

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Содержание

Болезни и возбудители

- Баранцевич Н.Е., Леванова В.В., Баранцевич Е.П.
117 Региональные особенности распространения *Candida auris*
- Козлов Р.С., Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В. и исследовательская группа «SPECTRUM»
127 Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование «SPECTRUM»)
- Демин М.В., Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Сударинов А.Б., Туполева Т.А., Паровичникова Е.Н., Филатов Ф.П.
138 Цитомегаловирус после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: реактивация или реинфекция новым штаммом?
- Гавриленко Д.И., Силивончик Н.Н.
147 Транслокация кишечной микрофлоры при циррозе печени: механизм, клиническое значение, маркеры
- 161** Резолюция по итогам совещания экспертов Российской Федерации по вопросам вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у взрослых

Антимикробные препараты

- Петровская Т.А., Тапальский Д.В.
166 Влияние антибиотиков разных групп на возникновение мутационной устойчивости к колистину у *Klebsiella pneumoniae*
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Лекманов А.У., Хайкина Е.В.
173 Цефтазидим-авибактам в педиатрии – «портрет» пациента: кому и когда?
- Зигангирова Н.А., Лубенец Н.Л., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю.
184 Антибактериальные препараты, снижающие риск развития резистентности
- 195** Резолюция совета экспертов по вопросу использования тиамфеникола глицинат ацетилцистеината в лечении внебольничных респираторных инфекций

Антибиотикорезистентность

- Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С.
198 AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России

Опыт работы

- Ваганова А.Н., Борисенко С.В., Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н., Литвиненко И.В., Петунова Я.Г., Рока В.В., Вербов В.Н.
205 Инокулюм-эффект к цефазолину среди чувствительных к метициллину изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с заболеваниями кожи
- Швыдкая М.Г., Затевалов А.М., Митрохин С.Д., Джандарова Д.Т.
212 Сравнительная характеристика методов культивирования штаммов *Clostridioides difficile* и другой анаэробной флоры из образцов кала в рутинной практике бактериологической лаборатории

Цефтазидим-авибактам в педиатрии – «портрет» пациента: кому и когда?

Стецюк О.У.¹, Андреева И.В.¹, Лекманов А.У.², Хайкина Е.В.¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Ольга Ульяновна Стецюк

Эл. почта: olga.stetsiuk@antibiotic.ru

Ключевые слова: цефтазидим-авибактам, дети, осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыводящих путей, нозокомиальная пневмония, полирезистентные грамотрицательные бактерии.

Конфликт интересов: статья подготовлена при финансовой поддержке компании Pfizer. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Pfizer.

Рост числа инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями, у детей является в настоящее время серьезной проблемой для всех без исключения стран мира. Цефтазидим-авибактам – недавно одобренный в России для применения в педиатрической практике перспективный антибактериальный препарат. В данном обзоре представлена информация о возможностях применения цефтазидима-авибактама у детей при осложненных интраабдоминальных инфекциях (в комбинации с метронидазолом); осложненных инфекциях мочевыводящих путей, включая пиелонефрит; госпитальной пневмонии, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких; инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии. На основании данных по активности препарата *in vitro* и результатов клинических исследований фармакокинетики, безопасности и эффективности цефтазидима-авибактама при инфекциях у детей определены основные клинические ситуации, при которых использование цефтазидима-авибактама в педиатрической практике представляется наиболее оправданным и целесообразным.

Review

Ceftazidime-avibactam use in children and adolescents

Stetsiuk O.U.¹, Andreeva I.V.¹, Lekmanov A.U.², Haykina E.V.¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contacts:

Olga U. Stetsiuk

E-mail: olga.stetsiuk@antibiotic.ru

Key words: ceftazidime-avibactam, children, complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections, nosocomial pneumonia, multidrug-resistant Gram-negative bacteria.

Conflicts of interest: this article is supported by Pfizer. The opinion expressed in the article is that of the authors and may not reflect the opinions of Pfizer.

The increasing number of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria in children is a serious problem all over the world. Ceftazidime-avibactam is a promising antimicrobial drug recently approved in Russia for use in pediatric practice. This review provides information on the possible use of ceftazidime-avibactam in children with complicated intraabdominal infections (in combination with metronidazole); complicated urinary tract infections, including pyelonephritis; hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia; infections caused by aerobic gram-negative microorganisms in patients with limited choice of antibacterial therapy. Based on the data on the *in vitro* activity of the drug, the results of clinical studies of pharmacokinetics, safety and efficacy of ceftazidime-avibactam for the treatment of infections in children the main clinical cases in which the use of ceftazidime-avibactam in pediatric practice is most justified and appropriate are identified.

Введение

Рост числа инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями (ГОб), является в настоящее время актуальной проблемой для всех без исключения стран мира, но этим серьезным инфекциям у детей, на наш взгляд, не уделяется должного внимания. Однако распространение энтеробактерий, устойчивых к

цефалоспорином III поколения, не только в стационарах, но зачастую и в амбулаторных условиях [1] (особенно у пациентов с факторами риска развития инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями [2]), требует срочных и комплексных мер по сдерживанию антибиотикорезистентности [2–5].

В условиях стационара, несомненно, наибольшую сложность вызывает выбор эффективного антибактериального препарата (АБП) для эмпирической терапии нозокомиальных инфекционных осложнений, вызванных штаммами ГОБ, резистентными не только к цефалоспорином, но и к карбапенемам. Как показывают данные российского многоцентрового микробиологического исследования «МАРАФОН», распространенность полирезистентных ГОБ в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) постоянно увеличивается [6–13]. В данном исследовании анализ проводился для всех штаммов, выделенных и у взрослых пациентов, и у детей. В настоящее время, используя функциональные возможности «Карты антибиотикорезистентности России» (<https://amrmap.ru/>) [14], мы можем провести анализ для штаммов, выделенных только у пациентов моложе 18 лет.

Выбор высокоэффективной антибактериальной терапии (АБТ) при инфекциях, вызванных полирезистентными ГОБ, в педиатрической практике существенно осложняется отсутствием данных по применению у детей недавно появившихся в клинической практике АБП, а также из-за возрастных ограничений, приведенных в официальных инструкциях по применению лекарственных препаратов. Следует отметить, что в последние годы ситуация постепенно улучшается, так как после регистрации многих новых АБП для применения у взрослых начинаются клинические исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности их у детей. В результате подобных исследований в инструкцию вносятся соответствующие изменения, позволяющие назначать новые АБП детям на законных основаниях, а не «off-label», что значительно упрощает процесс принятия решения и расширяет выбор эффективной АБТ в педиатрии.

В данном обзоре будут рассмотрены возможности применения цефтазидима-авибактама в педиатрической практике с учетом антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей инфекций у детей, данных по фармакокинетики, эффективности и безопасности, а также имеющегося опыта клинического применения препарата у пациентов до 18 лет.

Цефтазидим-авибактам

Цефтазидим-авибактам представляет собой комбинацию хорошо известного парентерального цефалоспорином III поколения – цефтазидима, обладающего антисинегнойной активностью, и нового ингибитора бета-лактамаз – авибактама. Препарат был зарегистрирован в России в 2017 г. для применения у взрослых пациентов при осложненных интраабдоминальных инфекциях (оИАИ) (в комбинации с метронидазолом); осложненных инфекциях мочевыводящих путей (оИМВП), включая пиелонефрит; госпитальной пневмонии, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ); инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором АБТ [15]. Кроме того, препарат можно назначать взрослым пациентам с бактериемией, источником которой являются перечисленные инфекции.

Спектр активности, фармакологические характеристики, данные об эффективности и безопасности применения цефтазидима-авибактама у взрослых пациентов были подробно рассмотрены ранее [16].

В официальную инструкцию по применению цефтазидима-авибактама в России 2 апреля 2021 г. внесены изменения, позволяющие назначать его при оИАИ, оИМВП, нозокомиальной (в том числе вентилятор-ассоциированной) пневмонии, а также при инфекциях, вызванных аэробными ГОБ с ограниченным выбором АБТ у детей от 3 мес. и старше. Таким образом, в арсенале врачей появился новый высокоэффективный АБП для лечения инфекций, вызванных полирезистентными ГОБ у детей. Но вполне резонно встает вопрос: в каких случаях выбор цефтазидима-авибактама при лечении серьезных и жизнеугрожающих инфекций в педиатрической практике будет наиболее оправданным и целесообразным?

Активность цефтазидима-авибактама против аэробных ГОБ, выделенных у детей

На основании анализа данных «Карты антибиотикорезистентности России» (AMRmap.ru), при внебольничных инфекциях у детей аэробные ГОБ наиболее часто выделялись при инфекциях мочевыводящих путей (ИМВП). Превалирующим возбудителем ИМВП была *E. coli* (> 60% всех изолятов), другие энтеробактерии составили 20%, в 5% случаев были выделены неферментирующие бактерии (НФБ) – *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

Несмотря на то что ИМВП были отнесены к внебольничным, следует отметить значимый (> 15%) уровень устойчивости выделенных у детей энтеробактерий к цефалоспорином III–IV поколений (цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму, цефокситину), аминогликозидам (гентамицину и тобрамицину), фторхинолонам и ко-тримоксазолу (Рисунок 1).

К АБП с высокой активностью против выделенных штаммов *Enterobacteriaceae* (менее 10% нечувствительных изолятов) можно отнести карбапенемы (имипенем и меропенем), цефтазидим-авибактам, амикацин, пиперациллин/тазобактам и фосфомицин (Рисунок 1).

Показатели резистентности возбудителей ИМВП у детей к цефалоспорином III поколения в России сходны с данными метаанализа по частоте продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у штаммов энтеробактерий, выделенных из мочи у детей с оИМВП. В анализе, включавшем 7374 ребенка с оИМВП, продукция БЛРС была обнаружена у 14% изолятов *Enterobacteriaceae*; повышенный риск выделения таких возбудителей был отмечен у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и ранее перенесенными ИМВП [17].

Среди аэробных бактерий, выделенных у детей с нозокомиальными инфекциями различной локализации за период с 2014 по 2018 г., также преобладали энтеробактерии (48%), однако среди них ведущим патогеном была *K. pneumoniae* (23%). Кроме того, почти треть нозокомиальных изолятов составили НФБ – *P. aeruginosa*

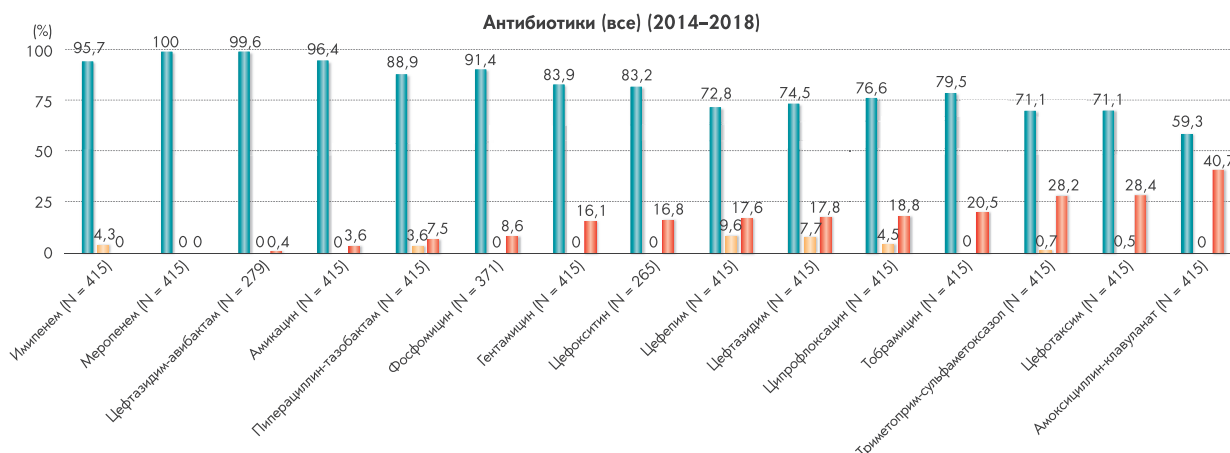


Рисунок 1. Активность АБП против изолятов энтеробактерий, выделенных при внебольничных ИМВП у детей в РФ за период с 2014 по 2018 г.

и *Acinetobacter* spp. (18% и 10% соответственно) (Рисунок 2).

Уровень нечувствительности к АБП нозокомиальных штаммов энтеробактерий, выделенных у детей, превышает 20% для колистина, амикацина и эртапенема, 30% – для фосфомицина, 50% – для пиперациллина/тазобактама, ципрофлоксацина и гентамицина, 60% – для тобрамицина, цефтазидима и цефепима и достигает 80% для цефотаксима. Более высокую активность проявляют карбапенемы (имипенем и меропенем), однако частота выделения нечувствительных к ним изолятов также приближается к 20%, что является крайне тревожной тенденцией. Высокая чувствительность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* сохраняется только к тигециклину и цефтазидиму-авибактаму (96% и 95% соответственно) (Рисунок 3).

Ситуация с антибиотикорезистентностью нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* выглядит еще более неблагоприятной: гарантированную активность в отношении этих штаммов проявляет только колистин и сходный с ним полимиксин В (резистентность к ним практически отсутствует). К цефтазидиму-авибактаму чувствительны 2/3 (67%) изолятов, к амикацину и тобрамицину – 59% и 52% соответственно; частота выделения нечувствительных к другим АБП с потенциальной антисинегнойной активностью составляет от 60% до 100% (Рисунок 4). Важно отметить, что в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. цефтазидим-авибактам не активен.

Данные анализа «Карты антибиотикорезистентности России» согласуются с результатами международной системы надзора за антибиотикорезистентностью возбудителей INFORM [18]. В данном исследовании были проанализированы изоляты ГОБ (n = 8461), выделенные при различных инфекциях у детей в США за период с 2011 по 2015 г. Цефтазидим-авибактам продемонстрировал высокую активность (> 99,9% чувствительных штаммов) против энтеробактерий, в том числе устойчивых к цефалоспорином III поколения и карбапенемам. Кроме того, к цефтазидиму-авибактаму

оказались чувствительными более 90% всех протестированных штаммов *P. aeruginosa*, включая изоляты, резистентные к меропенему, пиперациллину/тазобактаму и цефтазидиму.

Клинические исследования цефтазидима-авибактама у детей

Исследование I фазы цефтазидима-авибактама у детей

Результаты первого исследования фармакокинетики, безопасности и переносимости цефтазидима-авибактама у детей были опубликованы еще в 2016 г. [19]. Дети в возрасте от 3-х мес. до 18 лет с инфекциями получали соответствующую (в зависимости от возраста и массы тела) дозу цефтазидима-авибактама однократно в виде 2-часовой внутривенной инфузии. Фармакокинетические параметры цефтазидима и авибактама оказались сходными в различных возрастных группах детей и взрослых пациентов; каких-либо проблем с безопасностью и переносимостью препарата у детей выявлено не было.

Эффективность цефтазидима-авибактама у детей была изучена в двух клинических исследованиях II фазы при оИАИ (в комбинации с метронидазолом) [20] и при оИМВП, включая пиелонефрит [21]. В качестве препарата сравнения при оИАИ использовался меропенем, при оИМВП – цефепим.

Исследование II фазы цефтазидима-авибактама у детей с оИАИ

В исследовании у детей с оИАИ [20] приняли участие 83 ребенка, из них 61 пациент получал цефтазидим-авибактам в комбинации с метронидазолом и 22 – меропенем. Наиболее частым возбудителем оИАИ у детей была *E. coli* (80% всех изолятов), анаэробы были выделены примерно в половине случаев оИАИ (52,2%), полимикробные инфекции отмечались в 75% случаев. Примечательно, что среди выделенных аэробных ГОБ второй по частоте оказалась *P. aeruginosa*, обнаружен-

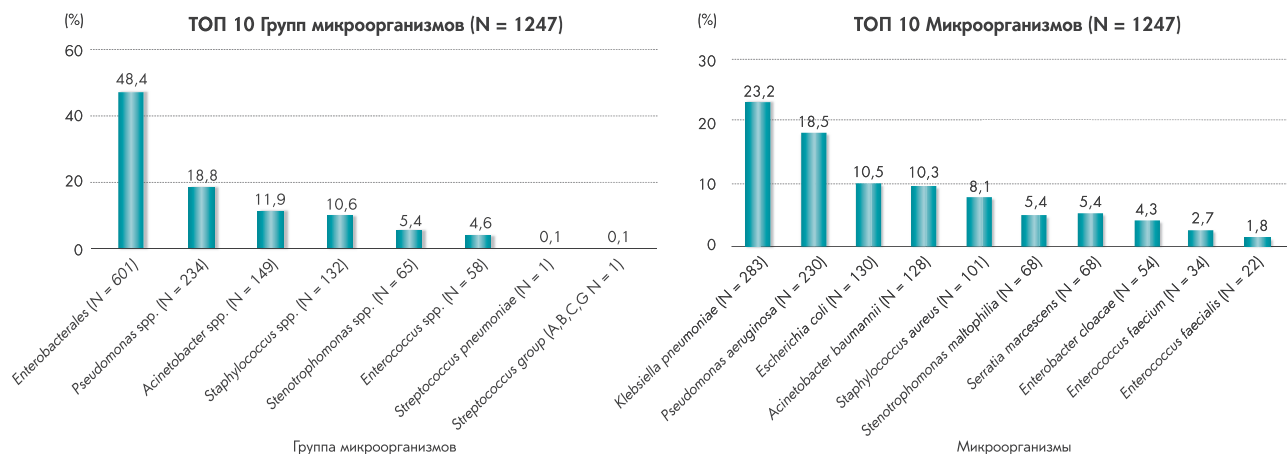


Рисунок 2. Структура аэробных бактериальных патогенов, выделенных при нозокомиальных инфекциях у детей в РФ за период с 2014 по 2018 г.

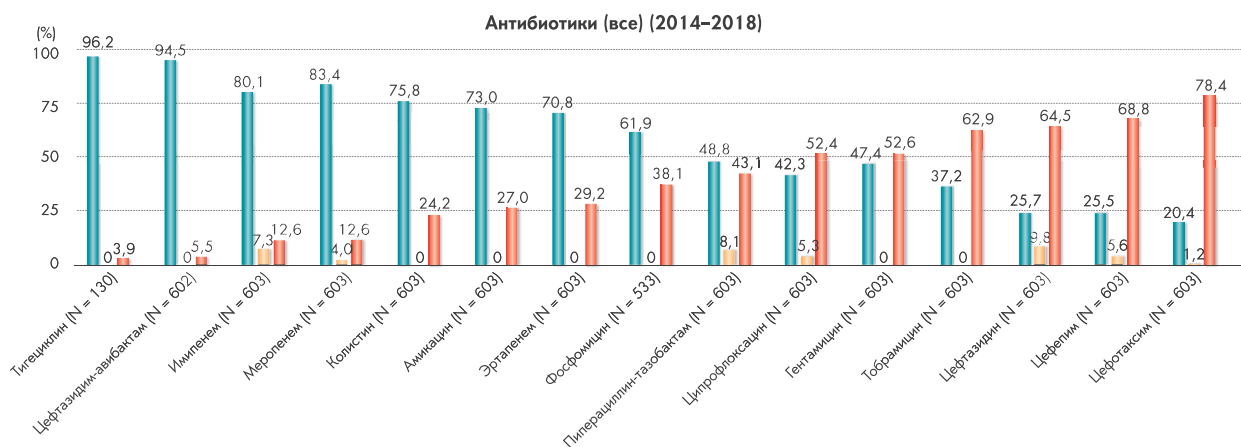


Рисунок 3. Активность АБП против изолятов энтеробактерий, выделенных при нозокомиальных инфекциях у детей в РФ за период с 2014 по 2018 г.

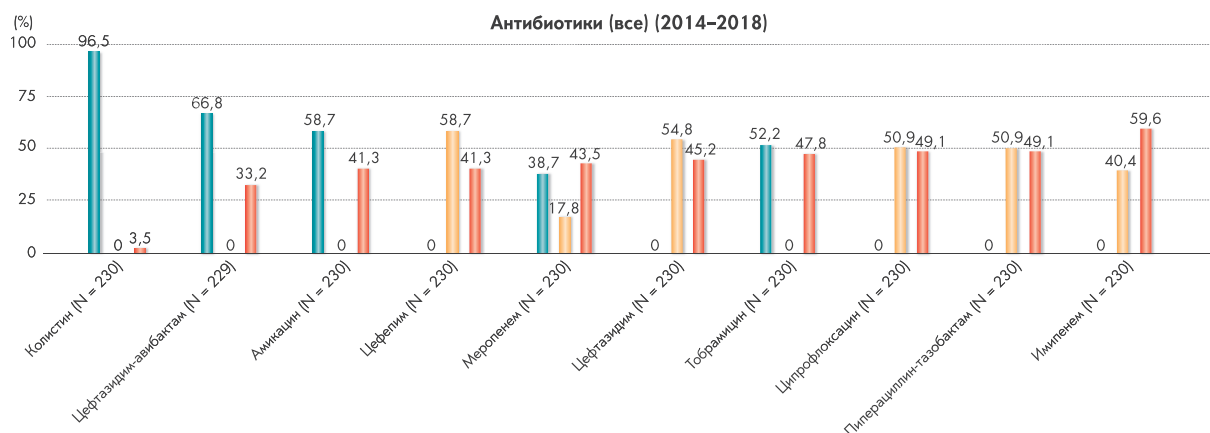


Рисунок 4. Активность АБП против изолятов *P. aeruginosa*, выделенных при нозокомиальных инфекциях у детей в РФ за период с 2014 по 2018 г.

ная в 33% случаев. Показатели клинической и микробиологической эффективности составили $\geq 90\%$ в обеих группах. Эффективность терапии цефтазидимом-авибактамом в комбинации с метронидазолом была достигнута у 2 пациентов с изолятами *E. coli*, резистентными к цефтазидиму, у 1 пациента с сопутствующей бактериемией, обусловленной *E. coli*, а также у 4 пациентов с полимикробными оИАИ с выделением *Enterococcus* spp. (при отсутствии в схеме терапии АБП, активного против энтерококков).

Терапия цефтазидимом-авибактамом в комбинации с метронидазолом была отменена по причине клинической неэффективности через 72 ч. от начала лечения только у одного ребенка с полимикробной инфекцией (выделены *Bacteroides caccae*, *B. fragilis*, *Clostridium ramosum*, *Eggerthella lenta*, *E. coli* и *Streptococcus anginosus*). Случаев прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений в группе лечения цефтазидимом-авибактамом не было.

В целом профиль безопасности терапии цефтазидимом-авибактамом в комбинации с метронидазолом у детей с оИАИ оказался благоприятным и сходным с таковым у взрослых пациентов, а также с профилем безопасности монотерапии цефтазидимом у детей и взрослых [20].

В данном исследовании также проводилось изучение фармакокинетики цефтазидима и авибактама у детей в различных группах от 2 до 18 лет (в группу терапии цефтазидимом-авибактамом не было включено ни одного ребенка в возрасте от 3 мес. до < 2 лет). Средние концентрации цефтазидима и авибактама в плазме крови у пациентов различных возрастных групп были сходными, что подтверждает правильный выбор режимов дозирования для детей в зависимости от возраста и массы тела в данном исследовании.

Исследование II фазы цефтазидима-авибактама у детей с оИМВП

В исследование эффективности и безопасности цефтазидима-авибактама при оИМВП у детей [21] было включено 95 пациентов, исследуемый препарат получали 67 детей, цефепим (препарат сравнения) – 28 детей. Клиническая эффективность составила > 95% в

обеих группах на момент завершения терапии и 88,9% vs 82,6% в группах детей, получавших цефтазидим-авибактам и цефепим соответственно, на визите последующего наблюдения через 20–36 дней после завершения АБТ. Микробиологическая эффективность в эти сроки составила 79,6% после лечения цефтазидимом-авибактамом и 60,9% в группе терапии цефепимом.

Основным возбудителем оИМВП у детей была *E. coli*, выделенная в 92,2% случаев. Среди выделенных штаммов кишечной палочки 3 изолята были резистентными к цефтазидиму (2 в группе лечения цефтазидимом-авибактамом и 1 в группе лечения цефепимом). При лечении детей с устойчивыми к цефтазидиму изолятами *E. coli* цефтазидимом-авибактамом была отмечена клиническая эффективность, а при терапии цефепимом эффект отсутствовал.

Анализ информации по безопасности и переносимости в данном исследовании не выявил каких-либо значимых различий в частоте и спектре нежелательных лекарственных реакций цефтазидима-авибактама у детей в сравнении с цефтазидимом и применением этой комбинации у взрослых пациентов.

Фармакокинетика цефтазидима и авибактама была изучена в данном исследовании у детей в возрасте от 3 мес. до 18 лет. Во всех возрастных группах детей средние концентрации компонентов были сходными и значимо не отличались от концентраций, наблюдавшихся у детей с оИАИ [20].

Таким образом, данные, полученные в 2 завершённых исследованиях II фазы у детей с оИАИ и оИМВП, позволили определить режимы дозирования цефтазидима-авибактама у детей в зависимости от возраста, массы тела и функции почек; подтвердили хорошую безопасность и переносимость препарата у детей; высокую эффективность данной комбинации при лечении оИАИ (с метронидазолом) и оИМВП в детской популяции, в том числе при инфекциях, вызванных резистентными к цефтазидиму возбудителями. На основании этих данных цефтазидим-авибактам был разрешен к применению при оИАИ, оИМВП, нозокомиальной (в том числе вентилятор-ассоциированной) пневмонии, а также при инфекциях, вызванных аэробными ГОБ с ограниченным выбором АБТ у детей от 3 мес. и старше.

Таблица 1. Рекомендуемые режимы дозирования цефтазидима-авибактама у детей с рассчитанным* КК > 50 мл/мин/1,73 м² [15]

Возраст	Режим дозирования	Частота введения	Длительность инфузии	Продолжительность лечения
3–6 мес.****	40 мг/кг / 10 мг/кг	Каждые 8 ч.	2 ч.	оИАИ – 5–14 дней; оИМВП – 5–14 дней;
6 мес. – 18 лет	50 мг/кг / 12,5 мг/кг до максимума 2000 мг / 500 мг	Каждые 8 ч.	2 ч.	нозокомиальная пневмония – 7–14 дней; инфекции, вызванные ГОБ, у пациентов с ограниченным выбором АБТ – зависит от тяжести инфекции, возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение **,***

* По усовершенствованной формуле Шварца для расчета КК у детей и подростков.

** Указанная продолжительность терапии может включать внутривенную терапию цефтазидимом-авибактамом с последующим переходом на прием соответствующего АБП внутрь.

*** Опыт применения цефтазидима-авибактама у детей > 14 суток очень ограничен.

**** Опыт применения цефтазидима-авибактама у детей в возрасте от 3 до 6 мес. ограничен.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы дозирования цефтазида-авибактама у детей с рассчитанным КК ≤ 50 мл/мин/1,73 м² [15]

Возраст	Рассчитанный* КК, мл/мин/1,73 м ²	Доза цефтазида-авибактама**	Частота введения	Продолжительность инфузии
От 3 мес. до < 6 мес.	31–50	20 мг/кг / 5 мг/кг	Каждые 8 ч.	Препарат вводится путем 2-часовой внутривенной инфузии
	16–30	15 мг/кг / 3,75 мг/кг	Каждые 12 ч.	
От 6 мес. до < 2 лет	31–50	25 мг/кг / 6,25 мг/кг	Каждые 8 ч.	
	16–30	18,75 мг/кг / 4,7 мг/кг	Каждые 12 ч.	
От 2 лет до 18 лет	31–50	25 мг/кг / 6,25 мг/кг до максимума 1000 / 250 мг	Каждые 8 ч.	
	16–30	18,75 мг/кг / 4,75 мг/кг до максимума 750 / 187,5 мг	Каждые 12 ч.	
	6–15		Каждые 24 ч.	
	Терминальная стадия почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе***		Каждые 48 ч.	

* По усовершенствованной формуле Шварца для расчета КК у детей и подростков.

** Дозы рекомендованы на основании моделирования фармакокинетических свойств препарата.

*** Цефтазидим и авибактам выводятся при гемодиализе. При проведении гемодиализа препарат следует вводить после окончания сеанса.

В настоящее время, по данным сайта www.clinicaltrials.gov, продолжают исследования фармакокинетики, безопасности и переносимости цефтазида-авибактама у особых категорий детей, в частности у детей с нозокомиальной пневмонией (NCT04040621), а также у новорожденных (включая недоношенных детей с гестационным возрастом > 26 недель) и детей до 3-месячного возраста (NCT04126031) [22]. Предполагается, что полученные в этих исследованиях данные позволят в дальнейшем внести в инструкцию возможность применения препарата у детей с рождения, в том числе у недоношенных новорожденных.

Режим дозирования цефтазида-авибактама у детей

Рекомендуемые режимы дозирования цефтазида-авибактама у пациентов детского возраста с нормальной и нарушенной функцией почек представлены в Таблицах 1 и 2 [15]. Следует отметить, что коррекция дозы цефтазида-авибактама у детей необходима только при рассчитанном клиренсе креатинина (КК) ≤ 50 мл/мин/1,73 м² (по усовершенствованной формуле Шварца для расчета КК у детей и подростков) [23].

В настоящее время недостаточно данных, чтобы дать специфические рекомендации по режиму дозирования у детей младше 2 лет с рассчитанным КК < 16 мл/мин/1,73 м², поэтому применение препарата у этой категории пациентов противопоказано [15].

Место цефтазида-авибактама в педиатрической практике

Зарегистрированные показания для применения цефтазида-авибактама у пациентов детского возраста [15] позволяют назначать его в соответствии с инструкцией у детей с 3-месячного возраста при до-

статочно широком спектре инфекций, вызванных аэробными ГОБ, причем как внебольничных, так и нозокомиальных. Возникает вопрос: в каких случаях назначение цефтазида-авибактама будет наиболее целесообразным?

С нашей точки зрения, цефтазидим-авибактам оправданно назначать у детей с:

- внебольничными оИМВП, требующими госпитализации, у пациентов с высоким риском выделения ГОБ, устойчивых к цефалоспорином III–IV поколений (ранее перенесенные оИМВП, наличие анатомических аномалий мочевыделительной системы, неоднократные курсы АБТ в анамнезе);
- тяжелыми внебольничными оИАИ (в комбинации с метронидазолом) в качестве альтернативы карбапенемам;
- нозокомиальными оИМВП, оИАИ (в комбинации с метронидазолом), нозокомиальной пневмонией и другими инфекциями, предположительно вызванными полирезистентными ГОБ (при низком риске нозокомиальной инфекции, вызванной *Acinetobacter* spp., в стационаре или при бактериологическом подтверждении этиологической роли других ГОБ);
- микробиологически подтвержденными инфекциями, вызванными полирезистентными аэробными ГОБ (*Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*), резистентными к цефалоспорином III–IV поколений и карбапенемам, за исключением штаммов, продуцирующих металло-бета-лактамазы (МБЛ);
- с неэффективностью проводимой АБТ цефалоспорином III–IV поколения, карбапенемами при инфекциях, предположительно вызванных полирезистентными ГОБ (при низком риске нозокомиальной инфекции, вызванной *Acinetobacter* spp., в стационаре или при бактериологическом подтверждении этиологической роли других ГОБ).

Опыт применения цефтазидима-авибактама в педиатрии

Практически с момента появления цефтазидима-авибактама на рынке его начали применять «off-label» у детей для лечения инфекций, вызванных полирезистентными энтеробактериями.

В публикации Iosifidis E. и соавт. [24] обобщен опыт применения цефтазидима-авибактама на базе крупной больницы общего профиля в г. Салоники (Греция). За период с сентября 2017 г. по август 2018 г. цефтазидим-авибактам назначался 8 детям в возрасте от 13 дней до 4,5 лет с тяжелыми и жизнеугрожающими инфекциями, вызванными полирезистентными или панрезистентными штаммами *K. pneumoniae*. В большинстве случаев возбудитель был выделен из крови и/или других биообразцов (моча, ликвор). Все пациенты получали предшествующую терапию другими АБП, а цефтазидим-авибактам назначался в комбинации как минимум еще с тремя АБП, обычно карбапенемом, фосфомицином, амикацином или полимиксином. У всех пациентов удалось добиться положительного эффекта от лечения; летальных исходов в течение 30 дней не зарегистрировано; случаев прекращения терапии цефтазидимом-авибактамом из-за развития нежелательных явлений не было.

В серии случаев применения цефтазидима-авибактама в многопрофильном стационаре в г. Эр-Рияд (Саудовская Аравия) было представлено 3 назначения данного препарата подросткам с нозокомиальными инфекциями на фоне серьезных патологических состояний (острый лимфобластный лейкоз с фебрильной нейтропенией; острая миелобластная трансформация у пациента с гипопластической анемией; тяжелая политравма в результате автоаварии) [25]. У двух пациентов были выделены карбапенеморезистентные штаммы *P. aeruginosa* из дыхательных путей при нозокомиальной пневмонии и из крови после катетер-ассоциированной инфекции. Терапия цефтазидимом-авибактамом продолжалась в течение 30 дней и 3 недель соответственно и позволила добиться клинического и микробиологического эффекта в обоих случаях. У третьего пациента после тяжелой черепно-мозговой травмы, потребовавшей проведения наружного вентрикулярного дренирования, развился сунт-ассоциированный вентикулит. Из ликвора был выделен карбапенеморезистентный штамм *K. pneumoniae*, продуцирующий карбапенемазу OXA-48. Несмотря на проводимую системную АБТ (меропенем, колистин, амикацин и тигециклин) и интравентрикулярное введение колистина, эрадикации возбудителя добиться не удалось. Пациенту был назначен цефтазидим-авибактам, и уже через 48 ч. терапии была отмечена санация ликвора. Продолжительность терапии цефтазидимом-авибактамом в данном случае составила 3 недели, рецидива инфекции не отмечено [25].

Таким образом, цефтазидим-авибактам продемонстрировал высокую эффективность при лечении детей с инфекциями различной локализации (в том числе бактериемией, сепсисом, инфекциями центральной нерв-

ной системы, нозокомиальной пневмонией и оИМВП), вызванными карбапенеморезистентными штаммами *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*.

Особые случаи применения цефтазидима-авибактама в педиатрии

Применение цефтазидима-авибактама при инфекциях, вызванных *Burkholderia* spp.

Микроорганизмы группы *Burkholderia* spp. являются оппортунистическими патогенами, которые относительно редко вызывают инфекции у человека. Однако в случае возникновения таких инфекций (обычно у иммунокомпрометированных пациентов и больных муковисцидозом), они крайне сложно поддаются терапии из-за природной резистентности к большинству АБП, что приводит к существенному ухудшению прогноза.

В 2017 г. Papp-Wallace K. и соавт. [26] продемонстрировали высокую активность цефтазидима-авибактама *in vitro* против *Burkholderia* spp.: чувствительными к данной комбинации оказались 90% протестированных изолятов. Таким образом, цефтазидим-авибактам может рассматриваться в качестве одного из наиболее предпочтительных препаратов при лечении таких инфекций.

Впервые успешный опыт лечения ребенка с бактериемией, обусловленной *B. cerasia*, был представлен в публикации Tamma P. и соавт. [27]. У доношенной новорожденной девочки после хирургического вмешательства (коррекция врожденной диафрагмальной грыжи) во время пребывания в ОРИТ в возрасте 2 мес. появились симптомы септического состояния (лихорадка и гипотензия). Из крови был выделен штамм *B. cerasia* и начата терапия триметопримом/сульфаметоксазолом. На 6-й день лечения бактериемия сохранялась, в терапию был добавлен цефтазидим, что также не привело к эрадикации патогена, затем цефтазидим был заменен на меропенем – без эффекта. Бактериemia сохранялась до 32 дней, после чего меропенем был отменен и назначен цефтазидим-авибактам в виде постоянной внутривенной инфузии (в дозе 50 мг/кг, вводимой в течение 8 ч. каждые 8 ч.). Через сутки *B. cerasia* из крови больше не выделялась, терапия цефтазидимом-авибактамом проводилась в течение 6 недель и привела к клиническому выздоровлению. При последующем наблюдении за пациенткой в течение 10 мес. рецидива инфекции не отмечено [27].

В другом случае цефтазидим-авибактам был с успехом использован для лечения пациентки с муковисцидозом и инфекцией дыхательных путей, вызванной полирезистентным штаммом *B. cerasia* [28]. Первоначально пациентка получала лечение меропенемом, тобрамицином и миноциклином, однако после 6 дней терапии улучшения не отмечалось. Выделенный штамм оказался резистентным к миноциклину, поэтому данный препарат был заменен на цефтазидим-авибактам. После 14 дней проводимой терапии наблюдалось значительное улучшение состояния пациентки и показателей функции дыхания.

В то же время остается много вопросов касательно применения цефтазидима-авибактама при инфекциях, вызванных полирезистентными ГОб у пациентов с муковисцидозом. На сегодняшний день недостаточно изучены особенности фармакокинетики и фармакодинамики данной комбинации при муковисцидозе и, соответственно, не определены оптимальные режимы терапии в этой популяции пациентов.

Применение цефтазидима-авибактама в комбинации с азтреонамом

Как известно, цефтазидим-авибактам проявляет высокую активность *in vitro* против аэробных ГОб, продуцирующих бета-лактамазы классов А, С и D (по Ambler), включая БЛРС, цефалоспорины и некоторые карбапенемазы, например КРС и ОХА-48, однако не активен против возбудителей, продуцирующих МБЛ [16]. Азтреонам, напротив, подвергается гидролизу бета-лактамазами классов А и С, но устойчив к действию МБЛ. В исследованиях *in vitro* был продемонстрирован синергизм между цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом в отношении полирезистентных штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих МБЛ [29, 30]. Такая стратегия уже применяется в клинической практике в отдельных случаях при лечении инфекций, вызванных МБЛ-продуцирующими штаммами *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*, у взрослых пациентов [31, 32].

В доступных источниках также описаны несколько случаев применения данной комбинации у детей [33, 34]. В первом случае у ребенка 3 лет на фоне химиотерапии по поводу рецидива острого лимфобластного лейкоза развилась бактериемия, вызванная NDM-продуцирующим штаммом *Morganella morganii* [33]. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) в отношении данного возбудителя составили для цефтазидима > 256 мг/л, для меропенема – 3 мг/л, для имипенема – > 32 мг/л, для азтреонама – 4 мг/л и для комбинации цефтазидима-авибактама с азтреонамом – 0,016 мг/л. Ребенок получал терапию комбинацией цефтазидима-авибактама с азтреонамом в течение 10 дней, что позволило добиться эрадикации возбудителя без рецидива инфекции в течение последующих 6 мес.

Во втором случае [34] у ребенка 3 лет на фоне лечения в ОРИТ по поводу эпилептического статуса развилась нозокомиальная (ИВЛ-ассоциированная) пневмо-

ния, вызванная штаммом *K. pneumoniae*, резистентным ко всем АБП, кроме фосфомицина, продуцирующим бета-лактамазы CTX-M, NDM и ОХА-48. Проводимая терапия меропенемом и колистином оказалась неэффективной, и ребенку была назначена комбинация цефтазидима-авибактама с азтреонамом и фосфомицином в течение 14 дней, что позволило добиться клинического выздоровления.

Заключение

Учитывая тенденции развития и распространения антибиотикорезистентности аэробных ГОб, вызывающих как внебольничные, так и нозокомиальные инфекции у детей, проблема выбора эффективной и безопасной терапии будет становиться все более острой.

Цефтазидим-авибактам представляет собой очень ценное дополнение к имеющемуся арсеналу АБТ, учитывая хорошо изученные фармакологические характеристики цефтазидима, высокую активность его комбинации с авибактамом в отношении полирезистентных штаммов *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*, продемонстрированную безопасность и эффективность в клинических исследованиях у детей и взрослых пациентов.

Данный препарат может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими АБП, что может способствовать не только повышению эффективности лечения, но и предотвращению развития антибиотикорезистентности.

В настоящее время остается еще ряд недостаточно изученных моментов, касающихся применения цефтазидима-авибактама в педиатрической практике, в частности его назначение недоношенным, новорожденным и детям до 3-месячного возраста, пациентам с муковисцидозом, оптимальные режимы дозирования и возможности введения препарата путем продленной/постоянной инфузии, наиболее эффективные комбинации с другими АБП и т.д.

Тем не менее появление в официальной инструкции показаний для применения цефтазидима-авибактама у детей позволяет назначать его с 3-месячного возраста при тяжелых внебольничных инфекциях у пациентов с факторами риска антибиотикорезистентных возбудителей, а также при нозокомиальных инфекциях, вызванных полирезистентными ГОб, как в качестве эмпирической, так и этиотропной терапии.

Литература

1. Meropol S.B., Haupt A.A., Debanne S.M. Incidence and outcomes of infections caused by multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* in children, 2007-2015. J Pediatric Infect Dis Soc. 2018;7(1):36-45. DOI: 10.1093/jpids/piw093
2. Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy for respiratory infections in children. We will preserve antibiotics for future generations." March 31, 2018, Moscow. Pediatrics. 2018;3:10-15. Russian (Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва. Педиатрия. 2018;3:10-15.) DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.10-15
3. Kozlov R.S., Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Current trends in antibiotic resistance of nosocomial infection pathogens in the Russian ICU: what's coming next? Intensivnaja terapija. 2007;4:217-227. Russian. (Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет дальше? Интенсивная терапия. 2007;4:217-227.)
4. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Antibiotic resistance in the modern world. Pediatricheskaja farmakologija. 2017;14(5):341-354. Russian. (Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире. Педиатрическая фармакология. 2017;14(5):341-354.) DOI: 10.15690/pf.v14i5.1782
5. Ilyina S.V. Misuse of antibiotics in medicine: the crisis of antibiotic resistance and what we can do. Pediatricheskaja farmakologija. 2017;14(6):508-514. Russian. (Ильина С.В. Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать. Педиатрическая фармакология. 2017;14(6):508-514.) DOI: 10.15690/pf.v14i6.1834
6. Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Modern principles of antibacterial therapy of severe and life-threatening bacterial infections. Farmateka. 2008;4:12-17. Russian. (Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные принципы антибактериальной терапии тяжелых и жизнеугрожающих бактериальных инфекций. Фарматека. 2008;4:12-17.)
7. Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Dekhnich A.V., et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* in hospitals in Russia: results of a multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2017;19(1):49-56. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):49-56.)
8. Eidelstein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Shek E.A., et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in Russia: results of the multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2017;19(1):37-41. Russian. (Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):37-41.)
9. Eidelstein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Shek E.A., et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in Russia: results of the multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2017;19(1):37-41. Russian. (Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):37-41.)
10. Shaidullina E.R., Eidelstein M.V., Skleenova E.Yu., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S. Antibiotic resistance of nosocomial carbapenemase-producing strains of *Enterobacteriales* in Russia: results of an epidemiological study in 2014-2016. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2018;20(4):362-369. Russian. (Шайдуллина Э.Р., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Сухорукова М.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазопродуцирующих штаммов *Enterobacteriales* в России: результаты эпидемиологического исследования 2014-2016 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(4):362-369.) DOI: 10.36488/смас.2018.4.362-369
11. Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shaidullina E.R., Shek E.A., et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Enterobacteriales* in hospitals in Russia: results of multicenter epidemiological study MARATHON 2015-2016. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2019;21(2):147-159. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Шек Е.А. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015-2016. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):147-159.) DOI: 10.36488/смас.2019.2.147-159
12. Shek E.A., Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shaydullina E.R., et al. Antibiotic

- resistance, carbapenemase production and genotypes of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* strains in Russian hospitals: results of the multicenter epidemiological study MARATHON 2015-2016. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):160-170. Russian. (Шек Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р. и соавт. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):160-170.) DOI: 10.36488/смач.2019.2.160-170
13. Shek E.A., Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shaydullina E.R., et al. Antibiotic resistance, carbapenemase production and genotypes of nosocomial strains of *Acinetobacter* spp. in hospitals in Russia: results of the multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016". *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):171-180. Russian. (Шек Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р., и соавт. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):171-180.) DOI: 10.36488/смач.2019.2.171-18
14. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnic A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84-90.)
15. Instructions for use of the medicinal product for medical use Zavicefta® LP-004289-020421. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Russian. (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Завицефта® ЛП-004289-020421. Доступно по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru>.)
16. Kozlov R.S., Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidime-avibactam: new "rules of the game" against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2018;20(1):24-34. Russian. (Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(1):24-34.) DOI: 10.36488/смач.2018.1.24-34
17. Flokas M.E., Detsis M., Alevizakos M., Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;73(6):547-557. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.07.014
18. Sader H.S., Huband M.D., Duncan L.R., Flamm R.K. Ceftazidime-avibactam antimicrobial activity and spectrum when tested against Gram-negative organisms from pediatric patients: Results from the INFORM Surveillance Program (United States, 2011-2015). *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(6):549-554. DOI: 10.1097/INF.0000000000001859
19. Bradley J.S., Armstrong J., Arrieta A., Bishai R., Das S., Delair S., et al. Phase I study assessing the pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of a single dose of ceftazidime-avibactam in hospitalized pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(10):6252-6259. DOI: 10.1128/AAC.00862-16
20. Bradley J.S., Broadhurst H., Cheng K., Mendez M., Newell P., Prchlik M., et al. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam plus metronidazole in the treatment of children ≥3 months to <18 years with complicated intra-abdominal infection: results from a Phase 2, randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(8):816-824. DOI: 10.1097/INF.0000000000002392
21. Bradley J.S., Roilides E., Broadhurst H., Cheng K., Huang L.M., MasCasullo V., et al. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of children ≥3 months to <18 years with complicated urinary tract infection: results from a Phase 2 randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(9):920-928. DOI: 10.1097/INF.0000000000002395
22. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Available at: www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=ceftazidim+AND+avibactam. Accessed on 29.01.2021.
23. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1832-1843. DOI: 10.2215/CJN.01640309
24. Iosifidis E., Chorafa E., Agakidou E., Kontou A., Violaki A., Volaki E., et al. Use of ceftazidime-avibactam for the treatment of extensively drug-resistant or pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates and children <5 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(8):812-815. DOI: 10.1097/INF.0000000000002344
25. Algwizani A., Alzunitan M., Alharbi A., Alsaedy A., Aljohani S., Alalwan B., et al. Experience with ceftazidime-avibactam treatment in a tertiary care center in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2018;11(6):793-795. DOI: 10.1016/j.jiph.2018.04.013
26. Papp-Wallace K.M., Becka S.A., Zeiser E.T., Ohuchi N., Mojica M.F., Gatta J., et al. Overcoming an extremely drug resistant (XDR) pathogen: avibactam restores susceptibility to ceftazidime for *Burkholderia cepacia* complex isolates from cystic fibrosis patients. *ACS Infect Dis*. 2017;3(7):502-511. DOI: 10.1021/acsinfecdis.7b00020
27. Tamma P.D., Fan Y., Bergman Y., Sick-Samuels A.C., Hsu A.J., Timp W., et al. Successful treatment of persistent *Burkholderia cepacia* complex bacteremia with

- ceftazidime-avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(4):e02213-17. DOI: 10.1128/AAC.02213-17
28. Nguyen T.T., Condren M., Walter J. Ceftazidime-avibactam for the treatment of multidrug resistant *Burkholderia cepacia* complex in a pediatric cystic fibrosis patient. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(2):283-284. DOI: 10.1002/ppul.24557
 29. Marshall S., Hujer A.M., Rojas L.J., Papp-Wallace K.M., Humphries R.M., Spellberg B., et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in *Enterobacteriaceae*? *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(4):e02243-16. DOI: 10.1128/AAC.02243-16
 30. Wenzler E., Deraedt M.F., Harrington A.T., Danizger L.H. Synergistic activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam against serine and metallo- β -lactamase-producing gram-negative pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;88(4):352-354. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.009
 31. Davido B., Fellous L., Lawrence C., Maxime V., Rottman M., Dinh A. Ceftazidime-avibactam and aztreonam, an interesting strategy to overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e01008-17. DOI: 10.1128/AAC.01008-17
 32. Pragasam A.K., Veeraraghavan B., Shankar B.A., Bakthavatchalam Y.D., Mathuram A., George B., et al. Will ceftazidime/avibactam plus aztreonam be effective for NDM and OXA-48-like producing organisms: lessons learnt from *in vitro* study. *Indian J Med Microbiol.* 2019;37(1):34-41. DOI: 10.4103/ijmm.UJMM_19_189
 33. Hobson C.A., Bonacorsi S., Fahd M., Baruchel A., Cointe A., Poey N., et al. Successful treatment of bacteremia due to NDM-1-producing *Morganella morganii* with aztreonam and ceftazidime-avibactam combination in a pediatric patient with hematologic malignancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2):e02463-18. DOI: 10.1128/AAC.02463-18
 34. Rup A.R., Dash A.K., Patnaik S. Ceftazidime-avibactam for hospital acquired pneumonia due to extended drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Indian J Pediatr.* 2020; 1-2. DOI: 10.1007/s12098-020-03546-y