

**Цефтолозан/тазобактам – новый антибиотик для  
лечения полирезистентных грамотрицательных  
инфекций: клиническая фармакология, возможности  
и перспективы применения в клинике**

**С.К. Зырянов**

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН  
Заместитель главного врача по терапии ГКБ №24 ДЗ г. Москвы

16.11.2018 г.

# Список ВОЗ приоритетных возбудителей заболеваний в области создания новых антибиотиков

## 1 категория приоритетности: КРИТИЧЕСКИ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ПРИОРИТЕТНОСТИ

- *Acinetobacter baumannii*, устойчивы к карбапенемам
- *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивы к карбапенемам
- *Enterobacteriaceae*, устойчивы к карбапенемам, вырабатывают БЛРС

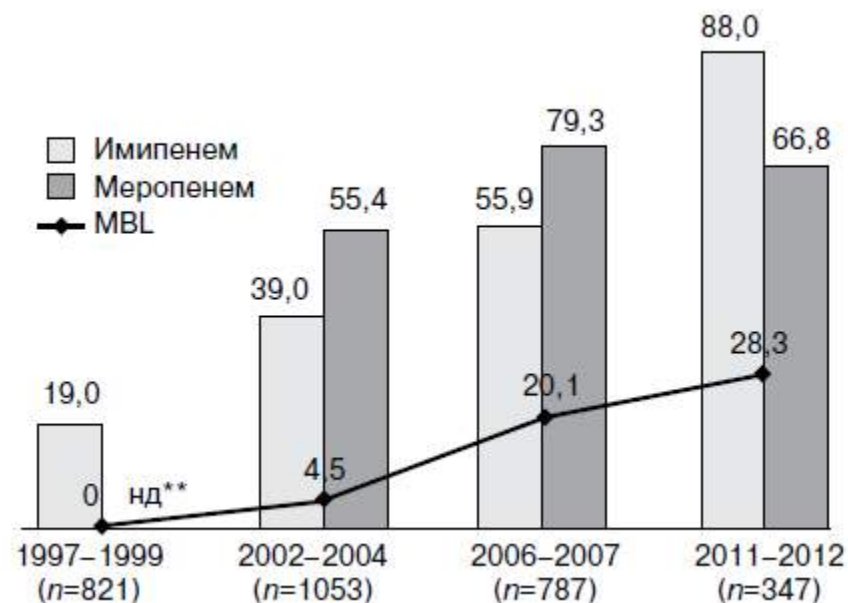
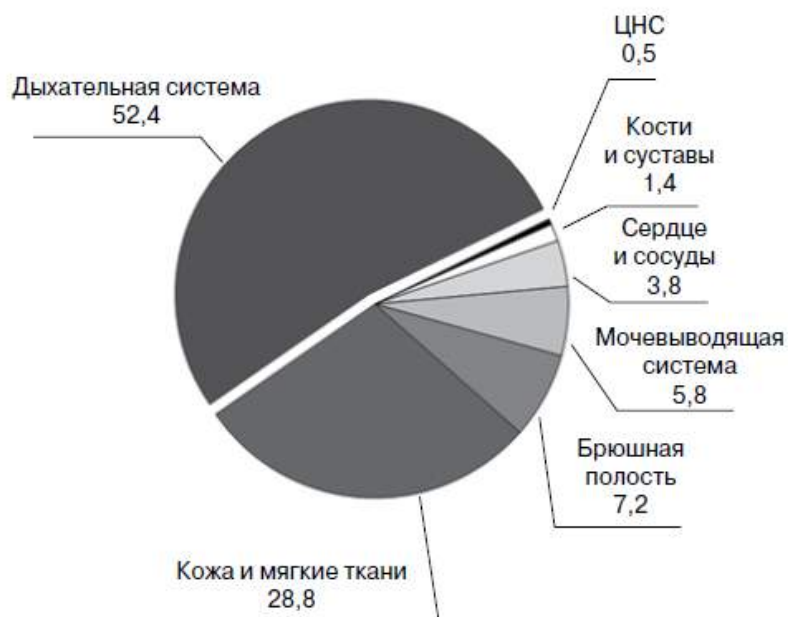
## 2 категория приоритетности: ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ПРИОРИТЕТНОСТИ

- *Enterococcus faecium*, устойчивы к ванкомицину
- *Staphylococcus aureus*, устойчивы к метициллину, умеренно чувствительны или устойчивы к ванкомицину
- *Helicobacter pylori*, устойчивы к кларитромицину
- *Campylobacter* spp., устойчивы к фторхинолонам
- *Salmonellae*, устойчивы к фторхинолонам
- *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивы к цефалоспорином, фторхинолонам

## 3 категория приоритетности: СРЕДНИЙ УРОВЕНЬ ПРИОРИТЕТНОСТИ

- *Streptococcus pneumoniae*, не чувствительны к пенициллину
- *Haemophilus influenzae*, устойчивы к ампициллину
- *Shigella* spp., устойчивы к фторхинолонам

# Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*



Нечувствительность к антисинегнойным цефалоспорином — цефепиму и цефтазидиму, проявляли 58,9 и 60,9% изолятов, к пиперациллину/тазобактаму — 67,1%. Большинство изолятов были также нечувствительны к фторхинолонам — ципрофлоксацину (67,6%) и левофлоксацину (70,8%), аминогликозидам — гентамицину (62,7%), амикацину (57,7%) и тобрамицину (50,1%).

# Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.*



Крайне высокие показатели устойчивости отмечены также для фторхинолонов (92,1%), ко-тримоксазола (79,4%) и аминогликозидов: гентамицина (85,3%), амикацина (86,9%) и, в меньшей степени, тобрамицина (64,7%). Значения МПК тигециклина превышали уровень эпидемиологической точки отсечения для штаммов «дикого типа» (ECOFF 1 мг/л) у 55,6% изолятов *Acinetobacter spp.*

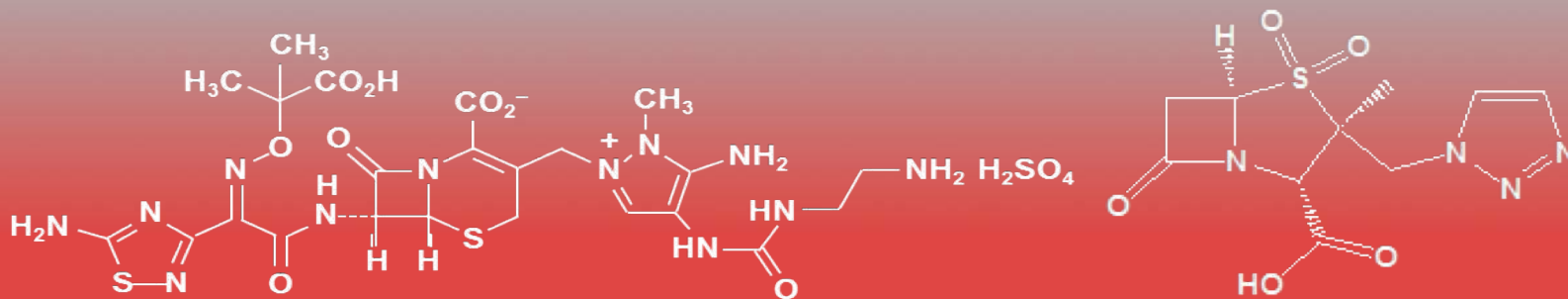
# Где же выход?

- ***Acinetobacter spp.***: Среди не- $\beta$ -лактамных антибиотиков наиболее высокую активность *in vitro* проявлял колистин (1,6% резистентных изолятов)
- ***Ps. aeruginosa***: Наиболее высокую активность *in vitro* проявляли полимиксины — колистин и полимиксин В (3,2 и 4,7% нечувствительных изолятов соответственно).
- ***Enterobacteriaceae***: Среди не- $\beta$ -лактамных антибиотиков наиболее высокую активность *in vitro* проявляли фосфомицин, тигециклин, колистин и амикацин, нечувствительными к которым были соответственно 14,1, 15,9, 16,1 и 36,1% всех изолятов.

Однако увеличение потребления полимиксинов сопряжено с высоким риском формирования резистентности и появления панрезистентных штаммов, в том числе продуцирующих MBL

# Цефтолозан/тазобактам: новая комбинация

## Цефтолозан/тазобактам



### Цефтолозан

- Новый антипсевдомонадный цефалоспориин
- Бактерицидный механизм действия
- Подавляет синтез клеточной стенки (путем инактивации основных пенициллин-связывающих белков)
- Обладает активностью *in vitro* в отношении микроорганизмов *Pseudomonas* с определенными механизмами резистентности (дефицит порина, эффлюксные мутации и выработка AmpC  $\beta$ -лактамазы)

### Тазобактам

- Хорошо изученный ингибитор  $\beta$ -лактамаз
- Подавляет определенные  $\beta$ -лактамазы класса A и некоторые класса C
- Защищает цефтолозан от гидролиза благодаря активности в отношении энтеробактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра
- Отсутствует активность в отношении металло- $\beta$ -лактамаз, *Klebsiella pneumoniae*, вырабатывающих карбапентамазы, и устойчивых к карбапенемам энтеробактерий

# Механизм действия цефтолозана

Цефтолозан — это сильный ингибитор пенициллин-связывающего белка (ПСБ), обладающий более высоким сродством, чем цефтазидим ко всем ПСБ (1b, 1c и 3) бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, имеющим важное значение для синтеза клеточной стенки, репликации клеток и жизнеспособности микроорганизмов

| ПСБ   | МПК <sub>50</sub> цефтолозана (мг/л) ± СО |
|---|---|
| 1b  | 0,07 ± 0,01                               |
| 1c  | 0,64 ± 0,17                               |
| 2   | 1,36 ± 0,56                               |
| 3   | 0,02 ± 0,007                              |
| 4   | 0,29 ± 0,05                               |
| 5/6   | > 2                                       |
| МПК (мг/л) для штамма <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1 | 0,5                                       |

Moayá B et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3933–3937.

МПК = минимальная подавляющая концентрация на 50%; ПСБ = пенициллин-связывающий белок; СО = стандартное отклонение.

# Цефтолозан/тазобактам среди прочих препаратов активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*

Устойчивость в отношении обычных механизмов резистентности *P. aeruginosa*, включая утрату порина наружной мембраны (OprD), хромосомный ген AmpC и регулирование эффлюксных насосов (MexXY, MexAB)

| Механизмы резистентности | Утрата OprD | Фермент $\beta$ -лактамазы | Эффлюксный насос | Эффлюксный насос |
|--------------------------|-------------|----------------------------|------------------|------------------|
|                          | OprD        | AmpC                       | MexXY            | MexAB            |
| Цефтолозан               | ●           | ●                          | ●                | ●                |
| Меропенем                | ◐           | ●                          | ○                | ◐                |

Таблица взята у Castanheira M, et al. 2014

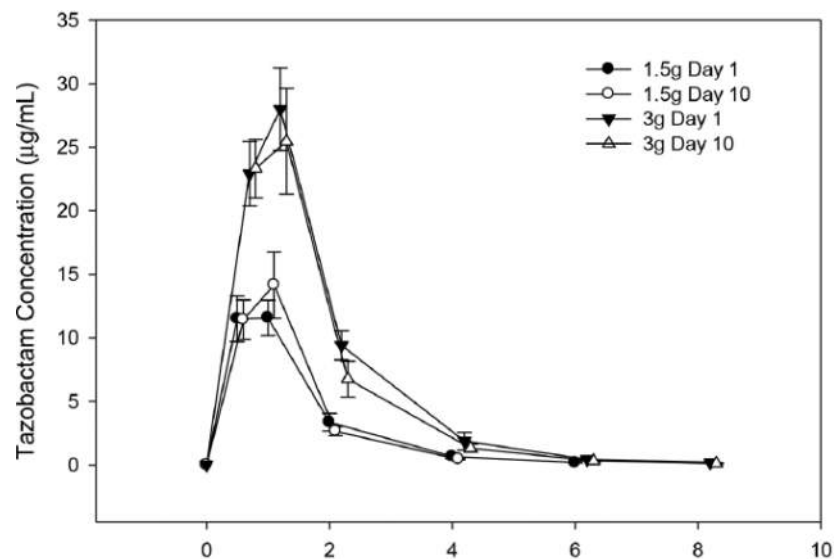
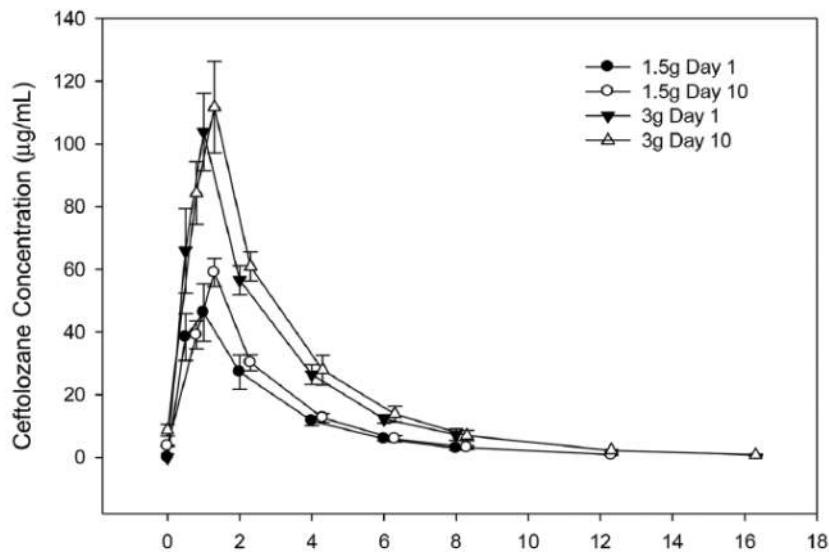
○ Активность значительно снижена >> ● Активность сохраняется

OprD = порин наружной мембраны.

Castanheira M et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:6844–6850.



# Особенности фармакокинетики цефтолозана/тазобактама



1.5 g Ceftolozane/Tazobactam<sup>a,b</sup>(n = 4)

3 g Ceftolozane/Tazobactam<sup>a,b</sup>(n = 8)

Parameter

Day I

Day 10

Day I

Day10

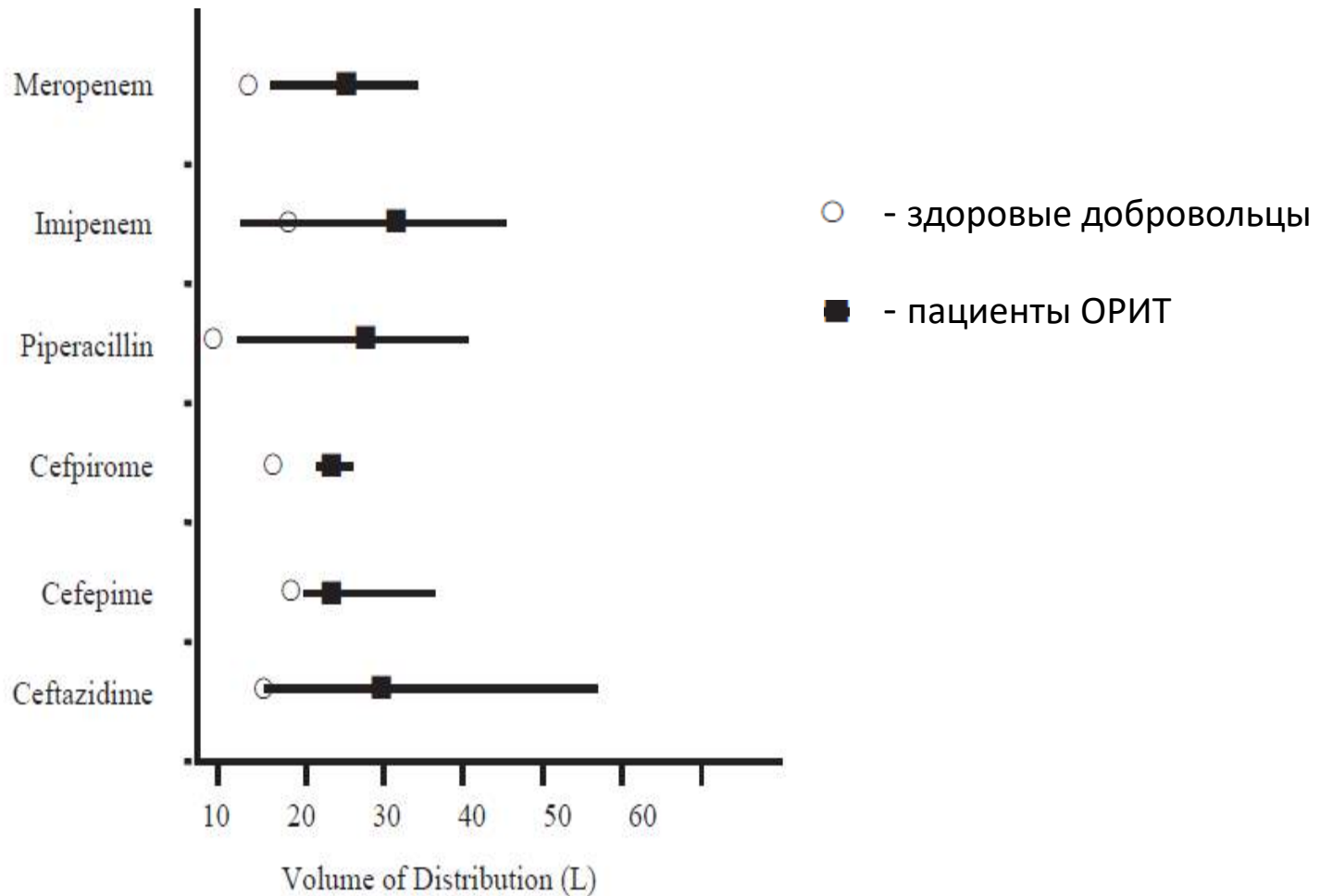
| Parameter                      | 1.5 g Ceftolozane/Tazobactam <sup>a,b</sup> (n = 4) |                       | 3 g Ceftolozane/Tazobactam <sup>a,b</sup> (n = 8) |                            |
|--------------------------------|---|-----------------------|---|----------------------------|
|                                | Day I   | Day 10                | Day I   | Day10                      |
| Ceftolozane parameters         |   |                       |   |                            |
| $t_{1/2}$ (h)                  | 1.95 (0.13)   | 2.27 (0.3)            | 2.0 (0.1)   | 2.8 <sup>e</sup> (0.4)     |
| $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | 46.5(8.9)   | 59.0 (4.5)            | 103.8 (12.3)                                      | 111.7 <sup>e</sup> (14.6)  |
| $t_{max}$ (h) <sup>f</sup>     | 1.0 (0.5-1.0)                                       | 1.0 (1.0-1.0)         | 1.0 (1.0-1.0)                                     | 1.0 <sup>e</sup> (1.0-1.0) |
| Tazobactam parameters          |   |                       |   |                            |
| $t_{1/2}$ (h)                  | 0.9 <sup>c</sup> (0.072)                            | 0.9 <sup>d</sup> (NE) | 1.0 (0.14)  | 1.0 <sup>e</sup> (0.2)     |
| $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | 12.3 (1.4)  | 14.2 (2.6)            | 28.1(3.0)   | 25.8 <sup>e</sup> (3.7)    |
| $t_{max}$ (h) <sup>f</sup>     | 0.8 <sup>c</sup> (0.5-1.0)                          | 1.0 (1.0-1.0)         | 1.0 (0.5-1.0)                                     | 1.0 <sup>e</sup> (0.5-1.0) |

# Цефтолозан/тазобактам хорошо проникает в легкие

| Sampling time, h | Plasma      |                      |              |            | ELF         |                        |              |            |
|------------------|-------------|----------------------|--------------|------------|-------------|------------------------|--------------|------------|
|                  | ceftolozane | tazobactam           | piperacillin | tazobactam | ceftolozane | tazobactam             | piperacillin | tazobactam |
| 0.5              | NA          | NA                   | 263 ± 45     | 29.9 ± 6.1 | NA          | NA                     | 58.8 ± 12.5  | 15.3 ± 7.8 |
| 1                | 58.5 ± 7.8  | 15.2 ± 1.9           | 152 ± 24     | 19.0 ± 2.6 | 21.8 ± 6.4  | 4.5 ± 1.1              | 31.0 ± 10.9  | 7.2 ± 2.8  |
| 2                | 34.0 ± 3.8  | 3.9 ± 0.7            | 69.5 ± 19.8  | 9.6 ± 2.4  | 14.9 ± 3.0  | 1.7 ± 0.6              | 19.7 ± 9.5   | 5.2 ± 3.2  |
| 4                | 14.3 ± 2.4  | 0.7 ± 0.1            | 14.8 ± 6.0   | 1.9 ± 2.4  | 9.3 ± 6.0   | 0.5 ± 0.2              | 6.4 ± 4.5    | 1.8 ± 1.2  |
| 6                | 5.5 ± 1.6   | 0.2 ± 0 <sup>a</sup> | 3.4 ± 1.1    | 0.7 ± 0.2  | 4.9 ± 2.4   | 0.2 ± 0.1 <sup>b</sup> | 3.0 ± 1.0    | 1.0 ± 1.0  |
| 8                | 3.9 ± 1.4   | BQL <sup>c</sup>     | NA           | NA         | 4.2 ± 2.5   | 0.3 ± 0.1 <sup>a</sup> | NA           | NA         |

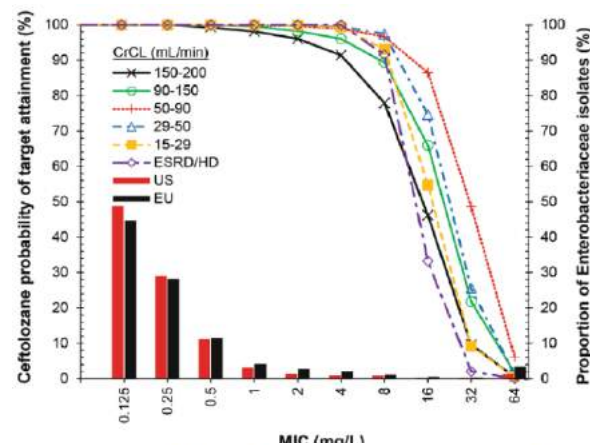
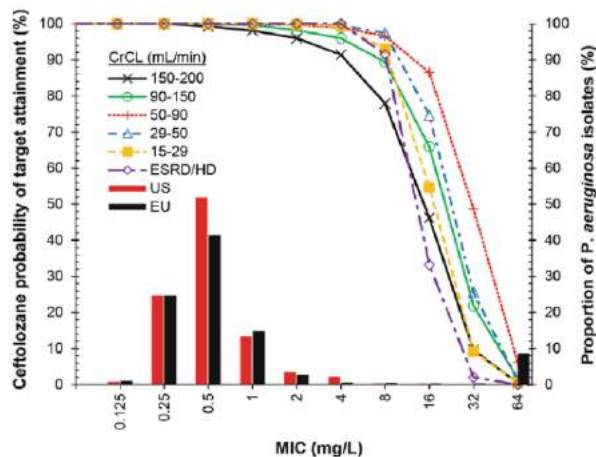
**В ЖЭВ проникает до 48% от введенной дозы цефтолозана (AUC ELF/AUC плазма)**

# Изменение $V_d$ у пациентов в критических состояниях



# Возможность достижения целевых значений ФК/ФД предикторов эффективности цефтолозана/тазобактама в зависимости от величины почечного клиренса

| Renal function category (CrCl, mL/min)         | TOL/TAZ, mg (1-h infusion)   | $C_{max}$ , $\mu\text{g/mL}$ median (range) | $AUC_{0-\infty}$ , $\mu\text{g h/mL}$ median (range) | PTA $\geq 20\%$ $fT > MEC^b$<br>MEC = 1 mg/mL |
|--|------------------------------|---|--|---|
| ARC ( $>150$ to $\leq 200$ )                   | 1000/500                     | NA  | NA   | 91  |
| Normal ( $>90$ to $\leq 150$ )                 | 1000/500                     | 17.0 (14.7–31.4)                            | 30.1 (21.7–40.4)                                     | 97  |
| Mild impairment ( $>50$ to $\leq 90$ )         | 1000/500                     | 21.9 (18.9–28.3)                            | 34.7 (29.1–43.4)                                     | 100   |
| Moderate impairment ( $\geq 29$ to $\leq 50$ ) | 500/250                      | 27.1 (23.3–28.7)                            | 65.9 (49.1–91.9)                                     | 100   |
| Severe impairment ( $\geq 15$ to $< 29$ )      | 250/125                      | 16.3 (10.2–18.3)                            | 56.5 (35.8–70.9)                                     | 99  |
| ESRD with hemodialysis                         | 500/250; 100/50 <sup>a</sup> | 14.9 (7.2–22.9) <sup>b</sup>                | 40.3 (23.3–58.6) <sup>b</sup>                        | 94 <sup>c</sup>                               |



# Режимы дозирования цефтолозана/тазобактама

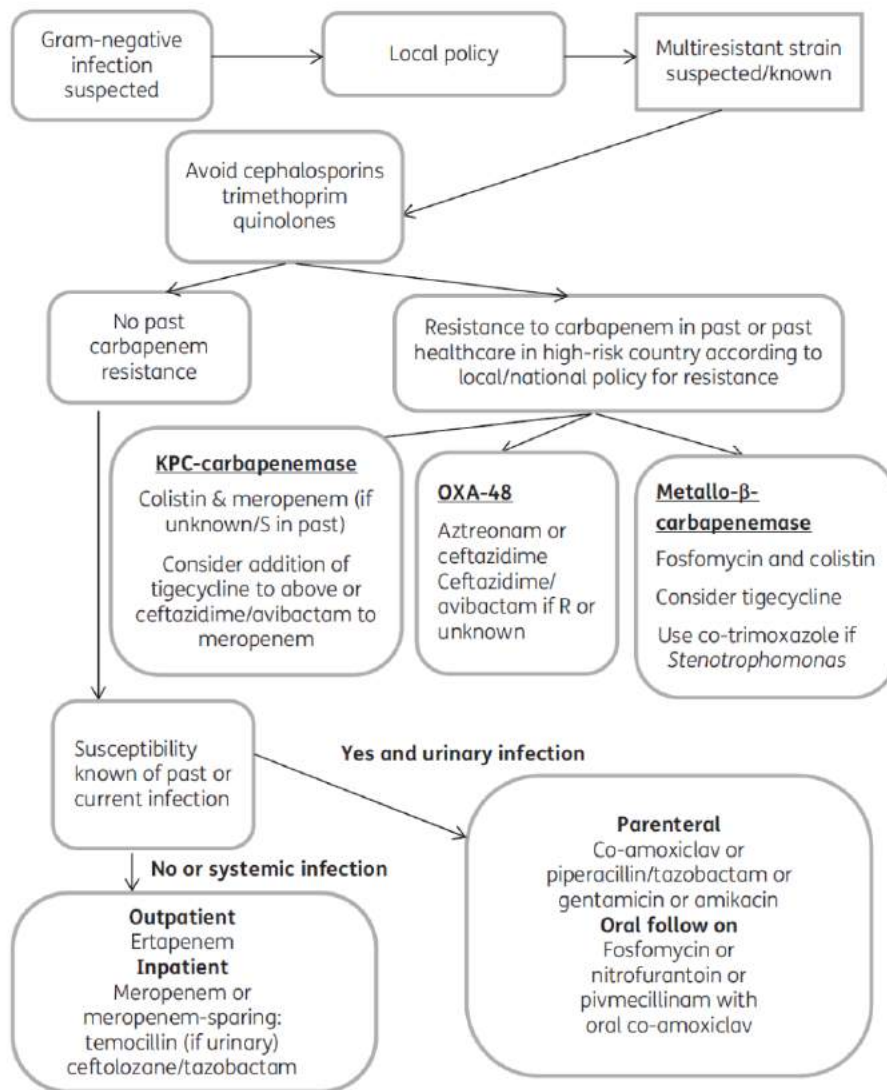
| Estimated CrCL<br>(mL/min)*             | Recommended dosage   |
|---|--|
| >50                                     | 1500 mg (1000 mg of ceftolozane and 500 mg of tazobactam) every 8 hours  |
| 30 to 50                                | 750 mg (500 mg of ceftolozane and 250 mg of tazobactam) every 8 hours  |
| 15 to 29                                | 375 mg (250 mg of ceftolozane and 125 mg of tazobactam) every 8 hours  |
| End stage renal disease on hemodialysis | A single loading dose of 750 mg (500 mg of ceftolozane and 250 mg of tazobactam) followed after 8 hours by a maintenance dose of 150 mg (100 of ceftolozane and 50 mg of tazobactam) administered every 8 hours (on hemodialysis days, the dose should be administered at the earliest possible time following completion of hemodialysis) |

# Профиль безопасности цефтолозана/тазобактама

| Adverse reaction    | Ceftolozane/<br>tazobactam <sup>a</sup><br>(n = 482) | Meropenem<br>(n = 497) |
|---------------------|--|------------------------|
| Nausea              | 7.9%   | 5.8%                   |
| Diarrhea            | 6.2%   | 5%                     |
| Pyrexia             | 5.6%   | 4%                     |
| Insomnia            | 3.5%   | 2.2%                   |
| Vomiting            | 3.3%   | 4%                     |
| Hypokalemia         | 3.3%   | 2%                     |
| Headache            | 2.5%   | 1.8%                   |
| Constipation        | 1.9%   | 1.2%                   |
| Thrombocytosis      | 1.9%   | 1%                     |
| Anxiety             | 1.9%   | 1.4%                   |
| Hypotension         | 1.7%   | 0.8%                   |
| Rash                | 1.7%   | 1.4%                   |
| ALT increased       | 1.5%   | 1%                     |
| Anemia              | 1.5%   | 1%                     |
| Abdominal pain      | 1.2%   | 0.4%                   |
| Atrial fibrillation | 1.2%   | 0.6%                   |
| AST increased       | 1%   | 0.6%                   |
| Dizziness           | 0.8%   | 1%                     |

| Adverse reaction    | Ceftolozane/<br>tazobactam <sup>a</sup><br>(n = 533) | Levofloxacin<br>(n = 535) |
|---------------------|--|---------------------------|
| Headache            | 5.8%   | 4.9%                      |
| Constipation        | 3.9%   | 3.2%                      |
| Nausea              | 2.8%   | 1.7%                      |
| Diarrhea            | 1.9%   | 4.3%                      |
| Pyrexia             | 1.7%   | 0.9%                      |
| ALT increased       | 1.7%   | 0.9%                      |
| AST increased       | 1.7%   | 0.9%                      |
| Insomnia            | 1.3%   | 2.6%                      |
| Vomiting            | 1.1%   | 1.1%                      |
| Dizziness           | 1.1%   | 0.2%                      |
| Rash                | 0.9%   | 0.4%                      |
| Hypokalemia         | 0.8%   | 0.4%                      |
| Abdominal pain      | 0.8%   | 0.4%                      |
| Anemia              | 0.4%   | 0.9%                      |
| Thrombocytosis      | 0.4%   | 0.4%                      |
| Hypotension         | 0.4%   | 0.2%                      |
| Anxiety             | 0.2%   | 0.7%                      |
| Atrial fibrillation | 0.2%   | 0                         |

# Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/ Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party .

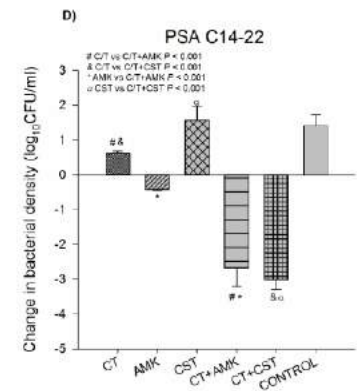
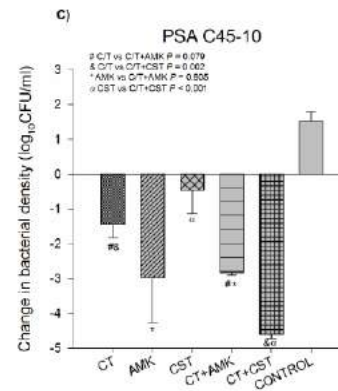
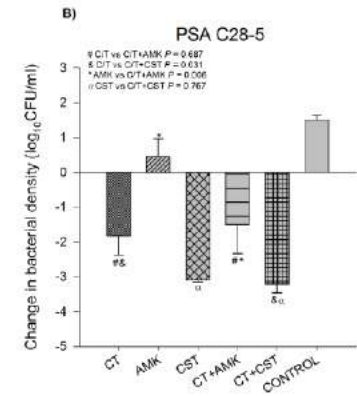
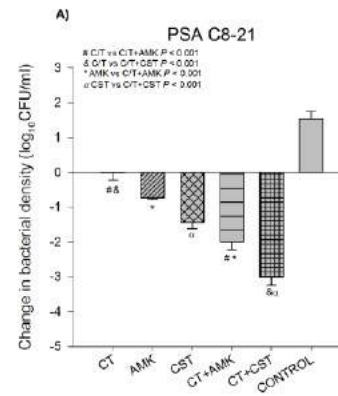
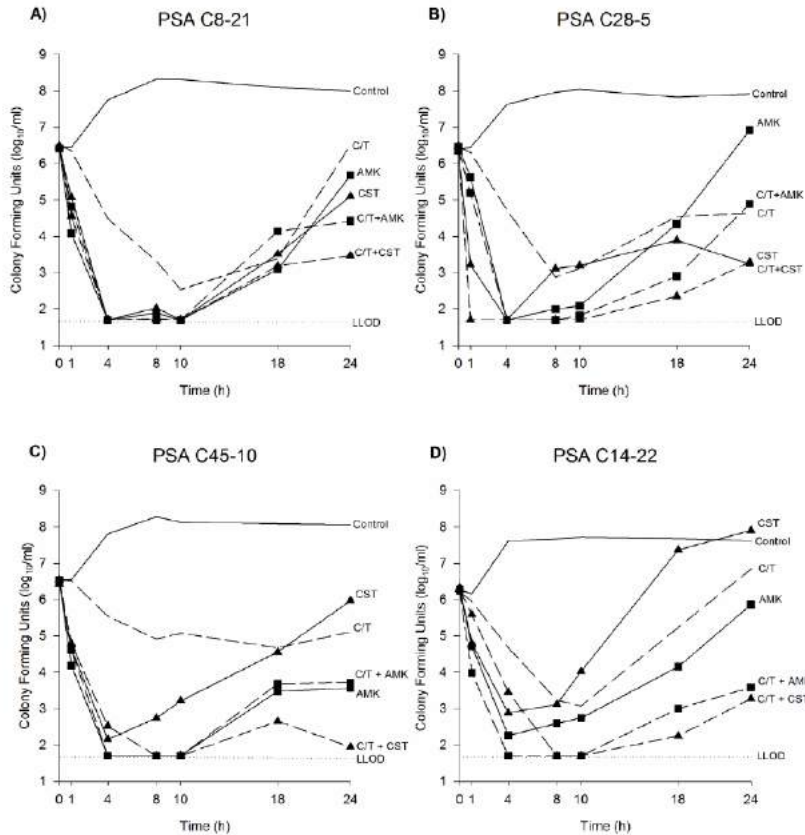


# Факторы риска развития инфекции, вызванной MDR *P. aeruginosa*

| Фактор риска  | Отношение шансов |
|---|------------------|
| Предшествующая антибиотикотерапия                     | 10.8             |
| Предшествующее использование карбапенемов             | 10.6 - 44.8      |
| Предшествующая терапия ФХ                             | 4.1 - 4.6        |
| Предшествующее назначение пенициллинов                | 4.1              |
| ИВЛ   | 8.2              |
| Предшествующая госпитализация                         | 8.8              |
| Предшествующее назначение противогрибковых препаратов | 5.8              |
| Сахарный диабет                                       | 4.0              |
| Хирургическое вмешательство                           | 2.6              |



# Возможности повышения эффективности антибактериальной терапии при MDR *P. aeruginosa*





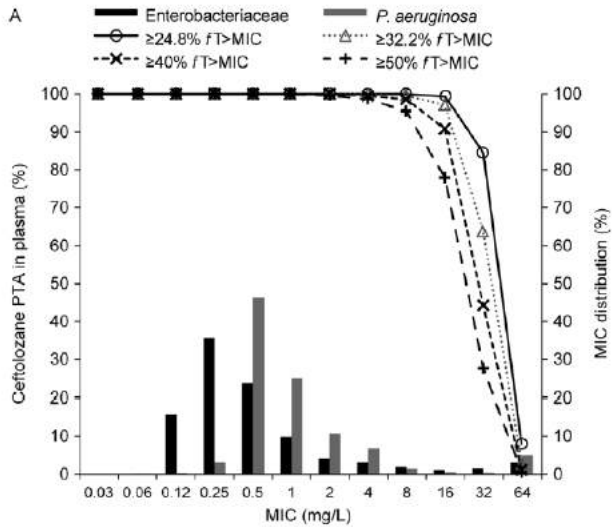
## Режимы дозирования антибактериальных препаратов, активных в отношении *P. aeruginosa*, при лечении тяжелых инфекций

| Antibiotic              | Posology                               |
|-------------------------|--|
| Ceftazidime             | 1-2 g loading dose + 6 g/24 h CI       |
| Ceftazidime-avibactam   | 2/0.5 g/8 h EI                         |
| Piperacillin-tazobactam | 2/0.25 g loading dose + 16/2 g/24 h CI |
| Ceftolozane-tazobactam  | 1/0.5 or 2/1 g/8 h EI                  |
| Aztreonam               | 1-2 g loading dose + 6 g/24 h CI       |
| Meropenem               | 1-2 g loading dose + 2 g/8 h EI        |
| Fosfomycin              | 2-4 g loading dose + 16-24 g/24 h CI   |
| Colistin                | 6-9 MU loading dose + 4.5 MU/12 h      |
| Ciprofloxacin           | 400 mg/8 h in 30-60 minutes            |
| Levofloxacin            | 500 mg/12 h in 30-60 minutes           |
| Tobramycin              | 8 mg/kg/24 h in 60 minutes             |
| Amikacin                | 25 mg/kg/24 h in 60 minutes            |

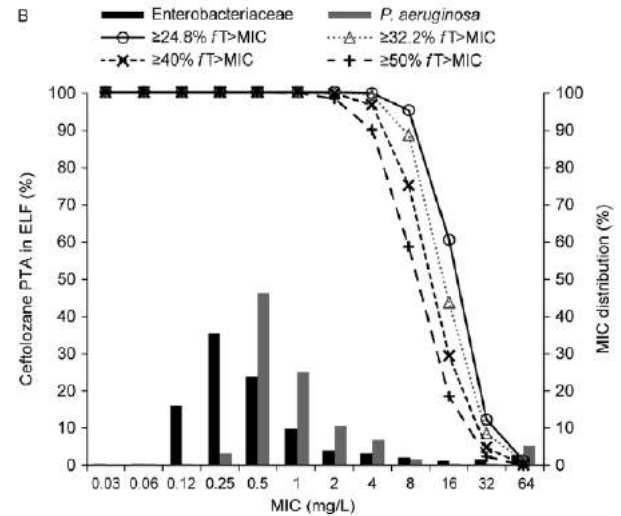
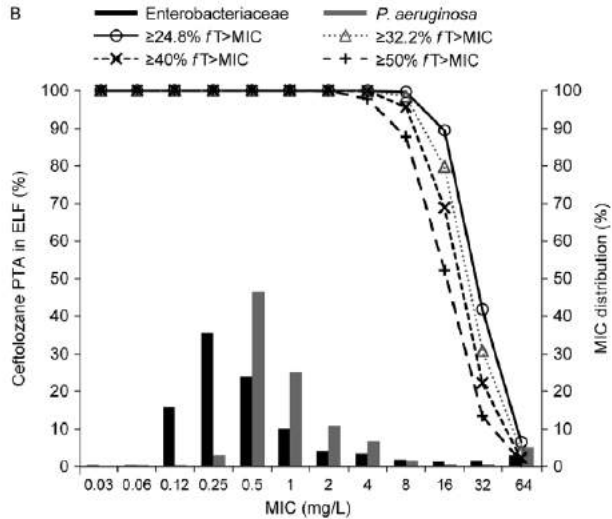
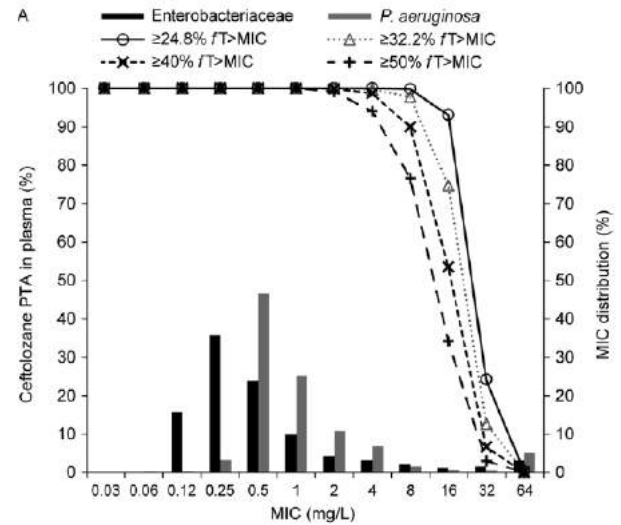
CI: continuous infusion; EI: extended infusion (3-4 h); MU: million units

# Оптимизация дозирования цефтолозана/тазобактама при лечении ВАП

3.0 каждые 8 часов



1.5 каждые 8 часов



Alan J. Xiao, PhD<sup>1</sup>, Benjamin W. Miller, PharmD<sup>1</sup>, Jennifer A. Huntington, PharmD<sup>1</sup>, and David P. Nicolau, PharmD, FCCP, FIDSA<sup>2</sup>

The Journal of Clinical Pharmacology / Vol 56 No 1 2016