), явились предпосылками для включения цефтазида в схемы терапии инфекций ЦНС у детей и взрослых. Рекомендации, опубликованные 20 лет назад, отражают системный анализ ранних исследований, доказывающих преимущества цефтазида перед аминогликозидами (39). Сообщалось, что клиническая эффективность цефтазида (педиатрические дозировки – 150 мг/кг/сутки, длительность терапии 15 дней; у взрослых – 2 г каждые 6 ч в/в в течение 11-14 дней) составила 88% среди детей (40) и >82% – у взрослых (41-43).

Более поздние работы подтвердили эффективность цефтазида в лечении бактериального менингита, вызванного *P.aeruginosa*, среди пациентов с множественными факторами риска (открытая травма ЦНС, послеоперационные осложнения, сопутствующая иммуносупрессия) (44-46). Наиболее оптимистичные результаты были получены в педиатрии; выживаемость среди новорожденных с бактериальным менингитом, леченных комбинацией цефтазида с амикацином составила 94,2% (48).

Согласно данным исследования А. Thilmann с соавт. (47), цефтазидим может быть рекомендован для интратекального введения пациентам с тяжелым менингитом, вызванным псевдомонадами; доза препарата – 10-20 мг дважды в неделю.

## **Инфекции дыхательных путей**

Цефтазидим включен в схемы антибактериальной терапии тяжелых, особенно нозокомиальных, синуситов, в том числе у больных, находящихся на ИВЛ (109).

По данным Glaxo Group Research, эффективность терапии цефтазидимом обострений хронического бронхита, пневмонии, эмпиемы плевры (в комбинации с клиндамицином) составила 97,4%, 89,9%, 88,9%, соответственно.

Согласно G.Micklefield с соавт. (51), цефтазидим в режиме 2 г 2 р/сутки в течение 10 дней продемонстрировал исключительные клиническую и бактериологическую эффективность в лечении пациентов с тяжелым обострением хронического бронхита, в том числе получавших антибактериальные препараты на догоспитальном этапе. Эффект от антимикробной терапии наблюдался уже на 3-5 сутки терапии (улучшение общего состояния, уменьшение количества мокроты, изменение характера мокроты, у некоторых больных - нормализация газов крови). Не выявлено ни одного случая развития НЛР при применении цефтазидима.

По мнению В.Davies (98), используя цефтазидим в режиме 1 г в/м 2 р/сутки для терапии обострений хронических бронхолегочных заболеваний (хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь) удалось добиться высокой (82% - выздоровление, 94% - клиническое улучшение) клинической эффективности, превосходящей стандартные схемы. Примечательно, что персистенция возбудителей по данным микробиологического анализа мокроты наблюдалась только в 8% случаев.

Исследованию сравнительной эффективности цефтазидима в лечении пневмоний посвящено большое количество работ. Было установлено, что монотерапия цефтазидимом по эффективности эквивалентна или же превосходит цефоперазон (83), имипенем/циластатин (84), азтреонам и цефазолин (82). В основном, цефтазидим использовали в дозах от 4 до 6 г/сутки в/в. В дальнейшем, было достоверно установлено, что режим, при котором разовую дозу в 1 г вводили каждые 8 часов, по эффективности не уступает рекомендуемой большинством исследователей суточной дозе в 6 г (2 г в/в каждые 8 ч), в том числе у больных без сопутствующего иммунодефицита, находящихся в ОРИТ (85).

В настоящее время цефтазидим сравнивают, в основном, с фторхинолонами, которые представляют серьезную альтернативу антисинегнойным бета-лактамам, во-первых, за счет возможности ступенчатой терапии, во-вторых, активности в отношении пневмококков и, в третьих, благодаря способности преодолевать вероятную приобретенную резистентность нозокомиальных патогенов к цефалоспорином. Согласно F. Khan с соавт (141) и С. Trenholme с соавт (142), цефтазидим и ципрофлоксацин демонстрировали сходную эффективность в лечении нозокомиальных инфекций нижних дыхательных путей, однако стоимость лечения была ниже в группе, получавшей фторхинолон, в основном, ввиду перевода пациента на прием антибиотика внутрь и возможности долечиваться амбулаторно.

Сравнительное клиническое исследование терапии тяжелой пневмонии, вызванной грамотрицательными бактериями, цефтазидимом (2 г в/в каждые 8 ч.) и комбинацией тикарциллина с тобрамицином продемонстрировало преимущества цефалоспорина как по клинической (77% против 64%), так и бактериологической (80% против 73%) эффективности (99).

## **Инфекции мочевыводящих путей**

Цефтазидим - препарат выбора для терапии осложненных инфекций мочевыводящих путей у взрослых и особенно детей (56). Ранние исследования были посвящены сравнительной оценке цефтазидима и аминогликозидов, доказавших, что по эффективности цефалоспорин демонстрировал сходные (амикацин), либо превосходящие (тобрамицин) результаты с достоверно более высокими показателями эрадикации уропатогенов – *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella* spp. Примечательно, что среди пациентов, леченых цефтазидимом, частота рецидивов была достоверно меньше (4% против 8% в группах, получавших аминогликозиды) (143).

Более поздние работы доказали относительно сходную эффективность цефепима и цефтазидим (89), цефпирома и цефтазидима (86, 88), имипенема/циластатина и цефтазидима (87).

Определенный интерес представляют сравнительные исследования цефтазидима и фторхинолонов с точки зрения эффективность/стоимость. Фторхинолоны привлекательны возможностью ступенчатой терапии, сокращающей продолжительность пребывания больных стационаре. Согласно результатам нескольких рандомизированных клинических исследований, клиническая эффективность цефтазидима (1-2 г каждые 8-12 часов, в зависимости от тяжести и локализации

инфекции) и ципрофлоксацина статистически не различались. Однако, несмотря на то, что продолжительность парентерального введения антибиотика была на 4 дня продолжительнее в группе, получавшей цефтазидим, чем среди пациентов, которым назначался ципрофлоксацин, суммарно, длительность терапии составила 6-9 дней по сравнению с 10-12 днями антибиотикотерапии в группе, получавшей фторхинолон (90-92). Было также доказано, что ступенчатая терапия среди больных с осложненной инфекцией мочевыводящих путей, вынужденных лечиться в стационаре, не привносила должного экономического эффекта, но была сопряжена с риском рецидива заболевания (94). Особенно ступенчатая терапия не оправдана для лечения инфекций в ОРИТ, где парентеральное введение антибиотиков предпочтительно.

Цефтазидим может с успехом применяться для лечения инфекционных осложнений после катетеризации мочевыводящих путей (цистита и пиелонефрита), эндоскопических манипуляций и послеоперационных ИМВП, в том числе в детской урологии и в популяции пожилых больных. Для терапии цистита эффективные дозировки – 0,5 г каждые 8-12 часов; при пиелонефрите - 0,5-1 г каждые 8-12 часов; при послеоперационных осложнениях – 1 г каждые 8 ч. Согласно сборной статистике, эффективность терапии нозокомиальных инфекций МВП после инвазивных манипуляций составляет, в среднем, 80% (90, 101, 102, 104); эрадикации патогенов достигали в 100% (*Proteus* spp., *E.coli*), 93% (*Serratia* spp.) или 76% (*P.aeruginosa*).

### **Интраабдоминальная инфекция**

Подробно эффективность цефтазидима в лечении интраабдоминальной инфекции была изучена при проведении серии клинических исследований Glaxo Research Group в первой половине 80-х годов прошлого века. При микробиологическом исследовании чаще всего выявляли энтеробактерии (*E.coli*, *Klebsiella* spp.), неспорообразующие анаэробы, стрептококки. Цефтазидим назначали в виде монотерапии и в комбинации с антианаэробными антибиотиками (клиндамицин). В целом, клиническая эффективность моно- и комбинированной терапии составила 90,1%, эрадикация патогенов наблюдалась в 84,4%. В основном, неуспех антимикробной терапии имел место у 2 больных с панкреатогенным сепсисом и в 6 случаях разлитого перитонита вследствие перфорации опухолей толстой кишки. Для сравнения, клиническая и бактериологическая эффективность рекомендуемых в 80-90-х годах комбинаций цефамандола с тобрамицином или тобрамицина с клиндамицином составили примерно 88% и 54%, соответственно.

Результаты многоцентровых исследований, проведенных в 1983 г. в Японии (105) и охвативших 459 больных с перитонитами различного генеза и инфекциями желчевыводящих путей, в том числе уже получавших различные антибиотики, также демонстрируют довольно высокую клиническую (более 82%) и бактериологическую (около 76%) эффективность цефтазидима; в зависимости от локализации и тяжести инфекции, суточные дозы антибиотика составляли от 2 до 4 г; для достижения аддитивного эффекта, цефтазидим комбинировали с клиндамицином.

### **Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов**

Исходя из наиболее вероятной этиологии инфекций кожи, мягких тканей, костей и суставов, антибиотик для эмпирической терапии должен быть активен против грамположительных кокков (стафилококков и стрептококков), а также, в случае тяжелой инфекции, анаэробов. Цефтазидим, активность которого против грамположительных аэробных кокков умеренная или слабая, а антианаэробная активность клинически незначима, не совсем подходящий выбор в данных клинических ситуациях.

Профессор L.Gentry (93) проанализировал доступные данные, полученные в ходе сравнительных клинических рандомизированных исследований различных режимов лечения инфекций кожи и мягких (рис. 2). Сообщается о более чем 80% бактериологической эффективности, даже в случае стафилококковых или стрептококковых инфекций.

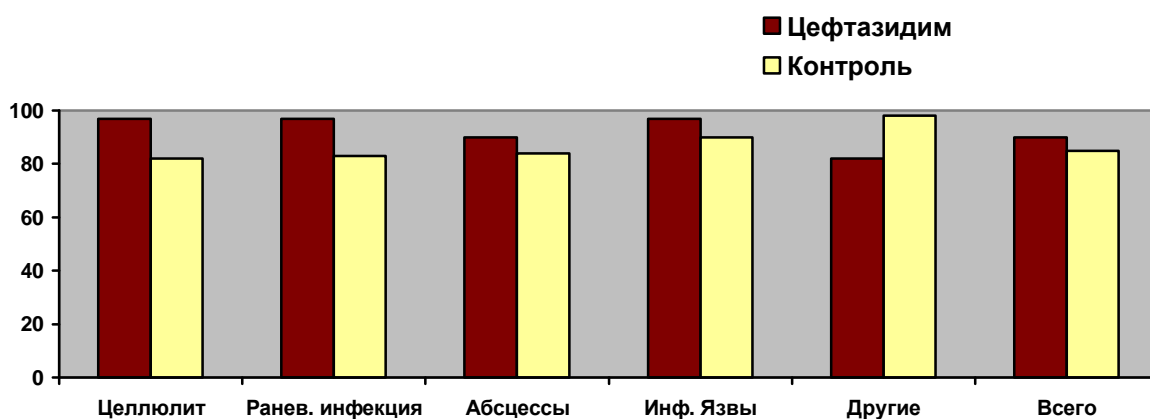


Рис. 2. Сравнительная эффективность цефтазидима (25-150 мг/кг/сутки, продолжительность введения  $\geq 5$  дней) и стандартных режимов (цефамандол или комбинация тобрамицина с тикарциллином) при лечении инфекций кожи и мягких тканей, n=446 (93).

Цефтазидим (2 г каждые 8 ч в) и цефепим (2 г каждые 12 ч) оказались одинаково эффективны в лечении тяжелой нозокомиальной инфекции кожи и мягких тканей, в том числе у больных с ожогами и послеоперационными осложнениями; клиническая и бактериологическая эффективность в группах, получавших цефтазидим и цефепим, составили 94% и 95% против 90% и 94%, соответственно (96). Аналогичные результаты были получены С.Н. Ramirez-Ronda с соавт. (97) при оценке сравнительной эффективности цефтазидима (1-2 г каждые 8 ч, продолжительность - 9,7 дней) и цiproфлоксацина (0,2 г каждые 12 ч, длительность терапии - 10,8 дней) - положительный клинический эффект достигнут в 72% случаев, а эрадикация возбудителей - в 69%; те же показатели в группе, леченой цiproфлоксацином, составили 85% и 88%. Отмечено, что большинство неудач терапии наблюдалось у пациентов со стафилококковой инфекцией.

Исследуя эффективность цефтазидима (2 г каждые 12 часов в течение 45 дней) и комбинации тикарциллина с тобрамицином (тикарциллин по 2 г каждые 4 часа в течение 42 дней, тобрамицин по 1,5 мг/кг каждые 8 ч) в лечении посттравматического и послеоперационного остеомиелитов, T.G. Sheftel с соавт (95) также не отмечали статистически достоверной разницы в клинико-бактериологической эффективности терапии.

Согласно L.Gentry (93), среди 101 больного с остеомиелитом, леченных цефтазидимом (от 2 г до 4 г в сутки, длительность >27 дней), в 57% случаев наблюдалось выздоровление, клиническая ремиссия продолжительностью около 6 мес. - в 37%. Это более, чем хорошие результаты, улучшить которые, по мнению G. De-Bastiani с соавт. (144), можно, применяя цефтазидим местно в вид лаважа остеомиелитической полости (раствор 2 г/л), аппликаций импрегнированных цефтазидимом марлевых повязок или подведения раствора антибиотика через фистулу. По данным того же автора, цефтазидим оказался эффективен у 13 из 13 (100%) больных с септическим артритом, в 9 случаях достигнуто полное выздоровление, в 4 - улучшение.

Сравнивая результаты лечения остеомиелита цефтазидимом (2 г каждые 12 ч) и офлоксацином, L.Gentry с соавт (94) не нашли достоверной разницы в эффективности от проводимой терапии данными препаратами; по дизайну исследования, антибиотики назначались после идентификации возбудителей.

Грамотрицательные аэробы - важнейшие возбудители ожогового сепсиса и инвазивной инфекции ожоговых ран. Применяя цефтазидим в режиме 2 г каждые 8 ч для лечения инфекций у обожженных (ожогового сепсиса и инвазивной раневой инфекции), M.Kunst и H.Sliver (111, 112) сообщают о высокой - 72% и 85% - эффективности проводимой терапии.

Таким образом, в настоящее время цефтазидим рассматривается как препарат выбора при установленной грамотрицательной этиологии инфекций кожи и мягких тканей, костей суставов; случае эмпирического выбора рекомендуются его комбинации с антибиотиками, активными против грамположительных кокков и анаэробов.

## Бактериемия и сепсис у взрослых

Роль цефтазидима в лечении нозокомиального сепсиса было определена работами Young в 1985 году (113). В то время цефтазидим представлял лучший выбор для лечения тяжелых

нозокомиальных инфекций, демонстрируя превосходную или одинаковую эффективность по сравнению с традиционными режимами комбинированной терапии (87). Согласно результатам ряда клинических исследований, клинико-бактериологическая эффективность цефтазида в виде монотерапии или в комбинации с клиндамицином превышала 72% (113).

С широким клиническим применением имипенема и цефепима, мощных антибиотиков, значение которых в терапии тяжелых инфекций очень велико, цефтазидим, тем не менее, не утратил своих позиций.

Таблица 4. Результаты рандомизированных клинических исследований сравнительной эффективности цефтазида (ЦЕЗ) в лечении сепсиса у взрослых; все антибиотики вводились в/в.

Кол-во больных	Доза (продолжительность терапии, в днях)	Эффективность		Комментарий	Сравнит. эффективность	Источник
		Клин.	Бактериол.			
Сравнительное исследование – ЦЕЗ против цефепима (ЦЕП)						
15	ЦЕЗ – 6 г/сут (8,7)	100		Инфекция различной локализации был задокументирована у всех больных	ЦЕЗ = ЦЕП	145
16	ЦЕП – 4 г/сут (8,6)	87				
59	ЦЕЗ – 6 г/сут (7,3)	73		Исключались больные с септическим шоком	ЦЕЗ = ЦЕП	146
58	ЦЕП – 4 г/сут	79				
Сравнительное исследование – ЦЕЗ против цефтриаксона (ЦТР) + тобрамицина (ТМ)						
101	ЦЕЗ – 4 г/сут	73	71	Включались пациенты с клиническими и лабораторными симптомами тяжелого сепсиса (нарушения сознания, гемодинамическая нестабильность, коагулопатия)	ЦЕЗ>ЦТР + ТМ	147
83	ЦТР – 2 г/сут + ТМ*	59	82			

Примечание:

\* - доза тобрамицина подбиралась индивидуально, чтобы достичь пиковой концентрации от 6 до 12 мг/л и последовой - <2 мг/л.

### Бактериемия и сепсис у новорожденных

Частота бактериального сепсиса в популяции новорожденных сравнительно высока – от 0,1% до 1% (114). Менингит осложняет течение сепсиса в 25% случаев (114). Цефтазидим в виде монотерапии или в комбинации с ампициллином сравнивали с ампициллином + гентамицином, амикацином + карбенициллином (табл. 5).

Цефтазидим не следует рассматривать как препарат для эмпирической монотерапии сепсиса у новорожденных, поскольку он не активен в отношении энтерококков и листерий (45, 48, 71). Согласно результатам, представленным в таблице 5, оптимальными следует считать комбинации цефтазида с ампициллином, или ампициллина с гентамицином. Выбирая режим антибиотикотерапии, следует учитывать токсичность аминогликозидов, а также необходимость в терапевтическом мониторинге с целью подбора дозы.

Таблица 5. Эффективность и сравнительная эффективность цефтазидима (ЦЕЗ) в лечении сепсиса у новорожденных.

Кол-во больных	Доза (продолжительность терапии, в днях)	Эффективность		Комментарий	Сравнит. эффективность	Источник
		Клин.	Бактериол.			
Несравнительное исследование						
14	Цефтазидим 50 мг/кг/сутки (2-10)	64	62	Неуспех терапии в имел место случаях энтерококковой, пневмококковой, стафилококковой и анаэробной инфекций		150
Сравнительное исследование – ЦЕЗ против ампициллина (АМП) + аминогликозид (АГ)						
43	ЦЕЗ – 100-150 мг/кг/сут ( $\geq 5$ дней)	79		Сообщается, что в целом (ретроспективное + проспективное наблюдение, n=458) при использовании указанных режимов терапии удалось достичь клинической эффективности в $\geq 94\%$ случаев	ЦЕЗ + АМП > АГ + АМП = ЦЕЗ	149
37	АМП - 200-300 мг/кг/сут + АГ* ( $\geq 5$ дней)	87				
31	ЦЕЗ - 100-150 мг/кг/сут ( $\geq 5$ дней)+ АМП - 200-300 мг/кг/сут ( $\geq 5$ дней)	97				
39	АМП 200-300 мг/кг/сут + АГ* ( $\geq 5$ дней)	67				
Сравнительное исследование – ЦЕЗ против амикацина (АМ) + карбенициллин (КЦ)						
43	ЦЕЗ – 100-150)** мг/кг/сут ( $\geq 10$ дней)	94	71		ЦЕЗ>АМ+КЦ	148
37	АМ – 15-30** мг/кг/сут ( $\geq 10$ дней) + КЦ – 200-400** мг/кг/сутки ( $\geq 10$ дней)	71	82			

Примечание:

\* - доза аминогликозидов подбиралась индивидуально, чтобы достичь пиковой концентрации <10 мг/л и последовой - <2 мг/л;

\*\* - дозы даны для новорожденных старше 7 дней и с массой тела более 2000 г.

### Фебрильная нейтропения

Эпизоды лихорадки наблюдаются более, чем у 60% больных с нейтропенией; этиология фебрилитета остается невыясненной в 75% случаев (71, 72). Эмпирическая антибактериальная терапия достоверно снижает количество осложнений и летальность в этой группе пациентов.

За последние десятилетия спектр возбудителей фебрильной нейтропении претерпел изменения. В настоящее время важнейшими патогенами считаются грамположительные кокки, вызывающие эпизоды фебрилитета у пациентов с венозными катетерами, а также стрептококки, роль которых возрастает в тех центрах, где широко используют фторхинолоны для антибиотикопрофилактики (151). Отмечено, что инфекции, вызванные грамположительными кокками, более доброкачественны по течению, чем в случаях граммотрицательной этиологии.

Микробный спектр патогенов, вызывающих фебрильную нейтропению, широко варьирует в зависимости от центров и особенностей антибиотической политики в отделениях. Среди грамотрицательных возбудителей наиболее значимые – *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.; обращает внимание уменьшение значимости *P.aeruginosa* как причины бактериемии у больных с нейтропенией (152).

Из-за трудностей верификации основу стартовых режимов должны составлять антибиотики широкого спектра действия. По-прежнему, идет поиск оптимальных препаратов и схем лечения фебрильной нейтропении.

Таблица 6. Результаты рандомизированных клинических исследований сравнительной эффективности цефтазидима (ЦЕЗ) или комбинаций цефтазидима (ЦЕЗ) с другими антибиотиками в лечении фебрильной нейтропении.

Кол-во больных	Доза (продолжительность терапии, в днях)	Клин. эффективность	Комментарий	Сравнит. эффективность	Источник
Сравнительное исследование – ЦЕЗ против ципрофлоксацина (ЦИП)					
25	ЦЕЗ – 2 г х 3 р/сут	28	Продолжительность нейтропении 18,9 и 17,9 дн. в группе ЦЕЗ и ЦИП, соответственно	ЦЕЗ = ЦЕП	154
21	ЦИП – 0,2 х 2 р/сут	14			
Сравнительное исследование – ЦЕЗ против имипенем/циластатин (ИМИ) ± амикацин (АМ)					
204	ЦЕЗ – 2 г х 3 р/сут	45	Продолжительность нейтропении 8 и 9 дн. в группе ЦЕЗ и ИМИ, соответственно	ЦЕЗ = ИМИ	119
195	ИМИ - 15 мг/кг х 3 р/сут	53			
Сравнительное исследование – ЦЕЗ + ванкомицин (ВАН) против тикарциллин/клавуланат (ТИК) + ванкомицин (ВАН)					
107	ЦЕЗ – 1 г х 6 р/сут + ВАН – 1 г х 2 р/сут	77	1 пациент из каждой группы получал переливание лейкоцитарной массы	ЦЕЗ+ВАН = ТИК+ВАН	153
205	ТИК – 4,1 г х 6 р/сут + ВАН – 1 г х 2 р/сут	70			
Сравнительное исследование – ЦЕЗ + амикацин (АМ) против цефтриаксон (ЦФТ) + амикацин (АМ)					
344	ЦЕЗ – 2 г х 3 р/сут + АМ - 20 мг/кг/сут	74	Амикацин вводился однократно, в/в капельно, что снижало % НЛР*	ЦЕЗ+ВАН = ТИК+ВАН	153
350	ЦФТ – 2-3 г/сут + АМ - 20 мг/кг/сут	71			

\* - НЛР, нежелательные лекарственные реакции.

Монотерапия цефтазидимом легче переносится больными, чем остальные режимы, в том числе включающие имипенем/циластатин и аминогликозиды. Частота развития нежелательных лекарственных реакций, таких, как неврологические нарушения, тошнота, рвота, диарея, сыпь и др., гораздо реже наблюдалась среди больных, леченых цефтазидимом, (11%) чем имипенемом/циластатином (35%) (119).

Для снижения вероятности селекции устойчивых штаммов цефтазидим комбинируют с аминогликозидами (амикацин) (61, 119), а для расширения спектра активности, преимущественно, в отношении грамположительных кокков, в схемы терапии добавляют ванкомицин или тейкопланин.

Исследования эффективности различных режимов терапии фебрильной нейтропении у детей с использованием цефтазидима демонстрируют те же результаты, что у взрослых больных (таблица 7).

Таблица 7. Результаты рандомизированных клинических исследований сравнительной эффективности цефтазидима (ЦЕЗ) или комбинаций цефтазидима (ЦЕЗ) с другими антибиотиками в лечении фебрильной нейтропении у детей.

Кол-во больных	Доза (продолжительность терапии, в днях)	Клин. эффективность	Комментарий	Сравнит. эффективность	Источник
Сравнительное исследование – ЦЕЗ против цефтазидима (ЦЕЗ) + тобрамицина (ТМ)					
45	ЦЕЗ – 150 мг/кг/сут	66	Добавление ванкомицина или нафциллина к базовым режимам расценивалась как неэффективность терапии	ЦЕЗ = ЦЕЗ+ТМ	155
44	ЦЕЗ – 150 мг/кг/сут + ТМ – 80 мг/м <sup>2</sup> /сут*	14			
Сравнительное исследование – ЦЕЗ + ванкомицин (ВАН) против имипенем/циластатина (ИМИ)					
44	ЦЕЗ – 150 мг/кг/сут + ВАН – 10 мг/кг/сут	59	Продолжительность нейтропении 4,8 и 6 дн. в группе ЦЕЗ+ВАН и ИМИ, соответственно	ЦЕЗ+ВАН < ИМИ	158
45	ИМИ – 15 мг/кг х 3 р/сут	82			
Сравнительное исследование – ЦЕЗ + амикацин (АМ) против ЦЕЗ + ванкомицин (ВАН)					
107	ЦЕЗ – 100 мг/кг/сут + ВАН – 10 мг/кг/сут	77	Продолжительность нейтропении 10,6 и 9,8 дн. в группе ЦЕЗ+ВАН и ЦЕЗ+АМ, соответственно	ЦЕЗ+ВАН = ЦЕЗ+АМ	156
205	ЦЕЗ – 100 мг/кг/сут + АМ – 15 мг/кг/сут	66			
Сравнительное исследование – ЦЕЗ + флуоксациллин (ФЛУ) против пиперациллин (ПИП) + флуоксациллин (ФЛУ)					
344	ЦЕЗ – 150 мг/кг/сут + ФЛУ – 50 мг/кг/сут	79	Продолжительность нейтропении 6,6 и 6,7 дн. в группе ЦЕЗ+ФЛУ и ПИП + ФЛУ, соответственно	ЦЕЗ+ФЛУ = ПИП+ФЛУ	157
350	ПИП – 200 мг/кг/сут + ФЛУ – 50 мг/кг/сут	77			

Примечание:

\* - доза тобрамицина подбиралась индивидуально, чтобы достичь пиковой концентрации от 5 до 10 мг/л и последовой - <2 мг/л.

### Инфекционные осложнения у больных муковисцидозом

Муковисцидоз – системное заболевание, характеризующееся, прежде всего, рецидивирующими инфекциями дыхательных путей. Основным возбудителем, как правило, устойчивым к обычно используемым антибиотикам, является *P.aeruginosa*, но также выделяются другие псевдомонады, *B.ceracia*, *S.aureus*, реже – *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, другие энтеробактерии. Цефтазидим,

благодаря спектру активности и устойчивости к бета-лактамазам, рассматривается как антибиотик первого выбора для лечения инфекций у больных муковисцидозом.

Клинический эффект от терапии цефтазидимом или комбинаций цефтазидима с аминогликозидами или ванкомицином наблюдается в 80-100% случаев; бактериологическая же эффективность очень вариабельна. Немаловажно, что через 1-3 мес. после курса антибиотикотерапии и купирования рецидива степень бактериальной обсемененности и качественный состав микрофлоры дыхательных путей возвращается на тот же уровень, который был до лечения.

C.Kersmar с соавт. (55) сообщают о высокой эффективности цефтазидима (2 г каждые 8 часов в/в) среди больных, уже леченых другими антибиотиками; регрессия симптомов легочной инфекции сопровождалась повышением рСО<sub>2</sub> артериальной крови и положительной динамикой при контрольных рентгенологических исследованиях.

По данным целого ряда исследований, монотерапия цефтазидимом по эффективности была эквивалентна монотерапии азтреонамом (121), меропенемом (122), комбинации тобрамицина с тикарциллином (120). Комбинируя цефтазидим с аминогликозидами, удавалось значительно быстрее добиться эрадикации *P.aeruginosa* из мокроты (123).

Поскольку клиренс антибиотика у больных муковисцидозом выше, чем в обычной популяции, экспериментально установлено, что оптимальные дозы цефтазидима для лечения легочной инфекции – 150-200 мг/кг/сутки (124).

Очевидное преимущество цефтазидима - отсутствие местных нежелательных реакций, таких, как флебиты, боли в местах в/м и в/в инъекций.

В настоящее время продолжается поиск возможностей повысить эффективность и комплаенс антимикробной терапии. Разработаны и активно применяются два способа, с помощью которых можно продолжать лечение в амбулаторных условиях: длительная внутривенная инфузия цефтазидима с помощью Инфузоматов или Линеоматов, а также ингаляционный путь введения. Эффективность последнего широко дискутируется. Так, по данным Ю.Б.Белоусова, режим, при котором 1 г цефтазидима вводится с помощью небулайзера 2 раза в сутки сразу же после физиотерапевтической процедуры, по эффективности не уступает парентеральному введению антибиотика в суточной дозе 200 мг/кг (продолжительность антибиотикотерапии – 2 нед.) (125).

## **Инфекции уха, горла и носа**

Хронический гнойный средний отит (без холестеатомы) характеризуется персистирующей отореей. У 60-70% пациентов этиология заболевания ассоциируется с *P.aeruginosa*; энтеробактериями и *S.aureus* выделяются у 33% и 25% больных, соответственно (126). Эффективность цефтазидима в комплексном лечении, включавшем, помимо системной антибиотикотерапии, местное применение антисептиков и ежедневный туалет наружного уха, составила 92,5%. Критерием излечения считали прекращение оторреи и купирование экссудативного воспаления в среднем ухе (126); продолжительность курса составила, в среднем, 8,4 дня (с учетом того, что антибиотик продолжали водить еще три дня после разрешения обострения отита). Неэффективность терапии ассоциировалась со стафилококковой инфекцией, что потребовало смены антибиотика.

Аналогичные результаты, доказавшие эффективность цефтазидима у детей с хроническим гнойным средним отитом без холестеатомы, приводятся R.Dagan с соавт. (127) с соавт. Антибиотик вводили из расчета 50 мг/кг дважды в сутки в течение 8 дней. Оторрея прекращалась к 5 суткам, а излечение было достигнуто 36 из 37 больных (97%).

Злокачественный наружный отит, встречающийся преимущественно у больных сахарным диабетом, как правило, вызывается *P.aeruginosa*. Согласно M.Johnson с соавт. (128), цефтазидим (2 г в/в или в/м каждые 8 часов) в виде монотерапии или в комбинации с аминогликозидами оказался эффективным в 67% и 100% случаев.

## **Инфекции в офтальмологии**

Цефтазидим хорошо распределяется в стекловидном теле при интравитреальной инъекции.

Стандартные дозировки составляют 2,25 мг и обычно его используют в комбинации с ванкомицином. Лечение хорошо переносится, нежелательные лекарственные реакции развиваются редко. В офтальмологии цефтазидим представляет лучшую альтернативу аминогликозидам для лечения эндофтальмита (129, 159).

Для терапии бактериального кератита применяется как системная терапия, так и местное введение цефтазидима в концентрации 50 мг/мл в виде капель (каждые 30-60 мин в течение 24-72 часов) и субконъюнктивных инъекций (100 мг), в основном, для лечения язвы роговицы (160).

### **Периоперационная антибиотикопрофилактика**

Цефтазидим не показан для рутинной периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) при большинстве условно-чистых и контаминированных операциях. Тем не менее, в США и Великобритании он включен в схемы и с успехом применяется для ПАП при рансуретральной простатэктомии (71).

## **ПРОЧИЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕФТАЗИДИМА**

Помимо антимикробного действия, недавно было описано и изучено иммуномодулирующее действие антибиотика. Исследование проводилось на группе пациентов ОРПТ, которым в целях профилактики развития ВАП цефтазидим назначался в виде аэрозоля. При исследовании бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) было обнаружено, что применение цефтазидима вызывало значительное снижение (в сравнении с исходными значениями) уровней фактора некроза опухолей ФНО- $\alpha$ , интерлейкина ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, но не ИЛ-6. Ингаляции цефтазидима достоверно снижали частоту развития ВАП среди больных исследуемой группы, при этом у них не было выявлено изменений состава бактериальной микрофлоры и профиля антибиотикочувствительности микроорганизмов под действием антибиотика (161).

## **ПЕРЕНОСИМОСТЬ, ТОКСИЧНОСТЬ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ (НЛР)**

Цефтазидим, как и большинство цефалоспоринов III поколения, характеризуется минимальным числом НЛР. Согласно результатам клинических испытаний препарата, НЛР наблюдались у 9% пациентов, получавших антибиотик, а отмена терапии потребовалась в 2-5% случаев (20, 62, 150). Даже на фоне длительного приема больших доз препарата при лечении легочных осложнении муковисцидоза, НЛР отмечены у 13% больных, тогда как этот же показатель для антисинегнойных пенициллинов превышал 20% (250).

Наиболее значимыми НЛР являются нарушения со стороны нервной системы, гематологические реакции, суперинфекция и изменения в биохимических показателях.

Головная боль, проходящие парестезии и головокружение имели место в 1-2% случаев и, как правило, не требовали отмены препарата (132, 162). Более тяжелые нейротоксические реакции наблюдались эпизодически среди пациентов, получавших высокие дозы антибиотика, имевших анамнестические указания на органическое поражение ЦНС (эпилепсия, рассеянный склероз) или же после интравентрикулярных инъекций цефтазидима. Описаны слуховые галлюцинации, генерализованные тонические и клонические судороги, энцефалопатия и миоклонус.

Цефтазидим не влияет на метаболизм вит. К и не ингибирует синтез факторов свертывания крови. Среди гематологических реакций описаны эозинофилия (частота встречаемости до 7,4%), тромбоцитоз, очень редко – тромбоцитопения, опосредованная аутоиммунным лизисом тромбоцитов, нейтропения и агранулоцитоз (62, 132). Действие на нейтрофилы связывают с обратимой супрессией костного мозга за счет ингибирования ДНК-полимераз и дифференцировки гранулоцитов.

Положительная прямая реакция Кумбса отмечается у менее, чем 3% больных, получающих цефтазидим и не связана с иммунологическими нарушениями (131, 162). В литературе описан только один случай острого внутрисосудистого гемолиза на фоне приема цефтазидима, развитие которого опосредовано иммунокомплексным механизмом.

Суперинфекция на фоне терапии цефтазидимом ассоциируется с грамположительными кокками и грибковыми патогенами и встречается чаще, чем в группах больных, получавших цефотаксим (162). Развитие антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита отмечено у 0,12% пациентов (62, 132) во время или в ближайший период после завершения лечения.

Эпизодически встречались пневмониты, пемфигус (130), фотосенсибилизация и токсический эпидермальный некролиз (71).

В терапевтических дозировках цефтазидим не обладает мутагенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием и, согласно классификации лекарственных средств, принятой FDA, отнесен к группе В (107-109).

Следовательно, цефтазидим может использоваться у беременных женщин по строгим показаниям и под наблюдением врача.

## Используемая литература:

1. Harper P.B. In vitro properties of ceftazidime, a highly active broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Clin Ther.* 1984;6(4):411-24.
2. O'Callaghan C.H., Acred P., Harper P.B., Ryan D.M., Kirby S.M., Harding S.M. GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with anti-pseudomonal activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980 May;17(5):876-83.
3. Rahman M. Activities of two aminoglycosides and five newer beta-lactam antibiotics: safer alternatives to aminoglycosides? *Curr Med Res Opin.* 1984;9(2):71-7.
4. Seifert H. Comparative in-vitro activities of trovafloxacin, ciproflaxacin, ofloxacin, and broad-spectrum beta-lactams against aerobe blood culture isolates. *Zentralbl Bakteriol.* 1998 Dec;288(4):509-18.
5. Kays M. Comparison of Five  $\beta$ -Lactam Antibiotics Against Common Nosocomial Pathogens Using the Time Above MIC at Different Creatinine Clearances. *Pharmacotherapy* 19(12):1392-1399, 1999.
6. Craig W.A., Ebert S.C. Antimicrobial therapy in *Pseudomonas aeruginosa* infections, in Baltch AL, Smith RP (eds): *Pseudomonas aeruginosa Infections and Treatment*. New York, Marcel Dekker, 1994, pp 441-518.
7. Chandrasekar P.H., Crane L.R., Bailey E.J. Comparison of the activity of antibiotic combinations in vitro with clinical outcome and resistance emergence in serious infections by *Pseudomonas aeruginosa* in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 9:321-329, 1987.
8. Sabath L.D. Biochemical and physiologic basis for susceptibility and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobial agents. *Rev Infect Dis* 6(suppl 3):S643-S656, 1984.
9. Korvick J., Yu V.L., Hilf M. Susceptibility of 100 blood isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to 19 antipseudomonal antibiotics: Old and new. *Diagn Microbiol Infect Dis* 7:107-111, 1987.
10. Bergogne-Berezin E., Joly-Guillou M.L., Verin-Prevost C. In vitro activity of ceftazidime compared with five beta-lactamase stable compounds against clinical strains of *Acinetobacter calcoaceticus*. *Pathol Biol (Paris)*. 1982 Jun;30(6 Pt 2):506-9.
11. Shi Z.Y., Liu P.Y., Lau Y., Lin Y., Hu B.S., Shir J.-M. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1996 Feb;24(2):81-5.
12. Swenson J.M., Killgore G.E., Tenover F.C. Antimicrobial susceptibility testing of *Acinetobacter* spp. by NCCLS broth microdilution and disk diffusion methods. *J Clin Microbiol.* 2004 Nov;42(11):5102-8.
13. Chow A.W., Wong J., Bartlett K.H. Synergistic interactions of ciprofloxacin and extended spectrum beta-lactams or aminoglycosides against *Acinetobacter calcoaceticus* ss. anitratus. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1988 Apr;9(4):213-7.
14. Pfaller M.A., Jones R.N. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from the Americas: resistance implications in the treatment of serious infections. MYSTIC Study Group (Americas). *J Antimicrob Chemother.* 2000 Sep;46 Suppl T2:25-37.
15. Goossens H. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from Europe: comparison of antibiotic susceptibilities between countries and centre types. MYSTIC Study Group (European centres only). *J Antimicrob Chemother.* 2000 Sep;46 Suppl T2:39-52.
16. Bae I.K., Lee B.H., Hwang H.Y., Jeong S.H., Hong S.G., Chang C.L., Kwak H.S., Kim H.J., Youn H. A novel ceftazidime-hydrolysing extended-spectrum beta-lactamase, CTX-M-54, with a single amino acid substitution at position 167 in the omega loop. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Aug;58(2):315-9.
17. Robin F., Delmas J., Archambaud M., Schweitzer C., Chanal C., Bonnet R. CMT-type beta-lactamase TEM-125, an emerging problem for extended-spectrum beta-lactamase detection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jul;50(7):2403-8.
18. Legrand P., Soussy C.J., Orsoni A., Brickley X., Duval J. Activity of 9 beta-lactam antibiotics combined with clavulanic acid or sulbactam against the strains of broad-spectrum beta-lactamase (CTX-1) producing Enterobacteriaceae isolated at the Henri Mondor Hospital. *Pathol Biol (Paris)*. 1988 May;36(5):425-9.
19. Donowitz G.R. Third generation cephalosporins. *Infect Dis Clin North Am.* 1989 Sep;3(3):595-612.
20. Richards D.M., Brogden R.N. Ceftazidime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1985;29: 105-61.
21. Neu H.C. Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. *Am J Mod I9S5; 79 Suppl. 2A: 2-13.*
22. Bergogne-Berezin E. Relation structure-activite de la ceftazidime: consequences sur le spectre bacterien [in

- French). Presse Med 1955; 17: IS7S-S2.
23. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Fourth Information Supplement. NCCLS Document M100-S4. 1992.
  24. Fu K.P., Foleno B.D., Lafredo S.C. In vitro and in vivo antibacterial activities of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother 1993 Feb;37: 301-7.
  25. Fujimoto T., Watanabe M., Inoue M. In-vitro antibacterial activity of DQ-2556 and its stability to various beta-lactamases. J Antimicrob Chemother 1990 Sep; 26: 329-41.
  26. Weinstein M.P. Comparative in vitro activity of lomefloxacin and other antimicrobials against 597 microorganisms causing bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis 1995; II: 195-200.
  27. Toyc B.W., Scriver S.R., Low D.E., et al. Canadian survey of antimicrobial resistance in *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp. J Antimicrob Chemother 1993; 32 Suppl. B: 81-6.
  28. Buckley M.M., Brogden R.N., Baradell L.B., et al. Imipenem/cilastatin. A reappraisal of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1992;44:408-44.
  29. Balfour J.A., Faulds D. Oral ciprofloxacin. A pharmaco-economic evaluation of its use in the treatment of serious infections. Pharmacoeconomics 1993 May; 3: 398-421.
  30. Nishino T., Otsuki M., Hatano K. In vitro and in vivo antibacterial activities of FK037, a new parenteral cephalosporin. Chemotherapy Basel 1994 May-June; 40: 167-82.
  31. Fenoll A., Berron S., Vazquez J.A. Analysis of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Madrid (Spain) from 1983-85. Epidemiol Infect 1987; 99: 455-62.
  32. Pankuch G.A., Jacobs M.R., Applebaum P.C. Susceptibilities of 200 penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to piperacillin, piperacillin-tazobactam, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, ampicillin, ampicillin-sulbactam, ceftazidime, and ceftriaxone. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2905-7.
  33. Spangler S.K., Jacobs M.R., Applebaum P.C. Susceptibilities of 177 penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to FK-037, cefpirome, cefepime, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, imipenem, meropenem, and vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 1994 Apr; 38: 898-900.
  34. Picard D., De Meyer A., Lauwers S. Antibiotic susceptibility of streptococci isolated from blood from neutropenic patients. Pathol Biol 1994;42: 471-4.
  35. Beam T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M. Guidelines for the evaluation of anti-infective drug products. Clin Infect Dis 1992; 15 Suppl. I: S1-S346.
  36. Kumar A., Hay M.B., Maier G.A., et al. Post-antibiotic effect of ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem, piperacillin and tobramycin for *Pseudomonas cepacia*. J Antimicrob Chemother 1992 Nov; 30:597-602.
  37. Craig W.A., Ebert S.C. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2577-83.
  38. Begue P., Michel B., Chasalette J.P., Allouche G., Quinet B. Multicenter clinical study and pharmacokinetics of ceftazidime in children and newborn infants. Pathol Biol (Paris). 1986 May;34(5):525-9.
  39. Whitby M., Finch R. Bacterial meningitis. Rational selection and use of antibacterial drugs. Drugs. 1986 Mar;31(3):266-78.
  40. Rodriguez W.J., Puig J.R., Khan W.N., Feris J., Gold B.G., Sturla C. Ceftazidime vs. standard therapy for pediatric meningitis: therapeutic, pharmacologic and epidemiologic observations. Pediatr Infect Dis. 1986 Jul-Aug;5(4):408-15.
  41. Neu H.C. Cephalosporins in the treatment of meningitis. Drugs. 1987;34 Suppl 2:135-53.
  42. Astruc J. Ceftazidime in the treatment of purulent meningitis. Presse Med. 1988 Oct 26;17(37):1936-9.
  43. Bruckner O., Trautmann M. Rational parameters in the treatment of bacterial meningitis with modern cephalosporins. Infection. 1987;15 Suppl 4:S214-9.
  44. Gopal V., Burke C. *Pseudomonas aeruginosa* meningitis treated with ceftazidime. Mil Med. 1990 Jun;155(6):264-5.
  45. Rodriguez W.J., Khan W.N., Cocchetto D.M., Feris J., Puig J.R., Akram S. Treatment of *Pseudomonas* meningitis with ceftazidime with or without concurrent therapy. Pediatr Infect Dis J. 1990 Feb;9(2):83-7.
  46. Filka J., Huttova M., Tuharsky J., Sagat T., Kralinsky K., Krcmery V. Jr. Nosocomial meningitis in children after ventriculoperitoneal shunt insertion. Acta Paediatr. 1999 May;88(5):576-8.
  47. Thilmann A.F., Mobius E., Podoll K. Intraventricular antibiotic therapy. Nervenarzt. 1992 Feb;63(2):108-12.
  48. Dellagrammaticas H.D., Christodoulou C., Megaloyanni E., Papadimitriou M., Kapetanakis J., Kourakis G. Treatment of gram-negative bacterial meningitis in term neonates with third generation cephalosporins

- plus amikacin. *Biol Neonate*. 2000 Mar;77(3):139-46.
49. Kovacs K., Paterson D. Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa*: Skin and Soft Tissue, Ear, and Eye Infections; Meningitis; and Clinical Syndromes of Febrile Neutropenic and HIV Patients. *Infect Med* 1998; 15(7):464-478.
  50. Kovacs K., Paterson D. Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa*: Therapeutic Issues; Resistance; Pneumonia; Endocarditis; and Infections of the GI Tract, Bone and Joint, and Urinary Tract. *Infect Med* 1998; 15(6):385-394.
  51. Miclefield G., Schott D., Zimmermann I., et al. Treatment of severe chronic bronchitis with ceftazidime. *Journal of Hospital Infection* 1990; 15: 65-67.
  52. Cone L.A., et al. Abstract of a Symposium on Ceftazidime in Clinical Practice. 1983, London. A-5.
  53. Mandell L.A., et al. *J Antimicrob Chemotherapy* 1983; 12, Suppl. A: 9-20.
  54. Ishibiki K., et al. *J Antimicrob Chemotherapy* 1983; 12, Suppl. A: 123-130.
  55. Kersmar C. *J Antimicrob Chemotherapy* 1983; 12, Suppl. A: 289-295.
  56. Schaad U.B., Eskola J., Kafetzis D., et al. Cefepime vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Pyelonephritis Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Jul;17(7):639-44.
  57. Jones R.N. The current and future impact of antimicrobial resistance among nosocomial bacterial pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15 (Suppl): 3S-10S"
  58. Papanicolaou G.A., Mederios A.A., Jacoby G.A. Novel plasmid-mediated P-lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxy-imino- and a-methoxy p-lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2200-9.
  59. Poole K. Bacterial multidrug resistance-emphasis on efflux mechanisms and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 453-6
  60. Verhagen C.A., Mattie H., Van Slijen E., et al. The renal clearance of cefuroxime and ceftazidime and the effect of pro-benecid on their tubular secretion. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 48: 401-16.
  61. Johnson M.P., Ramphal R. Beta-lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving mono-therapy. *J Infect Dis* 1990 Oct; 162:981-3.
  62. Ceftazidime. In: McEvoy G., editor. *AHFS Drug Information*
  63. Abbas A.M., Taylor M.C., Da Silva C., et al. Penetration of ceftazidime into human prostate gland following intravenous injection. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15: 119-21.
  64. Jonsson M., Walder M. Pharmacokinetics of ceftazidime in acutely ill hospitalised elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992 Jan; II: 15-21.
  65. Barza M., Dofl B., Lynch E. Ocular penetration of ceftriaxone, ceftazidime, and vancomycin after subconjunctival injection in humans. *Arch Ophthalmol* 1993 Apr; 111: 492-4.
  66. Green H.T., O'Donoghue M.A., Shaw M.D., et al. Penetration of ceftazidime into intracranial abscess. *J Antimicrob Chemother* 1989 Sep; 24:431-6.
  67. Donald F.E., Ispahan I.P. Penetration of ceftazidime into intracranial abscess [letter]. *J Antimicrob Chemother* 1990 Feb; 25: 297.
  68. Walsiad R.A., Aanderud L., Thurmann-Neilsen E. Pharmacokinetics and tissue concentrations of ceftazidime in burn patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 543-9.
  69. Drewelow B., Koch K., Otto C. Penetration of ceftazidime into human pancreas. *Infection* 1993 Jul-Aug; 21: 229-34.
  70. Low D.C., Bissenden J.G., Wise R. Ceftazidime in neonatal infections. *Arch Dis Child* 1985; 60: 360-4.
  71. Glaxo Operations UK Ltd. Fortum (ceftazidime) for injection data sheet. Greenford, UK. 1994.
  72. Lin M.S., Wang L.S., Huang J.D. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ceftazidime in infected patients with varying degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 1989 Apr; 29: 331-7.
  73. Kinowski J.-M. de la Coussaye J.-E., Bressolle F., et al. Multiple dose pharmacokinetics of amikacin and ceftazidime in critically ill patients with septic multiple-organ failure during intermittent hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 Mar; 37: 464-73.
  74. El Touny M., El Guinaidy M.A., Abd El Barry M. et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in patients with liver cirrhosis and ascites. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 95-100.
  75. Takase Z., Miyoshi T., Fujiwara M., et al. A study on ceftazidime in the perinatal period [in Japanese]. *Jpn J Antibioi* 1986; 39: 2273-9.

76. Yamamoto T., Yasuda J., Kanao M., et al. Fundamental and clinical studies on ceftazidime in the perinatal period [in Japanese]. *Jpn J Antibiot* 1986 Aug; 39: 2263-71.
77. Matsunami K., Itoh T., Takada Y., et al. Fundamental and clinical evaluation of ceftazidime in the perinatal period (in Japanese). *Jpn J Antibiot* 1986 Aug; 39: 2247-62.
78. Matsuda S., Kashiwakura T., Suzuki M., et al. Clinical and laboratory evaluations of ceftazidime in perinatal use. A study of ceftazidime in the perinatal co-research group [in Japanese]. *Jpn J Antibiot* 1986 Aug; 39: 2199-213.
79. Sengoku K., Mure K., Sagawa T., et al. Fundamental and clinical evaluation of ceftazidime in perinatal studies (in Japanese). *Jpn J Antibiot* 1986 Aug; 39: 2214-8.
80. Cho N., Fukunaga K., Kunii K. Pharmacokinetic and clinical studies of ceftazidime in perinatal period [in Japanese]. *Jpn J Antibiot* 1986 Aug; 39: 2225-46.
81. Yura J., Kamiya Y., Tsuruga N., et al. Fundamental and clinical studies on ceftazidime in pediatric surgery (in Japanese). *Jpn J Antibiot* 1986 Aug; 39: 2193-8.
82. Fekete T., Castellano M., Ramirez J., et al. A randomised comparative trial of aztreonam plus cefazolin versus ceftazidime for the treatment of nosocomial pneumonia. *Drug Invest* 1994 Mar; 7: 117-26.
83. Mangi R.J., Ryan J., Bercson C., et al. Cefoperazone versus ceftazidime monotherapy of nosocomial pneumonia. *Am J Med* 1988 Jul 25; 85: 44-8.
84. Hartnauer U., Weilemann L.S., Bodmann K.-F., et al. Comparative clinical trial of ceftazidime and imipenem/cilastatin in patients with severe nosocomial pneumonias and septicaemias. *J Hosp Infect* 1990 Apr; 15 Suppl. A: 61-4.
85. Cade J.F., Presneill J., Sinickas V., et al. The optimal dosage of ceftazidime for severe lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993 Oct; 32: 611-22.
86. Norrby S.R. Cefpirome: efficacy in the treatment of urinary and respiratory tract infections and safety profile. *Scand J Infect Dis* 1993 Suppl. 91: 41-50.
87. Norrby S.R., Finch R.G., Glauser M. Monotherapy in serious hospital-acquired infections: a clinical trial of ceftazidime versus imipenem/cilastatin. *J Antimicrob Chemother* 1993 Jun; 31: 927-37.
88. Naide Y., Kumamoto Y., Hirose T., et al. Comparative study of cefpirome and ceftazidime in complicated urinary tract infections [in Japanese]. *Hinyokika Kiyo* 1991 Apr; 37: 447-64.
89. Kumazawa J., Matsumoto T., Tanaka M., et al. Dose-finding study of cefepime for the treatment of complicated urinary tract infections. *Nishinohon J Urol* 1992; 54: 285-99.
90. Cox C.E. Brief report: sequential intravenous and oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of complicated urinary tract infections. *Am J Med* 1989 Nov 30; 87 Suppl. 5A: 157S-9S.
91. Childs S.J. Intravenous and oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime for the treatment of severe urinary tract infections. *Diaan Microbiol Infect Dis* 1990 Mar-Apr; 13: 161-3.
92. Palmer D.L., Koster F.T. Parenteral ciprofloxacin compared with ceftazidime in the treatment of serious upper and lower urinary tract infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990 Mar-Apr; 13: 157-60.
93. Gentry L.O. Treatment of skin, skin structure, bone, and joint infections with ceftazidime. *Am J Med* 1985 Aug 9; 79: 67-74.
94. Gentry L.O., Rodriguez-Gomez G. Ofloxacin versus parenteral therapy for chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 Mar; 35: 538-41.
95. Sheftel T.G., Mader J.T. Randomized evaluation of ceftazidime or ticarcillin and tobramycin for the treatment of osteomyelitis caused by Gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 112-5.
96. Gentry L.O., Rodriguez-Gomez G. Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of skin, surgical wound, and complicated urinary tract infections in hospitalized subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 Nov; 35: 2371-4.
97. Ramirez-Ronda C.H., Saavedra S., Rivcra-Vazquez C.R. Brief report: comparative, double-blind study of intravenous ciprofloxacin and intravenous ceftazidime in serious infection. *Am J Med* 1989 Nov 30; 87 Suppl. 5A: 195-7.
98. Davies D. *Annals of Internal Medicine* 1990; 98: 415.
99. Cone L.A., et al. Abstract of a Symposium on Ceftazidime in Clinical Practice. 1983, London. A-5.
100. Mandell L.A., et al. *J Antimicrob Chemotherapy* 1983; 12, Suppl. A: 9-20.
101. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infections. *Drugs*. 1997;53:583-592.

102. Kaheimo R., Siitonen A., Heiskanen T., et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a one-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996;22:91-99.
103. Rubin R.H., Shapiro E.D., Andriole V.T., Davis R.J., Stamm W.E. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (Suppl 1): 216-227.
104. Melekos M., Naber K. Complicated urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 15 (2000) 247-256.
105. Ishibiki K., et al. *J Antimicrob Chemotherapy* 1983; 12, Suppl. A: 123-130.
106. Kersmar C. *J Antimicrob Chemotherapy* 1983; 12, Suppl. A: 289-295.
107. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии . Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. – Москва, Боргес, 2002. – 383с.
108. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Рук-во для врачей – М.: Боргес, 2002. – 436 с.
109. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy / Thirty-third edition. Ed by O. Gilbert, M. Sande. – Antimicrob Therapy Inc. – 2003. – ISBN 1-930808-08-9.
110. Wood G.C., Boucher B.A., Croce M.A., Hanes S.D., Herring V.L., et al. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 23: 972-982, Aug 2002
111. Kunst M.V. Ceftazidime treatment in severe burns. Serious infections in patients with severe burns treated with ceftazidime. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1987; 21: 281-2.
112. Sliver H.G., Goldring A.M., Snelling C.F., et al. Ceftazidime therapy versus aminoglycoside therapy in patients with gram-negative burn wound infections. *J Burn Care Rehabil* 1987 Jan-Feb; S: 19-22.
113. Young L.S. Ceftazidime in the treatment of nosocomial sepsis. *Am J Med* 1985 Aug 9; 79 Suppl. 2A: 89-95.
114. Wong A.F., Cupit G.C. Neonatal therapy. In: Koda-Kimble MA, Young LY, editors. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 5th ed. Vancouver: Applied Therapeutics Inc. 1992: 78-78.10.
115. Klein J.O. Current antibacterial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 783-4.
116. Pizzo P.A. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 32:S: 1323-32.
117. Hughes V.T, Pizzo PA, Wade JC, et al. Evaluation of new antiinfective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1992; ISSuppl. 1:5206-15.
118. Armstrong D., Young L.S., Meyer R.D., et al. Infectious complications of neoplastic disease. *Med Clin North Am* 1971; 55: 729.
119. Freifeld A.C., Walsh T., Marshall D., et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995; 13: 165-76.
120. Gold R., Overmeyer A., Knie B., et al. Controlled trial of ceftazidime vs. ticarcillin and tobramycin in the treatment of acute respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis* 1985 Mar-Apr; 4: 172-7.
121. Salh B., Billon D., Dodd M. A comparison of aztreonam and ceftazidime in the treatment of respiratory infections in adults with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis* 1992; 24 (2): 215-8 22.8.
122. Webb A.K., Jenney M., David T.J., et al. Meropenem for pseudomonas infection in cystic fibrosis: a comparison versus ceftazidime [abstract no. 089). *Proceedings of the 9th Mediterranean Congress of Chemotherapy* 1994 (June): 21.
123. Padoan R., Cambisano W., Costantini D., et al. Ceftazidime monotherapy vs combined therapy in Pseudomonas pulmonary infections in cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 648-53.
124. Fluge G., Digranes A., Michalsen H., et al. Ceftazidime treatment of chronic Pseudomonas infection in patients with cystic fibrosis. *Eur J Respir Dis* 1987 Oct; 71: 239-43.
125. Belousov Y.B., Shatunov S.M. Comparative efficacy between different methods of ceftazidime administration in children with cystic fibrosis [poster no. 162]. *Proceedings of the 9th Mediterranean Congress of Chemotherapy* 1994: 101.
126. Arguedas A.G., Herrera J.F., Faingezielu I. Ceftazidime for therapy of children with chronic suppurative otitis media without cholesteatoma. *Pediatr Infect Dis J* 1993 Mar; 12: 246-S.
127. Dagan R., Fliss D.M., Einhorn M. Outpatient management of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children. *Pediatr Infect Dis J* 1992 Jul; II: 542-6.

128. Johnson M.P., Ramphal R. Malignant external otitis: report on therapy with ceftazidime and review of therapy and prognosis. *Rev Infect Dis* 1990 Mar-Apr; 12: 173-80.
129. Aaberg T.M. Jr, Flynn H.W. Jr, Murray T.G. Intraocular ceftazidime as an alternative to the aminoglycosides in the treatment of endophthalmitis [letter]. *Arch Ophthalmol* 1994 Jan; 112: IS-9.
130. Koch C., Hjelt K., Pedersen S.S., et al. Retrospective clinical study of hypersensitivity reactions to aztreonam and six other beta-lactam antibiotics in cystic fibrosis patients receiving multiple doses of drugs. *Eur J Respir Dis* 1987 Oct; 71: 239-43.
131. Fekety F.R. Safety of parenteral third-generation cephalosporins. *Am J Med* 1990 Apr 9; 88: 38-44.
132. Meyers B.R. Comparative toxicities of third-generation cephalosporins. *Am J Med* 1985; 79 Suppl. 2A: 96-103.
133. Jones R.N., Kehrberg E.N., Erwin M.E., et al. Prevalence of important pathogens and antimicrobial activity of parenteral drugs at numerous medical centres in the United States. I Study on the threat of emerging resistances: real or perceived? *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 19: 203-15.
134. Cicslak T.J., Raszka W.V. Catheter-associated sepsis due to *Acinetobacter xylosoxidans* in a child with AIDS [letter]. *Clin Infect Dis* 1993; 16:592-3.
135. Balant L., Dayer P., Auckenthaler R. Clinical pharmacokinetics of the third generation cephalosporins. *Clin Pharmacokinet.* 1985 Mar-Apr;10(2):101-43.
136. Lutsar I., Friedland I.R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Nov;39(5):335-43.
137. Shiraniatsu K., Hirata K., Yamada T., et al. Ceftazidime concentration in gallbladder tissue and excretion in bile. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32: 15SS-9.
138. Abbas A.M.A., Taylor M.C., Da Silva C., et al. Penetration of ceftazidime into human prostate gland following intravenous injection. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15: 119-21.
139. Fuhr U., Harder S., Hafner S., et al. CSF pharmacokinetics of ceftazidime in neurosurgical patients with an external ventriculo-stomy. *Infection* 1989; 17: 15-6.
140. Bressolle F., de la Coussaye J.E., Ayoub R., Fabre D., Gomeni R., Saissi G., Eledjam J.J., Galtier M. Endotracheal and aerosol administrations of ceftazidime in patients with nosocomial pneumonia: pharmacokinetics and absolute bioavailability. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Jul;36(7):1404-11.
141. Khan F.A. Basir R. Sequential intravenous-oral administration of ciprofloxacin vs ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections [see comments]. *Chest* 1989 Sep; 96: 528-37.
142. Trenholme C.M., Schmitt B.A., Spear J., et al. Randomized study of intravenous/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of hospital and nursing home patients with lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1989 Nov 30; 87 Suppl. 5 A: 116S-8S.
143. Naber K., et al. *J Antimicrob Chemotherapy* 1983; 12, Suppl. A: 228-34.
144. De-Bastiani G., Nogarini L., Molinaroli F., et al. Use of ceftazidime in the treatment of osteomyelitis and osteoarthritis. *Int J Clin Pharmacol TherToxicol* 1986 Dec; 24: 677-9.
145. Kiefl H., Hoepelman A.I.M., Rozenberg-Arska M., et al. Cefepime compared with ceftazidime as initial therapy for serious bacterial infections and sepsis syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 Mar; 38: 415-21.
146. Hoepelman A.I.M., Kiefl H., Aoun M., et al. International comparative study of cefepime and ceftazidime in the treatment of serious bacterial infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32 Suppl. B: 175-86.
147. Rubinstein E., Lode H., Grassi C. Ceftazidime monotherapy versus a combination of ceftriaxone and tobramycin in serious hospital-acquired Gram-negative infections. *Clin Infect Dis.* In press.
148. Odio C.M., Umama M.A., Saenz A., et al. Comparative efficacy of ceftazidime vs. carbenicillin and amikacin for treatment of neonatal septicemia. *Pediatr Infect Dis J* 1987 Apr; 6: 371-7.
149. de Louvois J., Dagan R., Tessin I. A comparison of ceftazidime and aminoglycoside based regimens as empirical treatment in 1316-cases of suspected sepsis in the newborn. *Eur J Pediatr* 1992 Dec; 151:876-84.
150. Low D.C., Bissenden J.G., Wise R. Ceftazidime in neonatal infections. *Arch Dis Child* 1985; 60: 360-4.
151. Sirgo M.A., Morris S. Ceftazidime in the elderly: appropriateness of twice-daily dosing. *DICP* 1991 Mar; 25: 284-8.
152. Vos M.C., Vincent H.H., Yzerman E.P.F., et al. Drug clearance by continuous haemodiafiltration. Results with the AN-69 capillary haemofilter and recommended dose adjustments for seven antibiotics. *Drug Invest* 1994; 7 (6): 315-22.
153. Bodey G.P., Fainstein V., Elting L.S., et al. Beta-lactam regimens for the febrile neutropenic patient. *Cancer*

- 1990 Jan; 65: 9-16.
154. de Pauw B.E., Deresinski S.C., Feld R., et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. *Ann Intern Med* 1994; 120: 834-44.
  155. Jacobs R.F., Vats T.S., Pappa K.A., et al. Ceftazidime versus ceftazidime plus tobramycin in febrile neutropenic children. *Infection* 1993 Jul-Aug; 21: 223-8.
  156. Viscoli C., Moroni C., Boni L., et al. Ceftazidime plus amikacin versus ceftazidime plus vancomycin as empiric therapy in febrile neutropenic children with cancer. *Rev Infect Dis* 1991 May-Jun; 13: 397-404.
  157. Perkkio M., Hovi L., Rajantie J., et al. A randomised comparison of ceftazidime and piperacillin, both in combination with flucloxacillin for treatment of febrile episodes in neutropenic children. Finnish three-centre study. *Scand J Infect Dis* 1990; 22 (2): 209-IS.
  158. Riikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991 Dec; 10:918-23 22-1.
  159. Wisniewski S.R., Wilson L.A., Barza M., Vine A.K., Doft B.H., Kelsey S.F. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol.* 1996 Jul;122(1):1-17.
  160. Snyder R.W., Glasser D.B. Antibiotic therapy for ocular infection. *West J Med* 1994; 161:579-584.
  161. Wood G.C., Boucher B.A., Croce M.A., Hanes S.D., Herring V.L., et al. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 23: 972-982, Aug 2002.
  162. Thompson J.W., Jacobs R.F. Adverse effects of newer cephalosporins: an update. *Drug Saf* 1993; 9: 132-42.