

# 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 AmpC<sup>1-4</sup>



*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

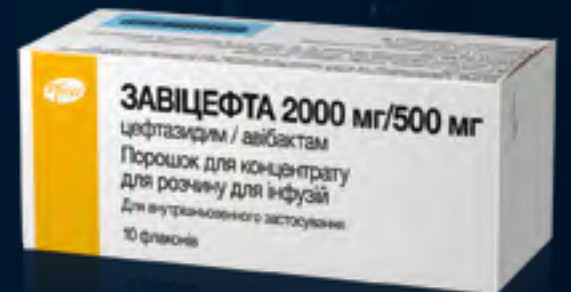
Цільова ефективність проти широкого діапазону  
грамнегативних збудників з МЛР<sup>5</sup>

ЗАВІЦЕФТА проявляє *in vitro* активність відносно збудників, що продукують ферменти AmpC, ESBL, KPC та OXA-48.<sup>1</sup>

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.<sup>1</sup>

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  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -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 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 цефалоспоринов. Тяжкі прояви гіперчутливості (наприклад, анафілактичні реакції, тяжкі

реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного 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 цефалоспоринов 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-лактамною 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, симпозіумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення № UA/17440/01/01, затверджено Наказом МОЗ України №1194 від 29.05.2019 р. Зміни внесені 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](mailto:MedInfo.Ukraine@pfizer.com)



Дж. Чен<sup>1,2,3</sup>, К. Ху<sup>1,2,3</sup>, П. Чжоу<sup>4,5</sup>, С. Денг<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Відділення фармації, лікарня Сянья, Центральний південний університет, Чанша, Хунань, Китай<sup>2</sup> Відділення фармації, Перша афілійована лікарня медичного університету Гуансі, Наньнін, Гуансі-Чжуанський автономний район, Китай<sup>3</sup> Інститут раціональної та безпечної медичної практики, Національний клінічний дослідницький центр геріатричних розладів, лікарня Сянья, Центральний південний університет, Чанша, Хунань, Китай<sup>4</sup> Відділення фармації, Третя лікарня Пекінського університету, Пекін, Китай<sup>5</sup> Інститут оцінки ліків, Науковий центр охорони здоров'я Пекінського університету, Пекін, Китай

# Цефтазидим/авібактам у порівнянні з поліміксинами при лікуванні пацієнтів з інфекціями, спричиненими карбапенем-резистентними *Enterobacteriaceae*

## Систематичний огляд та метааналіз

Карбапенем-резистентні *Enterobacteriaceae* (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) становлять значну загрозу для здоров'я людини, а інфекції, спричинені CRE, є тягарем для системи охорони здоров'я в цілому. Метою цього дослідження було порівняння ефективності та безпеки застосування цефтазидиму/авібактаму (CAZ-AVI) та поліміксину в лікуванні інфекцій, зумовлених CRE. У хворих, які отримували CAZ-AVI, відмічена значно нижча 30-денна смертність, вищий клінічний коефіцієнт виживання та більший рівень мікробної елімінації порівняно з терапією поліміксинами. Рівень смертності серед пацієнтів з інфекцією кровотоку, яким призначали CAZ-AVI, був значно нижчим порівняно з тими, хто отримував терапію поліміксинами. Результати дослідження свідчать про те, що CAZ-AVI може бути кращим варіантом для лікування інфекцій CRE порівняно з поліміксинами завдяки вищій клінічній ефективності.

**Ключові слова:** резистентні до карбапенемів *Enterobacteriaceae*, цефтазидим-авібактам, поліміксини, метааналіз.

В останні десятиліття CRE були визначені Всесвітньою організацією охорони здоров'я як серйозна загроза громадському здоров'ю [1, 2]. Інфекції, спричинені цією групою патогенів, призводять до надзвичайно високої захворюваності та смертності. Так, згідно з останніми дослідженнями, рівень смертності від інфекцій кровотоку (ІК), спричинених CRE, перевищує 65% [3].

Незважаючи на тяжкість інфекцій CRE, варіанти їх лікування все ще дуже обмежені, і на сьогодні вони включають такі антибіотики, як карбапенем (меропенем, імепенем), поліміксини, тайгециклін, аміноглікозиди та CAZ-AVI [4, 5].

Грунтуючись на повідомленнях про активність *in vitro* та клінічну ефективність, поліміксини, зокрема колістин і поліміксин В, використовували як засіб першої лінії для лікування інфекцій CRE [6-8]. Однак через їхню нефро- й нейротоксичність, обмежену ефективність, невизначеність дози (неоптимальна фармакокінетична доза), гетерогенну резистентність, опосередковану геном *mec-1*, а також обмежену точність тестування чутливості *in vitro* поліміксини не можна використовувати як останній засіб для лікування інфекцій CRE [6, 9-12].

У 2015 році CAZ-AVI був схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування ускладнених інфекцій черевної порожнини та сечовивідних

шляхів, а також внутрішньолікарняної і вентилятор-асоційованої пневмонії [13].

Попередні дані свідчать про те, що терапевтичні схеми на основі CAZ-AVI є більш ефективними, ніж існуючі методи лікування інфекцій CRE [14-16]. Через обмежену доступність даних наявні метааналізи ефективності CAZ-AVI в лікуванні інфекцій CRE містять недостатню кількість інформації щодо порівняння CAZ-AVI зі специфічними антибактеріальними засобами.

Мета цього метааналізу – порівняти ефективність терапії на основі CAZ-AVI та поліміксинів у лікуванні інфекцій CRE.

### Методи

Систематичний пошук проводився у трьох базах даних, а саме PubMed, Embase та Кокранівській бібліотеці, й охоплював період часу від початку створення бази даних до 18 березня 2023 року.

До метааналізу були включені дослідження, які відповідали наступним критеріям:

1) порівнювали ефективність CAZ-AVI і поліміксинів у пацієнтів з інфекціями CRE;

2) повідомляли про первинний результат (30-денна смертність);

3) були проспективною/ретроспективною когортою спостереження, дослідження типу «випадок – контроль» або рандомізовані контрольовані дослідження.

Основним результатом цього метааналізу була 30-денна смертність; вторинні результати включали клінічне одужання та мікробіологічну ерадикацію збудників. Клінічне одужання визначалося як зникнення клінічних ознак і симптомів інфекції, задокументоване лікарем, разом із даними подальшого спостереження, які підтверджували досягнення елімінації патогенів [17]. Мікробіологічну ерадикацію визначали у разі негативних результатів культурального дослідження на CRE після проведеної антибактеріальної терапії.

### Результати

До метааналізу були включені десять обсерваційних досліджень [18-26], вісім із яких були ретроспективними, а два – проспективними. Також серед досліджень, які увійшли до метааналізу, були вісім когортих і два типу «випадок – контроль». Шість із десяти включених досліджень були багатоцентровими, а чотири – одноцентровими. Розмір вибірки коливався від 32 до 164 учасників. Метааналіз включав 833 пацієнти, 325 із яких отримували терапію CAZ-AVI, а 508 – поліміксинами.

Найбільш часто досліджуваними збудниками були карбапенем-резистентна *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), CRE та карбапенемаза-продукуючі ентеробактерії (CPE). Показанням до призначення антибіотикотерапії у переважній більшості досліджень були ІК і значно

менше – респіраторні, інтраабдомінальні та урологічні інфекції.

Пацієнти, які отримували CAZ-AVI, мали значно нижчі показники 30-денної смертності порівняно з хворими, яким призначали терапію поліміксинами (відносний ризик [BP] 0,49; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,01-2,34;  $p < 0,00001$ ) (рисунк).

Подальший порівняльний аналіз за підгрупами показав, що показник 30-денної смертності у хворих, яким призначали CAZ-AVI, був значно меншим порівняно з тими, хто отримував поліміксин В (BP 0,50; 95% ДІ 0,38-0,64;  $p < 0,00001$ ). Порівняно з пацієнтами, яких лікували за допомогою колістину, 30-денна смертність серед хворих у групі CAZ-AVI теж була нижчою, однак без статистично значущої різниці (BP 0,49; 95% ДІ 0,21-1,14;  $p < 0,10$ ).

Частота клінічного одужання та рівень мікробіологічної ерадикації були достовірно вищими у хворих, які отримували антибіотикотерапію CAZ-AVI, порівняно з пацієнтами, яким було призначено поліміксини (BP 2,70; 95% ДІ 1,67-4,38;  $p < 0,00001$  та BP 2,70; 95% ДІ 2,09-3,49;  $p < 0,00001$ ).

Крім того, серед пацієнтів із ІК, асоційованими із CRE, показник смертності був значно нижчий при лікуванні CAZ-AVI порівняно з поліміксинами (BP 0,44; 95% ДІ 0,27-0,69,  $p < 0,00004$ ). Статистичних відмінностей у частоті гострого ураження нирок у пацієнтів, які отримували CAZ-AVI та поліміксини, встановлено не було.

Аналіз чутливості не вплинув на 30-денну смертність, рівень клінічного одужання, мікробіологічну елімінацію та частоту гострого ураження нирок, що свідчить про певну стійкість результатів цього метааналізу.

### Висновки

Вибір відповідних антибактеріальних препаратів для лікування інфекцій CRE надзвичайно обмежений і завжди становив величезну проблему для клініцистів. За даними Американського товариства інфекціоністів і Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних захворювань, оптимальна антимікробна схема лікування інфекцій CRE залишається невизначеною [4, 5].

Результати цього метааналізу показали, що терапія на основі CAZ-AVI є ефективнішою порівняно з призначенням поліміксинів і може бути кращим варіантом для лікування інфекцій, спричинених CRE.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд підготувала  
Дарина Чернікова

За матеріалами: Chen J., Hu Q., Zhou P. et al. Ceftazidime-avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 52, 19-28 (2024).  
<https://doi.org/10.1007/s15010-023-02108-6>.

Надруковано за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні

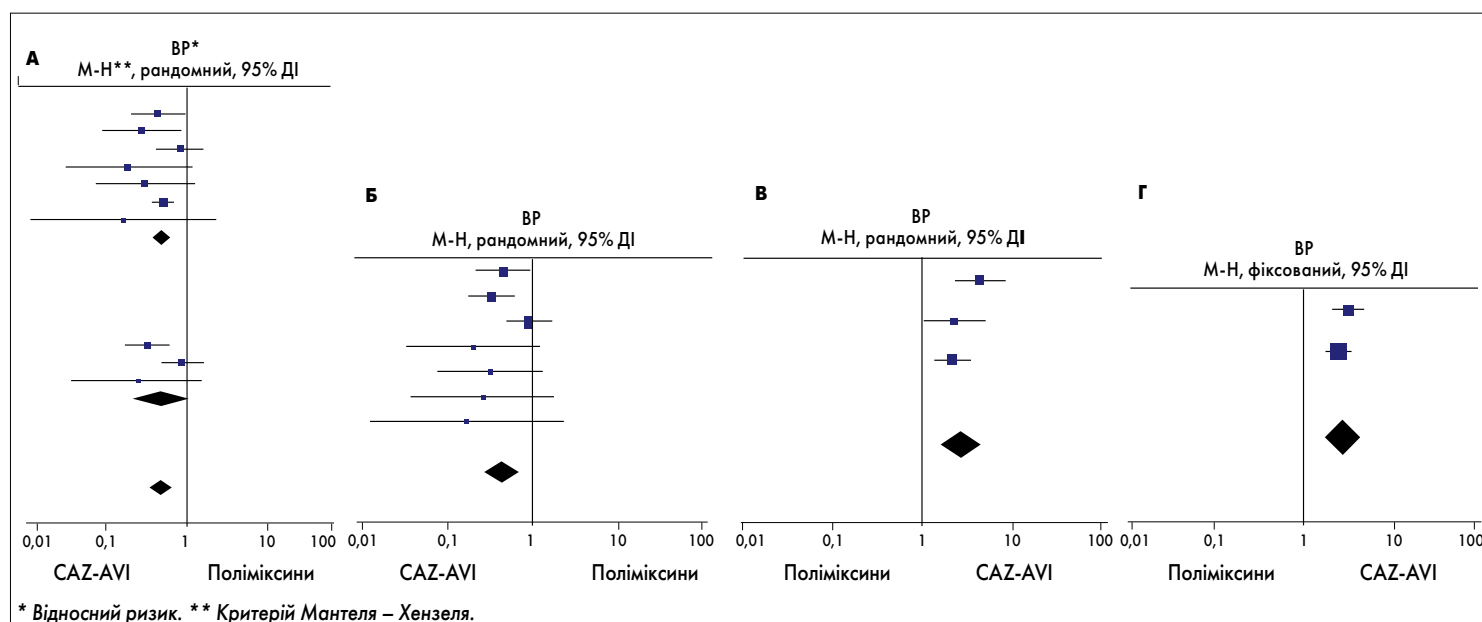


Рис. Результати порівняння ефективності антибіотикотерапії на основі CAZ-AVI та поліміксинів у лікуванні хворих з інфекціями CRE: А – загальний показник ВР 30-денної смертності; Б – показник ВР 30-денної смертності при ІК, асоційованих із CRE; В – показник ВР клінічного одужання; Г – показник ВР мікробіологічної ерадикації збудників