

УДК

Микробиологические и клинические аспекты применения пиперациллина/тазобактама для терапии тяжелых инфекций

Г.К. Решедько

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Результаты клинических исследований показали, что пиперациллин/тазобактам эффективен при лечении пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, интраабдоминальными инфекциями, инфекциями мочевыводящих путей, гинекологическими инфекциями, инфекциями кожи и мягких тканей и нейтропенической лихорадкой, при этом он может быть использован в монотерапии и в комбинации с другими антибактериальными препаратами. Клинические исследования продемонстрировали более выраженную клиническую и микробиологическую эффективность пиперациллина/тазобактама по сравнению с тикарциллином/клавуланатом при внебольничной пневмонии, с имипенемом/циластатинном – при интраабдоминальных инфекциях. Комбинация пиперациллина/тазобактама с амикацином имела не менее выраженную эффективность, чем комбинация цефтазидима с амикацином при вентилятор-ассоциированной пневмонии и более высокую

эффективность, чем цефтазидим в сочетании с амикацином, – при эпизодах нейтропенической лихорадки.

Пиперациллин/тазобактам имеет удовлетворительный профиль безопасности, хорошо переносится пациентами. К наиболее частым нежелательным лекарственным реакциям относятся гастроинтестинальные симптомы (преимущественно диарея) и реакции со стороны кожи. Учитывая широкий спектр активности, этот препарат может быть использован для терапии пациентов с полимикробными инфекциями, обусловленными аэробными и анаэробными бактериями, особенно при интраабдоминальных инфекциях и терапии лихорадки у пациентов с нейтропенией (в комбинации с аминогликозидами).

Ключевые слова: пиперациллин/тазобактам, ингибиторозащищенные пенициллины, тяжелые инфекции, антибиотикотерапия.

Контактный адрес:
Галина Константиновна Решедько
Эл. почта: Galina.Reshedko@antibiotic.ru

Общая характеристика пиперациллина/тазобактама

Структура и антимикробная активность

Комбинированный препарат пиперациллин/тазобактам состоит из двух компонентов: уреидопенициллина – пиперациллина и ингибитора β -лактамаз – тазобактама (рис. 1, 2).

Пиперациллин подавляет синтез пептидогликана, тем самым нарушает целостность бактериальной оболочки и вызывает гибель бактерии. Пиперациллин имеет достаточно широкий спектр

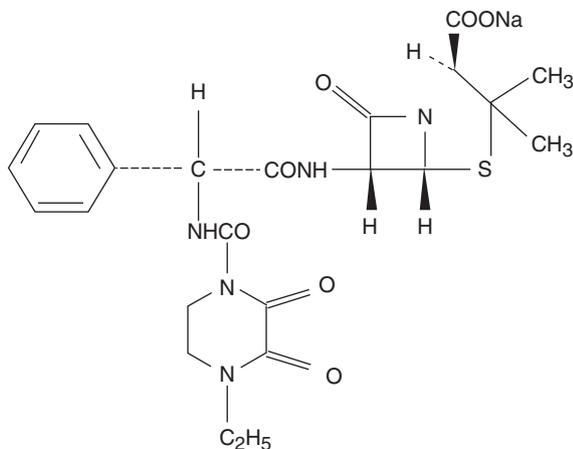


Рис. 1. Химическая структура пиперациллина

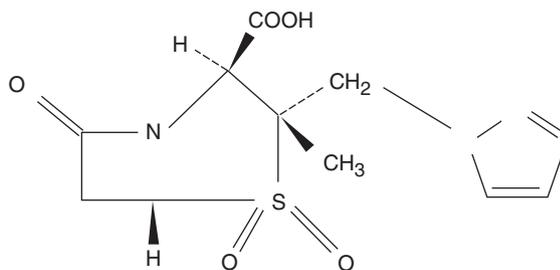


Рис. 2. Химическая структура тазобактама

активности, однако распространение штаммов бактерий, продуцирующих β -лактамазы, привело к значительному росту резистентности к нему, и в результате – к резкому снижению клинической эффективности. Добавление ингибитора β -лактамаз тазобактама значительно расширило спектр активности и увеличило потенциал клинической эффективности.

Тазобактам демонстрирует выраженную активность против большинства β -лактамаз класса А, как хромосомных так и плазмидных. В то же время он не активен против металло- β -лактамаз (класс В) и β -лактамаз классов С и D [1].

Пиперациллин/тазобактам характеризуется хорошей активностью *in vitro* в отношении метициллиночувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* (MSSA) и коагулазонегативных стафилококков. Также он активен против *Streptococcus pyogenes* и пенициллиночувствительных штаммов *S.pneumoniae* (табл. 1). Большинство штаммов *Enterococcus faecalis* также чувствительны к пиперациллину/тазобактаму. Метициллинорезистентные *S.aureus* (MRSA) и коагулазонегативные стафилококки (КНС) устойчивы к пиперациллину/тазобактаму [2].

Большинство штаммов *Enterobacteriaceae*, включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp., также чувствительны к пиперациллину/тазобактаму. Показана высокая активность препарата против штаммов *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Пиперациллин/тазобактам также обладает активностью против *Pseudomonas aeruginosa*. Несмотря на то что в последние годы отмечен рост резистентности этого возбудителя к данной комбинации, пиперациллин/тазобактам может сохранять активность *in vitro* в отношении карбапенеморезистентных штаммов *P.aeruginosa* [3]. *Stenotrophomonas maltophilia* к пиперациллину/тазобактаму резистентна [2].

Пиперациллин/тазобактам высокоактивен в отношении анаэробов, включая *Bacteroides* spp. и

Таблица 1. Активность *in vitro* (в мг/л) пиперациллина/тазобактама в сравнении с другими β -лактамами в отношении грамположительных аэробных бактерий [2]

Микроорганизмы	Пиперациллин/ тазобактам		Амоксициллин/ клавуланат		Меропенем		Цефтриаксон	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	1	2	1	2	0,12	0,12	4	4
<i>S. aureus</i> (MR)	16	>32	8	16	16	32	>32	>32
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,5	2	1	8	0,06	0,12	1	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,06	0,12	0,03	0,03	≤0,03	≤0,03	≤0,03	≤0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,25	0,5	0,06	0,12	0,06	0,06	0,06	0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PS)	0,03	1	0,03	0,03	≤0,03	0,03	≤0,03	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PI)	≤1	2	0,25	1	0,12	0,5	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PR)	2	4	2	8	0,5	1	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	8	1	1	4	16	>32	>32
<i>Enterococcus faecium</i>	32	>128	32	128	>32	>32	>32	>32

Примечание. Пограничные концентрации по данным Института клинических лабораторных стандартов (CLSI) в отношении *Staphylococcus* spp.: для пиперациллина/тазобактама ≤8/4 мг/л, для амоксициллина/клавуланата ≤4/2 мг/л, меропенема ≤4 мг/л и цефтриаксона ≤8 мг/л.

Пограничные концентрации CLSI *Streptococcus* spp. (кроме *Streptococcus pneumoniae*): для пиперациллина/тазобактама и амоксициллина/клавуланата не опубликованы, для меропенема и цефтриаксона – ≤0,5 мг/л.

Пограничные концентрации CLSI *S. pneumoniae*: для пиперациллина/тазобактама не опубликованы, для амоксициллина/клавуланата – ≤2/1 мг/л, меропенема ≤0,25 мг/л и цефтриаксона ≤1 мг/л.

Пограничные концентрации CLSI для *Enterococcus* spp.: для пиперациллина/тазобактама, амоксициллина/клавуланата, меропенема и цефтриаксона не опубликованы.

MR – метициллинорезистентные; MS – метициллиночувствительные; PI: умеренно резистентные к пенициллину (МПК пенициллина 0,12–1 мг/л); PR – пенициллинорезистентные (МПК пенициллина ≥2 мг/л); PS – пенициллиночувствительные (МПК пенициллина ≤0,06 мг/л)

Clostridium spp. Данный препарат продемонстрировал хорошую эффективность при терапии интраабдоминальных инфекций и пневмоний, обусловленных продуцирующими бета-лактамазы широкого спектра (БЛРС) штаммами *K.pneumoniae* в моделях на мышах [1].

Кроме собственно антимикробной активности и эффективности клинического использования в последнее время появляются исследования, посвященные влиянию препарата на селекцию определенных штаммов в стационарах. Так, например, были получены данные, что при использовании в стационаре пиперациллина/тазобактама снижается частота выделения MRSA. Однако необходимо большее количество исследований, подтверждающих такой феномен [4].

Резистентность к пиперациллину/тазобактаму в России

Результаты многоцентрового исследования, проведенного в стационарах России (РЕВАНШ), показали достаточно высокую *in vitro* активность пиперациллина/тазобактама в отношении нозокомиальных штаммов грамотрицательных аэробных бактерий, за исключением *Acinetobacter* spp. В отношении ряда штаммов активность пиперациллина/

тазобактама в несколько раз превосходила активность пиперациллина (рис. 3).

Особенную ценность представляет высокая активность пиперациллина/тазобактама в отношении штаммов, продуцирующих БЛРС, выделенных от пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями (рис. 4). Данные результаты свидетельствуют о потенциальной клинической эффективности пиперациллина/тазобактама и целесообразности включения его в больничный формуляр.

Фармакокинетика пиперациллина/тазобактама

После внутривенного введения пиперациллина/тазобактама (4,0 г/0,5 г) средняя величина максимальной концентрации (C_{max}) в сыворотке крови здоровых добровольцев составила для пиперациллина – 264,4–368 и тазобактама – 29,1–39 мг/мл соответственно. У здоровых добровольцев и пациентов с инфекциями не было показано кумуляции пиперациллина/тазобактама в организме [1]. Соотношение C_{max} пиперациллина к C_{max} тазобактама составило 8:1 у здоровых добровольцев и у пациентов с интраабдоминальными инфекциями после введения в дозе 4,0 г/0,5 г каждые 6 или 8 часов [1]. Однако площадь под фармакокинетиче-

Таблица 2. Активность *in vitro* (в мг/л) пиперациллина/тазобактама в сравнении с другими β -лактамами в отношении грамотрицательных аэробных бактерий [2]

Микроорганизмы	Пиперациллин/ тазобактам		Амоксициллин/ клавуланат		Меропенем		Цефтриаксон	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Acinetobacter</i> spp.	16	128	4	32	0,5	>8	16	>32
<i>Citrobacter freundii</i>	2	32	32	>32	0,03	0,06	0,12	32
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	32	>32	>32	≤0,03	0,06	0,12	32
<i>Escherichia coli</i>	1	4	4	16	≤0,06	≤0,06	0,06	≤0,25
<i>E. coli</i> (БЛРС)	8	64	16	32	0,06	0,06	>32	>32
<i>Haemophilis influenzae</i>	0,06	0,125	0,5	1	0,03	0,25	≤0,03	0,26
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	64	2	8	0,03	0,06	>32	>32
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (БЛРС)	32	128	16	>32	0,125	0,125	0,06	8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	64	2	16	0,03	0,12	≤0,25	0,5
<i>Klebsiella</i> spp.	2	8	2	8	0,03	0,03	0,12	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,25	0,12	0,25	≤0,03	≤0,03	0,12	8
<i>Morganella morganii</i>	0,25	0,5	>32	>32	0,25	0,25	0,03	0,12
<i>Proteus mirabilis</i>	0,25	0,5	1	2	0,06	0,06	>32	>32
<i>Proteus vulgaris</i>	0,25	2	8	8	0,12	0,12	>32	>32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	>64	>16	>16	0,5	8	0,06	0,125
<i>Salmonella</i> spp.	2	16	1	1	0,03	0,06	0,25	0,5
<i>Serratia marcescens</i>	2	8	>32	>32	0,03	0,06	0,03	0,06
<i>Shigella</i> spp.	0,5	1	4	32	0,03	0,06	>32	>32
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>128	>128	32	>32	>32	>32		

Примечание. Пограничные концентрации CLSI для *Enterobacteriaceae*: для пиперациллина/тазобактама – ≤16/4 мг/л, для амоксициллина/клавуланата – ≤8/4 мг/л, меропенема – ≤4 мг/л и цефтриаксона – ≤8 мг/л.

Пограничные концентрации CLSI для *P. aeruginosa* и других кроме *Enterobacteriaceae*: для пиперациллина/тазобактама – ≤16/4 мг/л, для амоксициллина/клавуланата не опубликованы, для меропенема ≤4 мг/л и цефтриаксона ≤8 мг/л. БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

ской кривой (AUC) у пациентов с ожогами была в >2 раза выше по сравнению с этим показателем у здоровых добровольцев или пациентов с интраабдоминальными инфекциями [1].

Объем распределения пиперациллина варьировал от 15 до 21 л у здоровых добровольцев и пациентов с инфекциями, а объем распределения тазобактама составил от 18 до 34,6 л. И пиперациллин, и тазобактам быстро проникают в различные ткани и жидкости организма [1].

Около 50-60% введенной дозы пиперациллина/тазобактама выводится через почки, билиарная экскреция составляет <2% дозы [1]. У здоровых добровольцев и у пациентов с интраабдоминальными инфекциями период полувыведения пиперациллина и тазобактама составляет от 0,8 до 1 часа. Снижение дозы препарата необходимо для пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 20 мл/мин). Поскольку гемодиализ удаляет 50% пиперациллина/тазобактама через каждые 4 часа, необходимо дополни-

тельное введение препарата в дозе 2,0 г/0,25 г после каждого сеанса гемодиализа [1]. Фармакокинетика пиперациллина/тазобактама значительно не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью. У детей с инфекциями средние значения C_{max} и AUC пиперациллина и тазобактама возрастают в зависимости от введенной дозы.

Фармакокинетика пиперациллина/тазобактама практически не изменяется при совместном назначении с ванкомицином, тобрамицином или ранитидином. Фармакокинетика гентамицина, вводимого в однократной суточной дозе, не изменяется при совместном назначении с пиперациллином/тазобактамом [1]. Ранее не рекомендовали смешивать пиперациллин/тазобактам с другими растворами для инфузии, однако введенные стабилизаторы позволили смешивать и одновременно вводить раствор Рингера, а также гентамицин и амикацин вместе с новой лекарственной формой пиперациллина/тазобактама (Zosyn®) [5].

Интересными являются данные о хорошей кли-

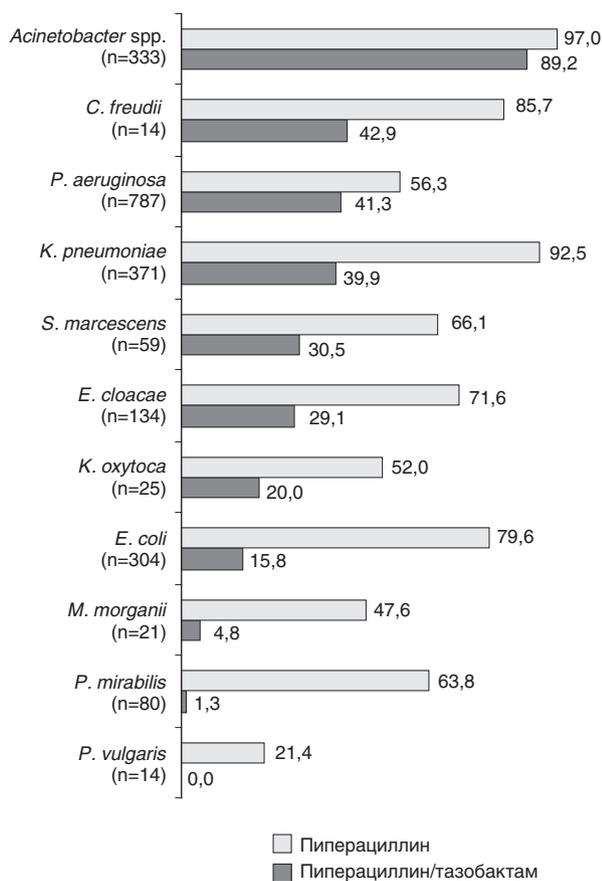


Рис. 3. Сравнительная частота (в %) выделения резистентных к пиперациллину и пиперациллину/тазобактаму нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий (исследование РЕВАНШ, ранее не опубликованные данные).

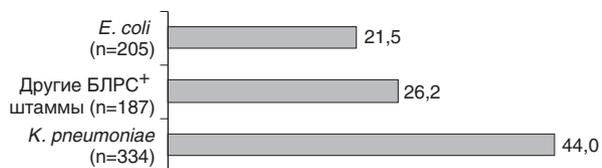


Рис. 4. Резистентность (в %) к пиперациллину/тазобактаму нозокомиальных грам-отрицательных бактерий, продуцирующих БЛРС.

нической эффективности продленных и длительных инфузий пиперациллина/тазобактама [6].

Согласно последним данным детям старше 2 мес. пиперациллин/тазобактам рекомендовано назначать в дозе 80/10 мг/кг каждые 6 часов [7].

Данные клинических исследований

Накоплены положительные результаты клинического использования пиперациллина/тазобакта-

ма при терапии пациентов с инфекциями различной локализации, включая внебольничные пневмонии, нозокомиальные инфекции нижних дыхательных путей, интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыводящих путей (МВП) и тяжелые инфекции кожи и мягких тканей. В нескольких исследованиях была оценена эффективность пиперациллина/тазобактама у пациентов с нейтропенической лихорадкой. Большая часть исследований проводилась у взрослых пациентов, но также имеется несколько исследований и у детей.

В клинических исследованиях пиперациллин/тазобактам вводили внутривенно в дозах 4,0/0,5 г каждые 8 часов или 3,0/0,375 г каждые 6 ч. Более высокие дозы (4,0/0,5 г) каждые 6 ч были использованы для терапии пациентов с тяжелыми инфекциями, включая нейтропеническую лихорадку и нозокомиальные инфекции дыхательных путей.

К эрадикации возбудителей относили документированные случаи эрадикации; суперинфекцию и/или наличие резистентных микроорганизмов относили к бактериологической неэффективности. Бактериологическую неудачу отмечали в случаях выявления возбудителей после частичной эрадикации. Суперинфекцию отмечали в случае появления нового возбудителя или нескольких возбудителей во время терапии. Оценку бактериологической эффективности проводили в большинстве исследований в период до 72 ч после окончания терапии, также оценку бактериологической эффективности в ряде исследований проводили за период до 6 мес. после окончания терапии.

Клиническую эффективность оценивали по количеству (в %) пациентов с клиническим выздоровлением (исчезновение симптомов инфекции) и/или клиническим улучшением (частичное исчезновение симптомов инфекции) за период до 72 ч после окончания терапии и в некоторых исследованиях за период до 6 мес. после завершения лечения. Клиническую неудачу расценивали как появление симптомов инфекции после окончания терапии, после выздоровления или улучшения к окончанию терапии. Клиническая неэффективность отмечалась в случае сохранения симптомов инфекции во время терапии.

Большинство сравнительных исследований пиперациллина/тазобактама по дизайну были рандомизированными, открытыми и многоцентровыми. Клиническую и бактериологическую оценку эффективности проводили во всех исследованиях, но в некоторых исследованиях данные по бактериологической неэффективности были ограничены, что было связано с отсутствием идентификации

персистирующих или вновь появившихся возбудителей.

Инфекции дыхательных путей

Наибольшее количество исследований было проведено у пациентов с внебольничной пневмонией средней степени тяжести и тяжелыми, а также тяжелыми нозокомиальными инфекциями нижних отделов дыхательных путей. В большинстве исследований пиперациллин/тазобактам назначали в дозе 4,0/0,5 г или 3,0/0,375 г каждые 4, 6 или 8 ч, в 2 исследованиях в Японии пиперациллин/тазобактам назначали в дозе 2,0/0,5 г дважды в сутки.

Внебольничная пневмония и бронхиты

Бактериологическая эффективность. У пациентов с внебольничной пневмонией или бронхитом эрадикация возбудителей была отмечена у 91–98% случаев. Пиперациллин/тазобактам был значительно эффективнее тикарциллина/клавуланата или пиперациллина при оценке эрадикации возбудителей у пациентов с пневмонией, абсцессом легких или бронхитом, в то же время у пациентов с хроническими инфекциями нижних отделов дыхательных путей эрадикация возбудителей была сходной при терапии пиперациллином/тазобактамом или пиперациллином [8].

В 3 исследованиях была проведена детальная оценка бактериологической эффективности [8–10]. Степень эрадикации оценивали в течение 48–72 ч после завершения терапии. В группе пиперациллина/тазобактама она составила 91%, тикарциллина/

клавуланата – 68% ($p < 0,01$). К окончанию исследования (обычно 10–14 дней после завершения терапии) эрадикация возбудителей составляла 84 и 64% ($p = 0,02$) соответственно (рис. 5) [9].

Оценивая микробиологическую эффективность необходимо отметить, что в случае *H.influenzae* эрадикация была достигнута у 24/28 (86%) пациентов, леченных пиперациллином/тазобактамом и у 18/23 (78%) пациентов, леченных тикарциллином/клавуланатом. Картина эрадикации *S. pneumoniae* (нет данных о чувствительности к пенициллину) была сходной в обеих группах – 31/35 (89%) и 20/23 (87%) при терапии пиперациллином/тазобактамом и тикарциллином/клавулатом соответственно. Немаловажным является более высокие показатели эрадикации в случае других возбудителей (*Acinetobacter* spp., *M. catarrhalis*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *Streptococcus* spp.) при терапии пиперациллином/тазобактамом по сравнению с другими антибиотиками (84 vs 57%, $p = 0,06$), что вероятно обусловило более высокую клиническую эффективность пиперациллина/тазобактама [9].

Клиническая эффективность. Клиническое выздоровление или улучшение было отмечено у 86–94% пациентов с внебольничной пневмонией, леченных пиперациллином/тазобактамом. В двойных слепых исследованиях пиперациллин/тазобактам показал лучшую суммарную клиническую эффективность (выздоровление + улучшение) у пациентов с внебольничной пневмонией легкой и средней степени тяжести или с бронхитами. Суммарная клиническая эффективность в группе пиперациллина/тазобактама составила 91%, а в группе тикарциллина/клавуланата – 76% через 48–72 ч после окончания терапии, и 84 и 64% соответственно к окончанию исследования (10–14-й день после завершения терапии) ($p < 0,01$) [9].

Клиническая эффективность пиперациллина/тазобактама была сходной с комбинацией амоксициллина/клавуланата с аминогликозидами у пациентов с тяжелыми внебольничными пневмониями ($n = 79$) или нозокомиальными пневмониями ($n = 10$) [11].

Нозокомиальная пневмония

Нозокомиальные инфекции нижних отделов дыхательных путей, например, вентилятор-ассоциированная пневмония, часто имеют полимикробную этиологию, при этом в большинстве случаев возбудителями являются грамотрицательные бактерии. *P. aeruginosa* – частый возбудитель инфекций дыхательных путей у пациентов с тяжелыми инфекциями и в ряде случаев может обусловить

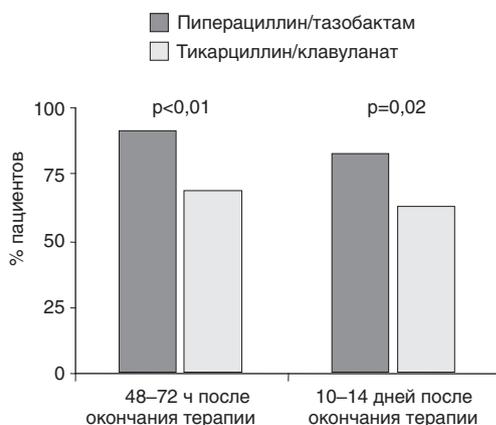


Рис. 5. Документированная или предполагаемая эрадикация возбудителей у пациентов с внебольничной пневмонией после внутривенной терапии пиперациллином/тазобактамом или тикарциллином/клавуланатом. Пациенты получали пиперациллин/тазобактам по 3,0/0,375 г каждые 6 ч в течение 7,2 дней ($n = 69$) или тикарциллин/клавуланат. 3,0/0,1 г каждые 6 ч в течение 7,9 дней ($n = 50$)

неэффективность антибактериальной терапии [12]. По этим причинам пиперациллин/тазобактам назначали в комбинации с аминогликозидами для терапии пациентов с тяжелыми нозокомиальными пневмониями.

Бактериологическая эффективность. Эрадикация возбудителей была получена у 51–70,4% пациентов с нозокомиальными пневмониями, получавшими пиперациллин/тазобактам в комбинации с амикацином или тобрамицином [13–16]. Бактериологическая неэффективность была значительно ниже в группе пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам с амикацином, чем в группе пациентов, получавших цефтазидим с амикацином (33 vs 51%, $p=0,05$) [16]. Низкая бактериологическая эффективность у пациентов, получавших цефтазидим с амикацином, была обусловлена >2 раза частыми случаями суперинфекции, чем в группе пиперациллина/тазобактам (21 vs 9%) [16]. Необходимо отметить, что в 7 случаях в группе цефтазидима с амикацином суперинфекция была обусловлена MRSA, в группе пиперациллина/тазобактам таких случаев не было. Эрадикация *P.aeruginosa* была сходной в обеих группах (40 vs 39%) [16]. Эрадикация патогенов была у 91,7% больных при завершении терапии и в течение 2–4 нед после лечения [15]. Степень эрадикации на момент окончания терапии при инфекциях, вызванных *H.influenzae*, *S.aureus* и *P.aeruginosa*, в группе пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам, составила 100, 69 и 67% соответственно, а в группе больных, получавших цефтазидим – 50, 33 и 30% ($p\leq 0,01$). В других исследованиях эрадикация *H.influenzae* в группе пиперациллина/тазобактам составила 100%, цефтазидима – 50% ($p\leq 0,01$) [13, 14].

В сравнительном исследовании пиперациллина/тазобактам и имипенема/циластатина у 21 пациента в первой группе и у 24 пациентов во второй инфекция была обусловлена *P.aeruginosa* [17]. Клиническая неэффективность в группе пиперациллина/тазобактам составила 10%, в группе сравнения – 50% ($p=0,004$). Резистентность возбудителя была причиной неэффективности терапии у 1 пациента в группе пиперациллина/тазобактам и у 12 пациентов в группе имипенема/циластатина [17].

Клиническая эффективность. В исследованиях, включавших пациентов с нозокомиальными инфекциями нижних отделов дыхательных путей, клиническая эффективность была получена у 51–75% пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам с амикацином или монотерапию [13, 16, 17]. Пиперациллин/тазобактам с амикацином (или

тобрамицином) давали сходную эффективность с комбинацией цефтазидима с амикацином (или тобрамицином) у пациентов с острым гнойным бронхитом или острой пневмонией [13, 14]. В исследованиях клиническое выздоровление или улучшение было отмечено у 75 и 50% пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам и цефтазидим соответственно ($p<0,01$) [13, 14]. Пиперациллин/тазобактам имел сходную клиническую эффективность с имипенемом/циластатином у пациентов с нозокомиальной пневмонией (17 и 29% соответственно) [17].

В исследованиях у пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией клиническая и бактериологическая эффективность были получены у 51 и 36% пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам с амикацином или цефтазидим с амикацином, соответственно [16]. Степень летальности к 28 дню от начала терапии была сходной в обеих терапевтических группах (16 vs 20%, различия статистически не значимы) [16].

В многоцентровом исследовании сравнивали эффективность пиперациллина/тазобактам и имипенема/циластатина при терапии нозокомиальных пневмоний у 221 пациента. В первую группу вошло 110 пациентов (доза 4,0/0,5 г) и во вторую группу было включено 111 пациентов (доза 1,0/1,0 г). При выделении от пациентов *P.aeruginosa* добавляли аминогликозиды. Клиническая эффективность составила в первой группе 71%, во второй – 77,3% на момент окончания терапии, 66,4 и 79% соответственно – на третьи сутки после завершения терапии, и 59,8 и 66,4% соответственно – на 14-й день после завершения терапии. Эрадикация возбудителей в группе пиперациллина/тазобактам была 45,8%, в группе имипенема/циластатина – 52,7%. Все различия были статистически незначимыми [18].

Сравнимая эффективность была получена при использовании пиперациллина/тазобактам с амикацином и цефтазидима с амикацином у пациентов с нозокомиальной пневмонией, нуждавшихся в ИВЛ. Амикацин назначали в суточной дозе 15 мг/кг, разделенной на 2 введения. Пиперациллин/тазобактам назначали в дозе 4,0/0,5 г каждые 6 ч ($n=88$), цефтазидим – в дозе 2 г каждые 8 ч ($n=36$). Возбудители были выделены у 60,2% пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам, и у 76,9% пациентов, получавших цефтазидим. Среди грамотрицательных возбудителей преобладала *P.aeruginosa*. Выздоровление и улучшение были отмечены у 63,9% в группе пиперациллина/тазобактам и у 61,5% пациентов в группе цефтазидима. Эрадикация и предполагаемая эрадикация были сходными в обеих группах [19].

Интраабдоминальные инфекции

Интраабдоминальные инфекции возникают в результате контаминации брюшной полости микроорганизмами и, как правило, имеют полимикробную этиологию (от 2 до 5 возбудителей).

Стандартными подходами к терапии интраабдоминальных инфекций являются хирургическое вмешательство, дренирование и антибактериальная терапия. Последняя в таких случаях назначается, как правило, эмпирически. Возбудителями преимущественно являются представители семейства *Enterobacteriaceae*, анаэробные микроорганизмы, включая *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и *Fusobacterium* spp. Из гнойной перитонеальной жидкости наиболее часто выделяют *Bacteroides fragilis* и *E.coli*. Эти патогены могут обуславливать бактериемию у пациентов с интраабдоминальными инфекциями. Большая часть патогенов способна продуцировать β -лактамазы, что существенно затрудняет антибактериальную терапию.

Пиперациллин/тазобактам был использован в нескольких исследованиях у взрослых пациентов и детей с интраабдоминальными инфекциями средней степени тяжести и тяжелыми. Наиболее часто были включены в исследования пациенты с аппендицитом, перитонитом и абсцессами брюшной полости.

Бактериологическая эффективность. Бактериологическая эффективность пиперациллина/тазобактама в более ранних исследованиях составляла от 76 до 100% [20–27]. Бактериологическая эрадикация при терапии пиперациллином/тазобактамом была выше по сравнению с терапией имипенемом/циластатин [21, 28] и сходной с

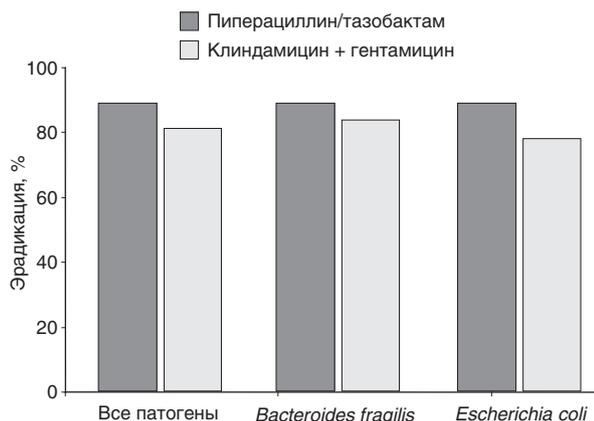


Рис. 6. Эрадикация возбудителей у пациентов с интраабдоминальными инфекциями после в/в терапии пиперациллином/тазобактамом или клиндамицином с гентамицином

терапией комбинацией клиндамицина с гентамицином [20, 22, 24]. Эрадикация *B.fragilis* и *E.coli* (о статистической значимости не сообщалось) была выше в группе пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам, чем в группе пациентов, получавших клиндамицин и гентамицин (рис. 6) [21, 22]. Оценивались пациенты, получавшие пиперациллин/тазобактам в дозе 3,0/0,375 г каждые 6 ч за период ≥ 2 дней ($n=104$) или клиндамицин по 0,6 г каждые 6 ч плюс гентамицин 0,8–1,6 мг/кг каждые 8 ч ($n=43$) за период ≥ 2 дней. По дизайну исследования были рандомизированными и открытыми. Эрадикация возбудителей, продуцировавших β -лактамазы, была у 10/11 пациентов (91%), получавших пиперациллин/тазобактам [20].

В сравнительном исследовании пиперациллина/тазобактама и имипенема/циластатина эрадикация возбудителей была документирована у 38/41 пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам и у 37/49 пациентов в группе сравнения ($p<0,05$) [21, 28]. Персистенция возбудителей была выявлена у 3 и 9 пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам и имипенем/циластатин соответственно. Кроме того, в группе пациентов, получавших имипенем/циластатин, у 2 пациентов была отмечена суперинфекция и у 1 пациента – реинфекция [21, 28].

В исследованиях у детей эрадикацию возбудителей наблюдали у 40/43 пациентов (93%) с интраабдоминальными инфекциями, получавших пиперациллин/тазобактам. У 2 из 3 пациентов была отмечена суперинфекция, обусловленная 4 возбудителями: *K.pneumoniae* (1), *S.aureus* (2) и *S.pyogenes* (1) [27].

Клиническая эффективность. Пиперациллин/тазобактам, назначаемый в дозе 12,0/1,5 г в сутки показал сходную клиническую эффективность с клиндамицином по 0,6 г каждые 6 ч в комбинации с гентамицином в дозе 2,4–5 мг/кг в сутки или с метронидазолом по 0,5 г каждые 8 ч в комбинации с гентамицином по 6 мг/кг в сутки и амоксициллином в дозе 1,0 г каждые 8 ч или ампициллином по 0,5 г каждые 8 ч – в рандомизированных сравнительных исследованиях [21, 22]. Клиническая эффективность пиперациллина/тазобактама в дозе 4,0/0,5 г каждые 8 ч была выше, чем имипенема/циластатина в дозе 1 г каждые 8 ч, и значительно выше чем имипенема/циластатина по 0,5 г каждые 8 ч (90,9 vs 69%, $p<0,05$) [21].

Результаты исследования, в которое были включены пациенты с тяжелыми генерализованными перитонитами, показали сходную эффективность пиперациллина/тазобактама в монотерапии по 4,0/0,5 г каждые 6 ч и в комбинации с амикаци-

ном. Клиническая эффективность составила 44 и 48% соответственно [29]. Уровень смертности был также сходным и составил 19 и 21% соответственно.

Пиперациллин/тазобактам показал хорошую клиническую эффективность при терапии детей с интраабдоминальными инфекциями [27]. Суммарная клиническая эффективность была отмечена у 39/43 (91%) детей в возрасте от 0,8 до 9 лет с аппендицитами или перитонитами, получавших пиперациллин/тазобактам в дозе 80/10 мг/кг каждые 8 ч.

Лихорадка у пациентов с нейтропенией

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями, у которых нейтропения развивается в результате миелосупрессивной терапии, имеют высокий риск развития опасных для жизни инфекций. Поскольку воспалительный ответ у этих пациентов подавлен, лихорадка часто является первым симптомом инфекции [30].

Наиболее частыми возбудителями инфекций у этой категории пациентов являются грамотрицательные бактерии, включая *P.aeruginosa* и *E.coli*, в то же время возрастает количество инфекций, вызванных грамположительными возбудителями, в частности стрептококками группы *viridans* и КНС [31-33]. Изменение спектра возбудителей отчасти, возможно, обусловлено использованием постоянных внутривенных катетеров.

Выбор антибиотиков часто определяется политикой применения антибиотиков или данными по антибиотикорезистентности в конкретном лечебном учреждении. Наиболее часто используют комбинации антисинегнойных β -лактамов с аминогликозидами или в монотерапии (например, цефтазидим или карбапенемы) [30, 34-37]. Эффективность пиперациллина/тазобактама также была оценена в нескольких клинических исследованиях [30, 38-42]. Хотя большинство клинических исследований проводили у взрослых пациентов, в одно из исследований были включены дети старше 1 года [32]. Критериями для включения в исследование были лихорадка, нейтропения или гранулоцитопения и предполагаемая инфекция.

Бактериологическая эффективность. Комбинация пиперациллина/тазобактама с амикацином была значительно эффективней комбинации цефтазидима с амикацином при терапии инфекций с бактериемией у взрослых и детей с нейтропенической лихорадкой [32]. Эрадикация возбудителей при бактериемии была в 50% эпизодов в группе больных, получавших пиперациллин/тазобактам с амикацином, по сравнению с 35% эпизодов в другой

группе ($p=0,05$) [32]. Однако не было получено достоверных различий в эрадикации «специфических» микроорганизмов. Возбудителей, резистентных к цефтазидиму, было больше, чем к пиперациллину/тазобактаму (35 vs 25% документированных эпизодов). Клиническая эффективность была выше при терапии пиперациллином/тазобактамом, если выделяли КНС [32].

В другом исследовании комбинация пиперациллина/тазобактама с амикацином имела сходную эффективность с комбинацией цефтазидима с амикацином, когда у пациентов выделяли грамотрицательные бактерии [43]. Эрадикация возбудителей составила 98 и 100% соответственно. Однако была отмечена более высокая степень эрадикации возбудителей при выделении грамположительных бактерий (75 и 52% соответственно) [43].

Бактериологическая неэффективность была получена при выделении от пациентов грибов, MRSA или КОС (около трети пациентов в 2 исследованиях) [32, 43]. Частота эпизодов лихорадки, требующей добавления ванкомицина или тейкопланина, была выше в группе пациентов, получавших цефтазидим с амикацином, чем в группе больных, получавших пиперациллин/тазобактам с амикацином: (128/364 (35%) vs 83/342 (24%), $p=0,002$ [32].

При изучении пиперациллина/тазобактама в сравнении с цефтазидимом в комбинации с амикацином резистентные возбудители были идентифицированы в 3 эпизодах лихорадки в группе, получавшей пиперациллин/тазобактам, и в 2 эпизодах в группе, получавшей цефтазидим с амикацином [44]. Резистентными к пиперациллину/тазобактаму были *P.acnes* и КНС. MRSA не были выделены, однако 11 из 16 КНС были метициллинорезистентными.

Клиническая эффективность составила 41-83% у пациентов с эпизодами лихорадки на фоне нейтропии или гранулоцитопении, которые получали пиперациллин/тазобактам в суточной дозе 12-16/1,5-2 г, разделенной на 2 введения, в комбинации с аминогликозидами. Комбинация пиперациллина/тазобактама с амикацином была значительно эффективней комбинации цефтазидима с амикацином в 2 больших исследованиях [32, 43]. Нормализация температуры тела в течение 72 ч после начала терапии была документирована в 60,6% случаев при терапии пиперациллином/тазобактамом с амикацином и в 44,7% случаев при терапии цефтазидимом с амикацином ($p=0,028$). Длительность лихорадке была меньше в группе пиперациллина/тазобактама с амикацином по сравнению с группой цефтазидима с амикацином (6,8 vs 9,1 дней соответственно, $p=0,02$) [43].

Клиническая эффективность терапии эпизодов лихорадки у пациентов с нейтропенией в группе, получавших пиперациллин/тазобактам с тобрамицином составила 54,4%, а в группе получавших цефтазидим с тобрамицином – 37,4% ($p=0,008$) [45].

Клиническая эффективность пиперациллина/тазобактама в комбинации с гентамицином была значительно выше, чем пиперациллина с гентамицином [46]. Полное или частичное исчезновение симптомов инфекции через 72 ч от начала терапии в группе, получавшей пиперациллин/тазобактам с гентамицином, наблюдали у 83% пациентов и в группе, получавшей пиперациллин с гентамицином – у 48% ($p<0,001$). Полная или частичная клиническая эффективность у пациентов с подтвержденной инфекцией, вызванной КНС, в группе пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам с гентамицином, составила 90%, в группе сравнения – 42% ($p<0,0001$) [46].

В исследовании, где сравнивали режимы терапии пиперациллином/тазобактамом с нетилмицином и пиперациллин с нетилмицином, была получена сходная клиническая эффективность (исследование с историческим контролем). Клиническая эффективность (исчезновение лихорадки или других симптомов инфекции) была отмечена у 48% пациентов в первой группе и у 40% в группе сравнения [36]. Хотя средняя продолжительность терапии в группе пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам с нетилмицином, составила 4,5 дня, в группе сравнения – 5 дней, эти различия не были статически достоверными.

В сравнительном рандомизированном исследовании 25 эпизодов лихорадки у детей с нейтропенией [47] было включено в группу терапии пиперациллином/тазобактамом в дозе 80/10 мг/кг каждые 6 ч (максимальная доза 4,5 г) и 25 эпизодов лихорадки у детей было включено в группу терапии цефепимом по 50 мг/кг каждые 8 ч (максимальная доза 2 г). Микробиологическое и клиническое подтверждение инфекции было у 46% пациентов. Группы были сравнимы по всем параметрам (пол, возраст, длительность и тяжесть нейтропении). В течение всего периода исследования не было смерти в результате инфекции. Клиническая эффективность была в группе пиперациллина/тазобактама 56%, в группе цефепима – 48% (различия статистически не значимы). Антианаэробные препараты добавляли детям, получавшим цефепим. Не было выявлено различий в длительности лихорадки, продолжительности терапии и стоимости лечения.

В сравнительном исследовании у детей 2–16 лет с острой лимфобластной лейкемией или острой

миелобластной лейкемией проводили терапии эпизодов лихорадки пиперациллином/тазобактамом (80/10 мг/кг каждые 6 ч) в комбинации с амикацином по 7,5 мг/кг каждые 12 ч или имипенемом (или меропенемом) по 20 мг/кг каждые 8 ч. В первую группу было включено 46 пациентов, во вторую – 41 пациент. Группы не имели различий по возрасту, полу, длительности и тяжести нейтропении. Возбудители были выделены у 21,9% пациентов. Наиболее часто выделяли *S.epidermidis*. Клиническая эффективность в первой группе составила 56,5%, во второй – 53,6%. Статистически значимых различий в эффективности выявлено не было [48].

Сепсис

В контролируемое исследование пиперациллина/тазобактама в комбинации с амикацином были включены новорожденные с диагнозом сепсис. Всего были исследованы 353 эпизода сепсиса у 252 новорожденных. Сто пять эпизодов лечили 5–14 дней, 248 – 2–3 дня. Всего было выделено 123 возбудителя, 56 из них грамотрицательных (преимущественно *Klebsiella* spp. – 40% и *E.coli* – 30%), 55 грамположительных (КНС – 95%) и 12 – *Candida* spp. Эрадикация возбудителей на 2–3 суток терапии была достигнута у 93% пациентов [49].

Другие инфекции

Результаты клинических исследований показали эффективность пиперациллина/тазобактама при терапии инфекций кожи и мягких тканей у госпитализированных пациентов. В большинстве случаев эти инфекции были вызваны *S.aureus* и *Enterobacteriaceae*. Результаты сравнительных и несравнительных исследований показали, что выздоровление было достигнуто у 61–74% пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам по 4,0/0,5 г каждые 6 ч. Эрадикацию возбудителей наблюдали в 76–85% случаев [50–52]. Клиническая и бактериологическая эффективность была сходной с тикарциллином/клавуланатом, назначаемым в дозе 3,0/0,1 г каждые 6 ч [51].

Среди женщин с инфекциями органов малого таза эрадикация возбудителей была достигнута у 67/86 (78%) пациенток, получавших пиперациллин/тазобактам по 3,0/0,375 каждые 6 ч, в то же время эрадикацию возбудителей наблюдали у 23/28 (82%) пациенток, получавших клиндамицин по 0,9 г каждые 6 ч с гентамицином в суточной дозе 2,5–5 мг/кг, разделенной на 3 введения [53].

Эффективность пиперациллина/тазобактама в дозе 4,0/0,5 г по 3 раза в сутки при длительности терапии ≥ 5 дней у пациентов с осложненными

ми инфекциями МВП (наиболее часто с пиелонефритами) была продемонстрирована в 2 несравнительных исследованиях у 195 пациентов [54, 55]. Суммарная клиническая эффективность была документирована у 88 и 90,4% пациентов на 5–9-й день после завершения терапии. Эрадикация возбудителей была достигнута у 85,3% пациентов на 5–9-й день после окончания терапии и сохранялась у 79,6% и 73% пациентов через 4–6 нед после завершения терапии. Наиболее частым патогеном была *E.coli*, а *P.aeruginosa* и *K.pneumoniae* часто персистировали у этих пациентов. Суперинфекция была обнаружена в основном у пациентов с инородными телами (мочевые катетеры, мочекаменная болезнь) и была обусловлена *K.pneumoniae*, *E.coli* и *Candida* spp. [55].

Профиль безопасности

Пиперациллин/тазобактам хорошо переносился пациентами с инфекциями различной локализации [56]. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (преимущественно диарея) и кожные проявления при назначении пиперациллина/тазобактама в виде монотерапии ($n=944$) или в комбинации с аминогликозидами ($n=167$) [56]. Тазобактам не имеет существенного влияния на частоту НЛР. Изменения со стороны

ЖКТ были зарегистрированы у 3,6–4% пациентов, получавших пиперациллин, и у 4,6% пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам [56]. Частота и выраженность НЛР при терапии пиперациллином/тазобактамом в монотерапии, в комбинации с аминогликозидами и при терапии имипенемом/циластатином представлены на рис. 7.

Изменения функции печени (повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы или общего билирубина) были зарегистрированы у пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам. Но эти изменения не являлись клинически значимыми [53, 56].

Кожная сыпь была зарегистрирована у женщин с высокой лихорадкой на фоне инфекции органов малого таза. Частота этой НЛР была зарегистрирована у 0,5% пациенток, получавших пиперациллин/тазобактам, и у 3,9% пациенток, получавших клиндамицин с гентамицином ($p=0,03$). Аналогичные результаты были получены у пациентов с интраабдоминальными инфекциями. Кожные проявления были документированы у 10% пациентов, получавших клиндамицин с гентамицином и у 5% пациентов, получавших пиперациллин/тазобактам (различия статистически не значимы) [20].

Из редких НЛР были зарегистрированы псевдомембранозный колит [57] и влияние на систему крови [57, 58].

Заключение

Пиперациллин/тазобактам, ингибиторозащищенный β -лактамы, имеет хороший профиль безопасности и широкий спектр антимикробной активности, включающий грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии. Как и для других антибактериальных препаратов выбор пиперациллина/тазобактама для терапии инфекции зависит от локальных данных по резистентности ведущих возбудителей, лекарственного формуляра и финансовых возможностей лечебного учреждения. Пиперациллин/тазобактам показал достаточно высокую эффективность при терапии инфекций средней тяжести и тяжелых инфекций различной локализации, вызванных в том числе штаммами, продуцирующими β -лактамазы. Особое значение имеет возможность эффективного применения пиперациллина/тазобактама при терапии нозокомиальных инфекций, интраабдоминальных, инфекций органов малого таза и лихорадки у пациентов с нейтропенией. Учитывая профиль безопасности и данные контролируемых клинических исследований пиперациллин/тазобактам можно применять не только для терапии взрослых пациентов, но и в педиатрической практике.

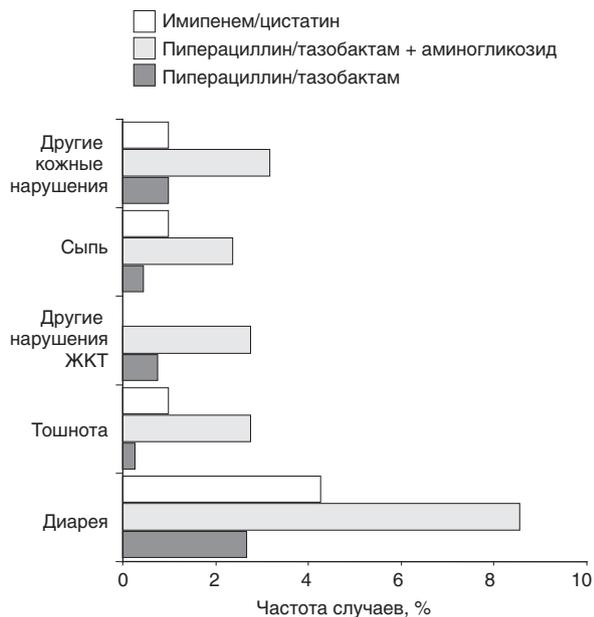


Рис. 7. НЛР средней тяжести и тяжелые при применении пиперациллина/тазобактама (по 4,0/0,5 г каждые 6 или 8 ч) в монотерапии или в комбинации с аминогликозидами в сравнении с имипенемом/циластатином по 0,5–1 г каждые 8 ч.

Литература

1. Perry C.M., Marckham A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 1999; 57(5): 80-843.
2. Cin A., Dilay L., Karlowsky J.A., Walkty A., Rubinstein E., Zhanel G.G. Piperacilli-tazobactam: a b-lactam/b-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5(3): 365-83.
3. A.Varaiya, M.Kulkarni, P.Bhalekar, J.Dogra. Incidence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in diabetes and cancer patients. *Indian J of Med Micr* 2008; 26(3):238-40.
4. Aldeyab M.A., Hughes C. M., Kearney M.P., et al. Comparison of the effect of ciprofloxacin and Tazocin® on the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in an Intensive Care Unit. *Intern J Antimicrob Agents* 2008 (в печати).
5. Narendra R. Desai, Syed M. Shah, Jonathan Cohen, Matthew McLaughlin, Hema R. Dalal. Zosyn® (piperacillin/tazobactam) reformulation: Expanded compatibility and coadministration with lactated Ringer's solutions and selected aminoglycosides. *Therapeut and Clinic Risk Management* 2008;4(2) 303–14.
6. Kim A., Pharm.D., Sutherland C. A., B.S., Kuti J.L., Nicolau David P. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: prolonged or continuous infusion? *Pharmacotherapy* 2007;27(11):1490–97.
7. Christoffer W. Tornøe, Jeffrey J. Tworzynski, Menfo A., Imoisili, et al. Optimising piperacillin/tazobactam dosing in paediatrics. *Intern. J. of Antimicrobial Agents* 2007; 30: 320–24.
8. Oizumi K., Kawahara M., Kawaguchi S., et al. A comparative study of tazobactam/piperacillin and piperacillin in chronic respiratory tract infections. *Jpn J Antibiot* 1995; 48: 482-513.
9. Shlaes D.M., Baughman R., Boylen C.T. et al. Piperacillin/tazobactam compared with ticarcillin/clavulanate in community-acquired bacterial lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 565-77.
10. Oizumi K., Kawahara M., Kawaguchi S., et al. A comparative study of tazobactam/piperacillin and piperacillin in bacterial pneumoniae. *Jpn J Antibiot* 1995; 48: 449-81.
11. Speich R., Imhof E., Vogt M., et al. Efficacy, safety, tolerance of piperacillin/tazobactam compared to co-amoxiclav plus an aminoglycoside in the treatment of severe pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998; 17:313-7.
12. Davis R., Bryson H.M. Ceftriaxone: a pharmacoeconomic evaluation of its use in the treatment of serious infections. *Pharmacoeconomics* 1994; 6: 249-69.
13. Joshi M., Solomkin J.S., Bernstein J.M., et al. Open, randomized, multicenter comparison of piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ) vs ceftazidime (CAZ), both plus tobramycin (TM), in 300 patients with hospital-acquired lower respiratory tract infections (LRTI). Poster. 6th International Congress for Infectious Diseases in Prague, 1994.
14. Joshi M., Bernstein J.M., Solomkin J.S., et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infections. Philadelphia: Wyeth Ayerst Laboratories, 1998. (data in file).
15. Smith D.L., Parenteral piperacilli/tazobactam combined with amikacin for the treatment of severe pulmonary infections in intensive care units. *Infect Dis Clin Pract* 1995; 4 Suppl. 1: 33-6.
16. Brun-Buisson C., Sollet J.P., Schweich H., et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 1998; 26:346-54.
17. Jaccard C., Troillet N., Harbarth S., et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2966-72.
18. Schmitt D.V., Leitner E., Welte T., Lode H. Piperacillin/tazobactam vs imipenem/cilastatin in the treatment of nosocomial pneumonia – a double blind prospective multicentre study. *Infection* 2006; 34: 127–34.
19. Alvares-Lerma E., Insausti-Ordenana J., Jorda-Marcos R., Maravi-Poma E., Nana J. Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomized multicenter trial. *Intensive Care Med* 2001; 27: 493-502.
20. Barie P.S., Bennion R.S., Cheadle W.G., et al. Results of North American trial of piperacillin/tazobactam compared with clindamycin and gentamicin in the treatment of severe intraabdominal infections. *Eur J Surg* 1994; Suppl. 573:61-6.
21. Eklund A-E., Nord C.E., Brismar B., et al. A randomized multicenter trial of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of severe intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 Suppl. A: 79-85.
22. Polk Jr.H.C., Fink M.P., Laverdiere M., et al. Prospective randomized study of piperacillin/tazobactam therapy in surgically treated intra-abdominal infection. *American Surgeon* 1993; 59: 598-605.
23. Niinikoski J., Havia T., Alhava E., et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176:255-61.
24. Shyr Y.-M., Lui W.-L., Su C.-H., et al. Piperacillin/tazobactam in comparison with clindamycin plus gentamicin in the treatment of intra-abdominal infections. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chin Taipei* 1995; 56: 102-8.
25. Legrand J.C., Bastin F., Belda P., et al. Piperacillin/tazobactam treatment for severe intra-abdominal infections. *Acta Chir Belg* 1995; 95: 162-5.
26. Vestweber K.H., Grundel E. Efficacy and safety of piperacillin/tazobactam in intra-abdominal infections. *Eur J Surg* 1994; Suppl. 573:57-60.
27. Arguedas A., Sifuentes-Osorio J., Loaiza C., et al. An open multicenter clinical trial of piperacillin/tazobactam of pediatric patients with intra-abdominal infections. *J*

- Chemother 1996; 8: 130-6.
28. Brismar B., Malmberg A.S., Tunevall G. et al. Piperacillin-tazobactam versus imipenem-cilastin for treatment of intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2766-73.
 29. Dupont H., Carbon C., Carlet J., et al. Multicenter randomized clinical trial of piperacillin plus tazobactam (TAZ) vs piperacillin plus tazobactam and amikacin (AMK) in the treatment of severe generalized peritonitis (SGP). Abstract. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998; 602.
 30. Hazel D.L., Graham J., Dickinson J.P., et al. Piperacillin-tazobactam as empiric monotherapy in febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Chemother* 1997; 9: 267-72.
 31. Klastersky J. Empiric therapy for febrile neutropenia. Abstract. 8th International Congress on Infectious Diseases 1998; 108.
 32. Cometta A., Zinner S., de Bock R. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 445-52.
 33. Marie J.P., Vekhoff A., Pico J.L. Neutropenic infections: a review of the French Febrile Aplasia Study Group trials in 608 febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 57-64.
 34. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., et al. Guidelines for use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73.
 35. Balfour J.A., Bryson H.M., Brogden R.N. Imipenem/cilastatin: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the treatment of serious infections. *Drugs* 1996; 51:99-136.
 36. Kern W.V., Maute B., Engel A., et al. Piperacillin/tazobactam plus netilmicin as empiric treatment for adult patients with acute leukemia, neutropenia, and fever: single-center experience and retrospective comparison with piperacillin plus netilmicin. *Curr Ther Res Clin Exp* 1997; 58: 56-69.
 37. Miccozi A., Nucci M., Venditti M., et al. Piperacillin/tazobactam versus piperacillin/amikacin/teikoplanin in the empirical treatment of neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 1-8.
 38. Glasmacher A., Hesselmann B., Molitor B., et al. Piperacillin/tazobactam plus gentamicin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with leukemia. Abstract. 7th Eur Congr Microbiol Infect Dis 1995; 244.
 39. Glasmacher A., Reeder K., Risse E., et al. Piperacillin-tazobactam and gentamicin as empiric antibiotic treatment for febrile neutropenic patients with leukaemia [685]. *Onkologie* 18 (Suppl.2).196.
 40. Hazel D.L., Gale R., Graham J., et al. Piperacillin-tazobactam (Tazocin) as single agent empiric therapy in neutropenic fever. Abstract. 9th Immunocompromised Host Society Meeting 1996; Abstr 026.
 41. Sousa A.B., Fernandes J.P., Ferreira G., et al. Piperacillin-tazobactam and amikacin (PT-A) as empirical therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A Suppl.6: S207.
 42. Gacia-Bueno J.M., Rifa J., Mesia R., et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin in the treatment of fever in neutropenic cancer patients. Abstract. *Ann Oncol* 1996; 7 Suppl. 5: 143.
 43. Marie J.P., Vekhoff A., Cony-Makhoul P., et al. Piperacillin/tazobactam+amikacin versus ceftazidime+amikacin in neutropenic patients with fever: an open multicentric trial. *Press Med* 1995; 24:397-401.
 44. Hess U., Bohme C., Rey K. et al. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6: 402-9.
 45. Marie J.-P., Majanovic Z., Vekhoff A., et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime as empiric therapy for fever in severely neutropenic patients. *Support Care Cancer* 1999; 7: 89-94.
 46. Lee E.S., Clark R.E., Cawley P. Piperacillin/tazobactam/gentamicin (PTG) is a better initial empirical treatment than piperacillin/gentamicin (PG) in neutropenic pyrexia. Abstract. 8th ICID 1998 ; 199.
 47. Funda Corapcioglu, MD, Nazan Sarper, MD, and Emine Zengin, MD. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison study. *Pediatr Hematol and Oncol* 2006; 23:177-86.
 48. Yildirim I, Aytac S, Ceyhan M, Cetin M, Tuncer M, Cengiz AB, Secmeer G, Yetgin S. Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus carbapenem monotherapy as empirical treatment of febrile neutropenia in childhood hematological malignancies. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jun;25(4):291-9
 49. Flidel-rimon O, Friedman S, Leibovitz E, Shinwell E.S. The use of piperacillin/tazobactam (in association with amikacin) in neonatal sepsis: Efficacy and safety data. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2006; 38: 36-42
 50. Tassler H., Cullmann W., Elhardt D. Therapy of soft tissue infections with piperacillin/tazobactam. *J. Antimicrob Chemother* 1993; 31 Suppl. A: 105-12.
 51. Tan J.S., Wishnow R.M., Talan D.A., et al. Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: double blind, randomized, multicentre study of piperacillin-tazobactam versus ticarcillin/clavulanate. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1580-6.
 52. File T.M., Tan J.S. Efficacy and safety of piperacillin/tazobactam in skin and soft tissue infections *Eur J Surg* 1994; Suppl. 573: 51-5.
 53. Sweet R.L., Roy S., Faro S. et al. Piperacillin and tazobactam versus clindamycin and gentamicin in the treatment of hospitalized women with pelvic infection. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 280-6.
 54. Nowe P. Piperacillin/tazobactam in complicated urinary tract infections. *Intensive Care Med* 1994; 20 Suppl. 3: S39-42.
 55. Sifuentes-Osornio J., Jakob E., Clara L. et al. Piperacillin/tazobactam in the treatment of hospitalized patients with

- urinary tract infections: an open non-comparative and multicentered trial. *J Chemother* 1996; 8: 122-9.
56. Kuye O., Teal J., DeVries V.G. et al. Safety profile of piperacillin/tazobactam in phase I and III clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 1993; Suppl.A: 113-24.
57. Lederle Laboratories. Piperacillin sodium and tazobactam sodium prescribing information. Physicians Desk Reference Generics 1998.
58. Pfyffer G.E., Weder W., Strassle A., et al. Immune thrombocytopenia caused by piperacillin/tazobactam. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 650-1.