

# **«Решительный удар»: фокус на цефтазидим-авибактам**

**С.В.Яковлев**

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов  
Кафедра госпитальной терапии 1 МГМУ им. И.М.Сеченова  
(Сеченовский Университет)

# Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,<sup>1</sup> George H. Talbot,<sup>2</sup> John S. Bradley,<sup>3,4</sup> John E. Edwards, Jr.,<sup>5,6,7</sup> David Gilbert,<sup>8</sup> Louis B. Rice,<sup>9,10</sup> Michael Scheld,<sup>11</sup> Brad Spellberg,<sup>5,6,7</sup> and John Bartlett<sup>12</sup>

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1–12

## Глобальная угроза: полирезистентные микроорганизмы в ЛПУ (ESCAPE)

- E** *Enterococcus faecium*
- S** *Staphylococcus aureus*
- C** *Clostridium difficile*
- A** *Acinetobacter baumannii*
- P** *Pseudomonas aeruginosa*
- E** Enterobacteriaceae (*Klebsiella*, *E.coli* и др.)

# Список ВОЗ приоритетных возбудителей инфекций для разработки новых антибиотиков



GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA  
TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF  
NEW ANTIBIOTICS

## I. Критически высокий уровень приоритетности

1. Энтеробактерии – устойчивые к карбапенемам
2. *Acinetobacter baumannii* – карбапенем – R
3. *Pseudomonas aeruginosa* – карбапенем – R

## II. Высокий уровень приоритетности

4. VRE
5. MRSA, VISA, VRSA
6. *Helicobacter pylori* – кларитромицин – R
7. *Salmonella*, *Campylobacter* – фторхинолон – R
8. *N.gonorrhoeae* – фторхинолон и ЦефIII – R

## III. Средний уровень приоритетности

9. *Streptococcus pneumoniae* Pen-NS
10. *Shigella* – фторхинолон – R
11. *H.influenzae* – ампициллин - R

# Новые антибиотики против ESCAPE

<b>E</b>	<i>E.faecium</i> (VRE)	тедизолид
<b>S</b>	<i>S.aureus</i> (MRSA, VISA)	тедизолид, телаванцин, цефтаролин
<b>C</b>	<i>C.difficile</i>	фидаксомицин; [bezlotoxumab]
<b>A</b>	<i>A.baumannii</i>	тигециклин
<b>P</b>	<i>P.aeruginosa</i>	цефтолозан/тазобактам
<b>E</b>	Enterobacteriaceae ESBL	цефтазидим/авибактам цефтолозан/тазобактам,
	CRE – KPC, OXA	цефтазидим/авибактам; [имипенем/релебактам; меропенем/ваборбактам]
	CRE – MBL	тигециклин; [эравациклин, плазомицин] [азтреонам/авибактам]

# Новые антибиотики против ESCAPE

<b>E</b>	<i>E.faecium</i> (VRE)	тедизолид
<b>S</b>	<i>S.aureus</i> (MRSA, VISA)	тедизолид, телаванцин, цефтаролин
<b>C</b>	<i>C.difficile</i>	фидаксомицин; [bezlotoxumab]
<b>A</b>	<i>A.baumannii</i>	тигециклин
<b>P</b>	<i>P.aeruginosa</i>	цефтолозан/тазобактам
<b>E</b>	Enterobacteriaceae ESBL	<b>цефтазидим/авибактам</b> цефтолозан/тазобактам
	CRE – KPC, OXA	<b>цефтазидим/авибактам</b> ; [имипенем/релебактам; меропенем/ваборбактам]
	CRE – MBL	тигециклин; [эравациклин, плазомицин] [азтреонам/авибактам]

# Цефтазидим/авибактам (Завицефта)

Цефтазидим/авибактам зарегистрирован в РФ по 4 показаниям:

1. Осложненные интраабдоминальные инфекции
2. Нозокомиальная пневмония, включая НПивл
3. Осложненные инфекции мочевыводящих путей
4. Инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами при ограниченных возможностях терапии

# Локализация и этиология НИ в ОРИТ: исследование ЭРГИНИ

## Локализация

## Возбудители

<b>Нижние ДП</b>	<b>42.4%</b>	<b><i>Klebsiella</i> spp.</b>	<b>19.6%</b>
<b>МВП</b>	<b>19.0%</b>	<b><i>Escherichia coli</i></b>	<b>12.2%</b>
КиМТ	13.4%	<i>Staphylococcus aureus</i>	11.3%
<b>Брюшная полость</b>	<b>11.4%</b>	<i>Acinetobacter</i> spp.	10.9%
Ангиогенные	4.8%	<i>Enterococcus faecalis</i>	7.4%
Кости и суставы	3.1%	<b><i>P.aeruginosa</i></b>	<b>7.1%</b>
Верхние ДП	2.8%	<b>Другие энтеробактерии</b>	<b>9.0%</b>
ЦНС	2.1%	<i>Candida</i> spp.	8.4%
Кишечник ( <i>C.difficile</i> )	1.0%		

**Показания Цефт/Ави 73% НИ      Спектр Цефт/Ави – 48% возбудителей НИ**

# Проблемы устойчивости *Enterobacterialis*

Наиболее важные бета-лактамазы *Klebsiella pn.* & *E.coli*

ESBL  
AmpC



цефалоспориназы

группа А  
группа С

KPC  
VIM  
NDM  
OXA

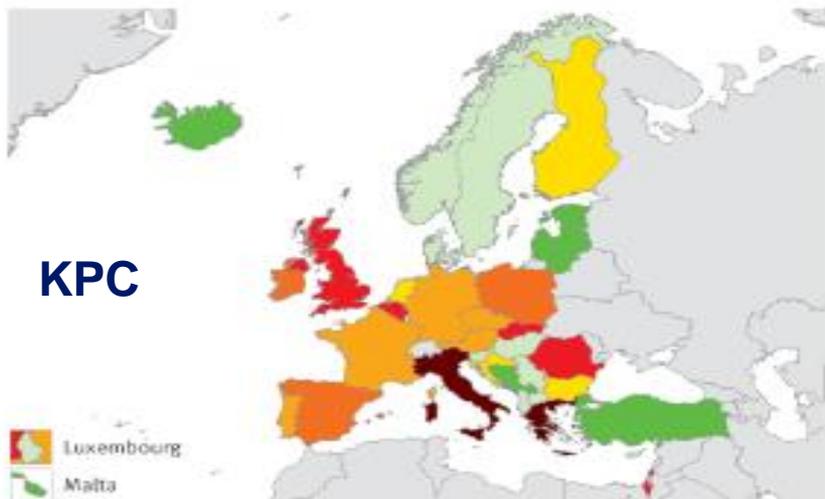


карбапенемазы

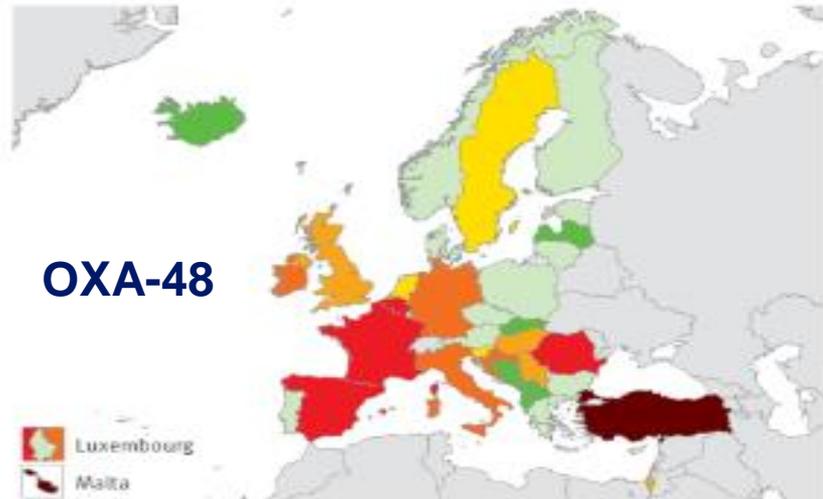
группа А  
группа В  
группа В  
группа D

# Распространение основных карбапенемаз в Европе

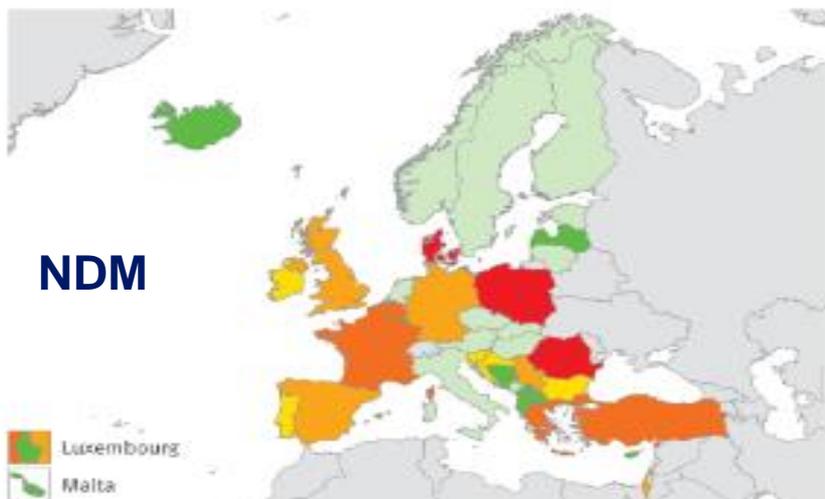
A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)



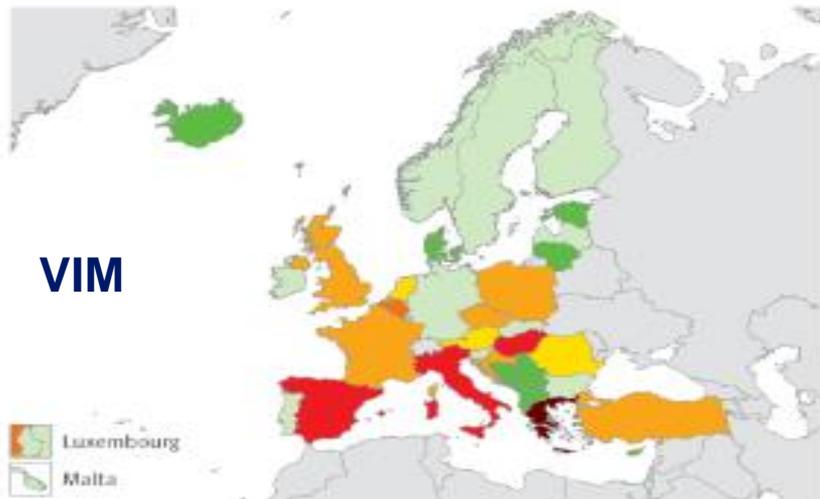
B. Oxacillinase-48 (OXA-48)



C. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)



D. Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM)



# CRE и летальность

- Нозокомиальная пневмония с бактериемией, вызванная Kpn NDM-1+
    - Общая летальность 72%
    - Атрибутивная летальность 50%

Bores A, e.a. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:972-6
  - Нозокомиальные инфекции, вызванные Kpn
    - Летальность при NDM-1 40%
    - Летальность при Carb-S 20%

Patel G, e.a. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099-106
  - Ангиогенные инфекции, вызванные MDR *K.pneumoniae*
    - KPC 48%
    - ESBL 22%
    - Чувствительные 17% [Ben-David D, *CMI* 2017doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x ]
- 
- Фактор риска летальности – отсроченная (>24 ч) адекватная АБТ

# CRE и летальность

**Атрибутивная летальность  
при нозокомиальных инфекциях,  
вызванных энтеробактериями,  
продуцирующими KPC и NDM карбапенемазы  
составляет 40-50% !**

- Фактор риска летальности – отсроченная (>24 ч) адекватная АБТ

# Как повысить вероятность адекватной терапии против Carb-R энтеробактерий?

## Микробиологам:

- При оценке чувствительности использовать критерии EUCAST
- Фенотипическая и молекулярная детекция карбапенемаз
- Дифференцировка металло-карбапенемаз и сериновых карбапенемаз
- Количественное определение чувствительности – МПК (Е-тест)

## Клиницистам

- Консультация специалиста по антимикробной терапии
- Комбинированная АБТ
- Максимальные дозы антибиотиков

# Возможности АБТ инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями

## Базовые антибиотики

Меропенем и дорипенем

Тигециклин

Полимиксин В

Полимиксин Е (колистин)

## АБП для комбинаций

Гентамицин и амикацин

Сульбактам + бета-лактам

Фосфомицин

Эртапенем

## Перспективы монотерапии

Цефтазидим/авибактам

# Активность ингибиторов бета-лактамаз

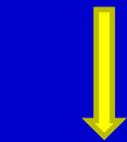
Класс бета-лактамаз	Цефалоспорины	Карбапенемы	Сультбактам Клавуланат Тазобактам	Авибактам
A	БЛРС	KPC	+/-	+
B	-	NDM, VIM	-	-
C	AmpC	-	-	+
D	-	OXA-48	-	+/-

Цефтазидим/авибактам (Завицефта) – первый антибиотик, зарегистрированный FDA и EMA для лечения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями

# Карбапенемазы Грам(-) бактерий и возможности АБТ

Сериновые карбапенемазы

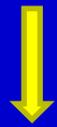
Металло-карбапенемазы



Класс А

Класс D

Класс B



KPC (Kpn)

OXA-48 (Kpn)

NDM-1 (Kpn, Ab)

OXA-23, 40 (Ab)

VIM-2, 4 (P.aer)



Цефтазидим/авибактам

Тигециклин + полимиксин

Тигециклин + полимиксин +....?

1. Цефтазидим/авибактам
2. Меропенем + тигециклин

**Наиболее надежные режимы антибактериальной терапии**

# Предрегистрационные исследования цефтазидим/авибактама

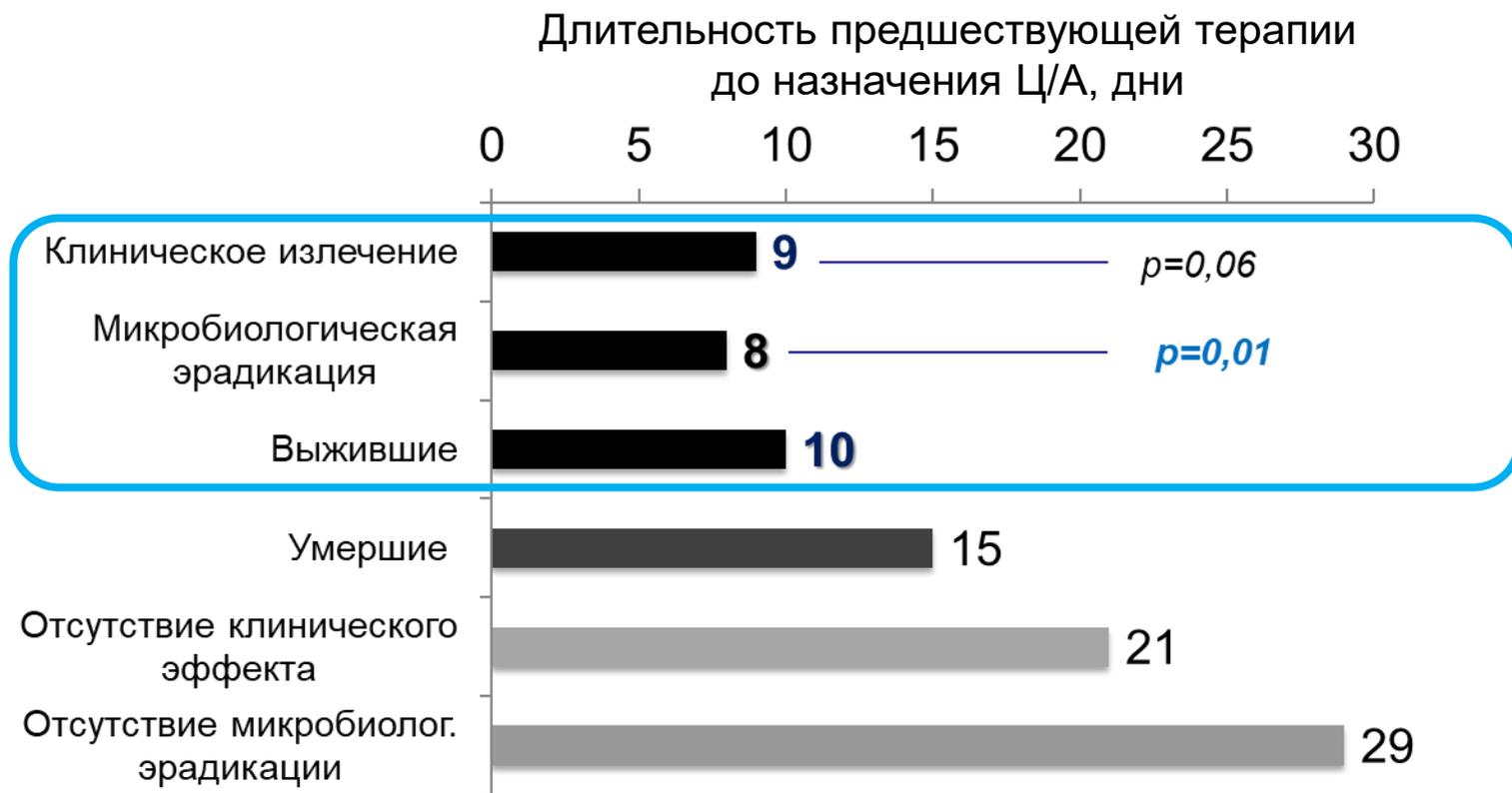
- оИАИ – RECLAIM 1, 2 и 3
  - Цефт/ави + метронидазол vs. Меропенем
- оИМВП – RECAPTURE 1, 2
  - Цефт/ави vs. Дорипенем
- НП и НПивл – REPROVE
  - Цефт/ави vs. Меропенем
- Инфекции, вызванные CAZ-R возбудителями - REPRISE
  - Цефт/ави + метро vs. Наилучшая доступная терапия

# Цефтазидим/авибактам при инфекциях, вызванных CRE (KPC или OXA-48)

- 38 пациентов с инфекцией CRE при неэффективности предшествующей АБТ
- Цефтазидим/авибактам:
  - 13 пациентов - монотерапия
  - 25 пациентов – комбинация (тигециклин или амикацин)
    - Средняя длительность терапии 16 дней
- Результаты:
  - Эрадикация 63,2%
  - Клиническое излечение 68,4%
  - Летальность 39,5% (в случае эрадикации – 20,8%)
- Количество дней АБТ до назначения цефтазидим/авибактама:

Излеченные – 9	Эрадикация – 8	Выжившие - 10
Без эффекта – 21	Персистирование – 29	Умершие – 15

# Результаты: более ранний переход на цефтазидим/авибактам ассоциировался с лучшими исходами



## Клинические выводы:

- В  $\frac{3}{4}$  случаев цефтазидим/авибактам (в монотерапии или комбинации) привел к излечению инфекции, вызванной карбапенем-резистентными организмами, 95% из которых не ответили на предшествующую терапию
- Микробиологическая эффективность (эрадикация) коррелировала с улучшением выживаемости
- Задержка с началом терапии Ц/А коррелировала с ухудшением клинического и микробиологического исхода

# Цефтазидим/авибактам при инфекциях, вызванных CRE (KPC или OXA-48)

31 пациент в онкогематологии с ангиогенной инфекцией – CRE

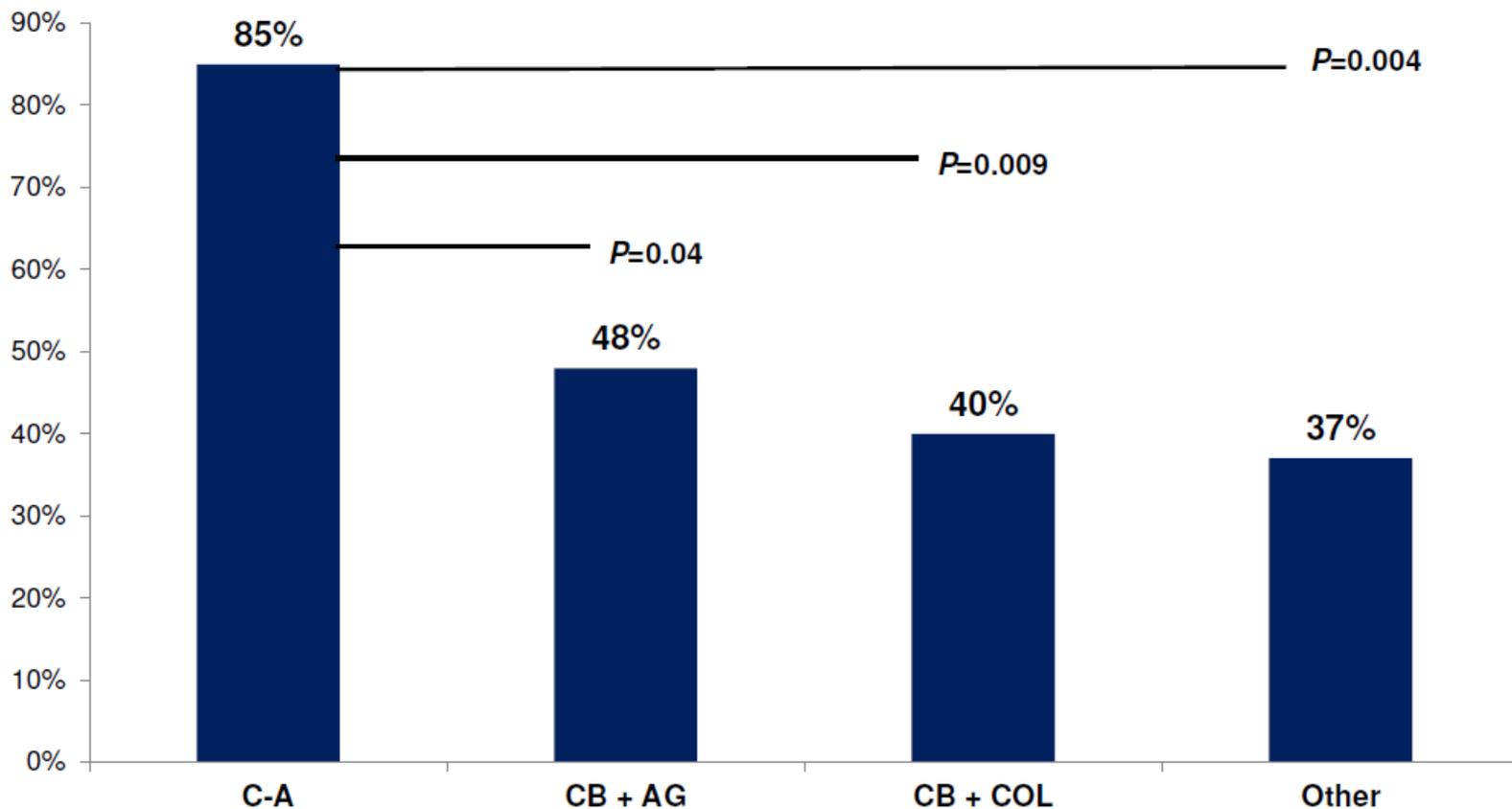
	Цефтазидим/авибактам n=8	Другие n=23	P
Клиническое излечение	85,7%	34,8%	0.03
30-дневная летальность	25,0%	52,2%	0,24

# Цефтазидим/авибактам и другие АБП при инфекциях, вызванных CRE (КРС)

- 109 пациентов с бактериемией CRE
- Время начала адекватной АБТ – 58 часов
- 90-дневная выживаемость:
  - Цефтазидим/авибактам 92% (моно – 87,5%, комб. – 100%)
  - Другие антибиотики 55%

# Цефтазидим/авибактам и другие АБП при инфекциях, вызванных CRE (КРС)

Figure 1. Rates of 30 day clinical success across treatment regimens



# Цефтазидим/авибактам и другие АБП при инфекциях, вызванных CRE (КРС)

- 109 пациентов с бактериемией CRE
- Время начала адекватной АБТ – 58 часов
- 90-дневная выживаемость:
  - Цефтазидим/авибактам 92% (моно – 87,5%, комб. – 100%)
  - Другие антибиотики 55%
- **Развитие ОПН на 7 день терапии:**
  - Цефтазидим/авибактам 9%
  - Карбапенем + АГ 17%
  - Карбапенем + колистин 43%
  - Другие комбинации 12%

# Цефтазидим/авибактам vs. Колистин при инфекциях, вызванных CRE

Проспективное, наблюдательное, многоцентровое исследование

## Результаты

	Цефтазидим/ авибактам	Колистин	Δ	P
30-дн.летальность	9%	32%	23% (95%ДИ 9-35%)	.0012

Вероятность выздоровления при лечении цефтазидим/авибактамом была на 64% выше (95% ДИ 57-71%) по сравнению с колистином

# Цефтазидим/авибактам монотерапия против ОХА-48

- 57 пациентов с различными инфекциями, вызванными MDR *K.pneumoniae* ОХА-48 с чувств. к
  - колистин - 75%
  - фосфомицин – 17%
  - тигециклин – 12%
  - амикацин – 5%
  - цефтаз/ави – 100%
- 81% пациентов получали цефтазидим/ави в монотерапии
- Медиана времени начала терапии 2 дня, длительность – 13 дн.
- Излечение – 80%
- 14-дневная летальность 14%
- Результаты лечения не различались в группах моно- и комбинированной терапии

# Цефтазидим/авибактам против КРС

- 138 пациентов с различными инфекциями, вызванными Крп КРС+
  - 2-я линия терапии, медиана начала лечения 7 дней
  - У большинства пациентов Цефт/ави + 1 активный АБП
- 30-дневная летальность 34,1%
- 30 дн. летальность у пациентов с бактериемией, получавших
  - Цефтазидим/авибактам – 36,5%
  - Другие активные антибиотики – 55,8% P=.005
- Многофакторный анализ
  - Увеличение риска летальности: шок, нейтропения, индекс коморбидности > 3, ИВЛ
  - Уменьшение риска летальности: лечение цефтазидим/авибактамом

# Цефтазидим/авибактам + Азтреонам против CRE

- 10 пациентов (4 – после трансплантации органов) с инфекцией, вызванной *K.pneumoniae* CARB-R
  - ST147: NDM-1 + OXA-48 + CTX-M-15
  - Все штаммы R к азтреонаму (МПК > 16 мг/л), цефтазидим/авибактаму (> 16/4), меропенему (> 16), имипенему (> 16), АГ, ФХ
    - Тигециклин МПК 2 мг/л
    - Колистин 4/10 резистентны с МПК > 8 мг/л
- Клинический успех терапии у 6/10 пациентов
- 30-дневная летальность 30%, все смерти не связаны с инфекцией

# Резюме клинических исследований цефтазидим/авибактами при CRE

- Эффективен в монотерапии при инфекциях, вызванных CRE – KPC и OXA-48
  - Излечение инфекции от 69 до 85%
  - 30-дневная летальность от 8 до 21%
- В комбинации с азтреонамом эффективен при инфекциях, вызванных Kpn OXA-48 + NDM
- Задержка с началом терапии Ц/А коррелировала с ухудшением клинического и микробиологического исхода

# Цефтазидим/Авибактам (Завицефта): значение в антимикробной терапии

## Эмпирическая терапия

3 показания ИМП

## Целенаправленная терапия

1 показание ИМП

### Обоснование:

Локальная чувствительность

Индивидуальная чувствит-ть

Региональная чувствительность

### Лимитирующие факторы

Недостаток знаний врачей

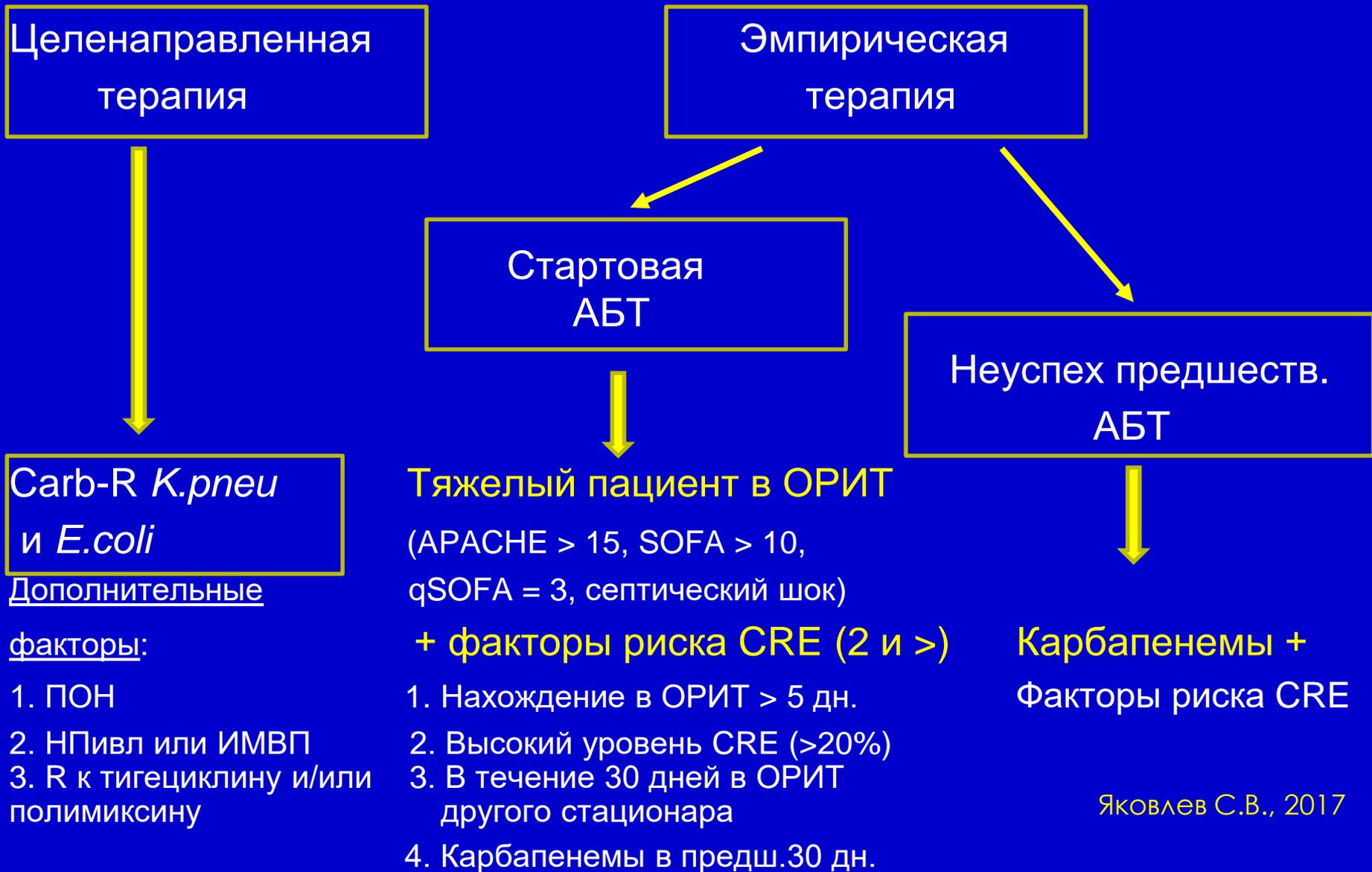
Отсроченная адекватная АБТ -

Недоучет риска R

риск неуспеха лечения

Проблемы микробиологической  
диагностики

# Цефтазидим/авибактам (Завицефта): позиционирование



# Алгоритм выбора АБП при CRE

Выделение CRE – энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам (*Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*, *Proteus ssp.*, *Enterobacter ssp.*, другие)

Детекция МБЛ – ЕДТА, ПЦР

Сериновые карбапенемазы  
ОХА-48, KPC

МПК меропенема или  
дорипенема

≤ 8 мкг/мл

>8 мкг/мл или  
нет данных

Карбапенем  
+ Тигециклин  
± АГ

Цефтазидим/авибактам

Не уточнено, или  
NDM+ОХА-48

Цефтазидим/авибактам +/-  
Азтреонам  
или Тиге + ПМВ + другой АБП

Металло-карбапенемазы  
NDM, VIM

Тигециклин + ПМВ +/-  
Фосфомицин или АГ

# Заключение

1. С целью оптимизации АБТ инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам энтеробактериями, целесообразно проводить детекцию вида карбапенемаз
2. Выделение карбапенем-резистентных энтеробактерий – показание для комбинированной АБТ !
  - 2 или 3 антибиотика
3. При МПК меропенема  $\leq 8$  мкг/мл карбапенемы остаются антибиотиками 1-й линии комбинированной терапии инфекций, вызванных CRE
4. Цефтазидим/авибактам характеризуется высокой клинической эффективностью в монотерапии инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими карбапенемазы класса A и D, в том числе с высоким уровнем устойчивости к карбапенемам (МПК  $> 8$  мкг/мл)