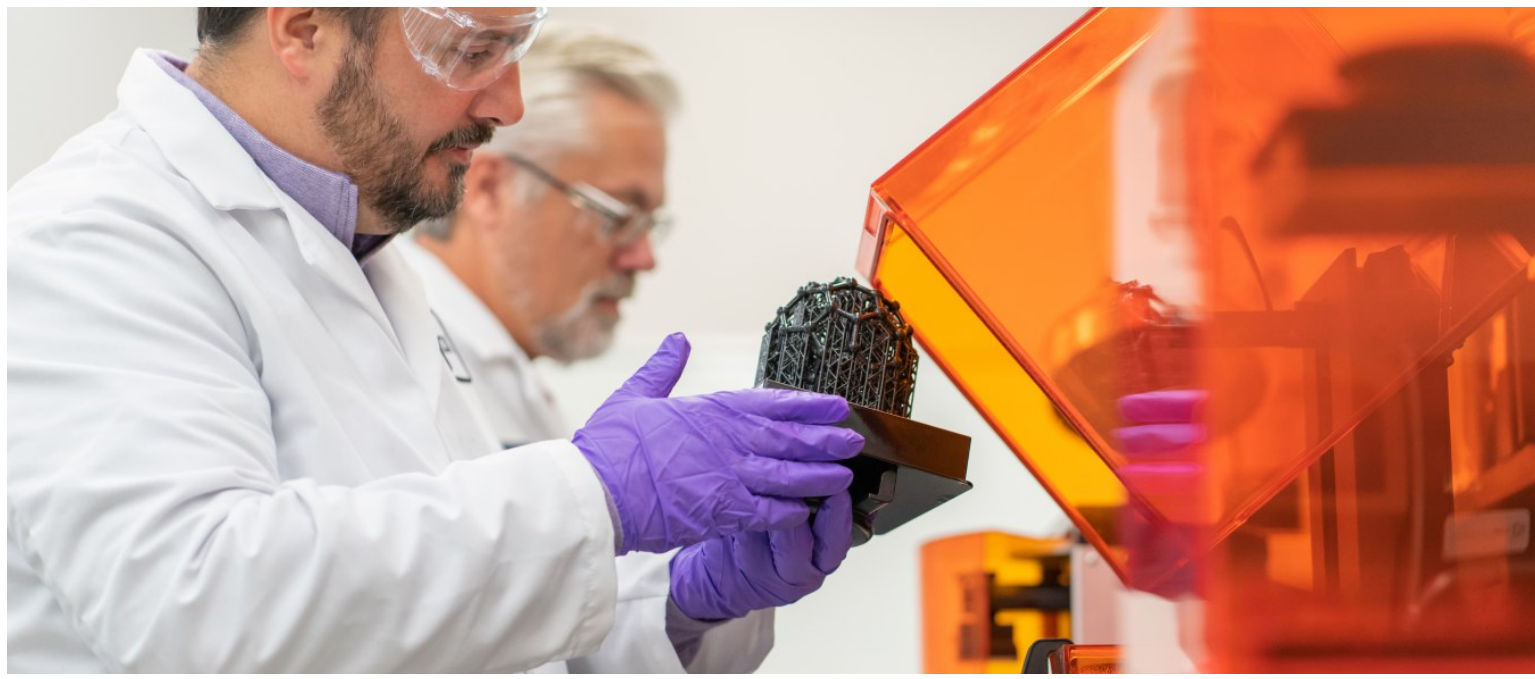


01.10.2020

Проникновение в ткань легких, бронхолегочный фармакокинетический/фармакодинамический профиль и безопасность цефтолозана/тазобактама в дозе 3 г при назначении тяжелым пациентам с пневмонией, находящимся на ИВЛ



Клиническое значение: Нозокомиальная пневмония, особенно пневмония, потребовавшая перевода пациента на ИВЛ, а также пневмония, связанная с ИВЛ, сопровождаются высокой летальностью, поэтому очень важно, чтобы в таких случаях пациенты получали своевременную и эффективную антимикробную терапию (АМТ). В повседневной практике, однако, выполнить это требование сложно, эффективность АМТ нозокомиальной пневмонии остается низкой, что связано не только с резистентными свойствами возбудителей инфекции, но и с измененной в условиях полиорганной недостаточности фармакокинетикой препаратов, концентрация которых в очаге поражения в итоге оказывается ниже ожидаемой. Наиболее проблемными возбудителями нозокомиальной пневмонии в настоящее время являются *P. aeruginosa*, особенно ее полирезистентные штаммы и *Enterobacterales*, продуценты β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Для лечения пневмоний, вызванных этими возбудителями в последние годы появились новые антибиотики, способные преодолевать механизмы резистентности грамотрицательных бактерий и создавать достаточные концентрации в очаге инфекции.

Одним из таких средств является цефтолозан/тазобактам (Ц/Т), препарат, представляющий комбинацию цефалоспорины с дополнительной антисинегнойной активностью и ингибитора β -лактамаз, включая БЛРС, вырабатываемые *Enterobacterales*. Препарат разрешен для лечения нозокомиальной пневмонии в дозе 3г (2г цефтолозана и 1 г тазобактама) каждые 8 часов. Такая дозировка Ц/Т превышает в два раза применяемую для инфекций другой локализации, она рекомендована на основании результатов фармакокинетических исследований с участием здоровых добровольцев, и при таком режиме введения в исследовании 3 фазы ASPECT-NP Ц/Т оказался не менее эффективным для лечения пневмонии, чем меропенем.

Целью исследования, опубликованного в 2020 году в J Antimicrob Chemother <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225904/>, стало изучение фармакокинетики Ц/Т у больных нозокомиальной пневмонией, находящихся на ИВЛ, а также безопасности и переносимости Ц/Т. В соответствии с протоколом (МК-7625А-007) этого проспективного, открытого, многоцентрового клинического исследования 1 фазы (clinicaltrials.gov: NCT02387372), у пациентов с пневмонией, находившихся на ИВЛ и получивших от 4 до 6 доз Ц/Т по 3 г (с коррекцией на функцию почек) были взяты серийные образцы плазмы крови и бронхоальвеолярных смывов, в которых авторы определяли концентрацию антибиотика. На основании этих данных авторы определяли, насколько такой режим дозирования обеспечивает достижение целевых концентраций в альвеолярной жидкости (>4 мг/л для цефтолозана и >1мг/л для тазобактама) и в плазме крови (на 30% и 20% выше) и как меняется фармакокинетика Ц/Т у пациентов с пневмонией, находящихся на ИВЛ в сравнении со здоровыми добровольцами.

Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что степень проникновения цефтолозана и тазобактама (50% и 62% соответственно) в ткань легкого, а также значения концентрационных показателей в плазме крови (AUC, C_{max} и t_{1/2}) у пациентов в критическом состоянии, находившихся на ИВЛ были практически такими же, как у здоровых добровольцев (данные получены в предшествующих исследованиях) и у пациентов, участвовавших в исследовании ASPECT-NP. Авторы особо отмечают тот факт, что средняя концентрация цефтолозана и тазобактама в альвеолярной жидкости в течение практически всего интервала сохранялась более 8 мг/л и 1мг/л соответственно, включая и тех пациентов, у которых доза Ц/Т была изменена в соответствии с показателями функции почек. Отличия от здоровых добровольцев проявились только в более широком разбросе значений фармакокинетических показателей, таких как объем распределения, время достижения максимальной концентрации в альвеолярной жидкости, что, по мнению авторов, не имело клинического значения, поскольку все ключевые показатели PK/PD подтверждали эффективность рекомендованного режима введения препарата.

В заключении авторы отметили, что у пациентов с пневмонией в критическом состоянии, находящихся на ИВЛ доза Ц/Т 3 г каждые 8 часов в целом хорошо переносилась и обеспечивал поддержание концентрации препарата в альвеолярной жидкости на уровне, достаточном для лечения инфекции, вызванной грамотрицательными патогенами с МПК Ц/Т 4 мг/л. Такая целевая концентрация была достигнута в том числе у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с повышенным клиренсом креатинина. Авторы считают, что полученные результаты являются дополнительным аргументом для клинического использования Ц/Т в дозе 3 г каждые 8 часов, рекомендованной для лечения нозокомиальной пневмонии.

Luzelena Caro, David P. Nicolau, Jan J. De Waele, Joseph L. Kuti, Kajal B. Larson, Elaine Gadzicki, Brian Yu, Zhen Zeng, Adedayo

Adedayo and Elizabeth G. Rhee

J Antimicrob Chemother 2020; 75: 1544–1553 doi:10.1093/jac/dkaa049 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225904/>

RU-ZER-00197 08.2020

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 цефалоспорины; тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любой другой антибиотик бета-лактамина 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 нижних мочевыводящих путей ограничены); при применении ЦТ были зарегистрированы случаи антибиотикоассоциированного 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 прямого 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 (оИМП)) 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, реакции в месте введения, повышение активности АЛТ, АСТ, повышение активности трансаминаз, изменение лабораторных показателей функции печени, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы.

Клинические 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 Р-гликопротеина или белка устойчивости рака молочной железы (BCRP), и тазобактам не является субстратом для транспортера OAT2 *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, рифамином, 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 проникновении ЦТ в грудное молоко кормящих женщин, нельзя исключать риск для новорожденных/грудных детей; решение о необходимости прекращения грудного вскармливания или прекращения/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



© 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 DPCC

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)
DPCC.Russia@merck.com

Пожалуйста, примите во внимание, что отправляя информацию на эл.почту dpec.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.