

Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий

Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:
Ольга Ульяновна Стецюк
Эл. почта: olga@antibiotic.ru

Ключевые слова: грамотрицательные бактерии, полирезистентность, ингибитор бета-лактамаз, цефтазидим-авибактам.

Стремительное распространение полирезистентных грамотрицательных бактерий в стационарах во всех странах мира потребовало поиска новых способов преодоления антимикробной резистентности. Цефтазидим-авибактам является первым зарегистрированным препаратом, в состав которого входит новый ингибитор бета-лактамаз с уникальными свойствами. В данном обзоре рассмотрены особенности спектра активности, фармакологические характеристики, данные об эффективности и безопасности цефтазидима-авибактама, полученные как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике, а также перспективы дальнейших исследований препарата и его клинического применения.

Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria

Kozlov R.S., Stetsiouk O.U., Andreeva I.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:
Olga U. Stetsiouk
E-mail: olga@antibiotic.ru

Key words: Gram-negative bacteria, multidrug resistance, beta-lactamase inhibitor, ceftazidime-avibactam.

The rapid spread of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospital settings all over the world makes a demand for the new options to overcome antimicrobial resistance. Ceftazidime-avibactam is the first approved antibiotic that contains a new beta-lactamase inhibitor with unique properties. This review provides insight into the spectrum of activity, pharmacological characteristics, data on efficacy and safety of ceftazidime-avibactam obtained from the clinical trials and real clinical practice, as well as prospects for further studies and clinical application of this new antimicrobial agent.

Введение

В последние годы проблема появления и распространения штаммов бактериальных возбудителей, резистентных к традиционно используемым антимикробным препаратам (АМП), у пациентов российских стационаров приобретает угрожающие масштабы. При лечении нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями (ГОб), во многих случаях неэффективны не только цефалоспорины III-IV поколений, фторхинолоны и аминогликозиды, но и карбапенемы, ранее считавшиеся наиболее надежными препаратами.

Инфекции, вызванные полирезистентными ГОб, представляют значительные сложности при выборе эффективного АМП (или комбинации нескольких АМП), сопровождаются существенно более высокими затратами на лечение и приводят к худшим исходам для пациентов [1].

В феврале 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые представила перечень резистентных микроорганизмов, представляющих наибольшую угрозу для общественного здоровья, в отношении которых необходима разработка новых эффективных АМП [2]. В группу первоочередной важности в данном перечне отнесены резистентные ГОб, а именно: карбапенеморезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii*

и *Pseudomonas aeruginosa*, а также энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы.

Одним из новых АМП, активных против таких ГОб, является цефтазидим-авибактам, который представляет собой комбинацию хорошо известного парентерального цефалоспорины III поколения и нового ингибитора бета-лактамаз – авибактама, обеспечивающего расширение спектра антимикробной активности цефтазидима в отношении штаммов Enterobacterales и *P. aeruginosa*, продуцирующих определенные типы бета-лактамаз.

Краткий обзор различных типов бета-лактамаз

Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к бета-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам и карбапенемам) является продукция ферментов, разрушающих бета-лактамное кольцо, которые называются бета-лактамазами. В настоящее время описаны сотни различных видов этих ферментов, отличающихся субстратной специфичностью. Классификация и примеры

Таблица 1. Классификация и примеры бета-лактамаз, продуцируемых ГОБ

Класс	Тип	Примеры	Микроорганизмы
А	Сериновые	KPC	<i>Enterobacterales</i> , <i>P. aeruginosa</i>
		GES	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacterales</i>
		TEM, SHV, CTX-M	<i>Enterobacterales</i>
В	Металло-бета-лактамазы (МБЛ)	IMP, VIM, NDM	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Enterobacterales</i>
С	Сериновые	AmpC	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacterales</i>
Д	Сериновые	OXA	<i>A. baumannii</i> , <i>Enterobacterales</i>

наиболее распространенных бета-лактамаз, продуцируемых ГОБ, представлены в Таблице 1.

Согласно молекулярной классификации Ambler, представленной в Таблице 1, бета-лактамазы разделены на 4 класса [3]. Наиболее распространенными являются ферменты класса А, к которым относятся бета-лактамазы узкого спектра – TEM и SHV, а также БЛРС – CTX-M, которые часто встречаются у энтеробактерий. Кроме того, класс А включает сериновые карбапенемазы энтеробактерий и *P. aeruginosa*, например, KPC, SME и GES. К классу В относятся металло-бета-лактамазы (VIM, IMP и NDM-карбапенемазы), которые не подавляются ни одним из имеющихся в клинической практике ингибиторов бета-лактамаз. Ферменты класса С структурно родственны хромосомной бета-лактамазе AmpC *Escherichia coli*, распространены у разных видов энтеробактерий, а также у *P. aeruginosa*. В настоящее время, помимо хромосомных бета-лактамаз класса С, описаны и плазмидные варианты, например, CMY [4]. Ферменты класса D очень разнообразны по своим характеристикам, но обычно их обозначают как OXA, т.к. они более активно гидролизуют оксациллин, а не пенициллин [3]. Спектр действия этих бета-лактамаз может быть как узким, так и очень широким, включающим все классы бета-лактаманых антибиотиков.

Ингибиторы бета-лактамаз

Одним из способов преодоления резистентности, обусловленной продукцией бета-лактамаз, является использование комбинаций бета-лактаманых антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз. Принцип действия такой комбинации прост: ингибитор инактивирует бета-лактамазы, позволяя антибиотику достичь мишени действия (пенициллинсвязывающих белков – ПСБ), связаться с ней и вызвать гибель бактериальной клетки. Однако широко используемые в настоящее время ингибиторы бета-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам) изначально были активны только в отношении сериновых бета-лактамаз класса А, а на ферменты классов В, С и D эти ингибиторы не действуют. Кроме того, среди бета-лактамаз класса А в процессе эволюции появились варианты, резистентные к действию ингибиторов

или даже способные гидролизовать молекулы ингибиторов (например, KPC-2) [5, 6]. Таким образом, в настоящее время перечисленные «классические» ингибиторы бета-лактамаз уже неэффективны против большинства бета-лактамаз, продуцируемых полирезистентными ГОБ и представляющих серьезную проблему для клинической практики.

Разработка новых эффективных ингибиторов бета-лактамаз представляет собой непростую задачу, т.к. имеет место огромное структурное разнообразие этих ферментов, и у ГОБ обычно одновременно присутствуют несколько разных типов бета-лактамаз. На сегодняшний день наибольшую проблему представляют МБЛ и бета-лактамазы типа OXA (классы В и D). Поэтому появление новых ингибиторов бета-лактамаз, в частности авибактама, активного против нескольких групп ферментов, не чувствительных к действию «классических» ингибиторов, представляет собой существенное достижение антимикробной терапии [7].

Цефтазидим-авибактам

Цефтазидим-авибактам является первым комбинированным препаратом, содержащим бета-лактаманый и авибактам, который одобрен для применения в клинической практике. Цефтазидим (парентеральный цефалоспорин III поколения), как и все бета-лактамы, оказывает бактерицидное действие путем связывания с ПСБ и нарушения синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий. Благодаря особенностям химической структуры молекулы, цефтазидим обладает высокой аффинностью к ПСБ-3 ГОБ, что обеспечивает его повышенную активность против ГОБ, в том числе *P. aeruginosa*. В то же время цефтазидим легко подвергается гидролизу бета-лактамазами класса С, БЛРС и карбапенемазами, что делает его неэффективным в отношении современных полирезистентных штаммов ГОБ [8].

В отличие от ингибиторов бета-лактамаз I поколения (клавулановой кислоты, сульбактама и тазобактама), авибактам по структуре не является бета-лактаманым производным, а относится к новой химической группе – diazobicyclooctanam. Особенности строения молекулы обеспечивают уникальные свойства авибактама, в первую очередь, активность против бета-лактамаз, на которые не действуют ингибиторы I поколения, в частности, против БЛРС, AmpC синегнойной палочки и энтеробактерий, а также карбапенемаз, распространенных у *Klebsiella pneumoniae* и ряда других энтеробактерий – KPC и OXA-48 [9, 10]. Кроме того, в отличие от «классических» ингибиторов бета-лактамаз, необратимо связывающихся с молекулой фермента, авибактам связывается с бета-лактамазами обратимо и обладает способностью к восстановлению исходной структуры молекулы, что позволяет одной молекуле авибактама инактивировать несколько молекул ферментов [10].

В исследованиях *in vitro* также показано, что авибактам способен связываться не только с молекулами бета-лактамаз, но и с ПСБ некоторых бактерий, в частности, с ПСБ2 *E. coli* и *Haemophilus influenzae*, с ПСБ2 и ПСБ3

P. aeruginosa и *Staphylococcus aureus*, с ПСБЗ *Streptococcus pneumoniae* [11]. Это объясняет активность цефтазидима-авибактама в отношении некоторых видов бактерий, на которые цефтазидим практически не действует [13].

Преимуществами авибактама перед ингибиторами бета-лактамаз I поколения также являются длительный период полувыведения, малый размер молекулы и молекулярная масса, её полярность и способность связываться с активными каталитическими центрами ферментов. Кроме того, авибактам обладает низким потенциалом индукции резистентности, в частности, экспрессии хромосомных генов резистентности, т.к. он не является бета-лактамым соединением [14].

В комбинации с цефтазидимом авибактам обеспечивает восстановление активности цефалоспоринов против бактерий, продуцирующих вышеперечисленные типы бета-лактамаз – энтеробактерий и *P. aeruginosa*. Добавление авибактама к цефтазидиму в таких случаях приводит к снижению МПК в 4-1024 раза в сравнении с исходными значениями для цефтазидима [9, 10]. В то же время авибактам не способен инактивировать бета-лактамазы класса В (МБЛ) и большинство ферментов класса D (кроме ОХА-48) [8]. В связи с этим цефтазидим-авибактам остаётся неактивным против карбапенеморезистентных штаммов *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa*, а также против МБЛ-продуцирующих штаммов Enterobacterales [8]. Добавление авибактама к цефтазидиму также неэффективно в тех случаях, когда резистентность ГОБ обусловлена другими механизмами, например, эффлюксом или утратой пориновых белков.

Цефтазидим-авибактам обладает минимальной антистрептококковой активностью, не действует на стафилококки, энтерококки, клостридии и бактероиды. Поэтому при интраабдоминальных инфекциях и в других случаях, когда вероятно присутствие анаэробных бактерий, цефтазидим-авибактам должен использоваться в комбинации с метронидазолом [15].

Активность цефтазидима-авибактама против нозокомиальных изолятов ГОБ в РФ

Для оценки активности цефтазидима-авибактама против нозокомиальных изолятов ГОБ (энтеробактерий и синегнойной палочки) были использованы данные AMRmap – онлайн-платформы анализа данных по резистентности к АМП в РФ за период с 2010 по 2016 гг. включительно [16].

Среди 755 нозокомиальных изолятов Enterobacterales с известными фенотипами резистентности к карбапенемам преобладала продукция карбапенемаз группы ОХА-48 (78,2%), которые выявлялись не только у штаммов *K. pneumoniae*, но также у *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli*, *Proteus mirabilis* и *Serratia* spp. В 20% случаев у этих же видов бактерий определялась продукция NDM, в 1,5% присутствовали обе эти карбапенемазы. На территории РФ также обнаруживались единичные штаммы Enterobacterales, продуцирующие карбапенемазы VIM и KPC (Рисунок 1).

Особенности географического распространения различных типов карбапенемаз среди энтеробактерий

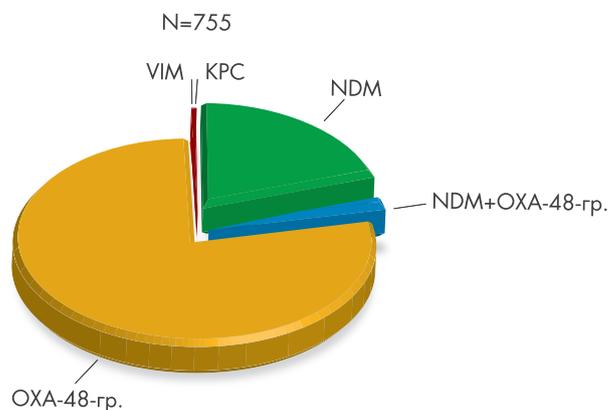


Рисунок 1. Карбапенемазы нозокомиальных штаммов Enterobacterales на территории РФ (2010-2016 гг.)

в РФ представлены на Рисунке 2. Очевидно, что в подавляющем большинстве стационаров России на сегодняшний день преобладают карбапенемазы ОХА-48, в отношении которых цефтазидим-авибактам проявляет высокую активность. Это подтверждается данными по МПК цефтазидима-авибактама в отношении 320 штаммов Enterobacterales с известными карбапенемазами, представленными на Рисунке 3. Для основной массы штаммов-продуцентов ОХА-48 значения МПК цефтазидима-авибактама составляют ≤ 4 мг/л, в то время как для носителей NDM значения МПК составляют ≥ 256 мг/л.

Однако следует понимать, что по данным исследования МАРАФОН за 2013-2014 гг., наиболее распространенным механизмом резистентности к бета-лактамам антибиотикам у энтеробактерий (N=1670) является продукция БЛРС (около 75%), в то время как карбапенемазы были выявлены всего у 7,8% изолятов (ОХА-48 – 6,3%, NDM-1 – 1,6%), при этом цефтазидим-авибактам был активен в отношении 97,4% этих штаммов [17].

При анализе данных AMRmap оказалось, что к цефтазидиму-авибактаму были чувствительны 96% всех штаммов Enterobacterales, нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) к цефтазидиму [16]. Таким образом, цефтазидим-авибактам обеспечивает значительные преимущества в активности против нозокомиальных штаммов энтеробактерий, устойчивых к цефтазидиму.

Цефтазидим-авибактам проявляет активность против >60% штаммов *P. aeruginosa*, выделенных при нозокомиальных инфекциях в РФ. Учитывая, что перечень эффективных антисинегнойных АМП в России значительно ограничен, цефтазидим-авибактам может рассматриваться в качестве препарата для лечения таких инфекций. Уровень резистентности нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в России к цефтазидиму-авибактаму ниже, чем к большинству АМП с антисинегнойной активностью (антисинегнойным пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, фторхинолоном и аминогликозидам). Более высокую *in vitro* активность против *P. aeruginosa* проявляют только полимиксины [18].

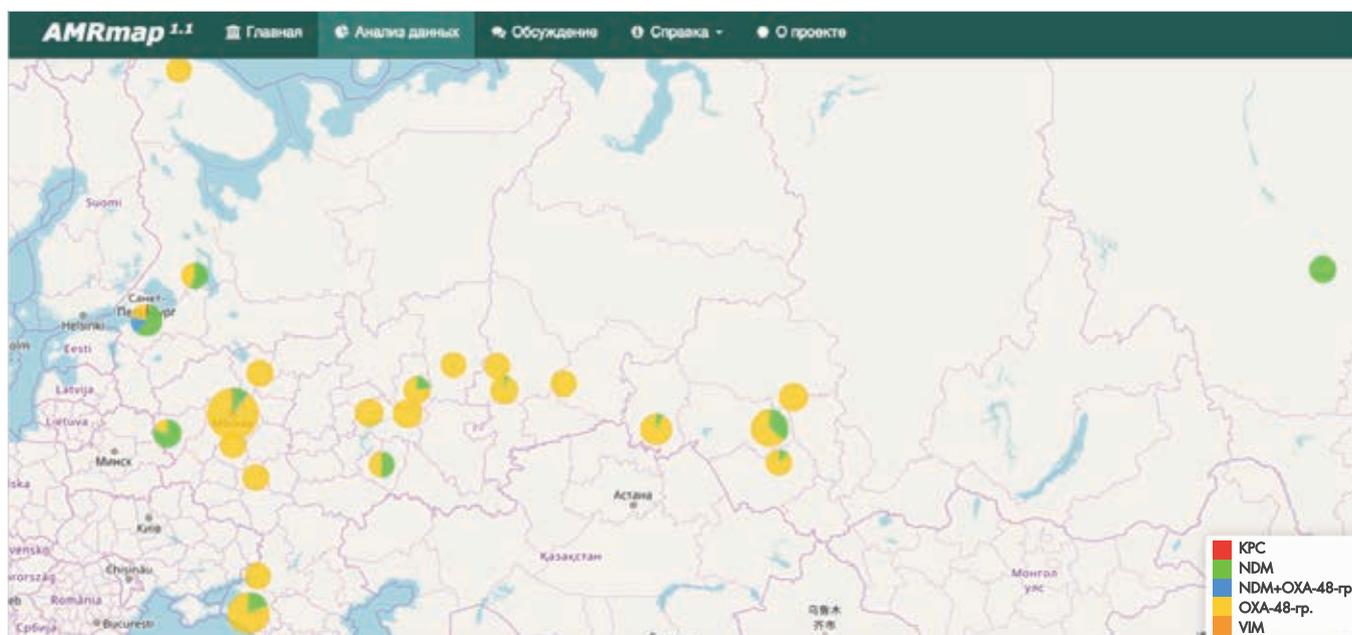


Рисунок 2. Географическое распространение различных типов карбапенемаз среди энтеробактерий в РФ

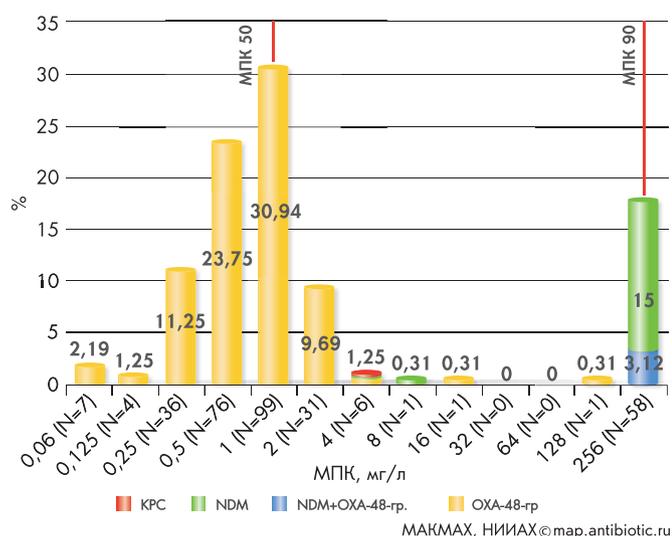


Рисунок 3. Значения МПК цефтазидима-авибактама в отношении Enterobacteriales (n=320) с известными типами карбапенемаз

Цефтазидим-авибактам: клинико-фармакологические характеристики

Цефтазидим-авибактам выпускается в форме для внутривенной инфузии с соотношением компонентов 4:1 (2000 мг цефтазидима и 500 мг авибактама) [19]. В РФ препарат был зарегистрирован в мае 2017 г. (Завицефта®) и в настоящее время доступен для применения в клинической практике.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры цефтазидима и авибактама сходны и не изменяются при их совместном

назначении. Для обоих компонентов характерна линейная фармакокинетика с линейным увеличением пиковых концентраций (C_{max}) и значений площади под фармакокинетической кривой (ПФК) при повышении дозы. Степень связывания цефтазидима и авибактама с белками плазмы невелика (10-20%). Цефтазидим (80-90% от введенной дозы) и авибактам не метаболизируются в организме и выводятся почками; почечный клиренс цефтазидима и авибактама составляет 115 мл/мин и 158 мл/мин соответственно. У пациентов с нормальной функцией почек периоды полувыведения ($t_{1/2}$) обоих компонентов сходны – 2,76 ч и 2,71 ч для цефтазидима и авибактама соответственно. Основные параметры фармакокинетики цефтазидима и авибактама приведены в Таблице 2 [20]. Цефтазидим и авибактам хорошо проникают в ткани, объем распределения их примерно равен объему межклеточной жидкости. Концентрации препарата в жидкости, выстилающей альвеолы легких (ЖВА), были изучены у здоровых добровольцев и пациентов с нозокомиальной пневмонией и составляют 20-30% от уровня в сыворотке крови.

Значимых различий фармакокинетических параметров цефтазидима-авибактама в зависимости от пола и возраста не выявлено. При печёночной недостаточности нет необходимости в изменении режима дозирования препарата. В то же время у пациентов с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) требуется коррекция дозы цефтазидима-авибактама (Таблица 3) [19].

Следует помнить, что цефтазидим и авибактам удаляются из организма при проведении гемодиализа (около 55% введенного препарата удаляется за 4-часовой сеанс), поэтому цефтазидим-авибактам должен вводиться после завершения сеанса гемодиализа [20].

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры цефтазидима и авибактама [20]

Параметры	Цефтазидим 2 г каждые 8 ч	Авибактам 500 мг каждые 8 ч
Объём распределения (Vd), л	17,0	22,2
Пиковая концентрация (C _{max}), мг/л	90,4	14,6
Период полувыведения (t _{1/2}), ч	2,7	2,7
ПФК, мг·ч/л	291	38,2
Связывание с белками плазмы	21%	8%
Элиминация	83% с мочой	>97% с мочой
Проникновение в ЖВА	21%	25-35%

Таблица 3. Коррекция дозы цефтазидима-авибактама при почечной недостаточности [19]

Клиренс креатинина	Режим дозирования	Частота введения	Длительность инфузии
31-50 мл/мин	1000 мг + 250 мг	Каждые 8 ч	2 ч
16-30 мл/мин	750 мг + 187,5 мг	Каждые 12 ч	2 ч
6-15 мл/мин	750 мг + 187,5 мг	Каждые 24 ч	2 ч
Терминальная почечная недостаточность, включая гемодиализ	750 мг + 187,5 мг	Каждые 48 ч	2 ч

Фармакодинамика

Одобрённый в настоящее время режим введения цефтазидима-авибактама путем 2-часовой внутривенной инфузии основан на данных о фармакодинамике препарата. Хорошо известно, что для обеспечения эффективной терапии цефтазидимом необходимо поддержание концентрации перепарата выше МПК в отношении возбудителя ($T > \text{МПК}$) в течение 50-60% времени от интервала дозирования [21, 22]. Аналогичным образом, для авибактама целевым фармакодинамическим параметром является процент времени, в течение которого концентрация ингибитора поддерживается выше пороговой концентрации ($T > C_T$) [23, 24]. Пороговой концентрацией (C_T) считается такая концентрация ингибитора бета-лактамаз, которую необходимо поддерживать при его совместном применении с бета-лактамом для подавления бактериального роста. Таким образом, концентрация ингибитора $\geq C_T$ позволяет ему эффективно инaktivировать бета-лактамазы по мере их продукции микробной клеткой, обеспечивая бета-лактаму возможность связываться с ПСБ и оказывать антимикробный эффект. При снижении концентрации ингибитора ниже C_T бета-лактамазы начинают гидролизовать молекулы антибиотика. Таким образом, для эффективной терапии цефтазидимом-авибактамом необходимо: 1) обеспечить концентрацию авибактама $\geq C_T$ и 2) добиться $T > \text{МПК}$ цефтазидима $\geq 50\%$ времени от интервала дозирования [23, 24].

На основании данных о фармакокинетике и фармакодинамике цефтазидима и авибактама, принимая в качестве целевых параметров $T > \text{МПК}$ для цеф-

тазидима $\geq 50\%$ и $T > C_T$ для авибактама $\geq 50\%$ при $C_T = 1$ мг/л, с использованием статистического моделирования по методу Монте-Карло было рассчитано, что при проведении 2-часовой внутривенной инфузии стандартной дозы препарата (2000 мг + 500 мг) каждые 8 ч вероятность достижения целевых фармакодинамических параметров составит $>98\%$ при инфекциях, вызванных возбудителем с МПК цефтазидима-авибактама ≤ 8 мг/л [20]. Эти же расчёты послужили основанием для выбора пороговых значений МПК при определении чувствительности микроорганизмов к цефтазидиму-авибактаму. Согласно принятым критериям интерпретации результатов определения чувствительности, штаммы энтеробактерий и синегнойной палочки считаются чувствительными при МПК цефтазидима-авибактама ≤ 8 мг/л, резистентными – при МПК >8 мг/л [18].

Зарегистрированные показания к применению

В настоящее время цефтазидим-авибактам официально разрешен у взрослых пациентов для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций (оИАИ); осложненных инфекций мочевых путей (оИМП), включая пиелонефрит; нозокомиальной пневмонии (НП), в том числе вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП); а также инфекций, вызванных аэробными ГОБ у пациентов с ограниченным выбором АМП [18]. Последнее показание является уникальным для цефтазидима-авибактама и позволяет назначать этот препарат в качестве «терапии спасения» при инфекциях, вызванных резистентными штаммами ГОБ. Все зарегистрированные показания к применению цефтазидима-авибактама в клинической практике основаны на результатах масштабной программы клинических исследований (КИ) 2/3-й фазы у взрослых пациентов.

Эффективность и безопасность цефтазидима-авибактама по данным КИ 2/3-й фазы

Программа КИ цефтазидима-авибактама включала в себя исследования 2-й фазы у взрослых пациентов с оИАИ и оИМП и исследования 3-й фазы при тех же нозологиях, а также при НП, включая ВАП. Краткая характеристика проведенных исследований и их основные результаты (клиническая и микробиологическая эффективность) приведены в Таблице 4.

КИ 2-й фазы при оИАИ [15] и оИМП [25] в данном обзоре не будут рассматриваться подробно, поскольку они имели определённые ограничения (небольшой размер выборки, доза и/или режим введения цефтазидима-авибактама отличались от использованных в исследованиях 3-й фазы и зарегистрированных в настоящее время). Тем не менее, результаты КИ 2-й фазы и предварительные результаты исследований 3-й фазы убедительно продемонстрировали эффективность цефтазидима-авибактама, что позволило Управлению США по контролю за лекарствами и продуктами питания (FDA) в 2015 г. в приоритетном порядке разрешить применение препарата в клинической практике.

Осложненные интраабдоминальные инфекции

В КИ 3-й фазы у пациентов с оИАИ цефтазидим-

авибактам в комбинации с метронидазолом показал эффективность лечения, сравнимую с таковой меропенема [26]. В два сходных по дизайну КИ (RECLAIM-1 и RECLAIM-2) в общей сложности было включено более 1000 пациентов (532 и 534 в группе лечения цефтазидимом-авибактамом и меропенемом соответственно). Клиническая эффективность составила 81,6% (429/520) vs. 84,9% (444/523), микробиологическая эффективность – 82,1% (276/336) vs. 87,4% (311/356) в группах лечения цефтазидимом-авибактамом и меропенемом соответственно. В данном исследовании у 111 пациентов были выделены резистентные к цефтазидиму возбудители (47 и 64 в указанных группах). Несмотря на наличие инфекции, вызванной резистентными возбудителями, клиническая эффективность терапии в этой субпопуляции пациентов оставалась высокой (83% vs. 85,9% в группах лечения цефтазидимом-авибактамом и меропенемом соответственно) [26].

Осложненные инфекции мочевых путей

Эффективность цефтазидима-авибактама при оИМП была изучена в двух идентичных по дизайну КИ 3-й фазы RECAPTURE-1 и RECAPTURE-2, разработанных в соот-

ветствии с требованиями FDA и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA).

Препаратом сравнения был выбран дорипенем, минимальная длительность лечения цефтазидимом-авибактамом или дорипенемом составляла 5 суток, после чего пациенты обеих групп могли быть переведены на пероральную терапию ципрофлоксацином или (при резистентности возбудителя к ципрофлоксацину) ко-тримоксазолом до общей продолжительности курса лечения антибиотиками 10-14 дней [27].

В общей сложности в обоих исследованиях участвовали 1033 пациента (516 получили цефтазидим-авибактам и 517 получили дорипенем). Клиническая эффективность составила 96,2% (378/393), микробиологическая эффективность – 95,2% (374/393) в группе лечения цефтазидимом-авибактамом и 97,6% (407/417) и 94,7% (395/417) в группе лечения дорипенемом. Среди выделенных возбудителей, 159 штаммов были резистентными к цефтазидиму. У пациентов с инфекциями, вызванными такими возбудителями, микробиологическая эффективность оказалась сходной при лечении цефтазидимом-авибактамом (62,7%, 47/75) и дорипенемом (60,7%, 51/84). Таким образом, резуль-

Таблица 4. Краткая характеристика и результаты основных КИ цефтазидима-авибактама

Показание к применению	Фаза	Цефтазидим-авибактам			Группа сравнения			Примечания, источник
		Доза	N*	Эффективность	Препарат и доза	N*	Эффективность	
оИАИ	2	2000 мг + 500 мг + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч 5-14 дней	101	КЭ 92% (80/87) МЭ 91,2% (62/68)	Меропенем 1000 мг в/в каждые 8 ч 5-14 дней	102	КЭ 94,4% (85/90) МЭ 93,4% (71/76)	Lucasti et al. [15]
оИМП	2	500 мг + 125 мг в/в каждые 8 ч минимум 4 суток	68	КЭ 85,7% (24/28) МЭ 70,4% (19/27)	Имипенем/циластатин 500 мг в/в каждые 6 ч минимум 4 суток	67	КЭ 80,6% (29/36) МЭ 71,4% (25/35)	Доза цефтазидима-авибактама ниже, чем в КИ 3-й фазы. После 4 суток лечения был разрешен перевод на ципрофлоксацин внутрь. Vazquez et al. [25]
оИАИ (RECLAIM-1) (RECLAIM-2)	3	2000 мг + 500 мг + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч 5-14 дней	532	КЭ 81,6% (429/520) МЭ 82,1% (276/336)	Меропенем 1000 мг в/в каждые 8 ч 5-14 дней	534	КЭ 84,9% (444/523) МЭ 87,4% (311/356)	Mazuski et al. [26]
оИМП (RECAPTURE-1) (RECAPTURE-2)	3	2000 мг + 500 мг в/в каждые 8 ч минимум 5 суток	516	КЭ 96,2% (378/393) МЭ 95,2% (374/393)	Дорипенем 500 мг в/в каждые 8 ч минимум 5 суток	517	КЭ 97,6% (407/417) МЭ 94,7% (395/417)	После 5 суток лечения был разрешен перевод на ципрофлоксацин или ко-тримоксазол внутрь. Wagenlehner et al. [27]
оИАИ и оИМП (REPRISE)	3	2000 мг + 500 мг в/в каждые 8 ч 5-21 день	165	КЭ 90,9% (140/154) МЭ 81,8% (126/154)	Наилучшая возможная терапия, дозирование в соответствии с инструкцией 5-21 день	168	КЭ 91,2% (135/148) МЭ 63,5% (94/144)	оИМП и оИАИ, вызванные <i>P. aeruginosa</i> и энтеробактериями, резистентными к цефтазидиму. Carmeli et al. [28]
НП и ВАП (REPROVE)	3	2000 мг + 500 мг в/в каждые 8 ч 7-14 дней	409	КЭ 68,8% (245/356) МЭ 55,6% (95/171)	Меропенем 1000 мг в/в каждые 8 ч 7-14 дней	408	КЭ 73,0% (270/370) МЭ 64,1% (118/184)	Torres et al. [28]

* N – количество пациентов в ИТ-популяции (популяция пациентов, подлежащих лечению), КЭ – клиническая эффективность, МЭ – микробиологическая эффективность.

таты исследований при оИМП свидетельствуют о том, что цефтазидим-авибактам не уступает по клинической и микробиологической эффективности дорипенему, в том числе при лечении инфекций, вызванных резистентными к цефтазидиму возбудителями [27].

Инфекции, вызванные штаммами энтеробактерий и *P. aeruginosa*, резистентными к цефтазидиму

Эффективность цефтазидима-авибактама при инфекциях, вызванных штаммами Enterobacterales или *P. aeruginosa*, резистентными к цефтазидиму, была изучена в специальном открытом рандомизированном исследовании 3-й фазы, в котором в группе сравнения использовалась наилучшая доступная терапия [28].

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 90 лет с оИАИ и оИМП. Цефтазидим-авибактам применялся в стандартном режиме: 2000 мг + 500 мг путем 3-часовой в/в инфузии каждые 8 ч, при лечении оИАИ – в комбинации с метронидазолом в дозе 500 мг в/в каждые 8 ч. Дозирование препарата сравнения проводилось в соответствии с инструкцией по его применению. В исследование было включено 333 пациента (165 в группу цефтазидима-авибактама и 168 в группу сравнения). Наиболее часто (в 97% случаев) в качестве терапии сравнения использовалась монотерапия карбапенемами – имипенемом или меропенемом. Клиническая эффективность составила 90,9% (140/154) и 91,2% (135/148), микробиологическая эффективность – 81,8% (126/154) и 63,5% (94/144) при лечении цефтазидимом-авибактамом и в группе сравнения соответственно [28].

Среди 288 выделенных микроорганизмов, резистентными к цефтазидиму-авибактаму были только 25 изолятов (т.е. 91,3% были чувствительными к данному антибиотику). Интересно, что в группе лечения оИМП цефтазидимом-авибактамом у 7 из 9 пациентов с инфекцией, вызванной штаммами *P. aeruginosa*, резистентными к цефтазидиму-авибактаму *in vitro* (МПК >8 мг/л), была отмечена эрадикация возбудителя [28]. В данном случае эффективность препарата, возможно, была отчасти обусловлена его высокими концентрациями в моче. Кроме того, в целом, микробиологическая эффективность цефтазидима-авибактама при лечении оИМП в данном исследовании оказалась выше таковой препарата сравнения (чаще всего назначался имипенем).

Нозокомиальная пневмония и вентилятор-ассоциированная пневмония

В декабре 2017 г. были опубликованы результаты КИ 3-й фазы (REPROVE), в котором цефтазидим-авибактам сравнивался с меропенемом при лечении пациентов с НП, в том числе ВАП [28]. В исследование было включено более 800 пациентов (409 в группу цефтазидима-авибактама и 408 в группу меропенема) в 23 странах мира.

До получения результатов микробиологического исследования пациентам также назначали линезолид или ванкомицин (против грамположительных возбудителей) и амикацин или другой аминогликозид при отсутствии противопоказаний и подозрении на инфекцию, вызванную резистентными ГОБ. Микроорганизмы были выделены у 355 пациентов, из них у 203 (57%) был обнаружен один

возбудитель, а у 152 (43%) была диагностирована полимикробная инфекция. У 66 (19%) больных выделялись как ГОБ, так и грамположительные микроорганизмы.

Наиболее часто у пациентов с НП и ВАП выделялись штаммы *K. pneumoniae* (86 изолятов) и *P. aeruginosa* (77 изолятов). У 100 пациентов (28%) были обнаружены одна или несколько ГОБ, резистентных к цефтазидиму (79 – Enterobacterales и 25 – *P. aeruginosa*). Два штамма *K. pneumoniae* и 9 штаммов *P. aeruginosa* оказались резистентными к цефтазидиму-авибактаму, а 6 штаммов Enterobacterales (5 – *K. pneumoniae* и 1 – *S. marcescens*) и 31 штамм *P. aeruginosa* были нечувствительными к меропенему (МПК >2 мг/л). Два штамма *K. pneumoniae* и 8 штаммов *P. aeruginosa* оказались нечувствительными к обоим АМП.

По клинической эффективности цефтазидим-авибактам не уступал меропенему: 68,8% (245/356) в сравнении с 73% (270/370). Микробиологическая эффективность была ниже, чем клиническая, но также достоверно не отличалась между группами лечения: 55,6% (95/171) в сравнении с 64,1% (118/184) для цефтазидима-авибактама и меропенема соответственно [28].

Для различных видов микроорганизмов микробиологическая эффективность (эрадикация или предполагаемая эрадикация) составила для энтеробактерий 75-90,9% и 60-88,9%, а для *P. aeruginosa* – 42,9% и 40% для цефтазидима-авибактама и меропенема соответственно.

Таким образом, по результатам данного исследования цефтазидим-авибактам может рассматриваться как эффективная альтернатива меропенему при лечении НП и ВАП.

Безопасность применения цефтазидима-авибактама по данным КИ

По данным КИ 2/3-й фазы цефтазидим-авибактам продемонстрировал хороший профиль безопасности [15, 25-28]. Учитывая большой объем данных по безопасности цефтазидима, накопленных за несколько десятилетий его клинического применения, основной интерес представляют возможные нежелательные лекарственные реакции авибактама. Нежелательные явления (НЯ), зарегистрированные в КИ цефтазидима-авибактама, в основном, были нетяжелыми и не требовали отмены исследуемого препарата. Наиболее частыми НЯ были нарушения со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), головная боль, лихорадка. В целом, частота НЯ и серьезных НЯ не различалась в группах лечения цефтазидимом-авибактамом и препаратами сравнения. При терапии цефтазидимом-авибактамом были зарегистрированы единичные случаи развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи [27].

В отдельном исследовании у здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет оценивали влияние цефтазидима-авибактама на длительность интервала QT [30]. Участникам вводили однократно цефтазидим-авибактам 3000 мг + 2000 мг, цефтаролин-авибактам 1500 мг + 2000 мг, моксифлоксацин 400 мг (положительный контроль) и плацебо (отрицательный контроль) с интервалом не менее 3 дней. При анализе данных 50 человек, получивших цефтазидим-авибактам

в супратерапевтической дозе (3000 мг + 2000 мг), оказалось, что изменения интервала QT у них составили не более 5,8 мсек, что значительно ниже порогового значения (10 мсек), установленного регуляторными органами [30].

Направления дальнейших КИ цефтазидима-авибактама

По данным сайта www.clinicaltrials.gov [31], на сегодняшний день уже завершены исследования цефтазидима-авибактама у детей (фармакокинетики [32], эффективности и безопасности при оИМП и оИАИ), а также исследование фармакокинетики препарата у пациентов с муковисцидозом. Кроме того, изучается фармакокинетика препарата у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии с почечной недостаточностью, требующей гемодиализа, и больных в критическом состоянии. Таким образом, в будущем ожидается разрешение применения цефтазидима-авибактама для лечения инфекций у детей, а также появление рекомендаций по его оптимальному дозированию у особых категорий пациентов.

Опыт применения цефтазидима-авибактама в клинической практике

С момента регистрации цефтазидима-авибактама FDA в 2015 г. уже накоплен некоторый опыт его клинического применения при различных инфекциях. Зарегистрированное показание «лечение инфекций, вызванных аэробными ГОБ у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии» позволяет применять цефтазидим-авибактам для лечения инфекций различной локализации, вызванных резистентными микроорганизмами.

В исследовании Shields R. и соавт. [33] были ретроспективно проанализированы результаты лечения 109 пациентов с бактериемией, вызванной карбапенеморезистентными штаммами *K. pneumoniae*. Первичная бактериемия была отмечена у 26% пациентов, источниками вторичной бактериемии были ИАИ (46%), пневмония (13%), ИМП (13%) и инфекции кожи и мягких тканей (3%). Для терапии инфекции использовали цефтазидим-авибактам (n=13), карбапенем + аминогликозид (n=25), карбапенем + колистин (n=30) и другие препараты (n=41). Клиническая эффективность составила 85% (11/13), 48% (12/25), 40% (12/30) и 37% (15/41) соответственно. Цефтазидим-авибактам в 8 случаях применялся в виде монотерапии и в 5 – в комбинации с гентамицином, при этом эффективность лечения была достигнута у 6/8 и 5/5 пациентов соответственно. Терапия цефтазидимом-авибактамом обеспечивала лучшие результаты лечения, а также лучшие показатели 30-дневной и 90-дневной выживаемости пациентов (92% vs. 69% и 55%, соответственно, в сравнении с другими режимами лечения). Кроме того, у пациентов, получавших лечение аминогликозидами или колистином, достоверно чаще отмечались явления нефротоксичности.

В другой работе [34] были ретроспективно оценены результаты лечения 31 пациента с онкогематоло-

гическими заболеваниями и бактериемией, вызванной штаммами энтеробактерий, продуцирующими карбапенемазы. У 45% пациентов бактериемия была расценена как первичная. Среди возбудителей основным была *K. pneumoniae* (80,6%), а основным типом карбапенемаз – ОХА-48. Лечение цефтазидимом-авибактамом получали 8 пациентов, из них 6 пациентов выжили. Показатели 30-дневной летальности составили 25% (n=2) при лечении исследуемым препаратом и 52,2% (n=12) в группе сравнения. Следует отметить, что у пациентов, получавших цефтазидим-авибактам, наблюдалась более высокая частота клинического излечения в течение 14 дней с момента начала терапии, чем в группе сравнения (75% vs. 34,8%, p=0,031).

Temkin E. и соавт. проанализировали серию клинических случаев, когда цефтазидим-авибактам назначался в качестве «терапии спасения» 38 пациентам с различными инфекциями, вызванными карбапенеморезистентными бактериями [35]. У большинства пациентов (36/38) проводилась предшествующая терапия другими АМП, которая оказалась неэффективной, после чего был назначен цефтазидим-авибактам (в среднем, на 16 суток). Среди выделенных возбудителей преобладали штаммы карбапенеморезистентных энтеробактерий (n=36), в двух случаях инфекции были вызваны карбапенеморезистентными штаммами *P. aeruginosa*. Наиболее частой нозологией были оИАИ, в то же время цефтазидим-авибактам назначали и для лечения инфекций, не изученных в КИ, например, инфекций кожи и мягких тканей, остеомиелита, эндокардита, инфекций центральной нервной системы (вентрикулита и субдурального абсцесса). Бактериемия была отмечена в 68,4% случаев, и у 60,5% пациентов инфекции были расценены как жизнеугрожающие. При применении цефтазидима-авибактама в виде монотерапии или в комбинации с другими АМП в 73,7% случаев удалось добиться клинического и/или микробиологического излечения при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными возбудителями, при которых в 95% случаев была отмечена неэффективность предшествующей терапии. При этом откладывание начала лечения цефтазидимом-авибактамом сопровождалось более неблагоприятными клиническими и микробиологическими исходами.

В январе 2018 г. были опубликованы результаты сравнительного анализа эффективности терапии колистином и цефтазидимом-авибактамом инфекций, вызванных карбапенеморезистентными штаммами энтеробактерий [36]. В работе были проанализированы данные пациентов, включенных в проспективное многоцентровое наблюдательное исследование CRACKLE (Консорциум по резистентности к карбапенемам у клебсиелл и других энтеробактерий), которым была назначена стартовая терапия цефтазидимом-авибактамом (n=38) и колистином (n=99) по поводу инфекций кровотока (46%), инфекций дыхательных путей (22%) и инфекций другой локализации. Результаты лечения оценивали по состоянию пациентов через 30 дней от момента начала терапии. У пациентов, получавших лечение цефтазидимом-авибактамом, 30-дневная больничная летальность от всех причин составила 9%, в то время как в группе колистина – 32% (различие между группами – 23%; 95%

доверительный интервал (ДИ) 5-35%, $p=0,001$) [36]. Вероятность более благоприятного исхода в группе пациентов, получавших цефтазидим-авибактам, составила 64% (95% ДИ 57-71%) по сравнению с терапией колистином. Таким образом, по результатам данного анализа было продемонстрировано преимущество цефтазидима-авибактама перед колистином по эффективности при лечении инфекций, вызванных карбапенеморезистентными штаммами энтеробактерий, однако эти результаты требуют дальнейшего подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

На сегодняшний день также опубликовано 2 сообщения об успешном лечении менингита, вызванного карбапенеморезистентными штаммами *K. pneumoniae* [37, 38]. Данные об эффективности применения цефтазидима-авибактама в дозе 2000 мг + 500 мг путем внутривенной инфузии каждые 6 ч в виде монотерапии [37] или каждые 8 ч в комбинации с интравентрикулярным введением гентамицина [38] являются очень важными для клинической практики, поскольку при инфекциях ЦНС, вызванных карбапенеморезистентными возбудителями, остаётся крайне мало вариантов терапии.

Интересна также возможность применения комбинации цефтазидима-авибактама с азтреонамом для лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными штаммами *K. pneumoniae*, продуцирующими не только ОХА-48, но и МБЛ (в частности, NDM). Известно, что цефтазидим-авибактам не обладает активностью против штаммов, продуцирующих МБЛ. В исследованиях *in vitro* при одновременном применении цефтазидима-авибактама и азтреонама был обнаружен синергизм в отношении МБЛ-продуцирующих штаммов Enterobacterales и *P. aeruginosa* [39-41].

В работе исследователей из Испании [42] была проанализирована клиническая эффективность применения комбинации цефтазидима-авибактама с азтреонамом у пациентов с инфекциями, вызванными штаммами *K. pneumoniae*, продуцирующими бета-лактамазы NDM-1, ОХА-48 и СТХ-М-15. Указанную комбинацию получали 10 пациентов с различными инфекциями (оИИАИ, ИМП, НП, катетер-ассоциированная инфекция кровотока и медиастинит). Бактериемия была отмечена у 50% пациентов. Все инфекции были зарегистрированы во время вспышки в стационаре и были вызваны штаммом KP-HUB-ST147, резистентным ко всем бета-лактамам антибиотикам, включая азтреонам (МПК >32 мг/л), цефтазидим-авибактам (МПК >16/4 мг/л), меропенем (МПК >6 мг/л), имипенем (МПК >16 мг/л), к аминогликозидам, фторхинолонам, и ко-тримоксазолу и умеренно резистентным к тигециклину (МПК=2 мг/л). У 4 из 5

пациентов возбудитель также был резистентным к колистину (МПК >8 мг/л). Клиническая эффективность лечения была достигнута у 6 из 10 пациентов [42]. Таким образом, цефтазидим-авибактам не только представляет собой перспективный препарат для терапии инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими сериновые карбапенемазы, но в комбинации с азтреонамом может быть эффективным против МБЛ-продуцирующих Enterobacterales и *P. aeruginosa* [40].

Заключение

Цефтазидим-авибактам является крайне востребованным АМП для лечения инфекций, вызванных полирезистентными ГОБ. Для клинической практики особый интерес представляет активность препарата в отношении возбудителей, продуцирующих БЛРС, и карбапенеморезистентных энтеробактерий.

В клинических исследованиях цефтазидим-авибактам продемонстрировал эквивалентную карбапенемам эффективность при лечении оИИАИ и оИМП, НП и ВАП, а также инфекций, вызванных резистентными к цефтазидиму штаммами Enterobacterales и *P. aeruginosa*. Сообщения о пострегистрационном применении цефтазидима-авибактама при лечении инфекций различной локализации, вызванных карбапенеморезистентными штаммами энтеробактерий, свидетельствуют о его высокой эффективности, в том числе в случаях неудачи предшествующей терапии.

Учитывая разнообразие механизмов и фенотипов резистентности нозокомиальных ГОБ к бета-лактамам антибиотикам и АМП других химических классов, огромное значение для выбора оптимальной антибактериальной терапии имеет быстрая микробиологическая диагностика с использованием современных методов идентификации возбудителей и детекции определенных детерминант резистентности. В то же время в условиях реальной клинической практики в РФ, когда получение результата бактериологического исследования обычно занимает от 48 до 72 ч, цефтазидим-авибактам следует рассматривать как эффективный и безопасный препарат для **эмпирической** терапии тяжёлых нозокомиальных инфекций, особенно в стационарах, в которых основными возбудителями нозокомиальных инфекций являются полирезистентные штаммы Enterobacterales и *P. aeruginosa*.

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Pfizer. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Pfizer.

Литература

- Xu Z.Q., Flavin M.T., Flavin J. Combating multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23:163-182.
- WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Available at: www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/.
- Bush K. The ABCD's of beta-lactamase nomenclature. *J Infect Chemother*. 2013;19:549-559.
- Jacoby G.A. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:161-182.
- Drawz S.M., Bonomo R.A. Three decades of β -lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:160-201.
- Papp-Wallace K.M., Bethel C.R., Distler A.M., et al. Inhibitor resistance in the KPC-2 β -lactamase, a preeminent property of this class A β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:890-897.
- Papp-Wallace K.M., Bonomo R.A. New β -Lactamase inhibitors in the clinic. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(2):441-464.
- Zhanel G.G., Lawson C.D., Adam H., et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013;73:159-177.
- Levasseur P., Girard A.M., Miossec C., Pace J., Coleman K. *In vitro* antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam combination against *Enterobacteriaceae*, including strains with well-characterized β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:1931-1934.
- Levasseur P., Girard A.M., Claudon M., et al. *In vitro* antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam (NXL104) combination against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:1606-1608.
- Ehmann D.E., Jahić H., Ross P.L., et al. Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(29):11663-11668.
- Choi H., Paton R.S., Park H., Schofield C.J. Investigations on recyclisation and hydrolysis in avibactam mediated serine β -lactamase inhibition. *Org Biomol Chem*. 2016;14(17):4116-4128.
- Asli A., Brouillette E., Krause K.M., Nichols W.W., Malouin F. Distinctive binding of avibactam to penicillin-binding proteins of Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60(2):752-756.
- Miossec C., Claudon M., Levasseur P., Black M.T. The β -lactamase inhibitor avibactam (NXL104) does not induce ampC β -lactamase in *Enterobacter cloacae*. *Infect Drug Resist*. 2013;6:235-240.
- Lucasti C., Popescu I., Ramesh M.K., Lipka J., Sable C. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, phase II trial. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1183-1192.
- Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и соавт. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(2):84-90.).
- Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacteriaceae* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(1):49-56. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):49-56.).
- Edelstein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(1):37-41. Russian. (Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):37-41.).
- Ministry of Health of the Russian Federation. Prescribing information for the use of medicinal products for medical use. Zavicefta. Available at: grls.rosminzdrav.ru. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Завицефта. Доступно по адресу: grls.rosminzdrav.ru).
- Zasowski T.J., Rybak J.M., Rybak M.J. The β -lactams strike back: ceftazidime-avibactam. *Pharmacotherapy*. 2015;35(8):755-770.
- MacVane S.H., Kuti J.L., Nicolau D.P. Clinical pharmacodynamics of antipseudomonal cephalosporins in patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1359-1364.
- Drusano G.L. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*. 2003;36(Suppl. 1):S42-S50.
- Dudley M.N. Combination beta-lactam and beta-lactamase-inhibitor therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52(6 Suppl. 2):S23-28.
- Coleman K., Levasseur P., Girard A.M., et al. Activities of ceftazidime and avibactam against beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a hollow-fiber pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3366-3372.
- Vazquez J.A., González Patzán L.D., Stricklin D., et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(12):1921-1931.
- Mazuski J.E., Gasink L.B., Armstrong J., et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis*. 2016;62(11):1380-1389.
- Wagenlehner F.M., Sobel J.D., Newell P., et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):754-762.
- Carmeli Y., Armstrong J., Laud P., et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomized, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:661-673.
- Torres A., Zhong N., Pacht J., et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2017. pii: S1473-3099(17)30747-8.
- Das S., Armstrong J., Mathews D., Li J., Edeki T. Randomized, placebo-controlled study to assess the impact on QT/QTc interval of supratherapeutic doses of ceftazidime-avibactam or ceftaroline fosamil-avibactam. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(3):331-340.
- U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ceftazidime+and+avibactam&Search=Search>. Accessed on 28.01.2018.
- Bradley J.S., Armstrong J., Arrieta A., et al. Phase I study assessing the pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of a single dose of ceftazidime-avibactam in hospitalized pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(10):6252-6259.
- Shields R.K., Potoski B.A., Haidar G., et al. Clinical outcomes, drug toxicity and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1615-1618.
- Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P., et al. Clinical efficacy

- of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis.* 2017;59:118-123.
35. Temkin E., Torre-Cisneros J., Beovic B., et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(2). pii: e01964-16.
36. van Duin D., Lok J.J., Earley M., et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2018;66(2):163-171.
37. Samuel S., Edwards N., Rojas L., et al. Ceftazidime-avibactam for the treatment of post-neurosurgical meningitis caused by a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Open Forum Infect Dis.* 2016;(3 Suppl. 1):1182.
38. Holyk A., Belden V., Lee J.J., et al. Ceftazidime/avibactam use for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis: a case report. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1):254-256.
39. Wenzler E., Deraedt M.F., Harrington A.T., et al. Synergistic activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam against serine and metallo- β -lactamase-producing Gram-negative pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;88:352-354.
40. Davido B., Fellous L., Lawrence C., et al. Ceftazidime-avibactam and aztreonam, an interesting strategy to overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e01008-17.
41. Jayol A., Nordmann P., Poirel L., Dubois V. Ceftazidime/avibactam alone or in combination with aztreonam against colistin-resistant and carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(2):542-544.
42. Shaw E., Rombauts A., Tubau F., et al. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(4):1104-1106.