

01.10.2020

Влияние экстракорпоральной мембранной оксигенации на фармакокинетику цефтолозана/тазобактама: исследование ex vivo и in vivo



Клиническое значение:

Применение антибиотиков у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии имеет свои особенности, связанные с комплексным и разнообразным влиянием на фармакокинетику препаратов как нарушений всех функций жизнеобеспечения организма в критическом состоянии, так и методов лечения. Одним из факторов, способных изменить эффективность действия антибиотика является экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), предполагаемое влияние которой на фармакокинетику лекарственных средств (ПК) основано на трех основных механизмах: адсорбции лекарственных средств на компонентах ЭКМО, увеличении объема распределения и изменении клиренса. Следствием такого влияния может быть существенное отклонение концентрации препарата от целевой, что особенно важно знать при назначении β-лактаменных антибиотиков, эффективность которых непосредственно связана с продолжительностью интервала дозирования, при котором концентрация свободного препарата остается выше минимальной подавляющей концентрации.

Целью работы, результаты которой были недавно опубликованы в Journal of Translational Medicine (doi: 10.1186/s12967-020-02381-1), стало изучение влияния ЭКМО на фармакокинетику цефтолозан/тазобактама (Ц/Т) на основе двух последовательных и взаимодополняющих исследований: (1) исследования ex vivo для определения степени адсорбции Ц/Т в контуре ЭКМО и (2) исследования in vivo (с использованием свиньи в качестве модели) для комплексного изучения влияния ЭКМО на фармакокинетику C/Т.

В модели ex vivo авторы изучали вероятные потери препарата в зависимости от времени контакта с контуром ЭКМО и от дозы (низкой и высокой, при однократном и повторных введениях). Исследование проводили с использованием стандартного контура ЭКМО, заполненного человеческой кровью и режимов, применяемых в клинической практике. В качестве контроля и определения спонтанной деградации Ц/Т использовали стеклянные трубки, заполненные цельной кровью с содержанием заданных концентраций Ц/Т.

Во второй части авторы провели исследования в ходе экспериментов на 6 свиньях, разделенных на две групп – ЭКМО и контрольную. ЭКМО проводили по веноартериальному контуру, с потоком 3 – 4 л/мин и газотоком 1,5 – 2,5 л/мин. Каждому животному вводили Ц/Т в виде 1ч инфузии в дозе 2г/1г, а затем определяли концентрацию препарата в крови в течение 11 часов.

В результате проведенных экспериментов авторы не выявили существенных отличий в динамике концентрации Ц/Т в контуре ЭКМО и в контроле. В исследовании ex vivo в контуре ЭКМО значения концентрации препарата в течении 8-мичасового интервала варьировали в пределах от 5.73 до 1.26% для цефтолозана и от 12.95до 2.89% для тазобактама, а в контроле от 1.94 до 1.33% и от 11.74 до 5.14% для цефтололозана и тазобактама соответственно. Таким образом, по данным авторов, степень адсорбции Ц/Т в контуре ЭКМО носила незначительный характер и не влияла на эффективность Ц/Т в клинических условиях. Однако авторы обращают внимание на то, что при использовании других типов устройств и покрытий степень адсорбции и деградации препаратов может быть другой. Этим они объясняют отличия полученных результатов от данных, опубликованных другими исследователями.

Вторым фактором, который привлек интерес авторов, стал клиренс препарата. Исследование показало, что ЭКМО вызывает снижение клиренса тазобактама (17.9 и 24.2 л/час) и цефтолозана (5.41 и 6.99 л/час). Авторы связывают такой эффект со снижением почечного клиренса, поскольку обе молекулы в значительной степени выводятся с мочой (>95% и >80% для цефтолозана и тазобактама, соответственно). Причиной изменения функции почек в этом исследовании авторы считают применение веноаретриального контура, при котором меняется характер почечного кровотока. В следствие снижения клиренса препарата, в клинической практике можно ожидать небольшого повышения концентрации Ц/Т в крови, однако степень такого повышения, по мнению авторов, не будет иметь клинического значения и не должна вызывать побочных эффектов.

На основании полученных данных авторы пришли **к заключению**, что ЭКМО не влияла на эффективность антимикробной терапии Ц/Т у пациентов, и не требовала коррекции доз и режимов введения этого препарата. При этом авторы отметили, что эксперименты проводились на здоровых животных, без пневмонии и тяжелого сепсиса, поэтому полученные экспериментальные данные требуют клинического подтверждения.

Mané C, Delmas C, Porterie J, et al. Influence of extracorporeal membrane oxygenation on the pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam: an ex vivo and in vivo study. J Transl Med. 2020;18(1):213. Published 2020 May 27. doi: 10.1186/s12967-020-02381-1

RU-ZER-00198 08.2020

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

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 цефалоспорином; 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 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 частые нежелательные реакции (>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.

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 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, 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 «Москов». 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 dpoс.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.

ПРЕПАРАТ



Зербакса®
цефтолозан + [тазобактам]

[Перейти к препарату](#)