01.06.2020

Цефтолозан-тазобактам в сравнении с меропенемом для лечения нозокомиальной пневмонии (ASPECT-NP): рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование, фаза III[1]

Нозокомиальная (госпитальная) пневмония (НП) – одна из наиболее распространенных внутрибольничных инфекций, которая часто связана с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) и имеет высокие показатели летальности.

Летальность варьирует от 20 до 50%, несмотря на все достижения современной медицины. Если НП вызывают бактерии с множественной резистентностью (MDR), летальность может быть особенной высокой. Рост MDR у возбудителей нозокомиальных инфекций – признанная проблема общественного здравоохранения, поскольку это существенно увеличивает риск неблагоприятных клинических исходов у тяжелых пациентов, в том числе находящихся на ИВЛ. В 20–30% случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), вызванной ***Pseudomonas aeruginosa***, инфекция обусловлена именно возбудителями с MDR, поэтому требуются новые препараты и новые схемы лечения нозокомиальных пневмоний. Многие больные находятся в критическом состоянии, следовательно, особенно важно учитывать при лечении таких пациентов фармакокинетические и фармакодинамические профили антимикробных препаратов, дозировку и рациональный подход к антибиотикотерапии в целом.

Выбор препаратов

Для исследования ASPECT-NP (протокол MK-7625A-008) были выбраны следующие ЛС: для основной группы – цефтолозан/тазобактам (Ц/Т), для группы сравнения – меропенем. Выбор объясняется следующим образом: цефтолозан/тазобактам – комбинированный антимикробный препарат, состоящий из цефалоспорина с высокой антисинегнойной активностью и тазобактама, ингибитора бета-лактамаз. Ц/Т был одобрен для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей и осложненных интраабдоминальных инфекций в дозе 1,5 г (1,0 г цефтолозана и 0,5 г тазобактама) каждые 8 часов. Ц/Т также показал активность ***in vitro*** против многих патогенов, являющихся лидирующими в НП, включая MDR, ***P. aeruginosa*** и БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра), продуцирующие Enterobacteriaceae. Препарат также показал хорошее проникновение в ткань легких в двух клинических исследованиях фазы I. Таким образом, цефтолозан/тазобактам может оказаться эффективным в отношении грамотрицательных возбудителей НП. Для обеспечения необходимой эффективной концентрации препарата в ткани легких в данном исследовании использовалась двукратная доза препарата по сравнению с одобренной по другим показаниям. Меропенем в группе сравнения был выбран как доказанно эффективное средство первой линии с широким спектром действия, в том числе применяемое при нозокомиальной пневмонии.

Подбор пациентов и схем терапии

Рандомизированное контролируемое двойное слепое многоцентровое исследование фазы III было проведено в 263 центрах в 34 странах, пациенты были в возрасте 18 лет или старше, находились на ИВЛ, и у них была подтверждена ВАП или НП, требующая вентиляции. Пневмония подтверждалась клинически, лабораторно и рентгенологически (рентгенография грудной клетки или КТ).

Пациенты получали либо 3 г цефтолозана/тазобактама (то есть 2 г цефтолозана и 1 г тазобактама) или 1 г меропенема в виде часовых внутривенных инфузий каждые 8 часов в течение 8–14 дней. Продолжительность лечения оставалась на усмотрение исследователей, однако для пациентов, инфицированных ***P. aeruginosa***, длительность курса была определена в 14 дней.

Дополнительно могли эмпирически добавляться линезолид (600 мг в виде внутривенных инфузий по 30–120 мин. каждые 12 часов) в качестве предпочтительной вспомогательной терапии в отношении грамположительных возбудителей или 15 мг на кг массы тела амикацина в течение первых 72 часов в исследовательских центрах с высокой распространенностью карбапенеморезистентной ***P. aeruginosa*** на уровне не менее 15%.

Результаты

Первичной конечной точкой эффективности была летальность по всем причинам на 28-й день. Вторичной конечной точкой эффективности была частота клинического излечения. Клиническим исходом считалось выздоровление (разрешение исходных признаков и симптомов без появления новых), неудача лечения (прогрессирование или рецидив) и неопределенный исход (прочие варианты кроме летального исхода).

С 16 января 2015 года по 27 апреля 2018 года 726 пациентов были рандомизированы в группы: 362 участника в группу цефтолозана/тазобактама и 364 – в группу меропенема. Преждевременный выход из РКИ зафиксирован у шести пациентов в каждой группе. Большинство пациентов имели ВАП и находились в ОРИТ. 151 (42%) из 362 пациентов в группе цефтолозана/тазобактама и 168 (46%) из 364 в группе меропенема получали вазопрессоры (то есть адренергические или дофаминергические препараты) одновременно с исследовательской терапией. Дополнительно препараты против грамотрицательной флоры были назначены 103 (28%) пациентам в группе цефтолозана/тазобактама и 112 (31%) в группе меропенема.

Выявлены следующие патогены: энтеробактерии (в основном ***Klebsiella pneumoniae*** и ***Escherichia coli***) – у 74% пациентов, ***P. aeruginosa*** – у 25%. БЛРС-продуцирующие энтеробактерии были выявлены у 31% пациентов. Средняя продолжительность терапии была одинаковой в обеих группах – 7,7 дня, при этом не было зависимости от патогена и от того, являлась ли инфекция у пациента полимикробной или мономикробной.

Через 28 дней в основной группе умерли 87 человек (24%), в группе сравнения – 92 человека (25,3%), то есть цефтолозан/тазобактам полностью соответствовал по этому критерию препарату сравнения. То же касается вторичной конечной точки: в группе цефтолозана/тазобактама общая частота клинического излечения составила 63,8%, а в группе меропенема – 64,7% (процентная разница = -1,3, 95% ДИ 10,2–7,7).

Микробиологическая эрадикация наблюдалась следующая:

Возбудители	Цефтолозан/тазобактам	Меропенем
Enterobacteriaceae	74%	70%
БЛРС-продуцирующие Enterobacteriaceae	67%	71%
P. aeruginosa	75%	63%

Лечение по причине неэффективности было прекращено у 6% пациентов в основной группе и у 4% пациентов в группе сравнения. Рецидив в конце наблюдения был зафиксирован у 3% участников, получавших цефтолозан/тазобактам, и у 5% участников, которым вводили меропенем.

Нежелательные явления, связанные с терапией, были зарегистрированы у 11% пациентов на цефтолозане/тазобактаме и у 8% на меропенеме, серьезные нежелательные явления – у 2% участников первой группы и у 1% второй группы соответственно.

Выводы

В данном РКИ было показано, что по показателям летальности по всем причинам на 28-й день и клинического излечения у пациентов с нозокомиальной пневмонией, связанной с высоким риском неудачи терапии и летального исхода, цефтолозан/тазобактам был сравним с меропенемом. Оба препарата показали аналогичную эффективность во всех конечных точках, включая микробиологические. В определенных подгруппах цефтолозан/тазобактам показал снижение летальности по сравнению с меропенемом (в группе пациентов с НП, потребовавшей вентиляции, в том числе у пациентов с неэффективной предшествующей антибиотикотерапией). Таким образом, применение цефтолозана/тазобактама в дозе 3 г внутривенно каждые 8 часов являлось эффективным и хорошо переносимым препаратом для терапии тяжелых пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной ***P. aeruginosa,*** Enterobacteriaceae и другой грамотрицательной микрофлорой.

ИСТОЧНИКИ

1. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, et al. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECTNP): a randomised, controlled, doubleblind, phase 3, noninferiority trial. Lancet Infect Dis. 2019.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЗЕРБАКСА® (ЦЕФТОЛОЗАН + [ТАЗОБАКТАМ])

Название препарата: Зербакса®

Международное непатентованное или группировочное наименование: цефтолозан + [тазобактам].

Лекарственная форма: порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Противопоказания: повышенная чувствительность к действующим или вспомогательным веществам; повышенная чувствительность к цефалоспоринам; тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любой другой антибиотик бета-лактамной группы (например, пенициллины или карбапенемы).

Особые указания: возможно развитие тяжелых и в редких случаях летальных реакций гиперчувствительности; у пациентов, принимавших цефтолозан-тазобактам (ЦТ), наблюдалось снижение функции почек; режим дозирования необходимо корректировать с учетом функции почек; ограниченность клинических данных (иммуноскомпрометированные пациенты и пациенты с тяжелой нейтропенией были исключены из клинических исследований); данные по клинической эффективности у пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями и с осложненными инфекциями нижних мочевыводящих путей ограничены); при применении ЦТ были зарегистрированы случаи антибиотикассоциированного колита и псевдомембранозного колита; применение ЦТ может способствовать избыточному росту нечувствительных микроорганизмов; ЦТ не активен в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, которые не ингибируются тазобактамом; при применении ЦТ возможен положительный результат пробы антиглобулинового теста; в каждом флаконе препарата содержится 10,0 ммоль (230 мг) натрия, это следует учитывать при лечении пациентов, которые соблюдают диету с ограничением натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: может оказывать незначительное влияние. После применения ЦТ может возникнуть головокружение.

Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями (≥3% в объединенных исследованиях 3 фазы при осложненных интраабдоминальных инфекциях (оИАИ) и осложненных инфекциях мочевыводящих путей, включая пиелонефрит (оИМСП)) у пациентов, принимавших ЦТ, были тошнота, головная боль, запор, диарея и лихорадка, которые, как правило, были легкой или средней степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥3% в исследованиях 3 фазы при нозокомиальной пневмонии, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию (НП/ВАП)) у пациентов, получавших ЦТ, были диарея, повышение активности АЛТ (аланинаминотрансферазы) и АСТ (аспартатаминотрансферазы), которые, как правило, были легкой или средней степени тяжести. Ниже перечислены частые нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований: колит, вызванный Clostridium difficile (в дозе 3 г внутривенно каждые 8 часов при НП/ВАП), тромбоцитоз, гипокалиемия, бессонница, тревога, головная боль, головокружение, снижение артериального давления, тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе, сыпь, лихорадка, реакции в месте введения, повышение активности АЛТ, АСТ, повышение активности трансаминаз, изменение лабораторных показателей функции печени, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия: на основе результатов in vivo и in vitro исследований не предполагается существенных лекарственных взаимодействий между ЦТ и субстратами, ингибиторами и индукторами изоферментов цитохрома P450 (CYP); цефтолозан и тазобактам не являются субстратами P-гликопротеина или белка устойчивости рака молочной железы (BCRP), и тазобактам не является субстратом для транспортера OCT2 in vitro в терапевтических концентрациях в плазме крови; тазобактам является субстратом OAT1 и OAT3; в исследованиях in vitro продемонстрировано отсутствие антагонизма между ЦТ и другими антибактериальными препаратами (например, меропенемом, амикацином, азтреонамом, левофлоксацином, тигециклином, рифампицином, линезолидом, даптомицином, клиндамицином и метронидазолом).

Клинически значимая информация по применению у особых групп населения: данные о применении ЦТ у беременных женщин отсутствуют, ЦТ следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза лечения для матери превышает потенциальный риск для плода. Нет сведений о проникновении ЦТ в грудное молоко кормящих женщин, нельзя исключать риск для новорожденных/грудных детей; решение о необходимости прекращения грудного вскармливания или прекращении/приостановки приема препарата должно быть принято, учитывая пользу грудного вскармливания ребенка и пользу препарата для матери; для пациентов с клиренсом креатинина 50 мл/мин и менее необходима коррекция дозы. Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется. Эффективность и безопасность применения ЦТ у пациентов в возрасте до 18 лет не установлены. Коррекция дозы ЦТ в зависимости от возраста не требуется. Для пожилых пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция дозы.

Показания к применению: для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к ЦТ микроорганизмами, у пациентов в возрасте 18 лет и старше: осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит и нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию.

Дозировка препарат вводится взрослым пациентам (≥18 лет) путем внутривенной инфузии в течение 1 часа каждые 8 часов. Продолжительность лечения зависит от степени тяжести и локализации инфекционного процесса, а также клинической и микробиологической эффективности. У пациентов с клиренсом креатинина > 50 мл/мин режим дозирования ЦТ при оИМП составляет 1,5 г каждые 8 часов, продолжительность лечения – 7 дней; при оИАИ режим дозирования ЦТ (в комбинации с метронидазолом 500 мг внутривенно каждые 8 часов) составляет 1,5 г каждые 8 часов, продолжительность лечения – 4-14 дней; при НП/ВАП режим дозирования ЦТ составляет 3 г каждые 8 часов, продолжительность лечения – 8-14 дней.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

RU-ZER-00124 от 12.2019

RU-ZER-00172, 06-2020

MSDMED

© 2020 ООО «МСД Фармасьютикалс».
Все права защищены.

119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов».
msd.ru
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94

Информация, размещенная на веб-сайте msdmed.ru, предназначена только для специалистов здравоохранения, практикующих на территории РФ.

RU-CXB-00153, 12.2019

Данная информация предоставлена MSD в качестве информационной поддержки врачам. Информация, относящаяся к какому-либо лекарственному препарату(ам) может не соответствовать утвержденной инструкции по применению. Перед назначением любого из упомянутых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с полной утвержденной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Контакт-центр DPOC

Для сообщений о нежелательных явлениях на фоне применения лекарственных препаратов MSD, претензий к качеству продукции и/или для получения медицинской и научной информации о препаратах компании:
+7 (495) 916-71-00 (доб. 120)
DPOC.Russia@merck.com

Пожалуйста, примите во внимание, что отправляя информацию на эл.почту dpoc.russia@merck.com, Вы даете свое согласие на обработку Ваших персональных данных. Мы гарантируем, что любые полученные персональные данные будут обрабатываться исключительно в соответствии с политикой ООО «МСД Фармасьютикалс» в отношении обработки персональных данных. С текстом политики ООО «МСД Фармасьютикалс» в отношении обработки персональных данных Вы можете ознакомиться на сайте msd.ru. Вы можете отозвать свое согласие на обработку персональных данных в любой момент, направив заявление об этом в ООО «МСД Фармасьютикалс» или по эл.почте russiadataprivacy@merck.com.