

СОВРЕМЕННАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Нозокомиальная пневмония терминологически объединяет все виды пневмонии, которые возникают у госпитализированных пациентов: пневмонию у пациентов вне искусственной вентиляции легких (госпитальная пневмония, пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи) и нозокомиальную пневмонию, связанную с проведением ИВЛ (НПивл), или вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП). Существенным отличием нозокомиальной пневмонии от внебольничной является разнообразная этиологическая структура, что существенно усложняет выбор антибактериальных препаратов, на этапе эмпирической терапии возникает необходимость применения антибиотиков, активных в отношении внебольничной и нозокомиальной флоры. Роль карбапенемов, в частности дорипенема, в лечении нозокомиальной пневмонии является ведущей в связи с его высокой активностью в отношении резистентной флоры.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, госпитальная флора, карбапенемы, дорипенем.

V.B. BELOBORODOV, MD, Prof., V.A. SINIKIN

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

MODERN ANTIBACTERIAL THERAPY IN HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA

Hospital-acquired pneumonia terminologically unites all types of pneumonia that arise in hospitalized patients: pneumonia in patients beyond artificial lungs ventilation (hospital pneumonia, medical aid-associated pneumonia) and hospital acquired pneumonia related to ALV (HAalv) or ventilator-associated pneumonia (VAP). A considerable difference of the hospital-acquired pneumonia from the community-acquired one is a different etiologic structure, which considerably complicates the choice of antibacterial drugs, at the stage of empirical therapy a necessity arises to use antibiotics active against community and hospital flora. The role of carbapenems, doripenem in particular, in therapy of hospital-acquired pneumonia is leading due to its high activity against the resistant flora.

Keywords: hospital-acquired pneumonia, hospital flora, carbapenemes, doripenem.

Формально пневмонии, которые возникают у госпитализированных пациентов, отличаются от внебольничной пневмонии временными интервалами возникновения или диагностики: в первом случае – после 48 ч госпитализации пациентов, во втором – после интубации трахеи. Объединяет понятие *нозокомиальная пневмония* то, что пневмония возникает у пациентов, которые уже находятся в стационаре по поводу непростой медицинской проблемы, которая к этому времени остается неразрешенной. Поэтому пневмония является фактором, усугубляющим тяжесть состояния, предъявляет новые метаболические требования к различным органам и системам организма, часто способствует декомпенсации их функции и дальнейшему нарастанию тяжести состояния.

Клиническая и инструментальная диагностика нозокомиальной пневмонии часто не отличается от диагностики внебольничной пневмонии. Однако у пациентов, которым проводится ИВЛ по поводу изолированного поражения легких (респираторный дистресс-синдром) с дыхательной недостаточностью или полиорганной недостаточностью, диагностика пневмонии может быть существенно более сложной из-за наличия предшествующих изменений в легких, потребует более детальной оценки дыхательной функции легких, применения компьютерной томографии для уточнения локализации очага инфекции в легких,

количественного микробиологического исследования отделяемого из дыхательных путей, определения концентрации маркеров воспаления (прокальцитонин) и других методов, которые обычно не используются для диагностики внебольничной пневмонии. С учетом того, что только пневмония и ангиогенные инфекции из всех видов нозокомиальных инфекций напрямую коррелируют с летальным исходом пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, антибактериальная терапия именно этих инфекций является чрезвычайно актуальной.

Существенным отличием нозокомиальной пневмонии от внебольничной является этиологическая структура: возбудители внебольничной пневмонии часто становятся возбудителями нозокомиальной пневмонии, если пневмония возникает вскоре после госпитализации (до 5 суток). В том случае, если пневмония развивается позже, возбудителями пневмонии, как правило, становится госпитальная флора. Такое разнообразие возбудителей нозокомиальной пневмонии существенно усложняет выбор антибактериальных препаратов, на этапе эмпирической терапии возникает необходимость применения антибиотиков, активных в отношении внебольничной и нозокомиальной флоры. Возбудителями НПивл, как правило, становятся собственные энтеробактерии (клебсиелла, коли, энтеробактер) пациента или микробы из окружа-

ющей среды (псевдомонады, ацинетобактерии), которые могут иметь различные механизмы резистентности, преодоление которых является принципиальной задачей конкретного режима антибактериальной терапии. Поэтому для выбора адекватного (активного против предполагаемых возбудителей по данным микробиологического исследования) режима антимикробной терапии требуются актуальные данные об этиологической структуре и чувствительности возбудителей в данном конкретном отделении или стационаре, которые могут быть получены только в результате постоянного мониторинга выделяемой флоры, ее оценки, в том числе с точки зрения чувствительности к антибиотикам.

У пациентов, которым проводится ИВЛ по поводу изолированного поражения легких (респираторный дистресс-синдром) с дыхательной недостаточностью или полиорганной недостаточностью, диагностика пневмонии может быть существенно более сложной

Наиболее вероятным механизмом резистентности госпитальной флоры для энтеробактерий является продукция различных бета-лактамаз, из которых в последние 20 лет наиболее актуальными являются бета-лактамазы расширенного (БЛРС) спектра, способные разрушать все природные, полусинтетические пенициллины и все генерации цефалоспоринов. Бета-лактамами с природной устойчивостью к гидролизу являются карбапенемы. Именно поэтому в крупных международных исследованиях распространенности инфекций в ОРИТ отмечалось 2–3-кратное снижение потребления цефалоспоринов и рост (примерно в 2 раза) применения карбапенемов [1]. Основными карбапенемами для применения у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, разрешенными в Европе и США, является группа антисинегнойных карбапенемов. Дорипенем, вошедший в клиническую практику в 2007 г., дополнил группу антисинегнойных карбапенемов: имипенем/циластатин (1985) и меропенем (1996). Дорипенем по микробиологическим показателям на момент регистрации отличался от других карбапенемов более высокой активностью в отношении псевдомонад [2]. Сначала дорипенем был зарегистрирован в США, затем в Европе, России и ряде стран Азии по следующим показаниям: осложненные абдоминальные инфекции, осложненные уроинфекции и пиелонефрит, нозокомиальная пневмония, в том числе связанная с искусственной вентиляцией легких (НПивл), так как к этому времени были получены результаты регистрационных исследований по этим показаниям.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДОРИПЕНЕМА ПРИ ТЯЖЕЛЫХ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

В 2016 г. были опубликованы результаты применения дорипенема в реальных клинических условиях, основанные на данных, полученных в 2012–2014 гг. [3].

Важной особенностью этого исследования было то, что назначение антибиотиков регулировалось специалистом в области инфекционной патологии. Проведена разносторонняя оценка пациентов, включавшая локализацию инфекции, тяжесть актуальной и сопутствующей патологии, степень иммуносупрессии и органной недостаточности. Дорипенем получили 184 пациента, у большинства (165 пациентов) из них имелись данные чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам. У 15 пациентов дорипенем назначен в качестве замены неэффективного предшествующего режима, у одного пациента – из-за аллергии к другим антибиотикам. У 27 пациентов дорипенем применяли в комбинации с препаратами других групп (сульбактам – 8 пациентов, колистин – 6 пациентов). Средний возраст пациентов составил 72 года, причем 145 (79%) были старше 65 лет. Инфекции дыхательных путей были наиболее частой патологией и диагностированы у 91 (50%) пациента. Тяжесть сопутствующей патологии по шкале Charlson составила $4,7 \pm 3,1$ балла, тяжесть органной патологии по шкале SOFA – $4,2 \pm 2,8$, по шкале Pitt – $1,7 \pm 1,5$ и по шкале APACHE II – $14,5 \pm 5,9$. Иммуносупрессивную терапию получали 8% пациентов, кортикостероиды – 29%. Наиболее частым возбудителем инфекции были *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 53$, 29%), *Escherichia coli* ($n = 39$, 21%), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 33$, 18%) и *Acinetobacter baumannii* ($n = 30$, 16%). Продукция бета-лактамаз расширенного спектра была обнаружена у всех штаммов *E. coli* и примерно половины ($n = 15$) штаммов *K. pneumoniae*. Средняя продолжительность применения дорипенема составила 9,6 дней. Терапия, включавшая дорипенем, оказалась успешной у 144 (78%) пациентов, эрадикация возбудителя доказана у 19 (38%) из 50 пациентов с бактериологически подтвержденной инфекцией. Относительно низкий уровень эрадикации бактерий был связано с тем, что после окончания антибактериальной терапии продолжалась интубация трахеи и функционирование дренирующих устройств.

Разнообразие возбудителей нозокомиальной пневмонии существенно усложняет выбор антибактериальных препаратов, на этапе эмпирической терапии возникает необходимость применения антибиотиков, активных в отношении внебольничной и нозокомиальной флоры

Погибло 24 (13%) пациента, при проведении многофакторного анализа причин, связанных с летальностью, была выявлена независимая и достоверная связь с величиной оценки по шкале APACHE II (OR, 1,2825; 95% CI, 1,1123–1,4788) и клиническим неуспехом антибактериальной терапии (OR, 0,003; 95% CI, 0,0003–0,409). В целом дорипенем оказался не хуже препаратов сравнения (меропенем, имипенем, пиперациллин/тазобактам, левофлоксацин) по показателям эффективности и безопасности при лечении пожилых пациентов с наличием

сложной сопутствующей патологии и тяжелых нозокомиальных инфекций.

Эти данные совпадают с результатами метаанализа 6 клинических исследований, опубликованного в 2015 г. и посвященного эффективности и безопасности применения дорипенема при различных осложненных внебольничных и нозокомиальных инфекциях [4]. Метаанализ показал, что дорипенем так же эффективен, как препараты сравнения, у пациентов с осложненными абдоминальными инфекциями, осложненными уроинфекциями и пиелонефритом, острыми инфекциями билиарного тракта и нозокомиальной пневмонией, включая НПивл. В отношении нозокомиальной пневмонии и НПивл данные свидетельствуют о равной эффективности и безопасности дорипенема и препаратов сравнения.

Несмотря на то что проведенный метаанализ не обнаружил достоверных различий в эффективности дорипенема и препаратов сравнения, авторы согласны с данными ранее проведенных исследований, которые описывали следующие особенности дорипенема. Во-первых, суточная доза дорипенема составляет 1,5 г, что эквивалентно 3 г меропенема или 2–3 г имипенема/циластатина по клинической и микробиологической эффективности. Дорипенем не требует комбинации с циластатином, что снижает вероятность возникновения судорог по сравнению с имипенемом. Максимальная плазменная концентрация дорипенема выше, чем имипенема, и сравнима с меропенемом [5]. Во-вторых, в исследованиях *in vitro* дорипенем обладал более высокой активностью против *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, имел более низкий потенциал селекции резистентных штаммов по сравнению с имипенемом. Дорипенем и меропенем были наиболее активными препаратами против этих возбудителей, причем оба превосходили имипенем [6]. В-третьих, благодаря своей безопасности, в целом дорипенем хорошо переносился. Наиболее частыми побочными реакциями были тошнота, диарея, головная боль, сыпь и флебиты. Предшествующие карбапенемы были способны вызывать судороги, в первую очередь за счет связывания с рецептором гамма-аминомасляной кислоты, однако дорипенем имеет низкую аффинность к этому рецептору, что резко снижает вероятность появления судорог [7].

Клинические исследования дорипенема при нозокомиальной пневмонии

В 2012 г. было прекращено постмаркетинговое рандомизированное сравнительное исследование эффективности лечения НПивл дорипенемом (7 суток лечения) и имипенемом/циластатином (10 суток лечения) [8]. Его результаты указывали на недостоверную статистически низкую клиническую эффективность и достоверно более высокую 28-суточную летальность в группе пациентов, получавших дорипенем по сравнению с группой получавших имипенем/циластатин. На основании данных этого исследования с целью безопасности в 2014 г. FDA (США) предложило исключить показание применения препарата у пациентов с НПивл [9].

Позже в рамках метаанализа всех рандомизированных клинических исследований дорипенема была отдельно проанализирована группа из 3 исследований, специально посвященных применению дорипенема у пациентов с нозокомиальной пневмонией и НПивл, целью которого была оценка эффективности и безопасности именно для этой группы пациентов [4, 8, 10, 11]. Препаратами сравнения в этих исследованиях были те, которые на момент исследования имелись в протоколах лечения нозокомиальной пневмонии или НПивл (пиперациллин/тазобактам и имипенем/циластатин). Результаты метаанализа (табл.) показали, что пациенты, получавшие дорипенем, чаще успешно излечивались на момент клинической и микробиологической оценки. Однако при включении в анализ всех пациентов, даже тех, которые получали неполный курс лечения или хотя бы одну дозу дорипенема, действительно клиническая и микробиологическая эффективность была ниже, однако эти различия не были статистически достоверными.

Исследований, посвященных клинической эффективности дорипенема при нозокомиальной пневмонии, сравнительно немного, и они публикуются исследователями из тех стран, где дорипенем разрешен к применению по этому показанию. В проспективном рандомизированном открытом многоцентровом исследовании клиническое излечение нозокомиальной пневмонии у пациентов, пролеченных дорипенемом, составило 81,3% и достоверно не отличалось от пациентов, пролеченных

Таблица. Результаты лечения нозокомиальной пневмонии и НПивл дорипенемом и препаратами сравнения по данным метаанализа клинических исследований [4, 8, 10, 11]

Популяции пациентов	Количество пациентов	Соотношение рисков	95%-доверительный интервал	Достоверность (p)
Клинический эффект на момент прекращения лечения	353	1,1	0,59–2,06	0,76
Клинический эффект у всех, получивших хотя бы 1 дозу препарата	1150	0,88	0,52–1,49	0,63
Микробиологический эффект на момент прекращения лечения	393	1,24	0,79–1,94	0,35
Микробиологический эффект у всех, получивших хотя бы 1 дозу препарата	859	0,9	0,68–1,18	0,45
Побочные события	969	0,94	0,67–1,31	0,72
Общая летальность	1121	1,12	0,79–1,59	0,53

пиперациллином/тазобактамом (79,8%) [12]. В клиническом исследовании 3 фазы при сравнении дорипенема и имипенема у пациентов с НПивл показатели клинического излечения составили 68,3 и 64,2% соответственно [10]. С учетом дизайна исследования, требующего доказать уровень эффективности «не ниже препарата сравнения», было сделано заключения о высокой эффективности в отношении пациентов с НПивл.

Продолжительность и эффективность АБТ НИивл, вызванной *P. aeruginosa*

Возможность сокращения продолжительности антибактериальной терапии у пациентов с НПивл всегда сохраняло актуальность для практического здравоохранения. «Первой ласточкой» была опубликованная в 2003 г. статья, в которой результаты доказывали возможность сокращения продолжительности антибактериальной терапии с 15 до 8 суток без потери эффективности лечения [13]. В это исследование были включены как ранние (4 дня с момента интубации трахеи), так и поздние (5-е сутки и позже) НПивл. Это означало, что вклад резистентной флоры был меньше, чем если бы исследовались только «поздние» НПивл. Была доказана равная клиническая эффективность 8- и 15-суточной терапии НПивл. При анализе подгрупп было показано, что 8-суточная терапия оказывалась недостаточной по продолжительности для лечения НПивл, вызванной резистентной флорой, в частности *P. aeruginosa*. У пациентов, получавших антибиоти-

ки 8 суток, достоверно чаще возникали рецидивы инфекции (40,6%) по сравнению с пациентами, получавшими антибиотики 15 суток (25,4%; 90% CI, 3,9–26,6%). Очень важной особенностью дизайна этого исследования было то, что в исследование включали только тех пациентов, которые с самого начала лечения получали подходящую по спектру, активную против выделенного впоследствии возбудителя НПивл, то есть эффективная антибактериальная терапия действительно проводилась в течение 8 суток.

Однако высокая активностью дорипенема *in vitro* и желание максимально сократить продолжительность лечения, вероятно, послужили основанием для организации клинического исследования высокого уровня для сравнения 7-суточного применения дорипенема и 10-суточного применения имипенема/циластатина для лечения пациентов с «поздней» НПивл [8]. С учетом предшествующих данных [13] продолжительность лечения НПивл менее 8 суток является малоизученным объектом и требует дальнейшего изучения. На наш взгляд, на самом деле в данном исследовании проведено не столько сравнение дорипенема и имипенема, сколько сравнение 7- и 10-суточного лечения НПивл карбапенемом. Основным результатом этого исследования следует считать высокую вероятность необходимости применения антимикробной терапии более 7 суток. В более позднем проспективном исследовании эффективности карбапенемов при НПивл средняя продолжительность антибакте-

ДОРИПРЕКС®

Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии тяжелых госпитальных инфекций

Сокращенная информация по применению препарата Дорипрекс®

Торговое название препарата: Дорипрекс®. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-004580/08 от 12.05.2016. **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 мочевыводящей системы, включая осложненные и неосложненные 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 (СКФ ≥ 150 мл/мин) и/или с инфекциями, вызванными грамотрицательными ферментирующими 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 ч по 1 ч 5-14 дней. Осложненные инфекции мочевыводящей 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 антибиотики. В случае возникновения реакции гиперчувствительности дорипенем необходимо сразу отменить и провести лечение. Серьезные реакции гиперчувствительности требуют неотложной терапии, включающей введение глюкокортикостероидов и прерсорных 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: июль 2017

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



риальной терапии составила 9,6 суток и 3/4 пациентов получали дорипенем более 7 суток, при этом различий в эффективности карбапенемов не было выявлено [14]. Опубликованы данные еще одного рандомизированного двойного слепого контролируемого сравнения дорипенема и меропенема для лечения пациентов с инфекциями дыхательных путей [11]. Авторы приводят показатели клинической эффективности: 92,7% (дорипенем) и 90,7% (меропенем), что еще раз подтвердило равную эффективность этих препаратов. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании было проведено сравнение дорипенема и имипенема при НПивл [10]. Было показано, что дорипенем оказался не менее эффективным, чем имипенем. Более того, имелась тенденция к более высокому уровню клинического излечения у пациентов с НПивл, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, и получавших дорипенем (80% и 42,9%, $p > 0,5$). Все приведенные выше данные этого раздела указывают на необходимость лечения НПивл, вызванную резистентной флорой более 7 суток, любым активным против актуального возбудителя антибиотиком.

Активность дорипенема против *P. aeruginosa*, факторы риска резистентности к карбапенемам и неблагоприятного исхода у пациентов с НПивл

Результаты крупного проспективного наблюдательного исследования, посвященного НПивл, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, показали, что чувствительность возбудителей к дорипенему была выше, чем к имипенему или меропенему [14]. Около 40% штаммов имели промежуточную резистентность к карбапенемам. Факторами, независимо связанными с резистентностью к карбапенемам, были применение карбапенемов в предшествующие 15 суток и механическая вентиляция легких. Факторами, связанными с неблагоприятным исходом, были необходимость проведения ИВЛ более 7 суток и высокая оценка по шкале SOFA на 7-е сутки лечения. Анализ возбудителей при рецидиве НПивл показал, что в 64% они оказались теми, что и возбудители первого эпизода. Однако 1/3 возбудителей были новыми, что позволяет рассматривать их как новую инфекцию. Вне зависимости от применяемого антибиотика количество рецидивов и уровень летальности были равными. Возбудители, выделенные от пациентов с рецидивом НПивл, оставались чувствительными к дорипенему и меропенему, но резистентными к имипенему.

Некоторые из вновь полученных результатов совпадали с ранее опубликованными данными. При исследовании 2 155 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* активность дорипенема была выше активности меропенема и имипенема, факторами риска резистентности к карбапенемам были предшествующее применение карбапенемов и продолжительная ИВЛ [15, 16]. Распространенность суперинфекций оказалась примерно равной [17, 18].

Ранее было показано, что факторами неблагоприятного исхода была высокая оценка по шкале SOFA и необходимость продолжения ИВЛ на 7-е сутки лечения [19]. Ни применение комбинированной терапии, ни продолжительность антимикробной терапии (не менее 14 суток) не

имели независимой связи с неблагоприятным исходом в опубликованных ранее данных по НПивл, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [13, 20–22]. Интересно, что резистентность возбудителей также не ассоциировалась с неэффективностью лечения [22]. Для лучшего понимания причин возникновения резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам в результате применения карбапенемов требуются новые данные. В рандомизированном сравнительном исследовании дорипенема и имипенема в лечении НПивл было показано изменение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* в связи с лечением карбапенемами [10]. Существенное снижение чувствительности (возрастание МПК ≥ 4 раз по сравнению с исходным) возбудителей при повторном выделении было обнаружено у 10 (36%) из 28 пациентов, получавших дорипенем, и 10 (53%) из 19 пациентов, получавших имипенем (различия не достоверны).

Особенности применения дорипенема у пациентов в критическом состоянии

Дорипенем является препаратом ультраширокого спектра с повышенной активностью против *Pseudomonas aeruginosa*. Первоначально пациентам без почечной недостаточности дорипенем назначали по 500 мг через 8 ч, однако в 2012 г. было разрешено применять дозу 1 г через 8 ч.

Наиболее вероятным механизмом резистентности госпитальной флоры для энтеробактерий является продукция различных бета-лактамаз, из которых в последние 20 лет наиболее актуальными являются бета-лактамазы расширенного спектра, способные разрушить все природные, полусинтетические пенициллины и все генерации цефалоспоринов

Очень мало данных по дозировке препарата у пациентов, которым проводятся различные методы постоянной терапии, замещающей функцию почек. Первоначально доза препарата рассчитывалась у пациентов без сепсиса, что в клинических условиях привело к выявлению относительно низкой концентрации дорипенема в крови. Изучены 13 пациентов с сепсисом, олигурией и необходимостью замещения функции почек в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (у 5 пациентов проводилась гемодиализация или гемодиализ, у 3 – гемофильтрация) [23]. Всем пациентам назначали дорипенем по 1 г через 8 ч, концентрация в плазме и ультрафильтрате измерялась каждые 48 ч. В среднем клиренс дорипенема на гемофильтре составил 37 мл/мин, средний объем распределения – 59 л. После достижения равновесного состояния концентрация препарата перед последующим введением составила 8,5 мг/л, кумуляции не было обнаружено. Однако для достижения целевых фармакокинетических показателей при дозе 1 г через 8 ч потребовалось однократно дополнительно вводить нагрузочную дозу 1,5–2 г. После этого средняя $C_{\text{макс}}$ дори-

пениема (максимальная концентрация в сыворотке) составила 24,7 мг/л, $C_{\text{мин}}$ – 8 ч (минимальная концентрация в сыворотке через 8 ч) составила 4,6 мг/л. Эти показатели оказались сравнимыми ($C_{\text{макс}}$ 28,1 мг/л и $C_{\text{мин}}$ – 6 ч, 6,6 мг/л) с показателями при использовании меропенема в дозе 1 г через 6 ч [24].

Результаты крупного проспективного наблюдательного исследования, посвященного НПивл, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, показали, что чувствительность возбудителей к дорипенему была выше, чем к имипенему или меропенему

При лечении инфекций, вызванных чувствительными *Pseudomonas* spp. с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) 2 мг/л, максимальный киллинг бактерий достигается при применении дорипенема в дозе, обеспечивающей достижение в плазме с максимальной концентрацией в 4 раза выше МПК и концентрации, превышающей МПК в течение 60–80% времени между введениями препарата. Поэтому максимальная концентрация дорипенема 8 мг/л и превышение МПК в течение 80% интервала дозирования считаются реальными фармакокинетическими целями [25, 27]. Эти показатели достигались у 58% пациентов после введения 1 г через 8 ч и только у 13% – после 500 мг через 8 ч. Более низкая, но клинически эффективная цель в 4 мг/л и 60% интервала дозирования достигалась у 73% пациентов после 500 мг дорипенема через 8 ч и у 98% пациентов после 1 г через 8 ч [23]. Эти данные указывают на необходимость применения высокой дозы дорипенема.

У пациентов в критическом состоянии раннее достижение фармакокинетической цели является обязательным условием повышения эффективности лечения в целом [27–29]. Для быстрого киллинга *Pseudomonas* spp. необходимо достижение концентрации препарата в сыворотке в 4 раза выше МПК в течение 100%-ного интервала дозирования после первого введения антибиотика [27, 30]. Для достижения этой цели рекомендуется введение нагрузочной дозы, составляющей 20,4 мг/кг, которая соответствует 1,5 г дорипенема у пациентов с массой тела 75 кг и 2 г дорипенема у пациентов с массой тела 100 кг [23]. Эти дозировки определяли на основании оценки медианы объема распределения (0,62 л/кг) и кинетики в равновесной фазе, при этом максимальная концентрация составила 32,9 мг/л, а средняя концентрация перед введением следующей дозы составила 8,8 мг/л. Необходимость повышения дозировки карбапенемов у пациентов с высокой массой тела описывались ранее [31, 32].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Карбапенемы наиболее часто применяются при инфекциях, вызванных полирезистентными бактериями. К сожалению, имеется устойчивая тенденция появления

и роста резистентности нозокомиальной флоры к карбапенемам [33, 34]. Сравнительно недавно в качестве альтернативных препаратов для лечения инфекций, вызванных полирезистентной флорой, стали рассматриваться колистин и тигециклин [35–37]. Позже в результате их широкого применения был обнаружен рост резистентности и к этим препаратам [35, 38–40]. Это способствовало изучению комбинации двух и более препаратов для лечения инфекций, вызванных полирезистентной флорой. При исследованиях комбинаций с колистином была показана возможность снижения роста резистентности и токсичности режимов комбинированной терапии [39, 41]. Дорипенем, последний из внедренных в клиническую практику карбапенемов, обладает наибольшей стабильностью к карбапенемазам по сравнению с другими карбапенемами [42]. Поэтому изучение его комбинаций с другими препаратами является очень актуальной задачей.

Роль карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии является ведущей, появление дорипенема вызвало новый подъем научного интереса, связанного с его высокой активностью в отношении резистентной флоры

Синергизм дорипенема, колистина и тигециклина в отношении 41 клинического штамма *A. baumannii* с расширенной резистентностью (XDR) и 28 штаммов полирезистентных (MDR) изучен *in vitro* в модели время-зависимого киллинга [43]. Использованы концентрации препаратов в крови (колистин – 2 мкг/мл, дорипенем 8 мкг/мл) и тканях (тигециклин – 2 мкг/мл). Комбинация колистин/дорипенем обладала наиболее высоким уровнем синергизма (53,6%) и бактерицидной активности (75,4%) в отношении всех клинических штаммов *A. baumannii*. Комбинация дорипенем/тигециклин обладала низким уровнем синергизма (14,5%) и бактерицидной активности (24,6%). При комбинации дорипенем/тигециклин более часто наблюдался антагонизм препаратов (5,8%) по сравнению с комбинацией колистин/тигециклин (1,4%). Не было выявлено антагонистических взаимодействий комбинации колистин/дорипенем. Таким образом, в исследованиях *in vitro* комбинация колистин/дорипенем отличалась высоким синергизмом и высокой бактерицидной активностью, отсутствием антагонистических реакций в отношении актуальных XDR и MDR *A. baumannii*. Эти важные данные являются основанием для дальнейших клинических исследований повышения эффективности лечения инфекций, вызванных резистентными ацинетобактериями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность лечения нозокомиальной пневмонии в значительной степени зависит от своевременности и адекватности режима антибактериальной терапии. Роль карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии

является ведущей, появление дорипенема – последнего из вышедших в клиническую практику антисинегнойных карбапенемов – вызвало новый подъем научного интереса, связанного с его высокой активностью в отношении резистентной флоры. Подавляющее большинство опубликованных клинических исследований указывают на высокую клиническую эффективность дорипенема. Как любой новый антибиотик, он активно изучается, получены новые

данные по его дозировке у пациентов с сепсисом, необходимости применения нагрузочной дозы для оптимизации фармакокинетических и фармакодинамических параметров, способных существенно повысить его клиническую эффективность и снизить вероятность селекции резистентных штаммов. Новые подходы к комбинированной терапии нуждаются в дальнейшей клинической валидации.



ЛИТЕРАТУРА

- Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 2009, 2, 302(21): 2323-9.
- Kaniga K, Flamm R, Tong SY et al. Worldwide experience with the use of doripenem against extended-spectrum-beta-lactamase-producing and ciprofloxacin-resistant Enterobacteriaceae: analysis of six phase 3 clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54: 2119–24.
- Chao C, Chen C, Huang H et al. Clinical Experience of Patients Receiving Doripenem-Containing Regimens for the Treatment of Healthcare-Associated Infections. *PLoS ONE*, 2016, 11(12): 1-11.
- Qu XY, Hu TT, Zhou W. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections. *Braz J Infect Dis*, 2015, 19: 156–162.
- Walsh F. Doripenem: a new carbapenem antibiotic a review of comparative antimicrobial and bactericidal activities. *Ther Clin Risk Manag*, 2007, 3: 789–94.
- Mendes RE, Rhomborg PR, Bell JM, Turnidge JD, Sader HS. Doripenem activity tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including isolates resistant to other extended-spectrum agents. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2009, 63: 415–25.
- Horiuchi M, Kimura M, Tokumura M, Hasebe N, Arai T, Abe K. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics. *Toxicology*, 2006, 222: 114–24.
- Kollef MH, Chastre J, Clavel M et al. A randomized trial of 7- day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*, 2012, 16: R218.
- US Food and Drug Administration. FDA Statement on recently terminated clinical trial with Doribax (doripenem). January 5, 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm285883.htm>.
- 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: 1089–1096.
- Saito A W A, Nakata K, Nakata K et al. Comparative study of doripenem and meropenem in respiratory infections. Phase III double-blind comparative study. *Jpn J Chemother*, 2005, 53(Suppl. 1): 185–204.
- 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: 2113–2126.
- Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*, 2003, 290(19): 2588-98.
- Luyt C, Aubry A, Lu Q et al. Imipenem, Meropenem, or Doripenem To Treat Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Ventilator-Associated Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(3): 1372–1380.
- Nordmann P, Picazo JJ, Mutters R et al. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. *J Antimicrob Chemother.*, 2011, 66: 1070–1078.
- Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG et al. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.*, 2010, 31: 47–53.
- Giantou E, Manolas K. Superinfections in *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol*, 2011, 77: 964–970.
- Francois B, Luyt CE, Dugard A et al. Safety and pharmacokinetics of an anti-PcrV PEGylated monoclonal antibody fragment in mechanically ventilated patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.*, 2012, 40: 2320–2326.
- Combes A, Figliolini C, Trouillet JL et al. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med.*, 2003, 31: 1102–1107.
- Heyland DK, Dodek P, Muscedere J et al. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.*, 2008, 36: 737–744.
- Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA*, 2012, 307: 2390–2399.
- Planquette B, Timsit JF, Misset B et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: predictive factors of treatment failure. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2013, 188: 69–76.
- Vossen MG, Wenisch JM, Maier-Salamon A et al. Doripenem Treatment during Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, 60(3): 1687-1694.
- Thalhammer F, Schenk P, Burgmann H et al. Single-dose pharmacokinetics of meropenem during continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42: 2417–2420.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2014. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 4.0. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_4.0.pdf.
- Afshartou D, Bauer SR, Connor MJ et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem and meropenem in critically ill patients treated with continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63: 170–171.
- Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T et al. Insufficient -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*, 2010, 14: R126.
- McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(Suppl 2): ii25–ii31.
- Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*, 2002, 30: 134–144.
- Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 1725–1730.
- Chen M, Nafziger AN, Drusano GL et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 1222–1227.
- Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49: 71–87.
- Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65: 233-8.
- Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12: 826-36.
- Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*, 2008, 46: 1254-63.
- Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62: 45-55.
- Gordon NC and Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35: 219-26.
- Park YK, Jung SI, Park KH et al. Independent emergence of colistin-resistant *Acinetobacter* spp. isolates from Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2009, 64: 43-51.
- Cai Y, Chai D, Wang R et al. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67: 1607-15.
- Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59: 772-4.
- Pankuch GA, Seifert H, Appelbaum PC. Activity of doripenem with and without levofloxacin, amikacin, and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 67: 191-7.
- Dinc G, Demiraslan H, Elmali F et al. Antimicrobial efficacy of doripenem and its combinations with sulbactam, amikacin, colistin, tigecycline in experimental sepsis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *New Microbiol*, 2015, 38: 67-73.
- Park G, Choi J, Jang S et al. In Vitro Interactions of Antibiotic Combinations of Colistin, Tigecycline, and Doripenem Against Extensively Drug-Resistant and Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Ann Lab Med*, 2016, 36: 124-130.