

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

ФОКУС НА ДОРИПЕНЕМ

Вентилятор-ассоциированная пневмония в настоящее время является ведущей причиной смертности больных в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Развитие заболевания сопровождается серьезными клиническими и экономическими последствиями. Определяющую роль в благоприятном исходе при пневмонии играет адекватная антибактериальная терапия. Дорипенем – новый парентеральный 1-бета-метил-карбапенем, который появился на фармацевтическом рынке России в 2008 г.

Цель настоящего обзора – обобщить результаты, накопленные к настоящему времени, по эффективности дорипенема при лечении вентилятор-обусловленной пневмонии.

Ключевые слова: дорипенем, карбапенемы, ВАП, ИВЛ, ОРИТ, антибиотикорезистентность.

O.V. FESENKO, MD, Prof.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

ANTIMICROBIAL THERAPY OF PATIENTS WITH FAN-ASSOCIATED PNEUMONIA: FOCUS ON DOPIRENEM

The fan-associated pneumonia currently is a leading reason of mortality of patients in resuscitation and intensive care unit. Development of the disease is accompanied by serious clinical and economic consequences. The adequate antibacterial therapy plays the determining role in the favorable outcome in pneumonia. Doripenem is a new parenteral 1-beta-methyl-carbapenem that was launched into the pharmaceutical market of Russia in 2008.

The purpose of this review is to generalize the results accumulated to this moment on effectiveness of doripenem in therapy of fan-associated pneumonia.

Keywords: doripenem, carbapenem, FAP, ALV, resuscitation and intensive care unit, antibiotic resistance.

ВВЕДЕНИЕ

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) – это пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации [1]¹. В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) частота развития ВАП варьирует в широких пределах и составляет 10–40% [2, 3]. Этот показатель зависит от типа стационара, степени агрессивности лечебно-профилактического процесса, характера основной патологии и других факторов. Результаты последних эпидемиологических исследований, выполненных в США, выявили, что частота развития ВАП в отдельных ОИТР не претерпела существенных изменений за последние десятилетия [4].

Развитие ВАП значительно ухудшает исходы лечения. В многочисленных исследованиях показано достоверное увеличение общей летальности на фоне развития ВАП, достигающей 70%. Недавно выполненный метаанализ оценил показатель атрибутивной летальности при ВАП, который составляет 13% [5–7].

Развитие ВАП удлинляет продолжительность ИВЛ с 7,6 до 11,5 дней и продлевает срок госпитализации от 11,5 до

13,1 дней [8]. Развитие ВАП сопровождается серьезными экономическими последствиями. Так, в США дополнительные расходы на лечение одного пациента, обусловленные развитием ВАП, составляют около 40 тыс. долл. [9].

Возбудители ВАП могут быть эндогенного происхождения, главным образом кишечная микрофлора человека, а также экзогенного – в результате переноса от других пациентов, с рук медперсонала; из окружающей среды.

У пациентов, находящихся на ИВЛ, ротоглотка колонизируется патогенными микроорганизмами примерно через 36 ч, желудок через 36–60 ч, верхние дыхательные пути через 60–84 ч, эндотрахеальная трубка – через 60–96 ч. Легочная аспирация колонизированным орофарингеальным секретом через манжетку эндотрахеальной трубки играет определяющую роль в патогенезе ВАП [5].

Нозокомиальные штаммы микроорганизмов в ОРИТ традиционно характеризуются множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам (АБП), что затрудняет выбор адекватного режима терапии. Проблему усугубляет широко распространенная практика профилактического назначения антибиотиков пациентам в ОРИТ, находящимся на ИВЛ, что способствует селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов к большинству антибиотиков [6].

К началу 2000-х гг. стала остро ощущаться потребность в новых карбапенемах в связи с увеличением коли-

¹ В нашей стране параллельно также используется термин «пневмония, связанная с ИВЛ».

чества резистентных грамотрицательных (грам(-)) микроорганизмов – возбудителей ВАП [9].

Дорипенем – новый парентеральный 1-бета-метилкарбапенем. Он появился на фармацевтическом рынке России в 2008 г. Препарат обладает высокой *in vitro* и *in vivo* активностью в отношении широкого спектра грам(-)-микроорганизмов – возбудителей ВАП [10, 11].

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ДОРИПЕНЕМА *IN VITRO* В ОТНОШЕНИИ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* представляет актуальную проблему для лечебных учреждений нашей страны. Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. свидетельствуют о крайне высокой (>80%) частоте резистентности к современным цефалоспорином у всех видов энтеробактерий и, прежде всего у *K. pneumoniae* (>90%), обусловленной в основном распространением β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [12]. Аналогичные результаты получены в российском многоцентровом исследовании ЭРГИНИ. Частота встречаемости нечувствительных штаммов *Klebsiella* spp., по данным этой работы, приближается к 100%, а *E. coli* и других *Enterobacteriaceae* стабильно превышает 50%. Также высокий уровень устойчивости энтеробактерий отмечен к ципрофлоксацину и ампициллин/сульбактаму. Неприятной тенденцией, по мнению исследователей, служит снижение чувствительности *E. coli* и *Klebsiella* spp. к цефоперазону/сульбактаму, который в течение последних лет рассматривался как надежная альтернатива карбапенемам при терапии ВАП [3].

Дорипенем обладает высокой активностью в отношении грам(-)-микроорганизмов, включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и другие энтеробактерии. На материале 36 614 штаммов энтеробактерий, выделенных в 60 медицинских центрах в 2000–2007 гг., чувствительность к дорипенему *in vitro* составляла 98,7%, а среди БЛРС-продуцирующих *K. pneumoniae*, *E. coli* и *Proteus mirabilis* – 94,3% [13].

Проблемным возбудителем ВАП в РФ с точки зрения выбора антибактериальной терапии является *P. aeruginosa*.

Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН выявили факт крайне высокой распространенности устойчивости к некоторым карбапенемам, которые традиционно рассматривались как препараты выбора для лечения синегнойной инфекции: имипенему (79% резистентных и 9% умеренно резистентных изолятов) и меропенему (48% резистентных и 18% умеренно резистентных изолятов). При этом следует отметить, что частота устойчивости к карбапенемам равна или превышает соответствующие показатели для антисинегнойных цефалоспоринов (59–61%) и пиперациллина/тазобактама (67%) [14].

Высокая активность дорипенема в отношении *Pseudomonas aeruginosa* подтверждена в многочисленных исследованиях. Так, согласно результатам работы

Castanheira и соавт. дорипенем в отношении синегнойной палочки был в два раза активнее имипенема: в 77,2% случаев показано воздействие на *P. aeruginosa* при значениях МИК ≤ 2 мкг/мл [15].

В Бразилии было проведено исследование эффективности карбапенемов *in vitro*. Его результаты показали высокую частоту резистентности *P. aeruginosa* к имипенему (53,1%) и меропенему (44,5%). Дорипенем демонстрировал МИК₅₀, равные 16 мкг/мл, в отношении имипенемрезистентных *P. aeruginosa* и ингибировал большее число имипенемрезистентных *P. aeruginosa* (10,5%) при МИК ≤ 4 мкг/мл, чем меропенем (0,0%), то есть сохранял активность против имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* [16].

В работе S. Mushtaq и соавт. отмечено, что чувствительность имипенем- и меропенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* (МИК ≥ 8 мкг/мл) к дорипенему при МИК дорипенема ≤ 4 мкг/мл сохранялась у 32,4 и 48,7% штаммов соответственно [17].

В Японии T. Fujimura и соавт. провели исследование *in vitro*, которое продемонстрировало способность дорипенема предотвращать появление резистентных мутантов *P. aeruginosa* на материале 694 штаммов, выделенных из дыхательных (48,6%) и мочевых (22,5%) путей. Работа проводилась в 23 медицинских учреждениях с 1992 по 2004 г. Частота выделения резистентных штаммов *P. aeruginosa* в среднем составляла для дорипенема 7,1%, меропенема 11,7%, имипенема 19,9%, цефтазидима 16,7%, цефепима 12,8%, пиперациллина-тазобактама 13,4%, тобрамицина 13,8%, амикацина 5,8% и ципрофлоксацина 21,2%. При этом частота выделения имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* варьировала от 8,8 (1992) до 34,4% (2002), меропенемрезистентных штаммов – от 6,9 до 15,6% соответственно. Резистентность *P. aeruginosa* к дорипенему в течение 12 лет не превышала 10% [18].

Этими же авторами был проведен анализ активности дорипенема в отношении цефтазидимрезистентных (МИК ≥ 32 мкг/мл, n = 116) и имипенемрезистентных (МИК ≥ 16 мкг/мл, n=138) штаммов *P. aeruginosa*. От 44,0 до 50,8% цефтазидимрезистентных штаммов были чувствительны к трем карбапенемам. При этом чувствительность к дорипенему была наибольшей (50,8%). В то же время 44,2–51,4% имипенемрезистентных штаммов были чувствительны к дорипенему, цефтазидиму и цефепиму. К меропенему были чувствительны лишь 25,4% имипенемрезистентных штаммов, что являлось наихудшим показателем среди протестированных препаратов [18].

Различия в резистентности синегнойной палочки к трем карбапенемам могут быть объяснены пониженной чувствительностью штаммов *P. aeruginosa* к имипенему и меропенему. К дорипенему штаммы *P. aeruginosa* могут быть резистентны только при наличии двух факторов: потеря порина OprD и нарушение работы эффлюксных помп. Это уменьшает вероятность возникновения резистентности при терапии дорипенемом [17, 19].

Кроме того, есть данные, что карбапенемы в разной степени способны предотвращать рост карбапенемрезистентных мутантов *P. aeruginosa*. Так, при добавлении в агар дорипенема в концентрации 1/2 или 1/4 МИК рост

мутантных колоний *P. aeruginosa* был в 10–100 раз ниже, чем при добавлении имипенема и меропенема [19].

В последние десять лет *A. baumannii* стал одним из ведущих возбудителей нозокомиальных пневмоний, в т. ч. ВАП [5, 20]. Результаты исследования оценки чувствительности к АБП 252 изолятов *Acinetobacter* spp., выделенных в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 25 стационарах 18 городов России в 2011–2012 гг., свидетельствуют об увеличении роли *Acinetobacter* spp. в этиологии нозокомиальных пневмоний в РФ и одновременно о резком нарастании устойчивости изолятов *A. baumannii* к большинству АБП. Рост устойчивости к препаратам данной группы обусловлен, прежде всего, быстрым распространением в различных регионах РФ карбапенма-зопродуцирующих штаммов *A. baumannii*, доля которых возросла более чем в 15 раз. Согласно результатам исследования, нечувствительность к карбапенемам (меропенему и имипенему) проявляли 67,5 и 96,0% изолятов соответственно, что на 28,9 и 90,9% выше аналогичных показателей в 2006–2007 гг. Большинство изолятов были также нечувствительны к фторхинолонам – ципрофлоксацину и левофлоксацину (92,1%), аминогликозидам – гентамицину (85,3%), амикацину (86,9%) и тобрамицину (64,7%), а также к триметоприму/сульфаметоксазолу (79,4%) [20].

Как и другие карбапенемы, дорипенем обладает лишь умеренной активностью в отношении этого микроорганизма. Так, в исследовании M. Castanheira et al. имипенем проявлял более высокую активность по сравнению с меропенемом и дорипенемом (в 64,1% для *A. baumannii* МИК₅₀ имипенема составлял 1 мкг/мл). МИК₅₀ для дорипенема и меропенема были эквивалентны и составляли 2 мкг/мл [15]. В то же время в исследовании *in vitro*, проведенном S.X. Dong et al., активность этих трех карбапенемов была одинаковой: чувствительны к дорипенему, имипенему и меропенему были 56, 60 и 60% штаммов соответственно при МИК₅₀ меньше 0,5 мкг/мл [21].

Причиной резистентности к карбапенемам, как правило, является продукция металло-бета-лактамаз группы VIM, карбапенемаз групп KPC и OXA [20]. Однако дорипенем может обладать активностью в отношении некоторых мультирезистентных штаммов *Acinetobacter* из-за его относительной стабильности под действием некоторых карбапенемаз.

В частности, в исследовании A.M. Somily и соавт. у мультирезистентных штаммов *A. baumannii* резистентность к дорипенему была наименьшей по сравнению с имипенемом и меропенемом – 77,4 против 90,5 и 90,5% соответственно [22]. А в исследовании S. Marti и соавт. было показано, что 19 мультирезистентных *A. baumannii* изолятов, имеющих ген blaOXA-24, были резистентны к этим трем карбапенемам (МИК₅₀ ≥ 8 мкг/мл), среди 12 изолятов *A. baumannii*, имеющих ген blaOXA-58 и резистентных к дорипенему, было 33%, а резистентных к имипенему и меропенему – 100% [23].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОРИПЕНЕМА ПРИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

Эффективность и безопасность дорипенема при ВАП была доказана в крупных многомасштабных рандомизированных исследованиях [24, 25].

A. Rea-Neto и соавт. в открытом проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы сопоставляли эффективность дорипенема с пиперациллин/тазобактамом при лечении нозокомиальных пневмоний. В исследование было включено 448 взрослых пациента с диагностированной нозокомиальной пневмонией или ранней ВАП (развившейся не позднее 5 суток нахождения на ИВЛ). Стратификация пациентов проводилась на основании наличия/отсутствия ИВЛ и тяжести заболевания. Рандомизация предполагала введение дорипенема внутривенно в течение часа в дозе 500 мг каждые 8 ч либо пиперациллина/тазобактама внутривенно в течение 30 мин в дозе 4,5 г каждые 6 ч. В соответствии с протоколом исследования при выделении у больных метициллинрезистентного стафилококка к лечению добавлялся ванкомицин, а при выделении *P. aeruginosa* – амикацин. По истечении не менее 72 ч терапии парентеральным антибиотиком пациенты могли переводиться на терапию левофлоксацином внутрь в дозе 750 мг/сут. Продолжительность АБТ составляла от 7 до 14 дней. Критерием эффективности являлось клиническое выздоровление, которое оценивалось через 7–14 дней после окончания терапии.

Результаты исследования не выявили статистически значимых различий показателей клинической эффективности в сравниваемых группах, которая составила 81,3% в группе больных, получавших дорипенем, и 79,8% – пиперациллин/тазобактам. Умерли по разным причинам 13,8 и 14,6% больных соответственно.

Частота микробиологического выздоровления в отношении грамотрицательных возбудителей была выше в группе дорипенема, однако различия не были статистически значимыми. При этом резистентность возбудителей к дорипенему отмечалась реже, чем к пиперациллину/тазобактаму. Так, среди *P. aeruginosa* она составила 7,7 и 27% соответственно, *K. pneumoniae* – 0 и 44% соответственно.

Оба препарата характеризовались хорошей переносимостью. Частота нежелательных явлений составила 16,1% в группе дорипенема и 17,6% – в группе пиперациллина/тазобактама.

Ограничениями этого исследования эксперты считают открытый дизайн, низкую частоту монотерапии (частое назначение комбинации препарата исследования с аминогликозидом) и исключение пациентов, находящихся в критическом состоянии больных с тяжелыми нарушениями иммунитета [24].

Таким образом, результаты данного исследования доказали клиническую и микробиологическую эффективность дорипенема в лечении ранней ВАП [24, 25].

В другом рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы J. Chastre и соавт. провели сравнение эффективности и безопасности дорипенема и ими-

пениема/циластатина в лечении ВАП [26]. В исследование был включен 531 пациент, находившийся в ОРИТ с установленным диагнозом ВАП. Пациенты были стратифицированы в соответствии с длительностью ИВЛ и тяжестью состояния по шкале APACHE II. В исследуемой группе пациенты получали дорипенем 500 мг каждые 8 ч в виде продленной 4-часовой инфузии. В группе сравнения больным назначали имипенем 500–1000 мг каждые 8 ч в виде 30- или 60-минутной инфузии. Продолжительность лечения составила 7–14 дней. На протяжении исследования не разрешалось использование других АМП.

Показатель клинической эффективности к концу лечения составил 68,3% в группе больных, получавших дорипенем, и 64,2% – имипенем/циластатин. Частота выздоровления была выше в группе дорипенема у пациентов, находящихся в более тяжелом состоянии, оцениваемом по шкале APACHE II, а также у более пожилых больных. Важно отметить, что у пациентов с ВАП, обусловленной *P. aeruginosa*, показатель клинического выздоровления составил 80% в группе дорипенема и 42,9% – в группе имипенема.

Показатель микробиологического выздоровления (эрадикация возбудителя) составил 65% для дорипенема и 35,7% для имипенема/циластатина (все различия статистически недостоверны). Как и в исследовании A. Rea-Neto и соавт. резистентность *P. aeruginosa* к дорипенему отмечалась значительно реже, чем к препарату сравнения. Среди *P. aeruginosa* были исходно устойчивыми к

дорипенему или приобрели резистентность во время лечения (МПК > 8 мг) 5 из 28 (18%) штаммов возбудителей. Показатель устойчивости среди *P. aeruginosa* к имипенему/циластатину составил 64%. Резистентными к препарату были 16 из 25 штаммов ($p = 0,001$). Не было отмечено статистически значимых различий в уровне смертности среди обеих групп лечения [26].

Результаты исследования показали, что дорипенем не менее эффективен, чем имипенем, в лечении ВАП, при этом резистентность *P. aeruginosa* статистически значимо ниже к дорипенему.

Таким образом, два крупных рандомизированных клинических исследования продемонстрировали эффективность дорипенема в лечении ВАП, не уступающую препарату сравнения.

Позднее было проведено несколько исследований дорипенема, включавших в том числе больных ВАП. Так, в исследовании PROUD (Prospective study on the Usage patterns of Doripenem in the Asia-Pacific region – проспективном исследовании по особенностям применения дорипенема в Азиатско-Тихоокеанском регионе) 216 больных нозокомиальной пневмонией, включая ВАП, а также осложненные антраабдоминальные инфекции и осложненные инфекции мочеполовых путей, получали дорипенем. У 39 больных (27,7%) исходно была диагностирована бактериемия. Основными возбудителями были *A. baumannii* (30,5%), *E. coli* (21,3%), *K. pneumoniae* (21,3%), *P. aeruginosa* (20,6%). У некоторых больных

ДОРИПРЕКС®

Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии тяжелых госпитальных инфекций

Сокращенная информация по применению Торговое название препарата: Дорипрекс®. **МНН:** Дорипенем. **Лекарственная форма.** Порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг. **Показания к применению.** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к дорипенему микроорганизмами: внутрибольничная пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамам антибиотикам. Детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Внутривенно. Внутрибольничная пневмония, включая связанную с ИВЛ: инфузия 500 мг или 1000 мг каждые 8 ч по 1 или 4 ч 7-14 дней. Для лечения пациентов с повышенным клиренсом креатинина (КК ≥ 50 мл/мин) или (и) с инфекциями, вызванными грамотрицательными неферментирующими бактериями рекомендуются инфузии с дозировкой 1000 мг в течение 4 ч. Для лечения пациентов со средней степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 8 ч, для лечения пациентов с тяжелой степенью – 500 мг каждые 12 ч. Осложненные интраабдоминальные инфекции: инфузия 500 мг каждые 8 часов по 1 ч 5-14 дней. Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит:

инфузия 500 мг каждые 8 ч по 1 ч 10 дней. Длительность терапии включает возможный переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение. **Побочное действие (очень частое и частое).** Головная боль, флебит, тошнота, диарея, зуд, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **Особые указания.** Перед началом лечения дорипенемом пациента необходимо тщательно расспросить о том, наблюдались ли у него ранее реакции гиперчувствительности на другие карбапенемы или на бета-лактамы антибиотиков. В случае возникновения реакции гиперчувствительности дорипенем необходимо сразу отменить и провести лечение. Серьезные реакции гиперчувствительности требуют неотложной терапии, включающей введение глюкокортикостероидов и прессорных аминов, а также другие меры. На фоне длительного лечения и через 2-3 недели после его прекращения может появляться псевдомембранозный колит. Следует избегать длительного лечения дорипенемом. Перед применением препарата рекомендуется бактериологическое исследование. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выпуска рекламы: октябрь 2016
ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева, д.2, стр. 1. Тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25.
www.takeda.com.ru



было идентифицировано более одного возбудителя. В 86,6% случаев дорипенем использовался в монотерапии. В 62% случаев дорипенем являлся второй линией лечения. Средняя продолжительность лечения дорипенемом составляла 7,9 дня. Клиническое излечение отмечено у 86,7 из 165 оцениваемых больных. Эффект был наилучшим при антрабдоминальных инфекциях (93,9%) и наихудшим при ВАП (79,6%). Смертность от разных причин составила 22,7% [27].

В связи с высокой актуальностью *Pseudomonas aeruginosa* – патогена, трудно поддающегося терапии, у пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями, Jenkins SG с соавт. был выполнен метаанализ в подгруппе больных, участвовавших в 4 рандомизированных клинических исследованиях дорипенема III фазы. Целью данного анализа являлось уточнение клинической и микробиологической эффективности дорипенема при лечении разнообразных нозокомиальных инфекций (осложненных интраабдоминальных инфекций, нозокомиальной пневмонией, в т. ч. ВАП), обусловленных *P. aeruginosa* [28]. Клиническая эффективность дорипенема при лечении нозокомиальных пневмоний, вызванных *P. aeruginosa*, составила 59,6% (31/52) по сравнению с 32,8% (19/58) у препаратов сравнения ($p < 0,05$). Частота микробиологической эрадикации также была выше при использовании дорипенема, однако различия не достигали статистической значимости. Взвешенные различия в частоте достижения клинического эффекта среди всех больных были в пользу дорипенема и составили 16% (95%-ный доверительный интервал -3,1–29). Таким образом, показатели частоты клинически успешного лечения осложненных интраабдоминальных инфекций и ВАП, обусловленных *P. aeruginosa*, свидетельствовали в пользу дорипенема.

Число пациентов, у которых в результате лечения развилось одно и более нежелательных явлений или серьезных нежелательных явлений, было сопоставимо при терапии дорипенемом и препаратами сравнения.

Результаты данного метаанализа с высоким уровнем доказательности (IA) свидетельствуют о преимуществах дорипенема при лечении инфекции, обусловленной *P. aeruginosa*.

В 2015 г. опубликован метаанализ, обобщивший результаты основных исследований применения дорипенема. Целью работы явилось сравнение эффективности и безопасности дорипенема при лечении бактериальных инфекций. Анализу подверглись 2 542 случая различных инфекционных заболеваний за период 2008–2014 гг. [29].

На примере сравнения с различными АБП (имипенем/циластатин, меропенем, левофлоксацин, пиперациллин/тазобактам) исследователи оценивали клиническую эффективность дорипенема, частоту успешного микробиологического ответа, а также нежелательные явления и смертность от всех причин.

Проведенный метаанализ выявил следующие закономерности. При сравнении с различными АБП, используемыми при эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, назначение дорипенема характеризовалось аналогичной частотой положительного клинического и микробиологиче-

ского ответа: отношение шансов (ОШ) составило 1,26 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,93–1,69, $p = 0,13$).

Для анализа безопасности лечения было выполнено сравнение частоты нежелательных явлений и смертности от всех причин. Дорипенем демонстрировал аналогичную препаратам сравнения частоту нежелательных явлений и показатели смертности от всех причин (для частоты нежелательных явлений ОШ = 1,10, 95% ДИ = 0,90–1,35, $p = 0,33$; для смертности от всех причин ОШ = 1,08, 95% ДИ = 0,77–1,51, $p = 0,67$). Дорипенем был не менее эффективен и не менее безопасен по сравнению с другими препаратами при лечении НП и НП-ИВЛ [29].

Заключением метаанализа, имеющим уровень доказательности IA, является вывод о том, что дорипенем является эффективным и хорошо переносимым препаратом при сравнении с другими АБП при лечении нозокомиальных пневмоний, а также интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций мочевыводящих путей.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ДОРИПЕНЕМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

На сегодняшний день выполнено несколько исследований по оценке фармакоэкономической эффективности дорипенема при ВАП.

В исследовании S. Merchant и соавт. [30] изучали затраты на лечение ВАП при использовании дорипенема и имипенема/циластатина. Сравнивали длительность стационарного лечения, нахождения в ОРИТ и необходимость проведения ИВЛ. Медиана длительности стационарного лечения была меньше в группе дорипенема (22 дня), чем в группе имипенема/циластатина (27 дней; $p = 0,010$). Медиана длительности ИВЛ была значительно ниже для дорипенема (7 против 10 дней; $p = 0,034$). Медиана нахождения в ОРИТ не различалась между группами (12 против 13 дней). Уровни клинического выздоровления и смертности между группами не различались.

Сходные данные получены в исследовании L.J. McGarry [31].

На основании совокупного анализа двух проспективных рандомизированных многоцентровых исследований дорипенема у пациентов с ВАП Kongnakorn и соавт. разработали фармакоэкономическую модель из расчета на 10 000 пациентов. Оценивали ответ на терапию, смертность, длительность стационарного лечения и нахождения в ОРИТ, длительность ИВЛ, частоту развития устойчивости *P. aeruginosa*. В группе дорипенема затраты были меньше в среднем на 7 000 долл. на пациента по сравнению с имипенемом/циластатином. Эти различия на 95% были обусловлены сокращением длительности стационарного лечения. Кроме того, частота развития устойчивости *P. aeruginosa* к дорипенему отмечалась на 52% реже. Эти результаты показывают, что применение дорипенема имеет фармакоэкономические преимущества перед имипенемом/циластатином при лечении ВАП [32].

В российском фармакоэкономическом исследовании сравнивали дорипенем с имипенемом/циластатином и меропенемом в лечении ВАП [33]. Фармакоэкономический

анализ был проведен с использованием метода минимизации затрат. Было выявлено, что суммарные затраты на лечение в группе дорипенема были в 1,2–1,4 раза ниже, чем затраты на лечение в группе меропенема. Экономия составляет от 1,7 до 3,5 млн руб. на 100 пролеченных пациентов независимо от стоимости меропенема в регионах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время при лечении ВАП наблюдается потребность в новых карбапенемах в связи с неуклонным

ростом устойчивости нозокомиальных штаммов микроорганизмов в ОРИТ к большинству АБП. Дорипенем – новый парентеральный 1-бета-метил-карбапенем. В клинических исследованиях препарат продемонстрировал эффективность и безопасность использования при ВАП. Дорипенем обладает высокой активностью против большинства грам(-)-возбудителей ВАП, низким потенциалом селекции резистентных микроорганизмов, хорошей переносимостью. На сегодняшний день доказаны также фармакоэкономические преимущества применения дорипенема при лечении ВАП.



ЛИТЕРАТУРА

- Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. М., Компания Боргес, 2009, 90 стр.
- Kalil A, Metersky M, Klompas M et al. Management of adults with hospital-acquired and Ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(5): 575-582.
- Суворова М.П., Яковлев С.В., Басин Е.Е. и соавт. Современные рекомендации по антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ на основании многоцентрового мониторинга возбудителей и резистентности в лечебно-профилактических учреждениях России. *Фарматека*, 2015, 14(307): 46-50.
- Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005–2011. *N Engl J Med*, 2014, 370: 341-51.
- Heyland DK, Cook DJ, Griffith L et al., The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(4 Pt 1): 1249-56.
- Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13: 665-71.
- Muscudere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(suppl 1): 120-5.
- Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012, 35: 250-6.
- Livermore DM. Doripenem: antimicrobial profile and clinical potential. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2009, 63: 455-458.
- Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Роль дорипенема в лечении тяжелых госпитальных инфекций. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология, 2014, 2(37): 5-15.
- Fritsche T.R., Sader H.S., Stillwell M.G., Jones R.N. Antimicrobial activity of doripenem tested against prevalent Gram-positive pathogens: results from a global surveillance study (2003-2007). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2009, 63(4): 440-446.
- Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер.*, 2014, 16(4): 254-265.
- Mendes RE, Rhomberg PR, Bell JM et al. Doripenem activity tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including isolates resistant to other extended-spectrum agents. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2009, 63: 415-425.
- Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер.*, 2014, 16(4): 273-279.
- Castanheira M, Jones RN, Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2009, 63(4): 426-433.
- Gales AC, Azevedo HD, Cereda RF et al. Antimicrobial activity of doripenem against Gram-negative pathogens: results from INVITA-A-DORI Brazilian study. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2011, 15(6): 513-520.
- Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48(8): 3086-3092.
- Fujimura T, Anan N, Sugimori G et al. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan to doripenem and other antipseudomonal agents. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2009, 34(6): 523-528.
- Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K et al. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: the high potency of a new carbapenem doripenem. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 2006, 59(4): 220-228.
- Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер.*, 2014, 16(4): 266-272.
- Dong SX, Wang JT, Chang SC. Activities of doripenem against nosocomial bacteremic drug-resistant Gram-negative bacteria in a medical center in Taiwan. *Microbiol. Immunol. Infection.*, 2012, 45: 59-464.
- Somily AM, Absar MM, Arshad MZ et al. Antimicrobial susceptibility patterns of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* against carbapenems, colistin, and tigecycline. *Saudi Med. J.*, 2012, 33(7): 750-755.
- Marti S, Sanchez-Céspedes J, Alba V, Vila J. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2009, 33(2): 181-182.
- Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Штейнберг Л.Л. Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии: современное состояние проблемы. *Фарматека*, 2011, 15(228): 16-23.
- Rea-Neto A, Niederman M, Lobo SM et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/ tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(7): 2113-26.
- 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, 36(4): 1089-96.
- Mustafa M, Chan WM, Lee C et al. A PROspective study on the Usage patterns of Doripenem in the Asia-Pacific region (PROUD study). *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2014, 43(4): 353-360.
- Jenkins SG, Fisher AC, Peterson JA, Nicholson SC, Kaniga K. 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.
- Qu XY, Hu TT, Zhou W. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections. *Braz J Infect Dis*, 2015 Mar-Apr, 19(2): 156-62.
- Merchant S, Gast C, Nathwani D et al. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Ther*, 2008, 30(4): 717-33.
- McGarry LJ, Merchant S, Nathwani D et al. Economic assessment of doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Med Econ*, 2010, 13(1): 142.
- Kongnakorn T, Mwamburi M, Merchant S et al. Economic evaluation of doripenem for the treatment of nosocomial pneumonia in the US: discrete event simulation. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(1): 17-24.
- Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Штейнберг Л.Л. Фармакоэкономические аспекты применения различных карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии. *Земский врач*, 2013, 1: 15-20.