28.05.2020

Эффективность Зербаксы® (цефтолозан + [тазобактам]) в лечении нозокомиальной пневмонии на фоне лейкопении и сепсиса

Пациентка Д., 27 лет, на 40-й неделе беременности поступила в родильный дом в экстренном порядке в связи с преждевременным отхождением околоплодных вод. Экстренно проведено кесарево сечение: ребенок весом 3.2 кг с индексом по Апгар — 10. Интраоперационная профилактика проводилась цефазолином. После извлечения плода, матка ушита, проведен туалет брюшной полости, рана передней брюшной стенки ушита наглухо. Образец амниотической жидкости направлен для микробиологического исследования.

Через 14 часов после операции у пациентки повысилась температура до 38,7°С, возникла артериальная гипотензия 80/60 мм рт.ст., одышка до 28/мин, диурез сохранялся. Экстренно доставлена реанимационной бригадой в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильной больницы. С первого часа гипотензии начато внутривенное введение кристаллоидов, затем — норадреналина в дозе 0,1мкг/кг/мин. Респираторная поддержка осуществлялась высокопоточной назальной оксигенацией.

После забора крови на микробиологическое исследование начата эмпирическая антибактериальная терапия комбинацией меропенема (1 г через 8 часов, внутривенно) и линезолида (600 мг через 12 часов, внутривенно). В клиническом анализе крови после перевода в ОРИТ выявлена лейкопения: количество лейкоцитов составило 740 клеток/мм^3 ***(рисунок 1)***, назначен филграстим (фактор роста гранулоцитов) 10 мкг/кг один раз в сутки (5 суток). На компьютерной томографии грудной клетки обнаружен значительный плевральный выпот, при дренировании правой плевральной полости было получено 1100 мл жидкости воспалительного характера, оставлен дренаж (удален на 4 сутки) ***(рисунок 2)***. На 3 сутки из крови и амниотической жидкости выделена Escherichia coli, с обычным фенотипом чувствительности. Продолжена терапия меропенемом, линезолид и каспофунгин – отменены.

В последующие сутки клиническое состояние оставалось нестабильным из-за наличия дыхательной недостаточности, поэтому с 4 суток лечения (3-и сутки пребывания в ОРИТ) начата искусственная вентиляция легких.

После получения результатов образца бронхоальвеолярного лаважа (6 сутки в ОРИТ, 3 сутки ИВЛ) получен рост ***P.aeruginosa*** в количестве 104 КОЕ/мл ***(таблица)***: согласно фенотипа резистентности – отменен меропенем, назначен цефтолозан/тазобактам (3 г каждые 8 часов внутривенно) и амикацин (15 мг/кг/сутки внутривенно). При повторной компьютерной томографии обнаружена воспалительная инфильтрация в правом легком (6 сутки) ***(рисунок 3)***.

В течение последующих трех суток температура снизилась до субфебрильных цифр, состояние стабилизировалось, результаты повторного посева образца бронхоальвеолярного лаважа и крови — отрицательные. К 12 суткам пребывания в ОРИТ состояние значительно улучшилось, восстановилось спонтанное дыхание, прекращена ИВЛ. На 17 сутки прекращена антибактериальная терапия, пациентка переведена в профильное отделение, на 29 сутки – выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями планового гематологического обследования для выявления причины лейкопении.

Выводы:

- Причина возникновения острой лейкопении после проведения оперативного родоразрешения осталась неустановленной.
- Вероятно, значительное снижение фагоцитарной активности (основного защитного механизма врожденного иммунитета) в результате лейкопении, явилось причиной развития септического шока и полисерозита (плеврита), потребовавших экстренного перевода в ОРИТ.
- Рост количества лейкоцитов в крови и их инфильтрации легких, позволил выявить нозокомиальную пневмонию при повторной КТ.
- Эмпирическая антибактериальная терапия оказалась эффективной в отношении возбудителя сепсиса, но не возбудителя нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких
- Своевременное выявление резистентного возбудителя нозокомиальной пневмонии, чувствительного к цефтолозану/тазобактаму и амикацину, позволило провести целенаправленную коррекцию антимикробной терапии и привести к излечению пациента с выявленной иммунной недостаточностью.

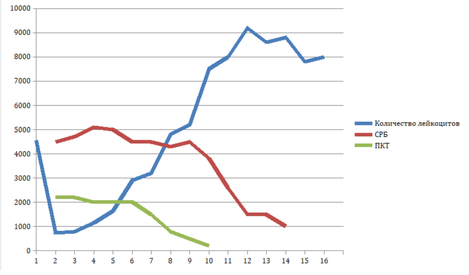

Рисунок 1. Динамика маркеров воспаления в процессе лечения в ОРИТ: концентрации лейкоцитов крови (кл/мм^3), С-реактивного белка (мг/л х 10), прокальцитонина (нг/мл х 100)

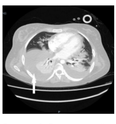

Рисунок 2. Двусторонний плевральный выпот, больше – справа

Рисунок 3. Бронхопневмония в нижней доле правого легкого

Таблица. Чувствительности к антибиотикам *P.aeruginosa*, выделенной из бронхоальвеолярного лаважа

Антибиотик	МПК (мкг/мл)	Интерпретация
Амикацин	<8	Ч
Азтреонам	8	П
Колистин	≤2	Ч
Цефтазидим	16	Р
Ципрофлоксацин	>2	Р
Цефепим	16	Р
Гентамицин	>8	Р
Имипенем	>8	Р
Меропенем	8	П
Пиперациллин/тазобактам	32	Р
Тобрамицин	>8	Р
Цефтолозан/тазобактам	2	Ч

Условные обозначения:
МПК – минимальная подавляющая концентрация
Ч – чувствительный
П – требующий оптимизации ФК/ФД
Р — резистентный

Автор публикации:
Белобородов Владимир Борисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

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 (иммунокомпрометированные 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 пробного антистафилококкового теста, в каждом флаконе препарата содержится 10,8 ммоль (250 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 (иИАИ) и осложненных инфекциях мочевыводящих путей, включая пиелонефрит (иИМП)) 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 (≥5% 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, реакция 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 является субстратами Р-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, ванкомицином 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 применении ЦТ в грудном молоко кормящих женщин, нельзя исключить риск для новорожденных/грудных детей; решение о необходимости прекращения грудного вскармливания или прекращения/приостановке 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. Коррекции 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 иИМП составляет 1,5 г каждые 8 часов, продолжительность лечения – 7 дней; при иИАИ 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 Фармасьютикал», 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-00176 05.2020

MSDMED

© 2020 ООО «МСД Фармасьютикал».
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 Фармасьютикал» в отношении обработки персональных данных. С текстом политики ООО «МСД Фармасьютикал» 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 Фармасьютикал» или по эл.почте russiadataprivacy@merck.com.

Правила пользования
Положение об обработке персональных данных
Политика конфиденциальности