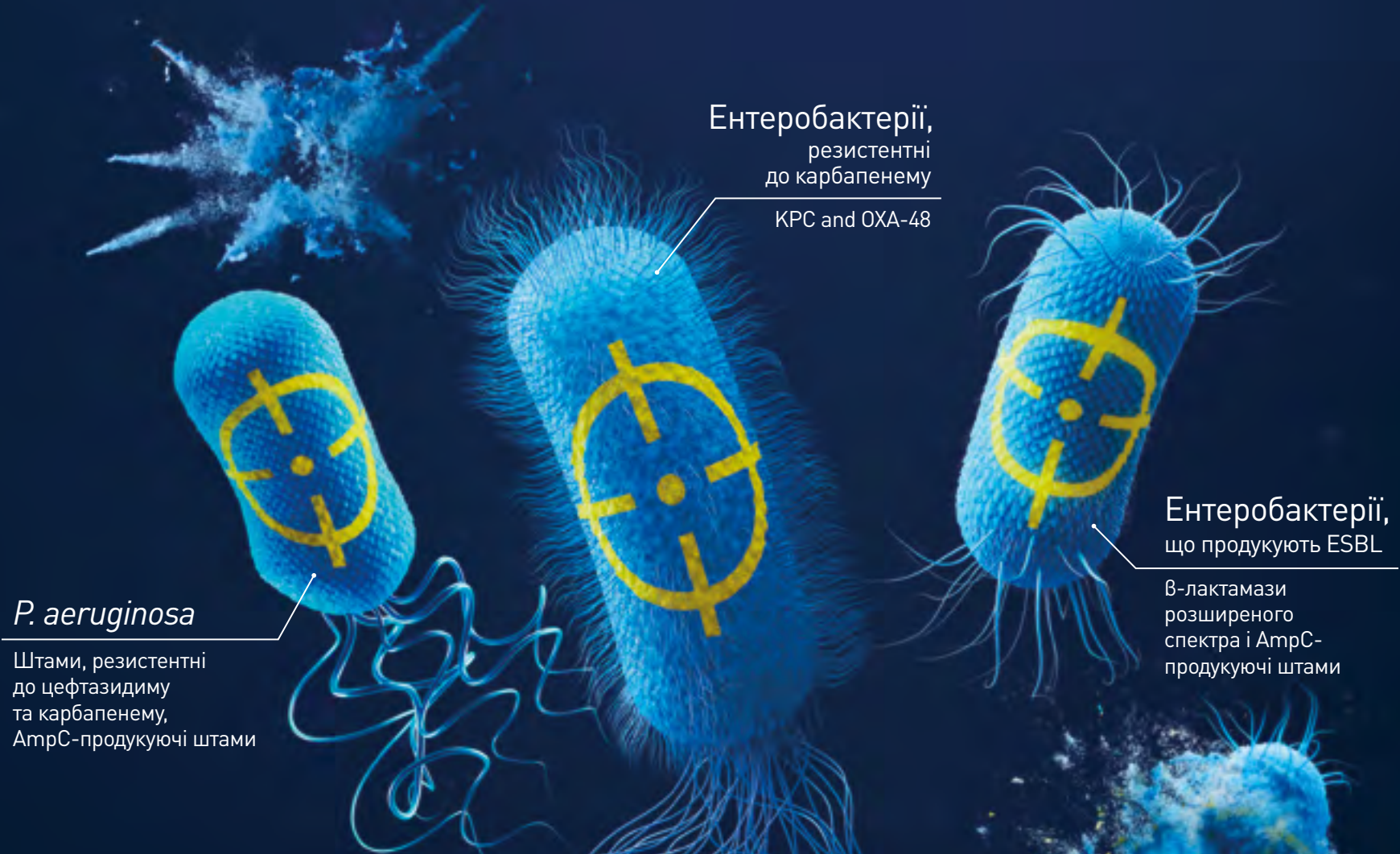


ЗАВІЦЕФТА (цефтазидим-авібактам): Для лікування пацієнтів з високим ризиком грамнегативних інфекцій з множинною лікарською резистентністю (МЛР)

ЗАВІЦЕФТА
цефтазидим / авібактам

З підозрюваною або документально підтвердженою інфекцією, спричиненою CRE (KPC, OXA-48), *P. aeruginosa* і збудниками, що продукують ESBL та AmpC¹⁻⁴



P. aeruginosa

Штами, резистентні до цефтазидиму та карбапенему, AmpC-продукуючі штамми

Ентеробактерії, резистентні до карбапенему
KPC and OXA-48

Ентеробактерії, що продукують ESBL

В-лактамази розширеного спектра і AmpC-продукуючі штамми

ЗАВІЦЕФТА - РІШУЧИЙ УДАР ПО СКЛАДНИМ ЦІЛЯМ

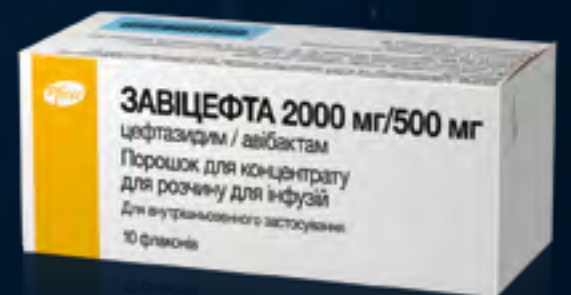
Цільова ефективність проти широкого діапазону грамнегативних збудників з МЛР⁵

ЗАВІЦЕФТА проявляє *in vitro* активність відносно збудників, що продукують ферменти AmpC, ESBL, KPC та OXA-48.¹

Діапазон активності препарату ЗАВІЦЕФТА *in vitro* відносно В-лактамаз не обов'язково передбачає клінічний успіх.

Препарат ЗАВІЦЕФТА не проявляє активності *in vitro* відносно збудників, що продукують метало-В-лактамази класу В, і не здатний інгібувати багато ферментів класу D.¹

CRE – карбапенем-резистентні ентеробактерії; KPC – *Klebsiella pneumoniae*, що виробляють карбапенемазу; OXA 48 – оксациліназа 48.



Література: 1. Інструкція з медичного застосування препарату Завіцефта; 2. J.L. Liscio, M. V. Mahoney, E. B. Hirsch. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:266-71; 3. Nicolau DP, Siew L, Armstrong J et al. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2862-9; 4. J. E. Mazuski, J.M. Tessier, A. K. May et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *SURGICAL INFECTIONS*. Volume 18, Number 1, 2017; 5. Zhang W, Guo Y, Zhang Y et al. In vitro and in vivo bactericidal activity of ceftazidime-avibactam against Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:142.

ЗАВІЦЕФТА (цефтазидим/авібактам) порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 2000 мг цефтазидиму та по 500 мг авібактаму у флаконах; по 10 флаконів з порошком у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату

Показання до застосування. Завіцефту застосовують для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців: ускладнені внутрішньочеревні інфекції; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит; госпітальна пневмонія, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію. Лікування дорослих пацієнтів із бактеріємією, яка виникає у зв'язку з або ймовірно пов'язана з будь-якою з вищеперерахованих інфекцій. Завіцефту також застосовують для лікування інфекцій, спричинених аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих і дітей віком від 3 місяців, які мають обмеження щодо варіантів лікування. Слід брати до уваги офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів. **Спосіб застосування та дози.** Доза для дорослих пацієнтів із кліренсом креатиніну (CrCL) >50 мл/хв: ускладнена внутрішньочеревна інфекція – 2 г/0,5 г кожні 8 годин протягом 5-14 днів; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит – 2 г/0,5 г кожні 8 годин протягом 5-10 днів; госпітальна пневмонія, у тому числі пневмонія, асоційована із ШВЛ – 2 г/0,5 г кожні 8 годин протягом 7-14 днів; бактеріємія, що виникла внаслідок будь-якої з вищеперерахованих інфекцій, або якщо є підозри, що вона пов'язана з такими інфекціями – 2 г/0,5 г кожні 8 годин (тривалість лікування залежить від локалізації інфекції); інфекції, викликані грамнегативними аеробними мікроорганізмами, у пацієнтів з обмеженим вибором антибактеріальної терапії – 2 г/0,5 г кожні 8 годин залежно від тяжкості інфекції, патогену(-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання. **Рекомендований режим дозування препарату для дітей із розрахунковим CrCL >50 мл/хв/1,73 м².** Ускладнені внутрішньочеревні інфекції або ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит, або госпітальна/ШВЛ-асоційована пневмонія, або інфекції, спричинені грамнегативними аеробними мікроорганізмами, у пацієнтів з обмеженнями щодо варіантів лікування: від 6 місяців до <18 років – 50 мг/кг/12,5 мг/кг максимально до 2 г/0,5 г кожні 8 годин; від 3 до <6 місяців – 40 мг/кг/10 мг/кг кожні 8 годин; ускладнені внутрішньочеревні інфекції: 5-14 днів; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів: 5-14 днів, госпітальна/ШВЛ-асоційована пневмонія: 7-14 днів; з обмеженнями щодо варіантів лікування: залежно від тяжкості інфекції, патогену(-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання (більш детально див. Інструкцію). **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гіперчутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи цефалоспоринів. Тяжкі прояви гіперчутливості (наприклад, анафілактоїдні реакції, тяжкі

реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамно антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів, монобактамів або карбапенемів). **Побічні реакції.** Кандидоз, позитивний результат прямого тесту Кумбса, еозинфілія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, діарея, біль у животі, нудота, блювання, підвищені рівні аланінамінотрансферази/аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, лактатдегідрогенази у крові, макулопапульозні висипання, кропив'янка, свербіж, тромбоз у місці введення, флебіт у місці введення, гарячка (більш детально див. Інструкцію). **Особливості застосування.** Реакції гіперчутливості. Можливий розвиток тяжких, іноді летальних, реакцій гіперчутливості. У разі розвитку алергічної реакції необхідно негайно припинити лікування препаратом Завіцефта і вжити відповідних невідкладних заходів. До початку лікування препаратом Завіцефта слід встановити, чи має пацієнт в анамнезі реакції гіперчутливості до цефтазидиму, інших цефалоспоринів та інших бета-лактамних антибіотиків. Цефтазидим та авібактам виводяться нирками, тому дозу препарату слід знизити відповідно до ступеня тяжкості порушення функції нирок. Застосування цефтазидиму/авібактаму під час вагітності можливе тільки за умови, що потенційна користь від застосування перевищує можливий ризик (більш детально див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** *In vitro* авібактам є субстратом транспортерів OAT1 та OAT3, які можуть сприяти активному захопленню його з кровотоку і, таким чином, його екскреції. Пробенецид (потужний інгібітор OAT) пригнічує це поглинання на 56-70% *in vitro* і, таким чином, при комбінованому застосуванні з авібактамом може впливати на виведення останнього. Клінічні дослідження взаємодії авібактаму та пробенециду не проводилися, тому не рекомендовано застосовувати авібактам у комбінації з пробенецидом. **Фармакологічні властивості.** Цефтазидим інгібує синтез пептидоглікану клітинної стінки бактерій в результаті взаємодії з пеніцилін-зв'язувальними білками (ПЗБ), що призводить до лізису та загибелі клітин бактерій. Авібактам – інгібітор бета-лактамаз не бета-лактамної структури. Авібактам утворює ковалентний зв'язок із ферментом, який не піддається гідролізу. Він інгібує бета-лактамази класів А і С та деякі бета-лактамази класу D за класифікацією Ambler, у тому числі бета-лактамази розширеного спектра, KPC та OXA-48 карбапенемази, а також ферменти AmpC. Авібактам не інгібує бета-лактамази класу В (метало-бета-лактамази) і не здатний інгібувати багато бета-лактамаз класу D. **Умови відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. **Інформація для лікарів та фармацевтів.** Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. **Регістраційне посвідчення № UA/17440/01/01, затверджено Наказом МОЗ України № 1194 від 29.05.2019 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України № 1866 від 30.10.2023 р.**



За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Пфайзер Експорт Бі.Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. М. Грінченка, 4в. Тел. (044) 391-60-50.
З питань медичної інформації звертайтеся за електронною адресою: MedInfo.Ukraine@pfizer.com

А. Соріано¹, Ф. Монтраверс², М. Бассетті³ та співавт.¹ Відділення інфекційних хвороб лікарні Clínic, м. Барселона, Іспанія² Відділення анестезіології та хірургічного відділення інтенсивної терапії лікарні Біша Клода Бернара, Університет Париж-Сіте, м. Париж, Франція³ Клініка Малатті Інфетіві, м. Генуя, Італія

Використання та ефективність цефтазидиму-авібактаму в умовах реальної клінічної практики

Результати дослідження EZTEAM

Цефтазидим-авібактам – це сучасний антибактеріальний препарат, активний щодо бактерій із множинною медикаментозною стійкістю (MDR), що доведено клінічними випробуваннями та результатами його застосування в лікарській практиці. Дослідження EZTEAM проводилося з метою описання схем застосування цефтазидиму-авібактаму (включно з показаннями та призначенням супутніх антибіотиків), а також вивчення його ефективності та безпеки в умовах реальної клінічної практики.

Ключові слова: цефтазидим-авібактам, інфекції кровотоку, інтраабдомінальна інфекція, *Klebsiella pneumoniae*, мультирезистентність, інфекції дихальних шляхів, інфекції сечової системи.

Ключові положення

Цілі та завдання дослідження

- ✓ Необхідність всебічної оцінки параметрів лікування, використання ресурсів, ефективності та безпеки цефтазидиму-авібактаму проти бактерій із множинною медикаментозною стійкістю (MDR).
- ✓ Описання схем застосування цефтазидиму-авібактаму та визначення його ефективності й безпеки в умовах реальної клінічної практики.

Основні результати дослідження

У пацієнтів, які отримували цефтазидим-авібактам протягом щонайменше 72 годин в умовах реальної клінічної практики у країнах Європи, Латинської Америки і Карибського басейну, виявлено наступне.

- ✓ Основними показаннями були внутрішньочеревні, сечові, респіраторні інфекції, інфекції кровотоку та інші (у співвідношенні приблизно 20%).
- ✓ *Klebsiella pneumoniae* була найпоширенішим (59,3%) мікроорганізмом, виявленим в останньому мікробіологічному дослідженні перед початком застосування цефтазидиму-авібактаму.
- ✓ Лікування було успішним загалом у 77,3% пацієнтів (у 88,3% хворих з інфекцією сечовивідних шляхів).
- ✓ Внутрішньолікарняна смертність становила 23,1%.

Зростаюча резистентність патогенів до протимікробних препаратів та інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги, є глобальною проблемою безпеки пацієнтів, оскільки можуть призводити до подовження терміну перебування у стаціонарі, тривалості непрацездатності, фінансових витрат та смерті [1-3].

Найбільш частими внутрішньолікарняними інфекціями (ВЛІ) у країнах Європи та Латинської Америки (LATAM) є інфекції нижніх відділів респіраторного тракту, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) та інфекції ділянки хірургічного втручання (ІДХВ) [6, 7]. Одним із найпоширеніших механізмів розвитку резистентності грамнегативних бактерій до антибіотиків є синтез ними β-лактамаз розширеного спектра дії (ESBL), здатних гідролізувати значну кількість β-лактамних антибіотиків, включаючи цефалоспорино III покоління та азтреонам [8]. За результатами систематичного огляду 42 національних і регіональних систем епідеміологічного нагляду за антимікробною резистентністю у Європі було встановлено, що *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* і *Pseudomonas aeruginosa* часто (80-90%) ідентифікуються як грамнегативні MDR-бактерії [9].

Серед госпіталізованих пацієнтів ризик смерті, пов'язаний із грамнегативними MDR-бактеріями, досягає 45% [10, 11]. При цьому впродовж кількох десятиліть основу лікування таких хворих складали карбапенеми у якості монотерапії або в комбінації з іншими антибактеріальними препаратами [12, 13]. Однак поява і поширення збудників, що виробляють карбапенемазу, зумовили нагальну потребу в нових антимікробних засобах [14, 15]. Авібактам, не-β-лактамний інгібітор β-лактамаз, здатний інгібувати β-лактамази Амблера класів А і С, а також деякі ферменти класу D, включаючи ESBL, карбапенемази *K. pneumoniae* (KPC) і карбапенемази оксацилінази 48 (OXA-48), а також ферменти ампіцилінази С (AmpC) [16, 17].

Цефтазидим-авібактам схвалений для лікування дорослих з ускладненими

ІСШ (уІСШ) (включаючи пієлонефрит), ускладненою інтраабдомінальною інфекцією (уІАІ) та госпітальною/вентилятор-асоційованою пневмонією (ГП/ВАП), включаючи випадки пов'язаної із цими інфекціями бактеріємії (може виникати як первинна інфекція кровотоку [ІК] – первинна бактеріємія або як наслідок гострих системних інфекцій – вторинна бактеріємія) [18], а також для лікування інфекцій, спричинених аеробними грамнегативними мікроорганізмами з обмеженими можливостями лікування. Останніми роками зростає кількість повідомлень стосовно ефективності застосування цефтазидиму-авібактаму при інфекціях, спричинених грамнегативними, стійкими до карбапенемів ентробактеріями (CRE), хоча ці клінічні спостереження часто обмежені певними типами інфекцій або тільки деякими країнами [20, 21].

З метою збору та вивчення всього спектра даних щодо показань, особливостей лікування, а також ефективності та безпеки цефтазидиму-авібактаму в реальних умовах клінічної практики в ряді країн Європи та LATAM було проведено неінтервенційне дослідження шляхом аналізу медичних карт пацієнтів. Первинною метою дослідження EZTEAM було описання схем призначення цефтазидиму-авібактаму в реальній клінічній практиці, із приділенням особливої уваги показанням та використанню його для лікування інфекцій, спричинених аеробними грамнегативними мікроорганізмами з обмеженими можливостями лікування, наявності мікробіологічного підтвердження та застосування в комбінованих схемах лікування. Вторинні цілі включали оцінку клінічної ефективності, використання ресурсів, смертності та побічних ефектів. Дані збирали після закінчення лікування, без втручання у процес надання медичної допомоги.

Методи

Досліджувана популяція

У дослідження включали госпіталізованих дорослих пацієнтів (>18 років), які

отримали лікування принаймні однією дозою цефтазидиму-авібактаму за затвердженим показанням (відповідно до локальної інструкції для медичного застосування) у рутинній клінічній практиці з 1 січня 2018 року (або з дати початку застосування препарату в країні, якщо це було пізніше). Згідно із критеріями включення, пацієнтам було проведено мікробіологічне дослідження протягом 5 днів до початку призначення цефтазидиму-авібактаму. Хворі, які раніше отримували цефтазидим-авібактам, не могли бути включені в дослідження.

Дизайн дослідження

Дане неінтервенційне дослідження з аналізу медичних карт пацієнтів проводилося на базі 30 центрів країн Європи (Австрія, Франція, Німеччина, Греція, Італія, Іспанія, Сполучене Королівство [Великобританія]) і Росії та 15 клінічних центрів країн LATAM (Аргентина, Бразилія та Колумбія).

Уся інформація була отримана з медичної документації лікарень. Дані про показання, призначене лікування, тривалість перебування у стаціонарі, повторні госпіталізації та клінічні результати збирали в пацієнтів, які отримували цефтазидим-авібактам протягом щонайменше 72 годин.

Збір даних

Зібрані дані включали характеристики пацієнтів, клінічні та мікробіологічні особливості інфекції, схеми лікування (доза, частота, тривалість інфузії, дата початку та закінчення призначення, супутні антибіотики – за наявності), ефективність та безпеку цефтазидиму-авібактаму, використання медичних ресурсів під час перебування у стаціонарі, смерті і повторні госпіталізації протягом 60 днів після виписки або настання «sensing event» (смерть, відмова від лікування або втрата для подальшого спостереження – залежно від того, що сталося раніше). Інформацію про повторні госпіталізації або виживаність після виписки отримували через зв'язок із пацієнтом або його законним представником по телефону.

Таблиця 1. Показання, за якими призначали цефтазидим-авібактам

Показання	Кількість хворих, n (%) (n=516)
ГП/ВАП	114 (22,1)
уІСШ	103 (20,0)
ІК	97 (18,8)
уІАІ	90 (17,4)
Інші:	112 (21,7)
Фебрильна нейтропенія	24 (4,7)
ІДХВ	15 (2,9)
Катетер-асоційовані ІК	15 (2,9)
Остеомієліт	7 (1,4)
Інші	51 (9,9)
Діагноз COVID-19:	
Так	63 (12,2)
Ні	247 (47,9)
Пацієнти, включені у дослідження до пандемії COVID-19	206 (39,9)

Продовження на стор. 18.

А. Соріано¹, Ф. Монтраверс², М. Бассетті³ та співавт.¹ Відділення інфекційних хвороб лікарні Clínic, м. Барселона, Іспанія² Відділення анестезіології та хірургічного відділення інтенсивної терапії лікарні Біша Клода Бернара, Університет Париж-Сіте, м. Париж, Франція³ Клініка Малатті Інфетіві, м. Генуя, Італія

Використання та ефективність цефтазидиму-авібактаму в умовах реальної клінічної практики

Результати дослідження EZTEAM

Продовження. Початок на стор. 17.

спостерігалися серед пацієнтів з уІСШ (39,8%). Загалом 18,8 і 26,0% пацієнтів мали первинну (ІК/сепсис) і вторинну бактеріємію відповідно; остання переважала серед пацієнтів з уІАІ (40,0%) і/або уІСШ (33,0%).

Більшість учасників дослідження до призначення цефтазидиму-авібактаму отримували інші антибіотики: 75,6% – для лікування грамнегативних інфекцій, 28,5% – для лікування грампозитивних інфекцій та 3,9% – метронідазол для впливу на анаеробні патогени. Зокрема, частка осіб, які отримували антибіотики принаймні одного попереднього ряду, становила 87,7% серед пацієнтів із ГП/ВАП, 82,2% – серед пацієнтів з уІАІ, 72,8% – серед пацієнтів з уІСШ та 70,8% – серед пацієнтів, яким

лікування було призначено за «іншими показаннями» (включаючи ІК/сепсис).

Найчастіше при попередньому лікуванні застосовували меропенем (49,1% пацієнтів), піперацилін-тазобактам (28,5%) і ванкомицин (17,6%). Причини припинення призначення оцінювали для кожного із препаратів (пацієнт міг приймати кілька антибіотиків). Так, 60,7% таких хворих припинили прийом принаймні одного антибіотика внаслідок виділення резистентних бактерій, а 34,4% – через клінічну невдачу/погіршення стану (прогресування хвороби). Оцінка призначень суто задля впливу на грамнегативні збудники показала, що 24,4% учасників дослідження отримували цефтазидим-авібактам як терапію першої лінії та 75,6% – як терапію другої лінії.

Особливості схем лікування цефтазидимом-авібактамом наведено у табл. 2. Загалом 30,6% хворих отримували цефтазидим-авібактам у якості монотерапії (переважна більшість (66,0%) – серед пацієнтів з уІСШ) і 69,4% – у комбінації з іншими антибіотиками, найчастіше з азтреонамом (20,2%), ванкомицином (12,6%), колістином (11,6%), метронідазолом (11,6%) та амікацином (11,2%).

Медіана тривалості прийому цефтазидиму-авібактаму становила 9,0 (міжквартильний розмах [IQR]: 7,0-14,0) днів. Більшість пацієнтів (77,5%) отримували цефтазидим-авібактам у дозі 2,0 г/0,5 г тричі на добу, переважно (90,3% пацієнтів) у вигляді двогодинної інфузії. Середня добова доза цефтазидиму-авібактаму становила 6,0 г (IQR: 5,6-6,0). У 18,2% пацієнтів середня

добова доза становила <4 г через наявність ниркової недостатності.

Основними причинами відміни цефтазидиму-авібактаму були одужання (65,0%) та деескалація антибіотикотерапії (11,7%); 9,9% пацієнтів померли під час лікування.

Відповідно до результатів мікробіологічних досліджень, проведених до початку терапії цефтазидимом-авібактамом, найпоширенішим збудником був *K. pneumoniae* (59,5%), далі йшли *P. aeruginosa* (13,4%), *Klebsiella spp.* (9,7%), *E. coli* (8,5%) та *Enterobacter cloacae* (6,6%). У 8,5% хворих бактеріальний збудник ідентифікувати не вдалося.

У мікробіологічному дослідженні, проведеному напередодні початку терапії цефтазидимом-авібактамом, серед усіх виділених грамнегативних патогенів 68,5% становили MDR-штами, причому найвищий відсоток їх спостерігався серед пацієнтів з уІСШ (88,7%). Грамнегативні MDR-ізоляти в переважній більшості були стійкими до пеніциліну/інгібітора β-лактамаз (98,0%), цефалоспоринов (97,4%), фторхінолонів (90,6%), карбапенемів (89,3%) та аміноглікозидів (65,1%). У випадку *K. pneumoniae* та *Klebsiella spp.* 88,5% усіх ізолятів та 92,4% MDR-ізолятів були стійкими до карбапенемів.

У 72,3% протестованих штамів була виявлена наявність β-лактамаз. Найпоширенішим механізмом резистентності для основних збудників інфекцій було вироблення КРС (34,6%), за ним слідували ОХА-48 (20,0%), ESBL (20,0%) та метало-β-лактамази (MBL, 17,9%). Дев'яносто відсотків пацієнтів, у яких були виявлені бактерії-носії MBL, отримували лікування комбінацією цефтазидиму-авібактаму та азтреонаму.

За відсутності попереднього лікування цефтазидимом-авібактамом (згідно із критеріями включення) 7,8% протестованих ізолятів виявилися резистентними до нього: 5,4% ізолятів *K. pneumoniae*, 0,9% *Klebsiella spp.*, 0,4% *E. cloacae* та 0,4% *P. aeruginosa*.

Загалом у 3,7% пацієнтів було виділено *A. baumannii* або *Acinetobacter spp.* до початку лікування цефтазидимом-авібактамом; однак він не призначався з метою ерадикації цих збудників (були виявлені інші грамнегативні бактерії). Усі пацієнти раніше отримували один або декілька антибіотиків, включаючи переважно карбапенеми та поліміксини. Тривалість лікування цефтазидимом-авібактамом становила від 3 днів до 1 місяця, залежно від клінічного результату, а супутні антибіотики включали колістин або поліміксин В, тайгециклін, азтреонам, метронідазол, гентаміцин і даптоміцин.

Більшість учасників дослідження (74,4%) були госпіталізовані в ургентному порядку; дві третини з них (70,8%) до госпіталізації перебували на амбулаторному лікуванні, при цьому 14,2% хворих були переведені з іншого закладу невідкладної допомоги.

Під час госпіталізації 53,7% хворих перебували у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Госпіталізація або переведення до ВІТ найчастіше спостерігалася у пацієнтів із ГП/ВАП (83,9%), а найрідше – у пацієнтів з уІСШ (34,0%). Медіана тривалості перебування у стаціонарі, розрахована з моменту госпіталізації, становила 36 днів (IQR: 20-72 дні), тоді як медіана тривалості перебування у стаціонарі з моменту початку прийому цефтазидиму-авібактаму становила 17 днів (IQR: 10-37 днів). У пацієнтів, які були госпіталізовані або переведені до ВІТ, медіана сумарної тривалості перебування у ВІТ становила 24 дні (IQR: 10-48 днів).

Клінічні результати (успішне лікування, невдача лікування або невизначений результат), оцінені під час госпіталізації, представлені у табл. 3.

Успішне лікування було досягнуто у 77,3% пацієнтів, невдача лікування відзначалася у 11,6%, а невизначений результат – у 11,0% досліджуваних. Успішне лікування найчастіше спостерігалася у пацієнтів з уІСШ (88,3%) та за «іншими показаннями», включаючи ІК/сепсис (82,3%), порівняно з пацієнтами із ГП/ВАП (68,4%) або уІАІ (64,4%).

Аналіз за підгрупами показав, що частота успішного лікування не відрізнялася залежно

Таблиця 2. Схеми призначення цефтазидиму-авібактаму

Показник/локалізація інфекційного процесу	уІАІ (n=90)	уІСШ (n=103)	ГП/ВАП (n=114)	Інші (n=209) ^a	Усього (n=516)
Застосування цефтазидиму-авібактаму в цілому, n (%)					
Монотерапія	26 (28,9)	68 (66,0)	25 (21,9)	39 (18,7)	158 (30,6)
Комбінована терапія:					
препарати для впливу на грамнегативну флору	64 (71,1)	35 (34,0)	89 (78,1)	170 (81,3)	358 (69,4)
препарати для впливу на інші збудники ^b	22 (24,4)	17 (16,5)	43 (37,7)	94 (45,0)	176 (34,1)
препарати для впливу на грамнегативну флору та інші збудники	17 (18,9)	8 (7,8)	19 (16,7)	20 (9,6)	64 (12,4)
	25 (27,8)	10 (9,7)	27 (23,7)	56 (26,8)	118 (22,9)
Загальна тривалість прийому цефтазидиму-авібактаму, дні					
Середнє значення (SD)	13,6 (12,5)	9,3 (5,7)	10,3 (6,6)	13,3 (14,3)	11,9 (11,4)
Медіана	9,5	7,0	9,0	10,0	9,0
Q ₁ ; Q ₃	6,0; 16,0	6,0; 12,0	6,0; 12,0	7,0; 15,0	7,0; 14,0
Загальна доза цефтазидиму-авібактаму, г					
Середнє значення (SD)	76,0 (76,5)	42,6 (35,0)	55,8 (41,3)	69,3 (57,9)	62,2 (55,8)
Медіана	54,0	36,0	42,0	51,0	48,0
Q ₁ ; Q ₃	30,0; 90,0	16,5; 60,0	30,0; 69,0	38,5; 84,0	30,0; 78,0
Пропущено, n ^c	1	1	0	0	2
Добова доза цефтазидиму-авібактаму, г					
Середнє значення (SD)	5,5 (1,3)	4,5 (1,9)	5,4 (1,4)	5,4 (1,4)	5,2 (1,5)
Медіана	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Q ₁ ; Q ₃	6,0; 6,0	3,0; 6,0	6,0; 6,0	6,0; 6,0	5,6; 6,0
Пропущено, n ^c	1	1	0	0	2
Пацієнти із середньою добовою дозою цефтазидиму-авібактаму <4 г, n (%) ^d	9 (10,0)	39 (37,9)	18 (15,8)	28 (13,4)	94 (18,2)
Клінічний результат/причина відміни цефтазидиму-авібактаму, n (%)					
n	89	103	113	201	506
Побічна дія	0 (0,0)	2 (1,9)	1 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,6)
Настання клінічної невдачі/прогресування хвороби	3 (3,4)	1 (1,0)	2 (1,8)	4 (2,0)	10 (2,0)
Виділення резистентного патогена	4 (4,5)	1 (1,0)	3 (2,7)	1 (0,5)	9 (1,8)
Надання переваги емпіричному призначенню	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,4)
Вторинна інфекція та зміна схеми лікування	1 (1,1)	1 (1,0)	5 (4,4)	4 (2,0)	11 (2,2)
Перехід на пероральну терапію	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,9)	3 (1,5)	5 (1,0)
Деескалація терапії	11 (12,4)	11 (10,7)	12 (10,6)	25 (12,4)	59 (11,7)
Одужання	54 (60,7)	82 (79,6)	58 (51,3)	135 (67,2)	329 (65,0)
Смерть	11 (12,4)	2 (1,9)	22 (19,5)	15 (7,5)	50 (9,9)
Інше	4 (4,5)	2 (1,9)	9 (8,0)	13 (6,5)	28 (5,5)
Основні антибіотики, які застосовували в комбінації з цефтазидимом-авібактамом (y ≥10% пацієнтів)					
Амікацин	10 (11,1)	8 (7,8)	12 (10,5)	28 (13,4)	58 (11,2)
Ванкомицин	14 (15,6)	8 (7,8)	11 (9,6)	32 (15,3)	65 (12,6)
Азтреонам	9 (10,0)	11 (10,7)	18 (15,8)	66 (31,6)	104 (20,2)
Метронідазол	25 (27,8)	5 (4,9)	7 (6,1)	23 (11,0)	60 (11,6)
Колістин	3 (3,3)	2 (1,9)	19 (16,7)	36 (17,2)	60 (11,6)

Примітки: Q₁ – перший квартиль; Q₃ – третій квартиль; SD – стандартне відхилення.^a Включено з пацієнтами з ІК/сепсисом.^b Включало призначення препаратів, активних щодо анаеробної флори, вірусів, грибів та паразитарних інфекцій.^c Загальну та середньодобову дозу не вдалося розрахувати для 2 пацієнтів, які лікувалися після діалізу.^d Пацієнти з корекцією дози через ниркову недостатність.

від черговості призначення цефтазидиму-авібактаму (перша, друга лінія терапії), статусу імуннокомпрометованості, прийому препарату в нижчій дозі через ниркову недостатність.

Загалом, успішне лікування цефтазидимом-авібактамом було досягнуто у 85,1% хворих, інфікованих *E. coli*, у 85,0% пацієнтів – *Enterobacter spp.*, у 79,5% – *Klebsiella spp.* (включаючи *K. pneumoniae*), у 74,3% – *Pseudomonas spp.* (включаючи *P. aeruginosa*), та у 66,1% пацієнтів, інфікованих іншими грамнегативними збудниками.

За останніми наявними даними, померло 145 (28,2%) із 516 пацієнтів, більшість (82,6%) – під час перебування у стаціонарі. Загальна госпітальна смертність становила 23,1%, кумулятивна смертність – 24,6% через 30 днів після виписки і 27,9% – через 60 днів. Найнижчі показники смертності спостерігалися у пацієнтів з уІСШ (60 днів після виписки: 14,6%) на відміну від уІАІ (32,2%), ГП/ВАП (34,2%) та «інших показань», включаючи ІК/сепсис (29,8%).

Залежно від етіології патогенів, найнижчі показники 60-денної смертності спостерігалися у пацієнтів, інфікованих *E. coli* (17,0%) та *Enterobacter spp.* (22,5%), порівняно із хворими, інфікованими *Klebsiella spp.* (29,3%), *Pseudomonas spp.* (29,7%) та іншими грамнегативними бактеріями (27,1%).

Наявність зв'язку між певними факторами під час первинної госпіталізації та клінічним успіхом оцінювали за допомогою логістичної регресії, створивши моделі для успішного лікування та клінічної невдачі. Важливими чинниками, що знижували частоту клінічного успіху, були:

- вік пацієнтів >80 проти <60 років;
- виявлення «інших», крім *E. coli*, *Klebsiella spp.* (включаючи *K. pneumoniae*), *Enterobacter spp.* (включаючи *E. cloacae*), *P. aeruginosa*, грамнегативних бактерій;
- показання для призначення цефтазидиму-авібактаму – уІАІ та ГП/ВАП (порівняно з уІСШ);
- супутнє застосування колістину.

Шанси на клінічний успіх зменшувалися зі збільшенням віку і були найнижчими серед пацієнтів >80 років. На протидію цьому госпіталізація впродовж 90 днів до включення в дане дослідження асоціювалася з вищими шансами на клінічний успіх. Стать, наявність бактеріємії, імунodefіцитний стан, знижена доза цефтазидиму-авібактаму через ниркову недостатність та черговість його призначення (перша/друга лінія терапії) не були значущими коваріантами.

Небажані явища були зареєстровані у 6 із 569 пацієнтів, включених у дослідження. У 5 (0,9%) пацієнтів виникли серйозні побічні явища, включаючи порушення свідомості, нейротоксичність, холестази, гепатоцелюлярне ураження, синдром поліорганної дисфункції, коліт, спричинений *Clostridium difficile*, та синдром Стівенса – Джонсона.

Обговорення

У цьому неінтервенційному дослідженні на підставі аналізу медичної документації

пацієнтів описано схеми лікування (показання та параметри застосування), тип інфекції (показання та результати мікробіологічного дослідження), ефективність (клінічні результати) та безпечність застосування цефтазидиму-авібактаму у 516 пацієнтів із країн Європи та LATAM, які отримували препарат протягом щонайменше 72 годин у рутинній клінічній практиці. Пацієнти мали обтяжений супутніми захворюваннями анамнез із середнім балом 4,6 за шкалою ССІ. У значній частині хворих були наявні імунodefіцитні стани, такі як гематологічні злоякісні новоутворення або донорські органи.

Найбільш частими показаннями для призначення були внутрішньочеревні (17,4%), сечові (20,0%), респіраторні (22,1%) та інші (40,5%) інфекції. Найпоширенішими з останніх були ІК: 18,8% із 40,5%. Окрім пацієнтів з ІК, 26,0% хворих мали вторинну бактеріємію як наслідок інфекції усіх чотирьох перелічених локалізацій. У двох третин пацієнтів були діагностовані ВЛІ, при яких найбільш часто висівали *K. pneumoniae* (59,3%), потім *P. aeruginosa* (13,4%). Найпоширенішими MDR-механізмами для *K. pneumoniae* були КРС (33,9%), ОХА-48 (25,2%), ESBL (21,5%) та MBLs (14,2%). Хоча пацієнти не отримували раніше цефтазидим-авібактаму згідно із критеріями включення, 7,8% досліджуваних ізолятів були резистентними до цього антибіотика до початку лікування (переважно *K. pneumoniae*).

Цефтазидим-авібактаму застосовували переважно як препарат другої лінії терапії для впливу на грамнегативні мікроорганізми, а також у комбінації з іншими антибіотиками (зокрема, азтреонамом). Добова доза, частота та тривалість інфузій відповідали затвердженому інструкціям для медичного застосування, із рекомендованим коригуванням дози у пацієнтів із нирковою недостатністю. Успішне лікування цефтазидимом-авібактамом було досягнуто у 77,3% пацієнтів, особливо у хворих з інфекцією сечовивідних шляхів (88,3%). Внутрішньолікарняна смертність становила 23,1%. Побічні ефекти, відповідно до даних медичної документації, були рідкісними.

Проведене дослідження мало кілька сильних сторін. Це було широкомасштабне дослідження, проведене в 11 країнах, у якому взяли участь 569 пацієнтів. Для аналізу використовували дані медичних карт пацієнтів. На відміну від обмежених критеріїв відбору в рандомізованих контрольованих дослідженнях, це випробування в реальних умовах клінічної практики дозволило відібрати гетерогенні популяції пацієнтів із різними супутніми захворюваннями та методами лікування. Цефтазидим-авібактаму призначали відповідно до затвердженої інструкції для застосування (доза, частота, тривалість інфузії), з рекомендованим коригуванням дози у пацієнтів із нирковою недостатністю. Це дозволяє узагальнити результати дослідження та екстраполювати їх на пацієнтів, які є підходящими кандидатами на призначення цефтазидиму-авібактаму у рутинній клінічній практиці в європейських країнах і регіоні LATAM.

Висновки

Результати цього дослідження надають важливі реальні дані щодо схем лікування, використання ресурсів, клінічних результатів та безпеки цефтазидиму-авібактаму в рутинній клінічній практиці в ряді країн Європи та LATAM у пацієнтів, які отримують цей препарат відповідно до затверджених показань, серед яких велика частка пацієнтів з ІК. Цефтазидим-авібактаму є одним з антибіотиків, які слід розглядати для лікування MDR-інфекцій. Ці висновки також доповнюють результати існуючих рандомізованих контрольованих досліджень і дають змогу оцінити та вдосконалити клінічну практику у всьому світі.

Реферативний огляд підготувала **Марія Арєф'єва**

За матеріалами: Soriano A., Montravers P., Bassetti M. et al. The Use and Effectiveness of Ceftazidime-Avibactam in Real-World Clinical Practice: EZTEAM Study. *Infect Dis Ther.* 2023 Mar; 12(3):891-917.

Стаття надрукована за підтримки компанії Пфайзер
PP-ZVA-UKR-0113

Таблиця 3. Оцінка клінічного результату (успіх, невдача, невизначений) відповідно до показання для призначення цефтазидиму-авібактаму

Показник/локалізація інфекційного процесу	уІАІ (n=90)	уІСШ (n=103)	ГП/ВАП (n=114)	Інші (n= 209) ^a	Усього (n=516)
Загальний результат лікування цефтазидимом-авібактамом (будь-яка терапія), n (%)					
Успішне лікування	58 (64,4)	91 (88,3)	78 (68,4)	172 (82,3)	399 (77,3)
Невдача лікування	18 (20,0)	6 (5,8)	14 (12,3)	22 (10,5)	60 (11,6)
Невизначений результат	14 (15,6)	6 (5,8)	22 (19,3)	15 (7,2)	57 (11,0)
Загальний результат за підгрупами цефтазидим-авібактаму у режимі монотерапії, n (%)					
n	26	68	25	39	158
Успішне лікування	17 (65,4)	60 (88,2)	17 (68,0)	34 (87,2)	128 (81,0)
Невдача лікування	7 (26,9)	2 (2,9)	4 (16,0)	1 (2,6)	14 (8,9)
Невизначений результат	2 (7,7)	6 (8,8)	4 (16,0)	4 (10,3)	16 (10,1)
Цефтазидим-авібактаму у складі комбінованої терапії, n (%)					
n	64	35	89	170	358
Успішне лікування	41 (64,1)	31 (88,6)	61 (68,5)	138 (81,2)	271 (75,7)
Невдача лікування	11 (17,2)	4 (11,4)	10 (11,2)	21 (12,4)	46 (12,8)
Невизначений результат	12 (18,8)	0 (0,0)	18 (20,0)	11 (6,5)	41 (11,5)
Пацієнти, які отримували цефтазидим-авібактаму як препарат першої лінії терапії, n (%)^b					
n	18	31	15	62	126
Успішне лікування	12 (66,7)	26 (83,9)	11 (73,3)	48 (77,4)	97 (77,0)
Невдача лікування	3 (16,7)	3 (9,7)	2 (13,3)	9 (14,5)	17 (13,5)
Невизначений результат	3 (16,7)	2 (6,5)	2 (13,3)	5 (8,1)	12 (9,5)
Пацієнти, які отримували цефтазидим-авібактаму як препарат другої лінії терапії, n (%)^c					
n	72	72	99	147	390
Успішне лікування	46 (63,9)	65 (90,3)	67 (67,7)	124 (84,4)	302 (77,4)
Невдача лікування	15 (20,8)	3 (4,2)	12 (12,1)	13 (8,8)	43 (11,0)
Невизначений результат	11 (15,3)	4 (5,6)	20 (20,2)	10 (6,8)	45 (11,5)
Імуноскомпрометовані пацієнти, n (%)^d					
n	47	60	29	107	243
Успішне лікування	30 (63,8)	57 (95,0)	17 (58,6)	87 (81,3)	191 (78,6)
Невдача лікування	11 (23,4)	3 (5,0)	6 (20,7)	14 (13,1)	34 (14,0)
Невизначений результат	6 (12,8)	0 (0,0)	6 (20,7)	6 (5,6)	18 (7,4)
Пацієнти без імунodefіциту, n (%)					
n	43	43	85	102	273
Успішне лікування	28 (65,1)	34 (79,1)	61 (71,8)	85 (83,3)	208 (76,2)
Невдача лікування	7 (16,3)	3 (7,0)	8 (9,4)	8 (7,8)	26 (9,5)
Невизначений результат	8 (18,6)	6 (14,0)	16 (18,8)	9 (8,8)	39 (14,3)
Пацієнти з добовою дозою <4 г^e					
n	9	39	18	28	94
Успішне лікування	4 (44,4)	35 (89,7)	9 (50,0)	21 (75,0)	69 (73,4)
Невдача лікування	4 (44,4)	3 (7,7)	2 (11,1)	3 (10,7)	12 (12,8)
Невизначений результат	1 (11,1)	1 (2,6)	7 (38,9)	4 (14,3)	13 (13,8)
Пацієнти з добовою дозою ≥4 г					
n	81	64	96	181	422
Успішне лікування	54 (66,7)	56 (87,5)	69 (71,9)	151 (83,4)	330 (78,2)
Невдача лікування	14 (17,3)	3 (4,7)	12 (12,5)	19 (10,5)	48 (11,4)
Невизначений результат	13 (16,0)	5 (7,8)	15 (15,6)	11 (6,1)	44 (10,4)

Примітки: ^a Пацієнти з ІК/сепсисом.

^b Пацієнти, які до початку лікування цефтазидимом-авібактамом не отримували антибіотиків для лікування грамнегативних інфекцій.

^c Пацієнти, які приймали принаймні один антибіотик, що покриває грамнегативну флору під час лікування інфекції тієї ж самої локалізації, до початку прийому цефтазидиму-авібактаму.

^d Пацієнти з раком (з/без метастазів); онкогематологічним захворюванням/лейкозом або лімфомою; які перенесли трансплантацію кісткового мозку або солідних органів; мають СНІД.

^e Корекція дози у зв'язку з нирковою недостатністю.