

УДК 615.33.07

Карбапенемы: мифы и действительность

И.Г. Березняков

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

В обзоре литературы проанализированы результаты микробиологических, клинических и фармакоэкономических исследований карбапенемов. Показано, что два десятилетия использования карбапенемов не привели к значимому росту к ним резистентности клинически значимых микроорганизмов, за исключением *Pseudomonas aeruginosa*. По своей эффективности при инфекциях разной локализации карбапенемы не уступают, а нередко превосходят препараты сравнения, используемые как в режиме монотерапии, так и в комбинациях. Несмотря на высокую закупочную стоимость, в ходе фармакоэкономических исследований неоднократно демонстрировалось преимуще-

ство карбапенемов над более дешевыми антибиотиками. Отношение к карбапенемам как к антибиотикам резерва изживает себя, поскольку неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия, особенно при тяжелых инфекциях, сопровождается статистически значимым увеличением летальности. Основными направлениями оптимизации использования карбапенемов являются внедрение в клиническую практику принципов деэскалационной терапии и назначение препаратов в оптимальных дозах.

Ключевые слова: карбапенемы, имипенем, меропенем, клинические исследования, фармакоэкономика.

Carbapenems: Myths and Reality

I.G. Bereznyakov

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

This paper presents analysis of microbiological, clinical and pharmacoeconomic studies of carbapenems. Use of carbapenems during the last two decades was not associated with emergence of resistance to these agents among clinically significant human pathogens, except for *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical efficacy of carbapenems in patients with different infections is similar to and often higher than those of other comparative antimicrobials and their combinations. In spite of expensiveness of carbapenems, pharmacoeconomic studies have demonstrated

advantages of these drugs over the number of cheaper conventional antibiotics. Taking into consideration that inadequate empirical antimicrobial treatment is associated with significant increase in mortality, particularly in patients with serious infections, carbapenems are no longer considered as second line antimicrobials. The main ways to improve use of carbapenems are de-escalation therapy and optimal dosing of these antimicrobials.

Key words: carbapenems, imipenem, meropenem, clinical trials, pharmacoeconomics.

Контактный адрес:

Игорь Геннадьевич Березняков

Эл. почта: i_bereznyakov@ua.fm

Введение

Открытие и внедрение в клиническую практику карбапенемов – β -лактамовых антибиотиков со «сверхшироким» спектром антибактериальной активности – по праву можно считать одним из замечательных достижений медицины конца прошлого века. Однако в силу разных объективных и субъективных причин в вопросе клинического использования карбапенемов сложилось множество мифов.

Согласно Словарю русского языка С.И. Ожегова под словом «миф» понимают либо «древнее народное сказание о легендарных героях, богах, о происхождении явлений природы», либо в переносном значении – недостоверный рассказ, выдумку [1]. Здесь и далее термин «миф» будет использоваться во втором значении, или, другими словами, – для характеристики устойчивых представлений, искажающих реальное положение дел.

Направленность мифов о карбапенемах весьма разнообразна. Большинство из них обосновывает «ограничительный» подход к внедрению антибиотиков этого класса в клиническую практику, другие сложились вследствие завышенной оценки реальных возможностей этих препаратов. Наиболее распространенные мифы о карбапенемах перечислены в табл. 1.

Таблица 1. Мифы о карбапенемах

<p>Угроза «всеобщей карбапенемизации всей страны»: «разбазаривание» народных средств; наличие достойных альтернатив; рост резистентности к карбапенемам приведет к утрате «средств последней надежды»</p> <p>Карбапенемы – антибиотики глубокого резерва</p> <p>«Если не помогают карбапенемы, то не поможет ничто»</p> <p>«Нам не нужны два карбапенема – хватит и одного»</p>

Для обоснования первого из них (то есть, почему не следует широко внедрять в клиническую практику карбапенемы) обычно приводятся *три* аргумента:

- в о - п е р ы х, как утверждают противники карбапенемов, стоимость этих антибиотиков чрезвычайно высока;
- в о - в т о р ы х, без карбапенемов можно обойтись, поскольку в арсенале врачей имеются не менее эффективные, но более дешевые препараты;
- в т р е т ь и х, широкое использование карбапенемов повлечет за собой распространение к ним устойчивости среди возбудителей инфекций и, как следствие, снизит клиническую эффективность этого класса антибиотиков.

Поскольку каждое из перечисленных утверждений, отнюдь не лишённое здравого смысла, все же не вполне соответствует действительности, то рассмотрим их по порядку. В качестве отправной точки будет выбран имипенем – первый из карбапенемов, вошедший в клиническую практику.

Миф I: «разбазаривание» народных средств

Закупочная стоимость карбапенемов, безусловно, велика. Однако расходы на лечение больного не ограничиваются затратами на приобретение лекарственных препаратов. Приходится принимать в расчет и длительность госпитального лечения, и стоимость терапии нежелательных лекарственных явлений, развившихся во время применения того или иного антибиотика, и оплату труда медицинского персонала по введению (внутривенному или внутримышечному) лекарства пациенту, а также многие другие факторы. В связи с этим на сегодняшний день общепризнанным методом оценки целесообразности использования того или иного режима терапии являются фармакоэкономические исследования.

Результаты фармакоэкономических исследований имипенема (за исключением сравнительных исследований с меропенемом, которые будут рассмотрены ниже) представлены в табл. 2.

Перечисленные публикации найдены в электронной базе данных *Medline* (поиск завершен в начале ноября 2002 г.) и в доступных автору работах российских исследователей. Учитывая существующие различия в системах здравоохранения стран мира, оценивать их следует с осторожностью. Тем не менее стоимость лечения имипенемом больных с тяжелыми инфекциями, как правило, ниже, чем при использовании комбинаций аминогликозид + антианаэробный препарат.

При сравнении имипенема с ингибиторозащитными уреидопенициллинами (пиперациллин/тазобактам) получены противоречивые данные, при этом свидетельства о преимуществах как одного, так и другого антибиотика публиковались в разное время авторами одной и той же исследовательской группы [9, 11].

В развитых странах мира основные расходы на оказание медицинской помощи связаны с пребыванием пациентов в стационаре, а не со стоимостью лекарственных препаратов. Ситуация в России и на Украине совершенно другая: стоимость оказания медицинских услуг и заработная плата медицинского персонала здесь существенно ниже, чем в странах Западной Европы или Северной Америки.

Таблица 2. Результаты фармакоэкономических исследований имипенема

Источник данных, год	Тип инфекции	Препараты сравнения	Результат
[2], 1986	Тяжелые бактериальные инфекции	Клиндамицин + гентамицин	Анализ показателя <i>стоимость/эффективность</i> выявил преимущества имипенема перед препаратами сравнения
[3], 1992	Тяжелые ИНДП, НИ, ИМП, инфекции репродуктивной системы у женщин	Клиндамицин + аминогликозид	Более низкая стоимость лечения 1 больного имипенемом (507 US\$ vs 813 US\$)
[4], 1993	Перитонит	Различные антибиотики	Лечение имипенемом позволяет сэкономить в среднем около 4300 франков на 1 пациенте
[5], 1993	ИАИ	Тобрамицин + клиндамицин	Более низкая стоимость лечения имипенемом (7038 US\$ vs 8404 US\$) менее тяжелых больных (< 14 баллов по шкале APACHE II), но более высокая стоимость лечения более тяжелых больных (> 14 баллов по шкале APACHE II) выше (19 985 US\$ vs 16 582 US\$)
[6], 1995	ИАИ	Пиперациллин/тазобактам	Более высокая стоимость терапии имипенемом, но более низкие экономические затраты на госпитальное лечение при его применении
[7], 1996	Нозокомиальная пневмония	Различные антибиотики	Более низкая по сравнению с другими антибиотиками стоимость терапии имипенемом (5649 DM vs 9334 DM)
[8], 1997	Тяжелые инфекции у больных с синдромом диабетической стопы	Ампициллин/сульбактам	Более высокая стоимость терапии имипенемом
[9], 1998	Тяжелые инфекции	Пиперациллин/тазобактам	Стоимость терапии имипенемом несколько выше (762 vs 696 канадских долларов), но исследование не было запланировано как фармакоэкономическое
[10], 1998	Вторичный перитонит	Различные антибиотики	Более низкая стоимость терапии имипенемом (10 455 DM vs 11 140 DM)
[11], 1999	Тяжелые инфекции	Пиперациллин/тазобактам	Более низкая стоимость терапии имипенемом (14 232 vs 15 211 канадских долларов)
[12], 1999	ИАИ	Ципрофлоксацин + метронидазол	При невозможности перорального приема антибиотиков приблизительно одинаковая стоимость лечения имипенемом и комбинацией антибиотиков (12 418 US\$ vs 12 219 US\$). Более высокая стоимость лечения имипенемом по сравнению со ступенчатой терапией комбинацией ципрофлоксацин + метронидазол
[13], 1999	ИАИ	Аминогликозид + антианаэробный препарат	Более низкая стоимость лечения имипенемом (844 678 vs 1 009 180 песет)
[14], 2000	Осложненные ИАИ, нейтропеническая лихорадка	Цефепим	Более высокая стоимость 1 случая клинической эффективности терапии имипенемом (пациенты с осложненными ИАИ: 1391,73 US\$ vs 852,4 US\$; пациенты с нейтропенической лихорадкой: 602,11 US\$ vs 496,81 US\$)
[15], 2001	ИАИ	Пиперациллин/тазобактам	Более высокий показатель <i>стоимость/эффективность</i> при лечении имипенемом (11 390 DM vs 7881 DM)

Примечание: ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей, ИАИ – интраабдоминальные инфекции, ИМП – инфекции мочевыводящих путей, НИ – нозокомиальные инфекции; US\$ – доллары США; DM – немецкие марки.

Возникает резонный вопрос: насколько применимы результаты зарубежных фармакоэкономических исследований для наших стран?

Ответ: абсолютно не применимы.

Можно ли тогда воспользоваться отечественными методиками расчета фармакоэкономических показателей для анализа результатов зарубежных контролируемых исследований?

Ответ: тоже нельзя. В чужой монастырь со своим уставом, как известно, не ходят. Необходимы собственные сравнительные исследования карбапенемов с другими антибиотиками, где с помощью собственных же методик фармакоэкономических расчетов можно будет проанализировать сокращение/удлинение сроков пребывания больных в стационаре, стоимость лечения осложнений и нежелательных лекарственных явлений, отрицательное влияние роста резистентности бактерий к антибиотикам (в частности, последствия широкого распространения продуцентов β -лактамаз широкого спектра действия) и т. д. Но даже в этом случае данные, полученные в лучших клиниках Москвы и Санкт-Петербурга, вероятно, не в полной мере будут отражать картину в клиниках, например Белгорода или Владивостока.

Подведем итоги. С философской точки зрения утверждение считается неверным, если его удалось опровергнуть, и правильным, если его удалось доказать. Тезис о том, что использование карбапенемов – это «разбазаривание» народных средств, в развитых странах был неоднократно опровергнут. В России и на Украине он сохраняет свою живучесть – как утверждение, не опровергнутое, но и ... не доказанное! Следовательно, его можно охарактеризовать как недостоверный рассказ, то есть как миф.

Миф II: наличие достойных альтернатив

Какие антибиотики (или их комбинации) прежде всего могут рассматриваться в качестве альтернативы карбапенемам? С учетом «сверхширокого» спектра антибактериальной активности имипенема перечень возможных альтернатив сравнительно невелик. К ним можно отнести:

- *цефалоспорины III поколения (ЦС III) + аминогликозид (АГ) \pm антианаэробный препарат;*
- ЦС IV поколения (цефепим) \pm АГ;
- ингибиторозащищенные β -лактамы \pm АГ;
- «старые» (ципрофлоксацин, офлоксацин) и «новые» (левофлоксацин, моксифлоксацин) фторхинолоны.

Чтобы ответить на вопрос, являются ли данные антибиотики адекватной заменой карбапенемам, следует обсудить такие вопросы, как:

- 1) наличие перечисленных препаратов на отечественном фармацевтическом рынке;
- 2) результаты клинических исследований указанных препаратов;
- 3) распространенность резистентности к ним основных возбудителей инфекций.

Если для россиян первый пункт воспринимается как риторический, то есть как утверждение в форме вопроса, то на Украине ситуация несколько иная. В частности, на украинском фармацевтическом рынке отсутствуют некоторые группы ингибиторозащищенных β -лактамов: карбоксипенициллины (тикарциллин/клавуланат), уреидопенициллины (пиперациллин/тазобактам), цефоперазон/сульбактам. В связи с этим обсуждение достоинств и недостатков этих антибиотиков на Украине представляет пока только академический интерес.

Наиболее достоверную научную информацию об эффективности применения антибиотиков у определенной категории пациентов можно получить при анализе результатов клинических исследований. Поскольку речь идет о сравнении достоинств разных препаратов, то анализировать необходимо данные рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравниваются различные антибиотики.

Ниже представлены результаты только тех сравнительных клинических исследований имипенема, в которые были включены не менее 50 пациентов. Поиск и отбор рассмотренных исследований проведен с учетом описанных выше принципов.

Интраабдоминальные инфекции (ИАИ)

Всего найдено 14 сравнительных исследований имипенема у пациентов с ИАИ. Исключались исследования сравнительной эффективности имипенема и меропенема, которые будут рассмотрены ниже. Количество включенных пациентов варьировало от 86 [16] до 671 [17].

Эффективность лечения имипенемом и комбинацией клиндамицина с АГ (нетилмицин, тобрамицин и др.) сравнивалась в трех исследованиях [18–20]. В одном из них продемонстрированы преимущества имипенема перед комбинацией клиндамицин + тобрамицин [19], в двух других исследованиях результаты лечения оказались сходными. В другом сравнительном исследовании комбинации тобрамицина с метронидазолом и имипенема при инфекционных осложнениях аппендицита у детей результаты лечения оказались сходными в обеих группах [21].

Комбинация β -лактамный антибиотик + антианаэробный препарат сравнивалась с имипенемом в трех клинических исследованиях. В двух из них

(имипенем *vs* клиндамицин + азтреонам ($n = 104$) и имипенем *vs* цефуроксим + метронидазол ($n = 515$)) не выявлено преимуществ какого-либо режима терапии [22, 23]. В третьем исследовании ($n = 323$) комбинированная терапия (цефепим + метронидазол) оказалась более эффективной, чем монотерапия имипенемом [24].

Эффективность имипенема и ингибиторозащитных антисинегнойных пенициллинов сравнивалась в четырех исследованиях [16, 25–27]. В трех из них препаратом сравнения был пиперациллин/тазобактам, в одном – тикарциллин/клавуланат. Только в одном исследовании были продемонстрированы преимущества терапии пиперациллином/тазобактамом [25]. Во всех остальных исследованиях клиническая эффективность имипенема и препаратов сравнения оказалась сходной.

В трех исследованиях сравнивалась эффективность имипенема и фторхинолонов [17, 28, 29], при этом во всех случаях статистически значимых различий не получено. Наконец, сравнение имипенема и биапенема также продемонстрировало сходную клиническую эффективность [30].

В обзоре 79 рандомизированных клинических исследований у больных ИАИ, опубликованном в 2001 г., подчеркивается сложность сравнения полученных результатов [31]. Основные трудности связаны с редкой (только в каждом четвертом исследовании) стратификацией пациентов по степени тяжести болезни и сравнительно небольшим количеством пациентов, включенных в исследования.

Недостатками многих работ являются также отсутствие анализа адекватности хирургического лечения и причин клинической неэффективности терапии. Частота летальных исходов в указанных исследованиях, как правило, значительно ниже летальности, которую обычно регистрируют при перитоните.

Несмотря на все сложности анализа, авторы установили сопоставимую частоту положительных результатов (выздоровление и улучшение) при лечении различными антибиотиками и их комбинациями. Так, клиническая эффективность при назначении комбинаций антибиотиков у пациентов, получавших гентамицин + клиндамицин, составила в среднем 80%, тобрамицин + клиндамицин – 83%, азтреонам + клиндамицин – 89%, цефотаксим + метронидазол – 87%.

У пациентов, получавших монотерапию, зарегистрирована следующая частота положительных результатов: меропенем – 89%, имипенем – 85%, цефокситин – 88%, цефотетан – 92%, моксалактам – 82%, ампициллин/сульбактам – 87%, пиперациллин/тазобактам – около 90% в большинстве исследова-

ний. Авторы обзора пришли к выводу, что при назначении наиболее изученных антибиотиков отмечается сходная частота клинической эффективности, и выбор антибиотика для конкретного больного зависит от предполагаемой этиологии болезни и резистентности микроорганизмов к основным антибиотикам в данном хирургическом отделении [31].

Нейтропеническая лихорадка

Найдено 23 сравнительных клинических исследования имипенема, в которых количество включенных пациентов составило более 50 человек. В 6 исследованиях эффективность лечения имипенемом сравнивалась с терапией цефалоспорином III–IV поколений: цефтазидимом [32–35], цефтриаксоном [36] и цефепимом [37]. Имипенем превосходил препарат сравнения (цефтазидим, $n = 89$) в одном исследовании [32], в остальных эффективность препаратов сравнения оказалась сходной.

Эффективность комбинации двух β -лактамных антибиотиков и имипенема сравнивалась в 4 исследованиях [38–41]. Во всех случаях она оказалась сходной. В качестве комбинированной терапии использовались цефоперазон + мезлоциллин [38], цефоперазон + пиперациллин [39], цефтазидим + пиперациллин [40] и цефотаксим + пиперациллин [41].

Комбинации β -лактамный антибиотик + АГ сравнивались с имипенемом в 9 исследованиях. Преимущества использования имипенема были выявлены в 3 исследованиях: имипенем *vs* гентамицин + цефуроксим/цефалотин ($n = 94$) [45], имипенем *vs* цефуроксим + тобрамицин ($n = 143$), [48], а также имипенем *vs* цефтриаксон + гентамицин ($n = 50$) [49]. В остальных 6 исследованиях эффективность сравниваемых режимов терапии оказалась сходной. В других исследованиях были изучены следующие комбинации: пиперациллин + амикацин [42, 43], пиперациллин + гентамицин [46], латамоксеф + тобрамицин [44], цефтазидим + амикацин [33, 47, 50].

В двух исследованиях не выявлено различий в эффективности терапии больных с нейтропенической лихорадкой комбинацией цефтазидим + ванкомицин [51, 52], а также комбинацией тикарциллин + амикацин + ванкомицин [52]. В единственном сравнительном исследовании имипенема с цефоперазоном/сульбактамом оба препарата характеризовались сходной клинической эффективностью [53]. Изучение сравнительной эффективности представителя фторхинолонов (клинафлоксацина) и имипенема не выявило статистически значимых различий [54].

Таким образом, из 23 сравнительных исследований преимущества имипенема перед другими анти-

биотиками с точки зрения клинической эффективности выявлены только в 4. В остальных 19 исследованиях статистически значимых различий не выявлено. Количество включенных в исследования пациентов колебалось от 50 [49] до 750 [33].

При метаанализе результатов 19 рандомизированных контролируемых исследований имипенема у пациентов с нейтропенической лихорадкой установлены преимущества этого антибиотика как над комбинацией β -лактам + аминогликозид, так и над режимами терапии, не включавшими аминогликозиды. В последнем случае имелись в виду монотерапия β -лактамами или комбинации β -лактам + гликопептид или β -лактам + β -лактам. Несмотря на гетерогенность отдельных исследований, в целом превосходство имипенема было достаточно очевидным [55].

Следует добавить, что в двух исследованиях сравнивалась эффективность монотерапии имипенемом и комбинации имипенем + амикацин [33, 56]. В одном исследовании ($n = 70$) были выявлены преимущества комбинированной терапии [56], в другом статистически значимых различий не установлено [33]. Эффективность комбинаций имипенем + ванкомицин и азтреонам + ванкомицин оказалась сходной [57], как и комбинаций имипенем + нетилмицин и цефтазидим + нетилмицин [58].

Инфекции дыхательных путей

Найдено 5 сравнительных исследований эффективности имипенема и других антибиотиков (за исключением меропенема) при *инфекциях нижних дыхательных путей* (ИНДП) – главным образом при пневмонии. В 2 исследованиях препаратами сравнения были β -лактамные антибиотики – цефтазидим (госпитализированные пациенты с внебольничной пневмонией) [59] и пиперацillin/тазобактам (пациенты с нозокомиальной пневмонией) [26]. В обоих исследованиях эффективность сравниваемых режимов терапии оказалась сходной.

В 3 исследованиях имипенем сравнивали с фторхинолонами – пefлоксацином (нозокомиальные пневмонии, менее чем у одной четверти больных гнойный бронхит) [60] и ципрофлоксацином [61, 62]. В одном из исследований продемонстрированы преимущества терапии ципрофлоксацином (405 пациентов с тяжелой пневмонией, у 78% – внутрибольничного происхождения) [61], в другом исследовании эффективность терапии имипенемом и фторхинолонами оказалась сходной.

В другом исследовании, включавшем 149 находившихся на искусственной вентиляции легких пациентов с тяжелой нозокомиальной пневмонией,

клиническая эффективность имипенема оказалась равной 79%, ципрофлоксацина – 71% [62].

Другие инфекции

Результаты исследований имипенема у больных с другими инфекциями представлены в табл. 3 [63–79].

В подавляющем большинстве случаев различий в эффективности имипенема и препаратов сравнения при инфекциях различной локализации не выявлено. Это утверждение оказалось справедливым и при сравнении монотерапии имипенемом и лечения комбинацией имипенем + нетилмицин при инфекциях разной локализации. В то же время в двух исследованиях выявлены преимущества имипенема перед комбинацией клиндамицин + гентамицин у иммунокомпетентных пациентов с тяжелыми инфекциями [64] и перед комбинацией азтреонам + линкомицин у больных с иммунодефицитными состояниями [73].

Профилактическое назначение имипенема у больных с тяжелым острым панкреатитом более эффективно по сравнению с пefлоксацином предотвращало развитие инфицированного панкреонекроза и внепанкреатических инфекционных осложнений [80].

По итогам анализа результатов сравнительных исследований имипенема с другими антибиотиками, следует признать, что в отдельных клинических ситуациях достойные альтернативы карбапенемам действительно есть. И это радует. Вероятно, в общей популяции больных инфекциями различной локализации у карбапенемов нет бесспорных преимуществ перед другими антибиотиками и их комбинациями. Однако в жизнеугрожающих ситуациях или при проведении деэскалационной терапии адекватной альтернативы карбапенемам нет.

В заключение следует сказать, что в подавляющем большинстве исследований у больных с тяжелым и среднетяжелым течением инфекций имипенем не уступал по эффективности препаратам сравнения, назначавшимся как в виде монотерапии, так и в комбинациях. Более того, в ряде работ продемонстрированы преимущества карбапенема над препаратами сравнения, которые наиболее отчетливо выявлялись у пациентов с иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, карбапенемы по праву рассматриваются как жизненно важные антибиотики, обойтись без которых во многих клинических ситуациях, несмотря на наличие препаратов других групп, невозможно.

Первые из рассмотренных клинических исследований были проведены в начале 80-х годов

Таблица 3. Результаты клинических исследований имипенема у пациентов с различными инфекциями

Источник данных, год	Критерии включения	Количество пациентов	Препараты сравнения	Клиническая эффективность (имипенем vs препарат сравнения)
[63], 1983	Инфекции кожи и мягких тканей, нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, костей и суставов, первичная бактериемия и др.	186	Цефазолин	94% vs 99%
[64], 1984	Тяжелые системные инфекции	163	Клиндамицин + гентамицин	97% vs 90%*
[65], 1984	Инфекции различной локализации	441	Моксалактам	Более высокая клиническая эффективность имипенема
[66], 1985	Полимикробный сепсис в хирургии	74	Гентамицин + клиндамицин	Сходная клиническая эффективность
[67], 1987	Тяжелые инфекции	143	Цефотаксим + метронидазол ± клоксациллин	91% vs 94%
[68], 1987	Тяжелые инфекции, преимущественно нижних дыхательных путей	66	Ципрофлоксацин	80% vs 93,3%
[69], 1988	Тяжелые хирургические инфекции	57	Клиндамицин + гентамицин	87,5% vs 80%
[70], 1990	Септицемия или пневмония у пациентов в ОРИТ	211	Цефотаксим + амикацин	Сходная клиническая эффективность
[71], 1992	Тяжелые инфекции органов малого таза (острый сальпингит, абсцесс малого таза, послеоперационный параметрит)	94	Клиндамицин + гентамицин	98% vs 92%
[72], 1992	Нетяжелые инфекции	337	Цефотаксим + гентамицин ± метронидазол	Сходная клиническая эффективность
[73], 1992	Тяжелые инфекции у пациентов со злокачественными новообразованиями	95	Азтреонам + линкомицин	53% vs 31%*
[74], 1993	Тяжелые интра- и послеоперационные инфекции	84	Клиндамицин + аминогликозид + амоксициллин	85,4% vs 83,3%
[75], 1993	Нозокомиальные инфекции (пневмония, септицемия или инфекции мочевыводящих путей)	393	Цефтазидим	Сходная клиническая эффективность
[76], 1994	Тяжелые инфекции у больных с синдромом диабетической стопы	96	Ампициллин/сульбактам	85% vs 81%
[77], 1994	Пневмония, сепсис, перитонит	313	Имипенем + нетилмицин	80% vs 86%
[78], 1999	Бактериемия и сепсис	503	Левифлоксацин	68% vs 77%
[79], 2002	Острый пиелонефрит, осложненные инфекции мочевыводящих путей	237	Пиперациллин/тазобактам	79,9% vs 83%

* Различия статистически достоверны.

XX века. За последние 20 лет заметно снизилась чувствительность большинства возбудителей к антимикробным препаратам. Вправе ли мы по-прежнему полагаться на карбапенемы или же следует ожидать увеличения частоты клинической неэффективности терапии? Для ответа на этот вопрос следует обратиться к результатам отечественных исследований антибиотикорезистентности основ-

ных возбудителей. Поскольку антибактериальные препараты наиболее широко применяются в *отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)*, результаты исследований у пациентов, госпитализированных в эти отделения, будут наиболее информативными.

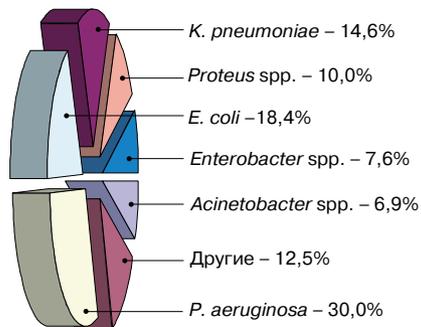
Частота основных граммотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ лечебно-

Таблица 4. Чувствительность к антибиотикам основных грамотрицательных возбудителей инфекций в ОРИТ лечебно-профилактических учреждений России (NPRS, 2002), %

Антибиотик	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Proteus</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.
Имипенем	77,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Амикацин	93,7	97,8	91	96,6	97,5	91,3
Ципрофлоксацин	67,2	91,6	69,9	91,3	94,1	68,5
Цефтазидим	87,8	92,2	66,3	93,1	75,4	36,4
Гентамицин	36,1	79,1	44,2	56,7	75,9	28,3

профилактических учреждений России представлена на рисунке [81], а данные об их чувствительности к антимикробным препаратам – в табл. 4.

Представленные данные убедительно свидетельствуют о высокой чувствительности большинства наиболее распространенных возбудителей ин-



Частота основных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ лечебно-профилактических учреждений России

фекций к имипенему. Единственным исключением является *Pseudomonas aeruginosa*. Однако этот микроорганизм, согласно результатам исследования NPRS, сохраняет высокую чувствительность к другому карбапенему – меропенему (97%) [81].

Обращает на себя внимание и еще одно обстоятельство. Уровень чувствительности основных возбудителей инфекций в ОРИТ к амикацину, цефтазидиму и ципрофлоксацину ниже, чем к карбапенемам.

Итак, несмотря на наличие эффективных антибиотиков других классов, карбапенемы во многих стационарах реальных альтернатив не имеют.

Миф III: рост резистентности к карбапенемам приведет к утрате «средств последней надежды»

Для обоснования этого утверждения обычно выдвигаются следующие аргументы:

1) во всем мире отмечается рост резистентности

к антибиотикам разных классов, и карбапенемы в данном случае не являются исключением;

2) карбапенемы являются сильными индукторами продукции β -лактамаз.

Вывод, который следует из этих двух, безусловно, верных утверждений – использование карбапенемов должно быть сведено к минимуму. Так ли это на самом деле?

Каковы прежде всего причины роста частоты инфекций, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами? К ним относятся:

- неоправданно частое использование антибиотиков широкого спектра действия;
- размещение больных с острыми инфекциями на сравнительно небольшой площади в стационарах;
- несоблюдение медицинским персоналом правил асептики и антисептики;
- увеличение числа больных с хроническими и острыми заболеваниями, нуждающихся в длительном госпитальном лечении [82–84].

В свою очередь, факторами риска развития инфекций, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами, являются:

- предшествующее применение антибиотиков;
- длительное пребывание в стационаре;
- увеличение частоты инвазивных процедур [85, 86].

Таким образом, отнюдь не использование карбапенемов является основной причиной роста резистентности у основных возбудителей инфекций.

С другой стороны, важно знать, насколько широкое применение карбапенемов способствует селекции резистентности к ним и к антибиотикам других классов. Не останавливаясь на обсуждении механизмов устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, следует отметить, что наиболее «проблемными» среди грамотрицательных бактерий с точки зрения перспектив антибактериальной терапии являются продуценты плазмидных β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и хромосомных β -лактамаз класса AmpC.

В 1997 г. во многих странах мира, включая Россию, начались многоцентровые исследования антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в ОРИТ. При этом обязательным условием включения центра в исследование было активное использование в данном лечебном учреждении меропенема.

Установлено, что грамотрицательные микроорганизмы, вырабатывающие БЛРС, наиболее распространены в России (39,6% всех исследованных штаммов *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и *Proteus mirabilis*), Турции и Италии [87]. Сходные данные получены в исследовании NPRS: частота встречаемости клебсиелл-продуцентов БЛРС – в среднем в России составляет 39%, а в отдельных стационарах – 79% [80]. Этот механизм обеспечивает микроорганизмам устойчивость к пенициллинам и цефалоспорином. Чувствительность к карбапенемам штаммов *E. coli* и *Klebsiella* spp., являющихся продуцентами БЛРС, по результатам исследования MYSTIC, составила 98% [88]. Что касается чувствительности к антибиотикам грамотрицательных возбудителей, вырабатывающих индуцибельные β -лактамазы класса C (*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens*), то к имипенему и меропенему она составляет 98%, в то время как к цефепиму – 89%, ципрофлоксацину – 62% [89].

К «проблемным» микроорганизмам относятся и неферментирующие бактерии – *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa*. Согласно данным исследования MYSTIC более 80% штаммов *Acinetobacter* spp. сохраняют чувствительность к карбапенемам. Чувствительность этих возбудителей к цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам не превышает 40% (гентамицин > цефтазидим > ципрофлоксацин) [87].

Вопрос о чувствительности *P. aeruginosa* требует небольшого экскурса в историю. В одном из крупных исследований SENTRY чувствительность этого возбудителя к антибиотикам оказалась следующей (в порядке убывания): амикацин (87,5%) > меропенем (87,3%) > имипенем (83,5%) > цефепим (81,7%) > цефтазидим (81,5%) > тобрамицин (76,8%). Авторы пришли к выводу, что ни один из исследованных антибиотиков в качестве монотерапии не в состоянии обеспечить излечение инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, в связи с чем следует использовать комбинированную терапию [90].

В целом данные исследования MYSTIC подтверждают этот вывод. Самым активным антибиотиком в отношении *P. aeruginosa* оказался пиперациллин/тазобактам, чувствительными к которому были 83,1% исследованных штаммов. За ним в порядке убывания активности следовали меропенем (76,1%), цефтазидим (70,6%), имипенем (68,2%), ципрофлоксацин (63,3%) и гентамицин (61,1%) [87].

Таким образом, широкое использование карбапенемов пока не привело к существенному снижению чувствительности к ним у широкого ряда возбудителей инфекций, за исключением *P. aeruginosa*.

Миф IV: карбапенемы – антибиотики глубокого резерва

Пожалуй, именно этот миф наиболее вреден. Чтобы обосновать другую точку зрения, имеет смысл обратиться к понятиям адекватной и неадекватной антимикробной терапии. Рассматривать адекватность терапии можно с разных точек зрения: пациента (сохранение жизни, полное/неполное восстановление здоровья, длительность лечения, его стоимость и т. д.), врача (ущерб для репутации при неэффективности первоначально выбран-

Таблица 5. Частота летальных исходов при тяжелых нозокомиальных инфекциях в зависимости от адекватности эмпирической антибактериальной терапии, %

Источник данных, год	Тип инфекции	Адекватная АБТ	Неадекватная АБТ	p
[92], 1996	ВАП/НП	16,2*	24,7*	0,039
[93], 1997	ВАП	37,5	91,2	< 0,001
[94], 1997	ВАП	41,5 15,6*	63,0 37,0*	0,06 < 0,05
[95], 1998	ВАП	26,7	60,8	< 0,01
[96], 1998	Инфекции кровотока	20,0	34,0	< 0,001
[97], 2000	Инфекции кровотока	28,4	61,9	< 0,001
[91], 1999	Инфекции различной локализации	23,5	52,4	< 0,01

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия, ВАП – вентиляторассоциированная пневмония, НП – нозокомиальная пневмония.

* Атрибутивная летальность.

ного режима терапии и необходимости его замены, административные санкции при удлинении сроков госпитального лечения и др.), общества в целом (увеличение расходов на медицинское обслуживание, рост затрат на разработку новых антибиотиков, способных преодолевать известные механизмы устойчивости бактерий и др.) [86, 91].

Далее была изучена зависимость между адекватностью эмпирической антимикробной терапии и частотой летальных исходов у пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями (табл. 5).

Наибольшее число исследований посвящено проблемам вентиляторассоциированных пневмоний и инфекций кровотока. Оказалось, что неадекватная стартовая антимикробная терапия сопровождается достоверным увеличением летальности. Более того, последующая коррекция неадекватной терапии (после получения результатов микробиологического исследования) не улучшает исходов заболевания [92].

В настоящее время разработано несколько стратегических подходов к снижению частоты назначения неадекватной антимикробной терапии в условиях стационара. К их числу относятся:

- консультации специалиста по инфекционным болезням;
- внедрение в клиническую практику рекомендаций по разумному использованию антибиотиков;
- использование комбинаций антибиотиков;
- периодическое плановое исключение из клинического использования отдельных антибиотиков или классов антибактериальных средств либо циклическая смена препаратов;
- идентификация возбудителей с помощью методов экспресс-диагностики;
- снижение распространения устойчивости к антибиотикам как во внебольничной среде, так и в стационарах [86].

Еще один перспективный подход – это так называемая деэскалационная терапия. Она проводится пациентам в ОРИТ с высоким риском инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями и пациентам из группы повышенного риска развития летального исхода.

Основными принципами деэскалационной терапии являются:

- безотлагательное назначение мощных антибиотиков широкого спектра действия больным, находящимся в критическом состоянии;
- выбор конкретного препарата на основании локальных эпидемиологических данных и данных об антибиотикорезистентности основных возбудителей инфекций;
- переход на антибиотики с узким спектром действия, который проводится с учетом результатов

микробиологического исследования и динамики клинической картины болезни.

Деэскалационная терапия – это реальная возможность спасения жизни пациентам. И именно в таких случаях карбапенемы могут быть использованы для решения этой проблемы.

Миф V: если не помогают карбапенемы, то не поможет ничто

Еще одно распространенное заблуждение. Причиной клинической неэффективности терапии при назначении карбапенемов могут быть факторы, не связанные непосредственно с инфекцией. Например, тяжесть состояния пациента является независимым предиктором исхода болезни. Сердечная или почечная недостаточность, травма и многие другие причины могут привести к гибели пациента независимо от наличия у него инфекции.

С другой стороны, даже «сверхширокий» спектр действия карбапенемов не охватывает всех возможных возбудителей той или иной инфекции. Некоторые из них, например *Stenotrophomonas maltophilia*, обладают природной устойчивостью к карбапенемам, другие, такие, как метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*, приобрели ее в процессе эволюции.

Миф VI: «нам не нужны два карбапенема – хватит и одного»

Чтобы ответить на этот вопрос, следует:

- сравнить фармакокинетические и фармакодинамические свойства имипенема и меропенема;
- обсудить результаты сравнительных клинических исследований обоих карбапенемов;
- рассмотреть фармакоэкономические аспекты;
- оценить настоящее и попытаться заглянуть в будущее карбапенемов.

Основные различия карбапенемов представлены в табл. 6.

Карбапенемы различаются по своей антимикробной активности. Если имипенем в 2–4 раза активнее меропенема в отношении грамположительных бактерий, то в отношении семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих бактерий активность меропенема в 4–32 раза выше таковой имипенема. В отношении анаэробов оба карбапенема обладают сходной активностью [98].

Различия *минимальных подавляющих концентраций* (МПК) для определенных бактерий между двумя карбапенемами вовсе нельзя приравнивать к различиям чувствительности этих микроорганизмов к обоим препаратам. Например, МПК₉₀ меропенема в отношении *E. coli* превышает МПК₉₀ имипенема в 8,3 раза (0,06 и 0,5 мг/л соответственно),

Таблица 6. Сравнительная характеристика карбапенемов

Имипенем	Меропенем
Более активен в отношении грамположительных микроорганизмов	Более активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов
Внутривенная инфузия 0,5 г в течение 20–30 мин, > 0,5 г в течение 40–60 мин; существует лекарственная форма для внутримышечного введения	Внутривенная инфузия в течение 15–30 мин, болюсное введение в течение 5 мин; существует лекарственная форма для внутримышечного введения
Разрушается почечной дегидропептидазой I	Не разрушается почечной дегидропептидазой I
Может вызывать судороги у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы и нарушенной функцией почек	Низкая частота развития судорог
Применение при беременности и грудном вскармливании – категория С	Применение при беременности и грудном вскармливании – категория В
Более низкая стоимость разовой дозы	–

однако 100% штаммов данного микроорганизма чувствительны к обоим антибиотикам.

С другой стороны, МПК₉₀ имипенема в отношении *Enterococcus faecalis* превышает таковую меропенема только в 2 раза (4 и 8 мг/л соответственно). Однако, несмотря на то что в лабораторных условиях эта разница «материализуется» и в различия в уровне чувствительности данного микроорганизма к карбапенемам (97,1% – к имипенему, 70,8% – к меропенему) [98], клинического значения указанные различия не имеют.

Возможность быстрого внутривенного или болюсного введения меропенема, на первый взгляд, является его преимуществом перед имипенемом. В пользу этого, казалось бы, говорит и известная прямая зависимость между скоростью введения имипенема и увеличением риска развития диспептических явлений. С другой стороны, современные исследования фармакодинамики и фармакокинетики β-лактамовых антибиотиков свидетельствуют о том, что максимальный бактерицидный эффект карбапенемов достигается в случае, если концентрация свободного антибиотика в сыворотке крови превышает МПК₉₀ возбудителя в течение 40% интервала времени между введениями очередных доз препарата. С учетом этого медленная внутривенная инфузия может оказаться предпочтительнее болюсного введения.

Интересные данные получены в экспериментах по сравнению эффективности внутривенной инфузии 1 г меропенема в течение 1 и 3 ч. Число нежизнеспособных бактериальных клеток *P. aeruginosa* после 3-часовой инфузии составило 96%, в то время как после инфузии в течение 1 ч – только 86,6% [99]. В связи с этим можно предполагать, что при подтверждении этих данных клиническими исследованиями существующая практика введения карбапенемов, вероятно, будет пересмотрена.

Разрушение имипенема почечной дегидропептидазой I и необходимость использования этого карбапенема в комбинации с циластатином лишь, на первый взгляд, является доводом в пользу меропенема. Добавление к имипенему циластатина (ингибитор почечной дегидропептидазы I) не только не приводит к увеличению числа нежелательных лекарственных реакций, но и оказывает нефропротективное действие. Подобные эффекты циластатина продемонстрированы как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях [100, 101].

Что же касается способности имипенема чаще по сравнению с меропенемом вызывать судороги у больных с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы и нарушенной функцией почек, то отсюда следует только один вывод: при лечении бактериальных менингитов должен использоваться меропенем [102].

Довольно умозрительным является отнесение меропенема к более безопасной категории риска применения при беременности и кормлении грудью, поскольку исследований обоих антибиотиков в этой группе пациентов не проводилось [103].

Результаты сравнительных клинических исследований имипенема и меропенема при инфекциях различной локализации представлены в табл. 7.

Следует отметить, что, кроме единственного исследования у пациентов с инфекциями репродуктивной системы [119], различий в клинической эффективности обоих карбапенемов не выявлено.

Фармакоэкономические аспекты использования карбапенемов изучены преимущественно зарубежными исследователями. В 3 исследованиях, проведенных в Испании, Австралии и Великобритании, сравнивалась только стоимость лечения при различных способах введения препаратов [121–123]. Болюсное введение меропенема, которое дешевле

Таблица 7. Результаты сравнительных клинических исследований имипенема и меропенема при различных инфекциях

Источник данных, год	Критерии включения	Количество пациентов	Клиническая эффективность (имипенем vs меропенем)
[104], 1993	Интраабдоминальные инфекции	62	100% vs 100%
[105], 1995	Интраабдоминальные инфекции	249	96% vs 98%
[106], 1995	Интраабдоминальные инфекции	232	94% vs 96%
[107], 1997	Интраабдоминальные инфекции	86	95% vs 98%
[108], 1997	Интраабдоминальные инфекции	287	98% vs 95%
[109], 1999	Интраабдоминальные инфекции	161	93,8% vs 91,6%
[110], 1996	Нейтропеническая лихорадка	61	60% vs 58%
[111], 1995	Госпитализированные пациенты с обострением хронической обструктивной болезни легких	173	96% vs 98%
[112], 1999	Госпитализированные пациенты с внебольничной пневмонией	144	90,9% vs 89,1%
[113], 2001	Острые бактериальные инфекции	112	85,4% vs 88,1%
[114], 1995	Инфекции кожи и мягких тканей	377	95% vs 98%
[115], 1995	Осложненные инфекции мочевыводящих путей	235	99% vs 99%
[116], 1996	Тяжелые бактериальные инфекции у госпитализированных пациентов	204	77% vs 76%
[117], 1997	Тяжелые бактериальные инфекции у пациентов в ОРИТ	73	85% vs 88%
[118], 1997	Тяжелые нозокомиальные инфекции	151	74% vs 87%
[119], 1998	Инфекции в акушерстве и гинекологии	105	90% vs 100%*
[120], 2000	Тяжелые инфекции у пациентов в ОРИТ (инфекции нижних дыхательных путей у пациентов, находящихся на ИВЛ, интраабдоминальные инфекции, сепсис)	177	68,1% vs 77,0%

* Различия статистически достоверны.

внутривенной инфузии имипенема, приводило к снижению стоимости одного дня лечения на 30–45%, главным образом за счет использования меньшего количества расходных материалов.

Однако перечисленные фармакоэкономические исследования обладают рядом недостатков:

- не учитывались длительность пребывания больного в стационаре, стоимость лечения нежелательных лекарственных явлений и другие экономические аспекты;

- не проводилось сравнения парентерального введения меропенема (болюс и/или внутривенная инфузия) с «последовательной» терапией имипенемом (внутривенная инфузия с последующим переходом на внутримышечное введение);

- не учитывалось, что болюсное введение может обладать меньшей клинической эффективностью, чем внутривенная инфузия.

В одном фармакоэкономическом исследовании был проведен ретроспективный анализ показателя *стоимость/эффективность* при использовании

карбапенемов у пациентов с ИАИ. Данные для анализа взяты из проспективного рандомизированного исследования, проведенного А. Vasoli и соавт. (табл. 8).

Сроки исчезновения лихорадки коррелировали с длительностью антибактериальной терапии в обеих группах (имипенем: $r = 0,978$, $p < 0,001$; меропенем: $r = 0,842$, $p < 0,01$), что позволяет отклонить возможные упреки в произвольном увеличении длительности терапии одним из карбапенемов. Частота эрадикации возбудителя (имипенем – 96%, меропенем – 98%, $p = 0,676$) и клиническая эффективность (имипенем – 98%, меропенем – 95%, $p = 0,439$) терапии карбапенемами не имели статистически значимых различий [124].

Таким образом, меньшая длительность лечения при назначении имипенема означает экономию стоимости 1,5 г меропенема на одного пациента. Авторы сделали вывод, что исходя из ориентировочного числа больных с ИАИ в Италии (30 тыс. человек в год) назначение имипенема по сравнению с меропе-

Таблица 8. Исследование эффективности имипенема и меропенема при интраабдоминальных инфекциях [108]

Показатель	Имипенем (n=101)	Меропенем (n=100)	p
Мужчины, %	57,4	55	> 0,05
Средний возраст, лет	54,4	54,4	> 0,05
Оценка тяжести по шкале АРАСНЕ II, %:			
≤10 баллов	80,2	85	
11–20 баллов	19,8	13	> 0,05
>20 баллов	0	2	
Форма инфекции:			
диффузный перитонит, %	47,5	43	
локальный перитонит, %	52,5	57	> 0,05
Длительность антибактериальной терапии, дней (доверительный интервал)	6,7 (6,3–7,1)	7,2 (6,7–7,7)	0,019
Длительность лихорадки, дней (доверительный интервал)	1,83 (1,4–2,3)	2,46 (1,8–3,1)	0,046

немом позволяет избежать 97 летальных исходов и сэкономить 15,056 млн долларов США в год [124]. Справедливости ради надо отметить, что в исследовании, на основании результатов которого проводился экономический анализ, использовались неэквивалентные дозы карбапенемов (1,5 г/сут имипенема и 3,0 г/сут меропенема).

С учетом особенностей систем здравоохранения Украины и России следует предполагать, что в наших странах лечение имипенемом будет обходиться дешевле, чем использование меропенема.

Итак, нужны ли нам оба карбапенема? Различий в клинической эффективности между имипенемом и меропенемом, как указывалось выше, в подавляющем большинстве исследований не выявлено, а лечение имипенемом, по-видимому, требует несколько меньших экономических затрат.

Может быть, следует сохранить для клинического использования только имипенем? Ответ: нет. Меропенем безопаснее имипенема при лечении больных с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы и нарушенной функцией почек и в отличие от имипенема может использоваться для терапии бактериальных менингитов. Более того, чувствительность *P. aeruginosa*, возбудителя, ответственного почти за $\frac{1}{3}$ нозокомиальных грамотрицательных инфекций в ОРИТ лечебно-профилактических учреждений России, к меропенему выше, чем к имипенему. Игнорировать эти факты нельзя.

Тогда, может быть, обойдемся без имипенема? Ответ тот же: нет. Вряд ли удастся объяснить широкому кругу медицинских работников (а также пациентам, в разное время успешно вылеченных ими-

пенемом, их родственникам, друзьям и т. д.) исключение широко известного антибиотика из арсенала врачей.

Заключение

Карбапенемы являются уникальным классом антибиотиков со «сверхшироким» спектром антибактериальной активности. Два десятилетия их клинического использования не привели к сколько-нибудь значимому росту к ним резистентности у клинически значимых микроорганизмов, за исключением *P. aeruginosa*.

По своей эффективности при инфекциях различной локализации карбапенемы не уступают, а нередко превосходят препараты других групп, используемых как в качестве монотерапии, так и в комбинациях. Несмотря на высокую закупочную стоимость, в ходе фармакоэкономических исследований неоднократно продемонстрированы преимущества карбапенемов над более дешевыми антибиотиками.

Отношение к карбапенемам как к антибиотикам глубокого резерва изживает себя, поскольку неадекватная стартовая антибактериальная терапия, особенно при тяжелом клиническом течении болезни, сопровождается статистически значимым увеличением летальности. Наконец, различия в спектре антибактериальной активности и стоимости имипенема и меропенема указывают на целесообразность, если не на необходимость, сохранения обоих антибиотиков в перечне жизненно важных лекарственных средств.

Следует сказать несколько слов о настоящем и будущем карбапенемов. Одна из основных задач се-

годняшнего дня – популяризация и внедрение в клиническую практику принципов деэскалационной терапии, разработка критериев отбора пациентов, требующих лечения карбапенемами, определение оптимальной длительности терапии этими антибиотиками и условий перевода больных на лечебные препаратами более узкого спектра.

Другая важнейшая задача – подбор оптимальных доз карбапенемов. В о - п е р в ы х, это связа-

но с тем, что вероятность развития резистентности значительно выше, если антибиотики дозируются неадекватно. В о - в т о р ы х, резистентность к карбапенемам крайне редко развивается непосредственно в процессе лечения.

Что же ждать завтра от антибиотиков этого класса? Наверное, появления новых препаратов для однократного парентерального применения, таких, как эртапенем, а затем и пероральных карбапенемов.

Литература

1. Ожегов С.И. Словарь русского языка. 22-е изд. М.: Рус. яз; 1990. с. 357.
2. Norrby S.R., Eriksson M., Ottosson E. Imipenem/cilastatin versus gentamicin/clindamycin: a cost-effectiveness study. *Scand J Infect Dis* 1986;18:371-4.
3. Kreter B. Cost-analysis of imipenem–cilastatin monotherapy compared with clindamycin + aminoglycoside combination therapy for treatment of serious lower respiratory, intra-abdominal, gynecologic, and urinary tract infections. *Clin Ther* 1992;14:110-21.
4. Levy E., Levy P. [Contribution of imipenem/cilastatin in the treatment of peritonitis: a comparative economic analysis in the case of France]. *J Chir (Paris)* 1993;130:200-9.
5. de Lissovoy G., Elixhauser A., Luce B.R., et al. Cost analysis of imipenem–cilastatin versus clindamycin with tobramycin in the treatment of acute intra-abdominal infection. *Pharmacoeconomics* 1993;4:203-14.
6. Jhee S.S., Gill M.A., Yellin A.E., et al. Pharmacoeconomics of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin in the treatment of patients with intra-abdominal infections. *Clin Ther* 1995;17:126-35.
7. Group Study. Comparative study of the cost/effectiveness relationship of initial therapy with imipenem/cilastatin in nosocomial pneumonia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996;31:172-80.
8. McKinnon P.S., Paladino J.A., Grayson M.L., Gibbons G.W., Karchmer A.W. Cost-effectiveness of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;24:57-63.
9. Marra F., Reynolds R., Stiver G., et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem: a double-blind, randomized formulary feasibility study at a major teaching hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:355-68.
10. Rodolff A., Kujath P., Lunstedt Gaus W. [Comparative study of the cost-effectiveness of initial therapy with imipenem/cilastatin in secondary peritonitis]. *Chirurg* 1998;69:1093-100.
11. Marra F.O., Frighetto L.O., Marra C.A., et al. Cost-minimization analysis of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for the treatment of serious infections: a Canadian hospital perspective. *Ann Pharmacother* 1999;33:156-62.
12. Walters D.J., Solomkin J.S., Paladino J.A. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem–cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Pharmacoeconomics* 1999;16(5 Pt 2):551-61.
13. Badia X., Brosa M., Tellado J.M. [Evidence-based medicine, health costs and treatment of intra-abdominal infection]. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1999;17 (Suppl 2):86-94.
14. Воробьев П.А., Авксентьева М.В. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения цефепима (максипима) и имипенема/циластатина (тиенама). *Инфекции и антимикроб тер* 2000;2:139-53.
15. Dietrich E.S., Schubert B., Ebner W., Daschner F. Cost efficacy of tazobactam/piperacillin versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infection. *Pharmacoeconomics* 2001;19:79-94.
16. Niinikoski J., Havia T., Alhava E., et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:255-61.
17. Solomkin J.S., Reinhart H.H., Dellinger E.P., et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996;223:303-15.
18. Gonzenbach H.R., Simmen H.P., Amgwerd R. Imipenem (N-F-thienamycin) versus netilmicin plus clindamycin. A controlled and randomized comparison in intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1987;205:271-5.
19. Solomkin J.S., Dellinger E.P., Christou N.V., Busuttil R.W. Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1990;212:581-91.
20. Eckhauser F.E., Knol J.A., Raper S.E., Mulholland M.W., Helzerman P. Efficacy of two comparative antibiotic regimens in the treatment of serious intra-abdominal infections: results of a multicenter study. *Clin Ther* 1992;14:97-109.
21. Uhari M., Seppanen J., Heikkinen E. Imipenem–cilastatin vs. tobramycin and metronidazole for appendicitis-related infections. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:445-50.
22. De Groot H.G., Hustinx P.A., Lampe A.S., Oosterwijk W.M. Comparison of imipenem/cilastatin with the combination of aztreonam and clindamycin in the treat-

- ment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:491-500.
23. Angeras M.H., Darle N., Hamnstrom K., et al. A comparison of imipenem/cilastatin with the combination of cefuroxime and metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. *Scand J Infect Dis* 1996;28:513-8.
 24. Barie P.S., Vogel S.B., Dellinger E.P., et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem–cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Cefepime Intra-abdominal Infection Study Group. *Arch Surg* 1997;132:1294-302.
 25. Brismar B., Malmborg A.S., Tunevall G., et al. Piperacillin–tazobactam versus imipenem–cilastatin for treatment of intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2766-73.
 26. Jaccard C., Troillet N., Harbarth S., et al. Prospective randomized comparison of imipenem–cilastatin and piperacillin–tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2966-72.
 27. Allo M.D., Bennion R.S., Kathir K., et al. Ticarcillin/clavulanate versus imipenem/cilastatin for the treatment of infections associated with gangrenous and perforated appendicitis. *Am Surg* 1999;65:99-104.
 28. Donahue P.E., Smith D.L., Yellin A.E., et al. Trovafloxacin in the treatment of intra-abdominal infections: results of a double-blind, multicenter comparison with imipenem/cilastatin. Trovafloxacin Surgical Group. *Am J Surg* 1998;176(Suppl 6A):53S-61S.
 29. Solomkin J.S., Wilson S.E., Christou N.V., et al. Results of a clinical trial of clinafloxacin versus imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 2001;233:79-87.
 30. Brismar B., Akerlund J.E., Sjostedt S., et al. Biapenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections: report from a Swedish Study Group. *Scand J Infect Dis* 1996;28:507-12.
 31. Holzheimer R.G., Dralle H. Antibiotic therapy in intra-abdominal infections – a review on randomised clinical trials. *Eur J Med Res* 2001;6:277-91.
 32. Liang R., Yung R., Chiu E., et al. Ceftazidime versus imipenem–cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1336-41.
 33. Rolston K.V., Berkey P., Bodey G.P., et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992;152:283-91.
 34. Freifeld A.G., Walsh T., Marshall D., et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-76.
 35. Aparicio J., Oltra A., Llorca C., et al. Randomised comparison of ceftazidime and imipenem as initial monotherapy for febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996;32A:1739-43.
 36. Bucaneve G., Menichetti F., Minotti V., et al. Ceftriaxone versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for infections in cancer patients. *Chemotherapy* 1989;35(Suppl 2):10-5.
 37. Biron P., Fuhrmann C., Cure H., et al. Cefepime versus imipenem–cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC (Study Group of Infectious Diseases in Cancer). *J Antimicrob Chemother* 1998;42:511-8.
 38. Mortimer J., Miller S., Black D., Kwok K., Kirby W.M. Comparison of cefoperazone and mezlocillin with imipenem as empiric therapy in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med* 1988;85(1A):17-20.
 39. Winston D.J., Ho W.G., Bruckner D.A., Gale R.P., Champlin R.E. Controlled trials of double beta-lactam therapy with cefoperazone plus piperacillin in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1988;85(1A):21-30.
 40. Winston D.J., Ho W.G., Bruckner D.A., Champlin R.E. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. A randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. *Ann Intern Med* 1991;115:849-59.
 41. Bohme A., Just-Nubling G., Bergmann L., et al. A randomized study of imipenem compared to cefotaxime plus piperacillin as initial therapy of infections in granulocytopenic patients. *Infection* 1995;23:349-55.
 42. Norrby S.R., Vandercam B., Louie T., et al. Imipenem/cilastatin versus amikacin plus piperacillin in the treatment of infections in neutropenic patients: a prospective, randomized multi-clinic study. *Scand J Infect Dis Suppl* 1987;52:65-78.
 43. Vandercam B., Ezzeddine H., Agaliotis D., et al. Imipenem/cilastatin versus piperacillin plus amikacin as empiric therapy in the treatment of febrile episodes in neutropenic patients with haematological malignancies. *Acta Clin Belg* 1989;44:99-109.
 44. Matsui K., Masuda N., Takada M., Kusunoki Y., Fukuoka M. A randomized trial comparing imipenem/cilastatin alone with latamoxef plus tobramycin in febrile neutropenic patients with lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1991;21:428-34.
 45. Cornelissen J.J., de Graeff A., Verdonck L.F., et al. Imipenem versus gentamicin combined with either cefuroxime or cephalothin as initial therapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:801-7.
 46. Leyland M.J., Bayston K.F., Cohen J., et al. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:843-54.
 47. Miller J.A., Butler T., Beveridge R.A., et al. Efficacy and tolerability of imipenem–cilastatin versus ceftazidime plus tobramycin as empiric therapy of presumed bacterial infection in neutropenic cancer patients. *Clin Ther* 1993;15:486-99.
 48. Erjavec Z., de Vries-Hospers H.G., van Kamp H., et al. Comparison of imipenem versus cefuroxime plus tobramycin as empirical therapy for febrile granulocytopenic patients and efficacy of vancomycin and aztreo-

- nam in case of failure. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:585-95.
49. Au F., Tow A., Allen D., Ang P. Randomised study comparing imipenem/cilastatin to ceftriaxone plus gentamicin in cancer chemotherapy-induced neutropenic fever. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:819-22.
 50. Perez C., Sirham M., Labarca J., et al. [Imipenem/cilastatin versus ceftazidime-amikacin in the treatment of febrile neutropenic patients]. *Rev Med Chil* 1995;123:312-20.
 51. Riikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:918-23.
 52. Bosseray A., Nicolini F., Brion J.P., et al. [Evaluation of three types of empirical antibiotherapy in patients with febrile neutropenia: imipenem-cilastatin versus ceftazidime-vancomycin versus ticarcillin-amikacin-vancomycin]. *Pathol Biol (Paris)* 1992;40:797-804.
 53. Winston D.J., Bartoni K., Bruckner D.A., Schiller G.J., Territo M.C. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:576-83.
 54. Winston D.J., Lazarus H.M., Beveridge R.A., et al. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:381-90.
 55. Deaney N.B., Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:975-86.
 56. Kojima A., Shinkai T., Soejima Y., et al. A randomized prospective study of imipenem-cilastatin with or without amikacin as an empirical antibiotic treatment for febrile neutropenic patients. *Am J Clin Oncol* 1994;17:400-4.
 57. Raad I.I., Whimbey E.E., Rolston K.V., et al. A comparison of aztreonam plus vancomycin and imipenem plus vancomycin as initial therapy for febrile neutropenic cancer patients. *Cancer* 1996;77:1386-94.
 58. Laszlo D., Bacci S., Bosi A., et al. Randomized trial comparing netilmicin plus imipenem-cilastatin versus netilmicin plus ceftazidime as empiric therapy for febrile neutropenic bone marrow transplant recipients. *J Chemother* 1997;9:95-101.
 59. Ho A., Leung R., Lai C.K., Chan T.H., Chan C.H. Hospitalized patients with community-acquired pneumonia in Hong Kong: a randomized study comparing imipenem/cilastatin and ceftazidime. *Respiration* 1997;64:224-8.
 60. Giamarellou H., Mandragos K., Bechrakis P., et al. Pefloxacin versus imipenem in the therapy of nosocomial lung infections of intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(Suppl B):117-27.
 61. Fink M.P., Snyderman D.R., Niederman M.S., et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-57.
 62. Torres A., Bauer T.T., Leon-Gil C., et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomized comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax* 2000;55:1033-9.
 63. Marier R.L., McCloskey R.V., Dickenson G., et al. Comparative clinical trial of imipenem-cilastatin (N-formimidoyl-thienamycin-dehydropeptidase inhibitor) and ceftazolin. *J Antimicrob Chemother* 1983;12 (Suppl D):133-9.
 64. Imipenem/cilastatin versus gentamicin/clindamycin for treatment of serious bacterial infections. Report from a Scandinavian Study Group. *Lancet* 1984;1(8382):868-71.
 65. Calandra G.B., Hesney M., Grad C. A multiclinic randomized study of the comparative efficacy, safety and tolerance of imipenem/cilastatin and moxalactam. *Eur J Clin Microbiol* 1984;3:478-87.
 66. Solomkin J.S., Fant W.K., Rivera J.O., Alexander J.W. Randomized trial of imipenem/cilastatin versus gentamicin and clindamycin in mixed flora infections. *Am J Med* 1985;78(6A):85-91.
 67. Imipenem/cilastatin as monotherapy in severe infections: comparison with cefotaxime in combination with metronidazole and cloxacillin. Report from a Norwegian Study Group. *Scand J Infect Dis* 1987;19:667-75.
 68. Lode H., Wiley R., Hoffken G., Wagner J., Borner K. Prospective randomized controlled study of ciprofloxacin versus imipenem-cilastatin in severe clinical infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1491-6.
 69. Hackford A.W., Tally F.P., Reinhold R.B., Barza M., Gorbach S.L. Prospective study comparing imipenem-cilastatin with clindamycin and gentamicin for the treatment of serious surgical infections. *Arch Surg* 1988;123:322-6.
 70. Mouton R.P., DeBoscher Y., Bazin C., et al. [Prospective, randomized, controlled study of imipenem-cilastatin versus cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infection and septicemia at intensive care units]. *Presse Med* 1990;19:607-12.
 71. Larsen J.W., Gabel-Hughes K., Kreter B. Efficacy and tolerability of imipenem-cilastatin versus clindamycin + gentamicin for serious pelvic infections. *Clin Ther* 1992;14:90-6.
 72. Randomized multicenter clinical trial with imipenem/cilastatin versus cefotaxime/gentamicin in the treatment of patients with non-life-threatening infections. German and Austrian Imipenem/Cilastatin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:683-92.
 73. Sakata Y., Sawada Y., Kuroe K., et al. [A randomized controlled study on imipenem/cilastatin sodium in comparison to aztreonam + lincomycin in treating severe infections in patients with malignant tumors or hematological diseases]. *Jpn J Antibiot* 1992;45:1009-15.
 74. Cakmakci M., Stern A., Schilling J., et al. Randomized comparative trial of imipenem/cilastatin versus amino-

- glycoside plus amoxicillin plus clindamycin in the treatment of severe intra- and post-operative infections. *Drugs Exp Clin Res* 1993;19:223-7.
75. Norrby S.R., Finch R.G., Glauser M. Monotherapy in serious hospital-acquired infections: a clinical trial of ceftazidime versus imipenem/cilastatin. European Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:927-37.
 76. Grayson M.L., Gibbons G.W., Habershaw G.M., et al. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994;18:683-93.
 77. Cometta A., Baumgartner J.D., Lew D., et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1309-13.
 78. Geddes A., Thaler M., Schonwald S., et al. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:799-810.
 79. Naber K.G., Savov O., Salmen H.C. Piperacillin 2 g / tazobactam 0,5 g is as effective as imipenem 0,5 g / cilastatin 0,5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:95-103.
 80. Bassi C., Falconi M., Talamini G., et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:1513-7.
 81. Страчунский Л.С. Профиль чувствительности проблемных микроорганизмов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Consilium Medicum (экстра-выпуск)* 2002;6-9.
 82. Haley R.W., Bregman D.A. The role of understaffing and overcrowding in recurrent outbreaks of staphylococcal infection in a neonatal special-care unit. *J Infect Dis* 1982;145:875-85.
 83. McGowan J.E. Jr., Tenover F.C. Control of antimicrobial resistance in the health care system. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:297-311.
 84. Pittet D., Mourouga P., Perneger T.V. Compliance with hand washing in a teaching hospital: infection control program. *Ann Intern Med* 1999;130:126-30.
 85. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999;27:887-92.
 86. Kollef M.H. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 4):S131-8.
 87. Garcia-Rodriguez J.-A., Jones R.N., and the MYSTIC programme study group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from the meropenem yearly susceptibility test information collection (MYSTIC) programme. *J Chemother* 2002;14:25-32.
 88. Jones R.N., Pfaller M.A., and the MYSTIC Study Group. Antimicrobial activity of selected agents against strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus mirabilis* with resistance phenotypes consistent with an extended spectrum beta-lactamase: report from the MYSTIC programme in Europe (1997–2000). *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 1):P438.
 89. Pfaller M.A., Jones R.N., and the MYSTIC Study Group. Antimicrobial susceptibility of inducible AmpC beta-lactamase producing Gram-negative bacilli from the European Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programme, 1997–2000. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 (Suppl 1):P439.
 90. Fluit A.C., Verhoef J., Schmitz F.-J., and the European SENTRY Participants. Antimicrobial Resistance in European Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:370-4.
 91. Kollef M.H., Sherman G., Ward S., Frazer V.J. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
 92. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.
 93. Luna C.M., Vujacich P., Niederman M.S., et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85.
 94. Rello J., Gallego M., Mariscal D., Sonora R., Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
 95. Kollef M.H., Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412-20.
 96. Leibovici L., Shraga I., Drucker M., et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244:379-86.
 97. Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S., Frazer V.J., Kollef M.H. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
 98. Pfaller M.A., Jones R.N. A review of the *in vitro* activity of meropenem and comparative antimicrobial agents tested against 30 254 aerobic and anaerobic pathogens isolated worldwide. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;28:157-63.
 99. Drusano G.L. Strategies for maximising power, minimising resistance. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 1):S89.
 100. Birnbaum J., Kahan F.M., Kropp H., MacDonald J.S. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985;78:3-21.
 101. Gruss E., Tomas J.F., Bernis C., et al. Nephroprotective effect of cilastatin in allogeneic bone marrow transplantation. Results from a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:761-5.
 102. Norrby S.R. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics:

- consequences for their use in bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:5-7.
103. Карпов О.И., Зайцев А.А., Ушкалова Е.А. Применение антиинфекционных препаратов при беременности и кормлении грудью. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Москва: Боргес; 2002. С.340-53.
 104. Kanellakopoulou K., Giamarellou H., Papadothomakos P., et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intraabdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:449-53.
 105. Brismar B., Malmberg A.S., Tunevall G., et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:139-48.
 106. Geroulanos S.J., Meropenem Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin in intra-abdominal infections requiring surgery. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):191-205.
 107. Tonelli F. [Meropenem (Merrem) vs imipenem/cilastatin in hospital treatment of intra-abdominal infections. A multicenter study]. *Minerva Chir* 1997;52:317-26.
 108. Basoli A., Meli E.Z., Mazzocchi P., Speranza V. Imipenem/cilastatin (1,5 g daily) versus meropenem (3,0 g daily) in patients with intra-abdominal infections: results of a prospective, randomized, multicentre trial. *Scand J Infect Dis* 1997;29:503-8.
 109. Zanetti G., Harbarth S.J., Trampuz A., et al. Meropenem (1,5 g/day) is as effective as imipenem/cilastatin (2 g/day) for the treatment of moderately severe intra-abdominal infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:107-13.
 110. Shah P.M., Heller A., Fuhr H.G., et al. Empirical monotherapy with meropenem versus imipenem/cilastatin for febrile episodes in neutropenic patients. *Infection* 1996;24:480-4.
 111. Hamacher J., Vogel F., Lichey J., et al. Treatment of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in hospitalised patients – a comparison of meropenem and imipenem/cilastatin. COPD Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A): 121-33.
 112. Bartoloni A., Strohmeyer M., Corti G., et al. Multi-center randomized trial comparing meropenem (1,5 g daily) and imipenem/cilastatin (2 g daily) in the hospital treatment of community-acquired pneumonia. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:243-52.
 113. Hou F., Wu G., Zheng B. [A randomized, controlled clinical trial of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of acute bacterial infections]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2001;40:589-93.
 114. Nichols R.L., Smith J.W., Geckler R.W., Wilson S.E. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of hospitalized patients with skin and soft tissue infections. *South Med J* 1995;88:397-404.
 115. Cox C.E., Holloway W.J., Geckler R.W. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 1995;21: 86-92.
 116. Colardyn F., Faulkner K.L., Meropenem Serious Infection Study Group. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:523-37.
 117. Hartenauer U., Kljucar S., Bender H.-J., et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin for the treatment of serious bacterial infections at ICU. *Antiinfect Drugs Chemother* 1997;15:65-70.
 118. Garau J., Blanquer J., Cobo L., et al. Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:789-96.
 119. Maggioni P., Di Stefano F., Facchini V., et al. Treatment of obstetric and gynecologic infections with meropenem: comparison with imipenem/cilastatin. *J Chemother* 1998;10:114-21.
 120. Verwaest C., Belgian Multicenter Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:294-302.
 121. Marquina M.C., Giráldez J., Idoate A. [The pharmacoeconomics of meropenem versus imipenem/cilastatin]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15(Suppl 1):45-50.
 122. Plumridge R.J. Cost analysis of infusion versus injection delivery of imipenem/cilastatin and meropenem. *Clin Drug Invest* 1997;14:132-6.
 123. Smyth E.T.M., Barr J.G., Hogg G.M. An assessment of hidden costs on total prescribing cost of courses of meropenem and imipenem/cilastatin. *Br J Med Econ* 1996;10:325-40.
 124. Attanasio E., Russo P., Carunchio G., Basoli A., Carpi no L. Cost-effectiveness study of imipenem/cilastatin versus meropenem in intra-abdominal infections. *Dig Surg* 2000;17:164-72.