10.21518/2079-701X-2016-10-125-128

Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, д.м.н., профессор, **Е.И. ТУР**
Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва

ДОРИПЕНЕМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С ОСЛОЖНЕННОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

На сегодняшний день одной из наиболее распространенных проблем в медицине является антибиотикорезистентность. Это относится как к внутрибольничным (нозокомиальным), так и к внебольничным инфекциям. Данная проблема является общей для экономически развитых стран всего мира и по своей сути должна стоять в одном ряду с вопросами угрозы национальной безопасности. В России ежегодная смертность от нозокомиальной инфекции остается высокой, и, к сожалению, данный показатель год от года не уменьшается [1].

Ключевые слова: осложненные инфекции, урологические заболевания, антибиотикорезистентность, бета-лактамазы, карбапенемы, дорипенем.

G.G. KRIVOBORODOV, MD, Prof., E.I. TUR
Russian Scientific and Research Center of Gerontology
DORIPENEM IN THERAPY OF PATIENTS WITH COMPLICATED UROLOGIC INFECTION

Currently, one of the most common issues in medicine is antibiotics resistance. This relates to nosocomial and to community-acquired infections. This problem is common for economically developed countries of the whole world and in its significance must be placed side by side with issues of the threat to national security. In Russia annual mortality from nosocomial infection remains high and, unfortunately, this indicator doesn't reduce from year to year [1].

Keywords: complicated infections, urological diseases, antibiotic resistance, beta-lactamase, carbapenems, doripenem.

Антибиотикорезистентность представляет собой естественный эволюционный ответ микроорганизма на использование антибактериальных препаратов. При этом лежащие в основе такого ответа приспособительные механизмы во многом являются движущей силой эволюции биологических организмов. Известно, что антибиотикорезистентность – это причина более частых рецидивов инфекционных заболеваний, развития тяжелых инфекционных осложнений, а также высокой смертности больных. В первую очередь это касается нозокомиальных инфекций, особенно у пациентов в условиях послеоперационных палат, а также отделений реанимации и интенсивной терапии [2].

Механизмы антбиотикорезистентности развиты у всех типов бактерий, однако у грамотрицательных микроорганизмов они наиболее выражены. Необходимо отметить, что самой распространенной на сегодняшний день является защита микроорганизмов против т. н. бета-лактамных атибиотиков [2]. Как известно, бета-лактамное кольцо входит в состав молекул антибиотиков разных групп, а именно пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов. В настоящее время существуют три наиболее изученных и понятных механизма развития резистентности грамотрицательных бактерий к бета-лактамным антибиотикам: выработка фермента бета-лактамазы; приобретение герметичности бактериальной стенки путем закрытия мембранных каналов (наиболее распространенный механизм *Pseudomonas aeruginosa* к действию карбапенемов); активное удаление антибиотиков из бактериальной клетки с помощью специальных помп (данный механизм лежит в основе формирования резистентности к различным группам антибиотиков) [2]. У ряда микроорганизмов существует т. н. расширенный спектр бета-лактамаз, прежде всего это относится к *E. coli*, *Klebsiella* и *Proteus species*. Такие бета-лактамазы могут отличаться друг от друга лишь какой-либо одной аминокислотой в полипептидной последовательности [3]. Даже такие незначительные изменения в структуре фермента способствуют выработке стойкой резистентности к широкому спектру бета-лактамных антибиотиков. Заслуживает внимания тот факт, что широкое использование цефалоспоринов 3-го поколения, а также фторхинолонов является фактором риска развития бета-лактамаз расширенного спектра [4, 5].

Еще один вид бета-лактамаз – т. н. карбапенемазы, продуцируемые грам-отрицательными бактериями. Согласно классификации бета-лактамаз Ambler, представители карбапенемаз относятся к классам A, B и D и включают металло-бета-лактамазы класса B, относящиеся к группам IMP, VIP и SPM; ферменты класса A, относящиеся к группам SME, NMC/IMI и KPC, а также некоторые ферменты класса D (OXA) [6]. Хорошо известно, что вышеуказанные энзимы могут также расщеплять посредством гидролиза как пенициллины, так и цефалоспорины. Несмотря на тот факт, что на сегодняшний день имеет место широкий ряд различных карбапенемаз, существует точка зрения, что они не являются специфичными к каким-либо конкретным представителям карбапенемов [7]. Кроме этого, есть предположения, что для формирования устойчивости к карбапенемам необходимо наличие нескольких механизмов

резистентности [8]. Поэтому карбапенемы остаются до настоящего времени преспективными антибактериальными препаратами для лечения инфекционных процессов различной локализации [9].

Одним из таких лекарственных средств является синтетический антибактериальный препарат дорипенем, относящийся к карбапенемам – группе бета-лактамных антибиотиков. Как и другие карбапенемы (имипенем, меронем), дорипенем имеет бактерицидную активность в отношении широкого спектра микроорганизмов – аэробных грамположительных и грамотрицательных, анаэробных бактерий, а также неферментирующих бактерий, таких как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Широкий спектр активности карбапенемов обусловлен их природной устойчивостью практически ко всем бета-лактамазам. Это уникальное свойство карбапенемов обеспечивается за счет наличия в их молекуле атома углерода в положении 1 и транс-α-1-гидроксиэтилзамещающей группы в позиции 6 [10]. Наличие сульфамониламинометил-пирролидилтиогруппы в положении С2 молекулы дорипенема обуславливает его высокую активность в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий. Кроме того, молекула дорипенема содержит 1-β-метильную боковую цепь, что предотвращает гидролиз дорипенема под воздействием почечной дегидропептидазы-1 [11, 12].

Необходимо отметить, что самой распространенной на сегодняшний день является защита микроорганизмов против т. н. бета-лактамных атибиотиков

Механизм действия дорипенема, впрочем, как и всех других бета-лактамных антибиотиков, заключается в нарушении синтеза клеточной стенки бактерий. Происходит это за счет связывания и нарушения функции пенициллин-связывающих белков, представляющих собой ферменты транспептидазы. Последние, как известно, отвечают за синтез бактериальной клеточной стенки [10]. Установлено, что дорипенем отличается высоким сродством к специфическим пенициллин-связывающим белкам. В сравнении с имипинемом и меропинемом он демонстрирует в ряде исследований высокую эффективность при лечении инфекций, вызванных резистентными штаммами синегнойной палочки [13, 14]. При этом важно помнить, что карбапинемы не эффективны в отношении метициллинорезистентных штаммов стафилококков, Enterococcus faecium, Stenotrophomonas maltophilia, атипичных микроорганизмов и коринобактерий. В связи с этим актуальными являются исследования, которые показывают синергизм дорипенема с ванкомицином и тейкопланином, в отношении штаммов метициллинорезистентных стафилококков, что позволяет обосновать, в случае необходимости, комбинированное назначение антибиотиков [15].

Распределение C_{max} (средние значения пиковой концентрации) и AUC (площадь под кривой) изменяются линейно в диапазоне доз 500 мг – 1 г при в/в инфузии в течение 1 или 4 ч. У пациентов с нормальной функцией почек не обнаружено признаков кумуляции дорипенема после многократных внутривенных инфузий 500 мг или 1 г каждые 8 ч на протяжении 7–10 дней. Установлена низкая степень связывания препарата с белками плазмы – 8,1%, и этот показатель не зависит от концентрации дорипенема в плазме крови. Принимая во внимание этот факт, понятно, что концентрация белка в крови больного не оказывает существенного влияния на антимикробную активность дорипенема. Объем распределения дорипенема – 16,8 л, что близко к объему внеклеточной жидкости у человека (18,2 л) [16].

Показано, что дорипенем хорошо проникает в различные ткани и жидкости организма. В частности, исследовано его проникновение и накопление в ткани матки, предстательной железы, желчного пузыря и моче, а также ретроперитонеальной жидкости. В указанных тканях и жидкостях концентрация дорипенема превышала минимально ингибирующие концентрации [17].

Биотрансформируется препарат в микробиологически неактивный метаболит преимущественно под действием дегидропептидазы-I. Период полувыведения дорипенема, как и других карбопинемов, составляет около 1 ч. Дорипенем выводится из организма преимущественно почками в неизмененном виде как путем клубочковой фильтрации, так и путем активной канальцевой секреции. Около 70 и 15% введенной дозы дорипенема выводится с мочой в неизменном виде и в виде неактивного метаболита соответственно и менее 1% выводится через кишечник [18, 19].

Показаниями для применения дорипенема являются нозокомиальная пневмония, включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), осложненная интраабдоминальная инфекция, а также осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит, в т. ч. с сопутствующей бактериемией.

Как уже было отмечено ранее, несмотря на тот факт, что дорипенем близок по своему строению и свойствам к меропенему, он обладает более высокой активностью в отношении *P. aeruginosa* [20].

Препарат вводят внутривенно. При нозокомиальной пневмонии, включая связанную с ИВЛ, по 500 мг каждые 8 ч, время инфузии 1 или 4 ч, длительность терапии – 7–14 дней. Осложненные интраабдоминальные инфекции и осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит по 500 мг каждые 8 ч, время инфузии 1 ч, длительность терапии – 5–14 и 10 дней соответственно [21].

Вышеуказанные показания для применения дорипенема были определены на основании ряда клинических исследований.

Так, согласно данным клинического исследования, проведенного в 2008 г. Chastre J. et al., куда были включены пациенты с пневмонией, связанной с ИВЛ, дорипенем показал клиническую эффективность не ниже имипенема. В данном исследовании 264 пациента получали внутривенные инфузии дорипенема, а 267 – инфузии имипенема. Оказалось, что у пациентов с выделенной *P. aeruginosa* частота клинического излечения после при-

менения дорипенема была выше (80,0 против 42,9%). Частота микробиологического излечения была 65,0% (дорипенем) и 37,5% (имипенем) соответственно [22].

В 2009 г. Jenkins S.G. et al. провели метаанализ результатов изучения эффективности и безопасности дорипенема и препаратов сравнения у пациентов с синегнойными инфекциями в четырех клинических исследованиях III фазы, проходивших с 2004 по 2006 г. Общее количество больных, получавших дорипенем в указанный промежуток времени, составило 979 человек, 970 пациентов получали препараты сравнения. К последним относились меропенем и пиперациллин/тазобактам. Показанием к применению препаратов являлись осложненные интраабдоминальные инфекции, нозокомиальная пневмония/пневмония, связанная с ИВЛ, вызванные *P. aeruginosa*. В результате анализа авторы установили, что частота клинически успешного лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, при осложненных интраабдоминальных инфекциях и нозокомиальной пневмонии (в том числе связанной с ИВЛ) после терапии дорипенемом составила 78,7 (37/47) и 59,6% (31/52) соответственно по сравнению с 74,3 (26/35) и 32,8% (19/58) соответственно для препаратов сравнения ($p < 0,05$). Частота микробиологической эрадикации также была выше при использовании дорипенема, однако различия не достигали статистической значимости. Разница (дорипенем минус препарат сравнения) в частоте клинически успешного лечения между дорипенемом и препаратами сравнения составила 16,0% ($p \leqslant 0,05$), разница в частоте микробиологической эрадикации – 9,1% ($p \leqslant 0,05$). Доли пациентов, у которых в результате лечения развивались одно и более нежелательных явлений или серьезных нежелательных явлений, были схожи при терапии дорипенемом и препаратами сравнения.

Несмотря на тот факт, что на сегодняшний день имеет место широкий ряд различных карбапенемаз, существует точка зрения, что они не являются специфичными к каким-либо конкретным представителям карбапенемов. Есть предположения, что для формирования устойчивости к карбапенемам необходимо наличие нескольких механизмов резистентности

Таким образом, авторы работы сделали вывод о том, что частота клинически успешного лечения осложненных интраабдоминальных инфекций и нозокомиальной пневмонии (в т. ч. связанной с ИВЛ), вызванных P. aeruginosa, говорит в пользу дорипенема, а также об относительных преимуществах дорипенема в сравнении с изученными препаратами для терапии инфекций обоих видов [23].

В 2008 г. были представлены данные многоцентрового рандомизированного исследования о применении дорипенема у больных с осложненной абдоминальной инфекцией. В исследование было включено 476 пациентов, 237 из них получали инфузии дорипенема (500 мг в течение часа каждые 8 ч), а 239 – инфузии меронема (болюсное введение 1 г за 3–5 мин каждые 8 ч). Период наблюдения составил до 74 дней (курс лечения – 5–14 дней), ранний контроль лечения – через 7–14 сут после введения последней дозы исследуемого препарата, окончательный контроль через 21–60 сут после введения последней дозы исследуемого препарата.

В результате исследования оказалось, что терапия дорипенемом и меропенемом приводила к клиническому излечению на момент контроля в 85,9 и 85,3% случаев соответственно. Соответствующее различие в исходах лечения составило 0,6% и не было статистически значимым. Частота микробиологической эрадикации общих патогенов, изолированных в начале исследования, не различалась для двух препаратов. Терапия дорипенемом хорошо переносилась в изучаемой популяции. В группах лечения дорипенемом и меропенемом исследования препаратов были прекращены в результате развития нежелательных явлений у 5,1 и 2,1% пациентов соответственно.

Таким образом, дорипенем (500 мг каждые 8 ч) был также эффективен как и меропинем (1 г каждые 8 ч) в лечении осложненных интраабдоминальных инфекций. Профили безопасности дорипенема и меропенема существенно не отличались в выбранной популяции пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями [24].

Учитывая тот факт, что дорипенем обладает широкими возможностями в отношении нозокомиальной флоры, а по эффективности и безопасности не уступает другим препаратам своей группы, он используется и в урологической практике для больных с осложненным пиелонефритом и уросепсисом. Хорошо известно, что в случаях тяжелой урологической инфекции широкое распространение получили препараты фторхинолонового ряда. Однако в связи с растущей антибиотикорезистетностью к лекарственным средствам данного вида в урологических стационарах зачастую остро встает вопрос о поиске новых препаратов для лечения осложненной инфекции мочевыводящих путей.

Так, в 2009 г. Naber K.G. et al. опубликовали данные клинического исследования о сравнении эффективности дорипенема и левофлоксацина у больных с осложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей и пиелонефритом. В исследовании приняли участие 753 пациента, 377 из них получали дорипенем (инфузия 500 мг в течение 1 ч, каждые 8 ч), а 376 – левофлоксацин (инфузия 250 мг в течение 1 ч, каждые 24 ч). Период наблюдения больных составил 58 дней (курс лечения – 10 дней с возможностью перехода на пероральную терапию через 3 дня). Авторы установили, что частота микробиологического «излечения» составила 82,1 и 83,4% для дорипенема и левофлоксацина соответственно Частота клинического излечения на момент промежуточного контроля терапии составила 95,1% в группе дорипенема и 90,2% в группе левофлоксацина. Оба режима терапии хорошо переносились пациентами. Дорипенем показал не меньшую терапевтическую эффективность по сравнению с левофлоксацином при лечении взрослых пациентов с осложненными инфекциями мочевыделительных путей.

Таким образом, дорипенем может быть важным препаратом для парентеральной терапии осложненных инфекций мочевыделительной системы, включая пиелонефрит, особенно принимая во внимание прогнозируемый со временем рост резистентности к фторхинолонам [25].

Другой работой, заслуживающей внимание, является систематический обзор и метаанализ оценки эффективности антимикробной терапии осложненных инфекций мочевыделительной системы, опубликованный в 2013 г. В этот обзор входила также оценка результатов применения дорипенема у больных с осложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей и пиелонефритом. Общее количество больных за период наблюдения с 1978 по 2011 г. составило 367 человек. Препаратами, которые применялись для лечения пациентов, являлись дорипенем, левофлоксацин, имипенем-циластатин, плацебо (только для неосложненных инфекций). Авторы статьи опубликовали следующие результаты лечения: оцениваемая частота эрадикации и соответствующие 95% доверительные интервалы были 31,8% (26,5–37,2%) для плацебо, 81% (77,7–84,2%) – для дорипенема, 79% (75,9–82,2%) – для левофлоксацина и 80,5% (71,9–89,1%) для имипенема-циластатина. Эффективность лечения составила 40,5% для дорипенема, 38,7% – для левофлоксацина, 34,7% – для имипенема-циластатина, 40,8% – общий эффект. Результаты исследования показывают, что дорипенем является не менее эффективным, чем левофлоксацин и имипенем, для лечения пациентов с осложненной инфекцией мочевыводящих путей [26].

Таким образом, оценивая результаты клинических исследований, с определенной долей уверенности можно прийти к заключению, что дорипенем (Дорипрекс) является высокоэффективным антибактериальным препаратом, который может быть с успехом использован как для эмпирической, так и этиотропной терапии больных с тяжелой урологической инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. М.: Компания Боргес. 2009. / Chuchalin A.G., Gelfand B.R. Nosocomial pneumonia in adults: Russian National Recommendations. M.: Borges Company. 2009
2. Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care*, 2016 Jun 22, 20(1): 136.
3. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18: 657-86.
4. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A. et al. International prospective study of Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 26-32.
5. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum betalactamase-producing Escherichia coli as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis,* 2006, 42: 37-45.
6. Fritsche TR, Stilwell MG, Jones RN. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): A global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect,* 2005, 11: 974-84.
7. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20: 440-58.
8. Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized beta-lactamases. Antimicrob. *Agents Chemother*, 2004, 48: 1313-19.
9. Стецюк О.У., Андреева И.В., Козлов Р.С. Новый карбапенемный антибиотик дорипенем: перспективы применения в клинической практике. *Клин микробиол антимикроб химиотер*, 2008, 10(3): 245-59./Stetsyuk O.U., Andreeva I.V., Kozlov R.S. New carbapenem antibiotic doripenem: prospects of application in clinical practice. *Clin Microbiol Antimikrob Chimioter*, 2008, 10(3): 245-59.
10. Norrby SR. Carbapenems. *Med Clin North Am*, 1995, 79: 745-59.
11. Tsuji M, Ishii Y, Ohno A et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother,* 1998, 42: 94-9.
12. Iso Y, Irie T, Nishino Y et al. A novel 1-beta-methylcarbapenem antibiotic, S-4661. Synthesis and structure-activity relationships of 2-(5-substituted pyrrolidine-3-ylthio)-1 beta-methylcarbapenems. *J Antibiot*, 1996, 49: 199-209.
13. Bell JM, Fritsche TR, Jones RN, Turnidge JD. Doripenem activity tested against gram-negative pathogens in the Asia-Pacific (APAC) region: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
14. Pillar CM, Aranza-Torres MK, Shah D, Sahm DF. Analysis of doripenem activity, relative to other carbapenems, against target gram-negative pathogens isolated from specific infection sites. In: Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
15. Kobayashi Y, Kizaki M, Mutou A. Synergy with S-4661 and vancomycin or teicoplanin against imipenem-resistant MRSA identified by the PCR method. Abstr. F216. In: Program and Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 1997.
16. Doribax [package insert]. Raritan, NJ: Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc, 2007.
17. Shiba K, Nakashima M, Tanimura H et al. Pharmacokinetics and pharmacodyna- mics of S-4661, new parenteral carbapenem antibiotic. Abstr. F-217. In: Program and Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), American Society for Microbiology, Washington D.C., 1997.
18. Floren LC, Wikler MA, Kilfoil T, Ge Y. A phase 1 open-label controlled study to evaluate the safety, tol- erability, and pharmacokinetics (PK) of doripenem (DOR) administered intravenously to subjects with renal impairment. In: Program and Abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), American Society for Microbiology, Washington D.C., 2004.
19. Thye D, Kilfoil T, Leighton A, Wikler M. Doripenem: A phase 1 study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics in a western healthy volunteer population. Abstr. A-21. In: Program and Abstracts of the 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), American Society for Microbiology, Washington D.C., 2003.
20. Pillar CM, Torres MK, Brown NP et al. In vitro activity of doripenem, a carbapenem for the treatment of challenging infections caused by gram-negative bacteria, against recent clinical isolates from the United States. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008 Dec, 52(12): 4388-99.
21. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России», Москва, Россия. Электронная версия – 2015 г./Vidal Index Drugs in Russia, Moscow, Russia. Electronic version – 2015.
22. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med*, 2008 Apr, 36(4): 1089-96.
23. Jenkins SG, Fisher AC, Peterson JA, et al. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with pseudomonas infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials. *Curr Med Res Opin*, 2009 Dec, 25(12): 3029-36.
24. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther*, 2008 May, 30(5): 868-83.
25. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009 Sep, 53(9): 3782-92.
26. Singh KP, Li G, Mitrani-Gold FS, Kurtinecz M et al. Systematic review and meta-analysis of antimicrobial treatment effect estimation in complicated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013 Nov, 57(11): 5284-90.