

УДК 615.33.035

Клиническое применение карбапенемов: когда, какой, как долго?

И.Г. Березняков

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

В настоящее время карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем) остаются одним из тех классов антибиотиков, которые обладают наиболее широким спектром активности и характеризуются низкой устойчивостью к ним клинически значимых микроорганизмов. Данная статья представляет собой попытку как определить место в клинической практике карбапенемов в целом, так и проанализировать различия между отдельными препаратами по их основным характеристикам. Для решения этой задачи рассмотрены опубликованные более чем за 20 лет микробиологические и клинические данные по карбапенемам и проведен их критический анализ по определенному алгоритму. На основании данных рандомизированных контролируемых исследований и существующих метаанализов

проведено сравнение карбапенемов с точки зрения клинической эффективности при внебольничных и нозокомиальных инфекциях, тяжелых и нетяжелых инфекциях, применение в виде моно- и комбинированной терапии. Особое внимание уделено анализу современных данных по резистентности клинически значимых возбудителей к карбапенемам в сравнении с другими группами препаратов. Приведены мнения экспертов и данные согласительных документов по таким вопросам, как выбор препарата, показания к применению.

Ключевые слова: карбапенемы, имипенем, меропенем, эртапенем, эффективность, безопасность, показания к применению, обзор литературы.

Use of Carbapenems in Clinical Practice: When, Which and How Long?

I.G. Bereznyakov

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

Carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem) are currently one of the antibiotic classes that exhibit the broadest spectrum of activity and characterized by the low resistance rates of clinically significant pathogens. This article is an attempt to identify the role of carbapenems in clinical practice and to analyze differences between individual antimicrobials of this class by their primary characteristics. We have reviewed microbiological and clinical data on carbapenems published over the past

20 years and performed their critical analysis using the specified algorithm. Based on the data from randomized controlled trials and available meta-analyses we compared carbapenems in terms of their clinical efficacy (outpatient vs nosocomial infections, severe vs non-severe infections, monotherapy vs combination therapy). A focus was made on evaluation of data on resistance to carbapenems in clinically significant pathogens compared to other antibiotic classes. Expert opinions and consensus papers concerning the issues, such as choice of individual carbapenem and indications for use, are also presented.

Key words: carbapenems, imipenem, meropenem, ertapenem, efficacy, safety, clinical indications, review.

Контактный адрес:

Игорь Геннадьевич Березняков
Украина, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58,
кафедра терапии ХМАПО
Тел.: +38 (067) 281-48-99

Введение

Карбапенемы – антибиотики сверхширокого спектра действия, проявляющие активность в отношении как аэробных, так и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В большинстве стран СНГ зарегистрированы два карбапенема – имипенем и меропенем, в некоторых, в том числе в России, – третий антибиотик этого класса – эртапенем. Все перечисленные препараты выпускаются в лекарственных формах для парентерального применения. Несмотря на 20-летнее использование карбапенемов в медицине, уровень устойчивости к ним клинически значимых бактерий остается низким. Более того, антибиотики этого класса отличаются повышенной устойчивостью к столь эффективным механизмам защиты бактерий от антибиотиков, как выработка *бета-лактамаз расширенного спектра* (БЛРС) и гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз класса AmpC грамотрицательных бактерий. Уникальные характеристики карбапенемов и отсутствие в ближайшей перспективе антибиотиков новых классов, способных занять во врачебном арсенале столь же важное место, явились вескими причинами попытки разобраться: в каких клинических ситуациях следует использовать карбапенемы, какие именно и как долго?

Направления поиска

Для того чтобы очертить область клинического использования препаратов определенного класса, логично было бы начать с анализа зарегистрированных показаний и выяснить по каждому из них, насколько эффективны препараты данного класса по сравнению с представителями других классов, имеющих аналогичные показания к применению, а затем провести сравнение препаратов, относящихся к одному и тому же классу лекарственных средств. При наличии общих для всех представителей анализируемого класса (или только некоторых из них) показаний к применению – проанализировать клиническую эффективность каждого из препаратов по результатам *рандомизированных клинических исследований* (РКИ), при необходимости – обратиться к результатам метаанализов. Далее объектом рассмотрения стали бы фармакологические характеристики, безопасность, *фармакоэкономические* (ФЭ) аспекты и т.п. Все это было бы так, если бы речь шла не об антибиотиках, а например, о кардиологических препаратах. Как бы не изменялись с течением времени представления о механизме действия, скажем, нитроглицерина, как и пятьдесят лет назад он будет взаимодействовать с рецепторами

клеток организма человека и вызывать предсказуемые эффекты: расширять коронарные сосуды, купировать приступы стенокардии и т.д. Другое дело – антибиотики, которые должны воздействовать не на рецепторы клеток человеческого организма, а на взаимодействующие с ним бактерии. Поскольку инфекционные заболевания вызываются разными микроорганизмами, различия в спектре антибактериальной активности могут иметь клиническое значение. При этом каждый антибиотик уничтожает или тормозит рост и размножение всех чувствительных к нему бактерий, вне зависимости от того, повинны ли они в возникновении заболевания у пациента или нет. Поэтому формирование и совершенствование разнообразных и эффективных механизмов резистентности у микроорганизмов к антибиотикам стало условием их выживания в изменившейся окружающей среде. Процесс этот динамичный и непосредственно влияющий на клиническую эффективность антибиотиков.

Таким образом, при сравнении антибиотиков без обсуждения микробиологических аспектов не обойтись. При этом речь должна идти не только о спектре действия и выраженности антимикробной активности антибиотиков, но и о резистентности к ним (механизмах, динамике распространения, возникновении в процессе применения, связи с клинической неэффективностью, способности антибиотиков преодолевать резистентность микробов к антимикробным препаратам других классов и т.д.). Более того, предсказать эффективность того или иного класса антибиотиков на основании только микробиологических (как, впрочем, и фармакологических) параметров нельзя. В частности, величина *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) не позволяет надежно предсказывать клиническую эффективность препаратов из-за высокой вариабельности их *фармакокинетических* (ФК) параметров, способности проникать в очаг воспаления и ряда других причин [1]. Для решения данной проблемы в экспериментальных условиях методом проб и ошибок были разработаны *фармакодинамические* (ФД) параметры, объединившие в себе ФК и микробиологические характеристики антибиотиков. Предиктором клинической эффективности карбапенемов, относящихся к группе время-зависимых антибиотиков, является доля (%) от интервала дозирования (времени между введением очередных доз препарата), при которой плазменная концентрация несвязанного антибиотика превышает его МПК в отношении возбудителя заболевания ($T > \text{МПК}$). Если эта доля составляет 40-50% и более, можно прогнозировать клиническую эффективность карбапенема [2, 3].

Еще один, на сей раз клинический, аспект в терапии инфекционных заболеваний, непосредственно связанный с микробиологией, это – условия, при которых возникло заболевание. Этиологическими агентами одной и той же болезни (например, пневмонии), возникшей во внебольничных условиях или в стационаре, нередко оказываются разные микроорганизмы. Антимикробные препараты значительно чаще применяются для лечения госпитализированных больных. Именно в стационарах были впервые описаны резистентные штаммы бактерий. В настоящее время в больничной среде (в воздухе, на поверхности медицинского оборудования, в дезинфицирующих жидкостях и т.п.) обитают многие штаммы и виды микроорганизмов, приобретшие устойчивость к различным антибиотикам. Преобладающее большинство внутрибольничных инфекций возникает при инфицировании именно такими госпитальными штаммами бактерий. Каждый стационар имеет дело со своим собственным «букетом» резистентных патогенов, причем его состав значительно отличается в разнопрофильных отделениях одной и той же больницы. Чаще всего полирезистентные штаммы микроорганизмов обнаруживаются в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ).

Резюмируя изложенное, можно заключить, что внебольничные инфекции вызываются ограниченным кругом патогенов с предсказуемым уровнем чувствительности к традиционно используемым антибиотикам. Напротив, возбудителями внутрибольничных (нозокомиальных, госпитальных) инфекций могут быть многочисленные виды микроорганизмов, зачастую устойчивые к различным классам антимикробных средств. Соответственно подходы к *антибактериальной терапии* (АБТ) вне- и внутрибольничных инфекций будут разными.

Следующее обстоятельство, отличающее АБТ от другой медикаментозной терапии, связано с тяжестью заболевания. Например, статины показаны всем больным с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа – вне зависимости от исходного уровня холестерина и тяжести заболевания. При инфекциях ситуация иная: у тяжелых больных неадекватная стартовая АБТ может иметь катастрофические последствия, в то время как при заболеваниях легкой/средней степени тяжести пациенты в таких случаях обычно выздоравливают (хотя сроки выздоровления могут и затягиваться).

Как и при других болезнях человека, препараты для лечения инфекций делятся на средства выбора (первого ряда) и альтернативные (второго ряда). Однако АБТ инфекционных заболеваний является этиотропным лечением, что в клинической медици-

не, где по преимуществу применяются патогенетические и симптоматические средства, встречается нечасто. С другой стороны, проведение микробиологических исследований для выявления возбудителей заболеваний и определения их чувствительности к антибиотикам требует времени. Поэтому стартовая АБТ почти всегда эмпирическая и только после получения микробиологических данных может трансформироваться в целенаправленную. Более того, как эмпирическая, так и целенаправленная АБТ может быть представлена как одним антибиотиком (монотерапия), так и комбинацией антимикробных средств.

Наконец, в медицине вообще, и в АБТ в частности, есть положения доказанные («белые») и есть опровергнутые («черные»). Однако существуют и обширные области знаний («серые»), где совокупность накопленных сведений не позволяет делать категоричные заключения. В подобных случаях принято руководствоваться мнениями экспертов. Хотя они носят не обязательный, а рекомендательный характер, прислушаться к ним все же стоит.

На рис. 1 представлен ход поиска ответов на сформулированные в названии работы вопросы.

Антимикробная активность карбапенемов

Спектр антимикробной активности карбапенемов включает в себя широкий круг аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При этом между имипенемом и меропенемом, с одной стороны, и эртапенемом, с другой, имеются существенные различия. Эртапенем – новый представитель класса карбапенемов – проявляет минимальную активность или вообще не действует на *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Поэтому в последние годы карбапенемы принято делить на активные в отношении синегнойной палочки (антисинегнойные) – имипенем и меропенем и не активные в отношении *P. aeruginosa* – эртапенем.

Антимикробная активность имипенема и меропенема сопоставима по спектру, но различается по выраженности. Если имипенем в 2–4 раза активнее меропенема в отношении грамположительных бактерий, то в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих бактерий *in vitro* активность меропенема несколько выше таковой имипенема. В отношении анаэробов активность обоих карбапенемов примерно одинакова [4].

Различия между антисинегнойными карбапенемами в величинах МПК в отношении определенных бактерий нельзя приравнивать к различиям в оценке чувствительности этих микроорганизмов к обоим препаратам. Например, МПК₉₀ меропенема

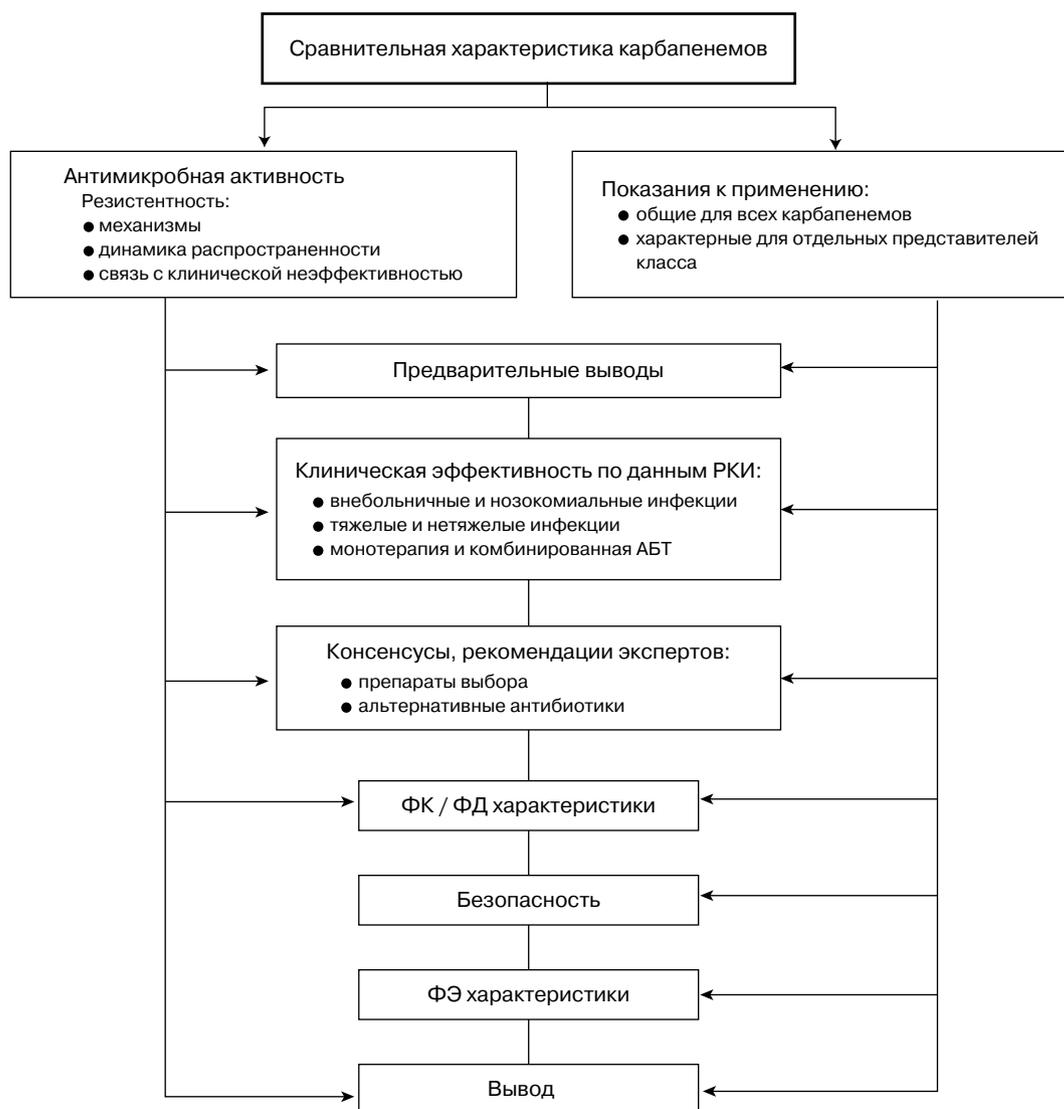


Рис. 1. Методология сравнения карбапенемов

в отношении *Escherichia coli*, по некоторым данным [4], была ниже соответствующего показателя имипенема в 8,3 раза (0,06 и 0,5 мг/л соответственно), но при этом 100% штаммов данного микроорганизма были чувствительны к обоим антибиотикам. С другой стороны, активность имипенема в отношении *Enterococcus faecalis* превышала таковую меропенема только в 2 раза (соответственно МПК составляла 4,0 и 8,0 мг/л). Хотя в лабораторных условиях эта разница проявилась различиями в чувствительности штаммов данного микроорганизма к карбапенемам (97,1% – к имипенему и 70,8% – к меропенему), клинического значения указанные различия не имеют, поскольку ни один из этих антибиотиков не является препаратом выбора при лечении энтерококковых инфекций в связи

с их умеренной активностью в отношении *Enterococcus spp.*

Сверхширокий спектр антибактериальной активности карбапенемов не охватывает всех клинически значимых микроорганизмов. Одни из них (например, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus faecium*) обладают природной устойчивостью к карбапенемам, другие (метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* – MRSA) приобрели ее в процессе эволюции.

Резистентность к карбапенемам и ее клиническое значение

Механизмы резистентности микроорганизмов к карбапенемам сходные. Единственное, пожалуй, исключение – *P. aeruginosa*. Важный меха-

Таблица 1. Чувствительность возбудителей нозокомиальных инфекций к антипсевдомонадным карбапенемам (MYSTIC, Европа, 1997–2002 гг.) [6–8]

Микроорганизм	Имипенем	Меропенем
	количество чувствительных штаммов, %	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	97	97
<i>Escherichia coli</i>	99	100
<i>Klebsiella</i> spp.	100	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	98	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	71	79
<i>Acinetobacter</i> spp.	83	84

Примечание. MSSA – метициллиночувствительные штаммы *S. aureus*.

низ устойчивости синегнойной палочки к антипсевдомонадным карбапенемам связан с селекцией в процессе лечения имипенемом резистентных мутантов, характеризующихся утратой протеина *OrgD*. Последний формирует поры, через которые карбапенемы проникают к месту реализации своих эффектов. Резистентность к меропенему (но не к имипенему) обусловлена не столько снижением проницаемости наружной стенки бактерии, сколько активацией бактериальных насосов, выводящих антибиотики за пределы микроорганизма (эффлюкс). Данный механизм устойчивости зависит от деятельности протеинов *MexA-MexB-OrgM*, причем *MexB* представляет собой бактериальный насос (локализован на цитоплазматической мембране), *OrgM* образует поры, через которые удаляются антибиотики, а *MexA* связывает их воедино [5]. Клиническое значение этих различий остается предметом оживленных дискуссий.

Современные тенденции резистентности отслеживаются во многих национальных и международных программах. Среди последних наиболее известными являются SENTRY, Alexander Project и MYSTIC. Программа SENTRY ориентирована на изучение распространенности преобладающих возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций и их чувствительности к антибиотикам. Целью Alexander Project являются возбудители внебольничных инфекций органов дыхания. В отличие от них, в программе MYSTIC анализируются данные о чувствительности нозокомиальных патогенов, выделенных в разных странах мира в отделениях муковисцидоза, нейтропений, ОРИТ и общемедицинских, где постоянно используются карбапенемы (меропенем). Сводные европейские данные представлены в табл. 1 [6–8]. Очевидно, что даже широкое использование карбапенемов пока не привело к существенному снижению чувствительности к ним большинства возбу-

дителей инфекций, за исключением *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

К числу наиболее проблемных граммотрицательных патогенов относятся микроорганизмы, вырабатывающие плазмидные БЛРС и способные к гиперпродукции хромосомных бета-лактамаз класса *AmpC*. Наличие первого механизма устойчивости (чаще регистрируется у *E. coli* и *Klebsiella* spp.) обуславливает снижение чувствительности и/или клиническую неэффективность цефалоспоринов I–IV поколений [9, 10]. Второй механизм резистентности встречается реже (главным образом у *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., индолпозитивных *Proteus* spp. и *Citrobacter* spp.) и формирует нечувствительность к цефалоспорином I–III поколений. Карбапенемы остаются единственным классом антибиотиков, сохраняющих активность в отношении микроорганизмов, обладающих любым из вышеуказанных механизмов устойчивости (табл. 2) [9, 11].

Результаты определения чувствительности нозокомиальных штаммов энтеробактерий – продуцентов БЛРС, выделенных в ОРИТ России, также свидетельствуют о несомненном превосходстве карбапенемов. Так, 100% штаммов *E. coli* и *Klebsiella* spp., выделенных в 1997–1998 гг. и в 2003 г., были чувствительны к имипенему и меропенему. Среди штаммов *Proteus mirabilis*, вырабатывающих БЛРС и выделенных в 1997–1998 гг., 97,2% были чувствительны к имипенему и 100% – к меропенему, а в 2003 г. все штаммы данного микроорганизма характеризовались чувствительностью к обоим карбапенемам [12].

Несмотря на наличие сообщений о способности карбапенемов снижать риск летального исхода у больных с инфекциями, вызванными продуцентами БЛРС [13], охарактеризовать место карбапенемов в терапии подобных инфекций не так просто. К настоящему времени не проведено ни одного

Таблица 2. Чувствительность микроорганизмов, вырабатывающих БЛРС или бета-лактамазы класса АмрС, к антипсевдомонадным карбапенемам (MUSTIC, Европа, 2002–2004 гг.) [6–8]

Микроорганизм	Количество штаммов-продуцентов БЛРС или АмрС	Год исследования	Имипенем	Меропенем
			количество чувствительных штаммов, %	
<i>E. coli</i>	995 (7,6%)*	2002	100	100
	1018 (8,5%)*	2003	100	100
	1012 (10,8%)*	2004	100	100
<i>Klebsiella</i> spp.	764 (15,7%)*	2002	100	100
	821 (13,3%)*	2003	99,1	100
	840 (13,6%)*	2004	98,2	99,1
<i>Enterobacter</i> spp.	416 (14,4%)**	2002	96,7	100
	520 (16,3%)**	2003	94,1	96,5
	576 (14,9%)**	2004	90,7	93,0
<i>Citrobacter</i> spp.	111 (18,0%)**	2002	100	100
	121 (11,6%)**	2003	100	100
	138 (12,3)**	2004	100	100
<i>E. coli</i>	995 (1,5%)**	2002	93,3	93,3
	1018 (1,1%)**	2003	70,0	90,9
	1012 (2,8%)**	2004	89,3	96,4
<i>Klebsiella</i> spp.	764 (2,9%)**	2002	81,8	81,8
	821 (1,3%)**	2003	70,0	81,8
	840 (3,9%)**	2004	87,9	87,9

Примечание. В скобках: * – количество продуцентов БЛРС, ** – количество продуцентов АмрС.

РКИ, в котором было бы доказано превосходство того или иного режима АБТ инфекций, вызванных продуцентами БЛРС. Поэтому решение о выборе конкретного антибиотика для лечения подобных инфекций базируется на:

- результатах определения чувствительности *in vitro*;
- сведениях, полученных в экспериментальных исследованиях;
- данных, накопленных при использовании антибиотиков (наблюдательные исследования);
- суб-анализах РКИ.

Результаты определения чувствительности *in vitro* неизменно подтверждают превосходство карбапенемов над другими классами антибиотиков по активности в отношении продуцентов БЛРС. При этом МПК меропенема нередко ниже, чем имипенема или эртапенема, однако клиническое значение этого факта остается неизвестным.

Достоинствами эртапенема являются применение 1 раз в сутки (что становится особенно актуальным в лечении больных, завершающих парентеральную терапию в амбулаторных условиях, либо пребывающих в учреждениях длительного ухода),

а также меньшая вероятность селекции резистентности к карбапенемам в процессе лечения пациентов, колонизированных неферментирующими микроорганизмами, ввиду низкой природной чувствительности этих бактерий к эртапенему. С другой стороны, активность данного антибиотика уступает таковой имипенема и меропенема в случаях выделения возбудителя с сочетанным механизмом резистентности (продукция БЛРС и нарушение проницаемости). Поэтому при наличии факторов риска инфицирования продуцентами БЛРС показаниями для назначения эртапенема будут прежде всего те внебольничные инфекции, при которых его эффективность была продемонстрирована в РКИ:

- инфицированные формы синдрома диабетической стопы;
- интраабдоминальные инфекции;
- осложненные инфекции мочевых путей.

Меропенему и имипенему следует отдавать предпочтение в терапии инфекций кровотока и вентилятор-ассоциированных пневмоний, вызванных (предположительно) продуцентами БЛРС. Эти же антибиотики являются препаратами выбора при других тяжелых (и, вероятно, среднетяжелых)

Таблица 3. Факторы риска нозокомиальных инфекций, вызванных продуцентами БЛРС [10]

Фактор риска	ОШ	95% ДИ
Пребывание в ОРИТ	1,67	1,16–2,40
Почечная недостаточность	1,92	1,21–3,04
Ожоги	2,78	1,92–4,01
Парентеральное питание	1,72	1,18–2,49
Постоянный мочевой катетер	1,88	1,25–2,83
Недавнее лечение цефалоспорином III поколения	2,99	2,22–4,1
Недавнее лечение цефуросимом	2,55	1,6–4,0
Недавнее лечение азтреонамом	3,27	2,7–3,9

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Факторы риска внебольничных инфекций, вызванных продуцентами БЛРС [14]

Фактор риска	ОШ
Лечение цефалоспорином III поколения	15,8
Лечение цефалоспорином II поколения	10,1
Госпитализация в предшествующие 3 месяца	8,95
Лечение хинолонами	4,1
Лечение пенициллинами	4,0
АБТ в предшествующие 3 месяца	3,23
Возраст >60 лет	2,65
Сахарный диабет	2,57

нозокомиальных инфекциях – при наличии факторов риска инфицирования продуцентами БЛРС, а также при тяжелых внебольничных инфекциях, если выделенный возбудитель – продуцент БЛРС, проявляющий сниженную чувствительность к эртапенему (табл. 3, 4).

Эмпирическое применение антибиотиков других классов при среднетяжелых и тяжелых инфекциях, вызванных продуцентами БЛРС, сопряжено с повышенным риском клинических неудач. БЛРС инактивируют цефалоспорины III поколения. Высокие дозы цефалоспоринов IV поколения могут быть эффективными в терапии некоторых инфекций, вызванных продуцентами БЛРС (если величина МПК находится в пределах 0,12–0,25 мг/л). Поскольку определение МПК практикуется в единичных микробиологических лабораториях, с практической точки зрения продуцентов БЛРС лучше сразу рассматривать как резистентных ко всем цефалоспорином I–IV поколений. Хотя БЛРС инактивируются ингибиторами бета-лактамаз, бактерии-продуценты БЛРС способны одновременно вырабатывать бета-лактамазы разных типов, включая нечувствительные к инги-

биторам. Установлена взаимосвязь между выработкой БЛРС и резистентностью к фторхинолонам, хотя причины подобной ассоциации во многих случаях остаются неясными. Более того, в нескольких наблюдательных исследованиях продемонстрировано превосходство карбапенемов над фторхинолонами в терапии тяжелых инфекций, вызванных продуцентами БЛРС. Аминогликозиды не рекомендуются в качестве средств монотерапии тяжелых инфекций – вне зависимости от того, вызваны они продуцентами БЛРС или нет. Несмотря на документированные факты синергизма между бета-лактамами и аминогликозидами в отношении некоторых штаммов бактерий, вырабатывающих БЛРС, какие-либо клинические данные в пользу использования данных комбинаций антибиотиков для лечения инфекций, вызванных подобными микроорганизмами, отсутствуют [10].

Следующим логичным шагом представляется сравнение зарегистрированных показаний к применению карбапенемов.

Показания к применению

В табл. 5 представлены показания к применению карбапенемов. Информация почерпнута из официальных инструкций к препаратам, а также русскоязычных интернет-ресурсов (поиск производился по следующим ключевым словам: международное название, торговое название, инструкция, показания к применению). Результаты поиска оказались довольно неожиданными и нуждаются в комментариях, последнее относится даже к выводам.

Начнем с выводов.

1. В педиатрической практике могут использоваться только имипенем и меропенем (начиная с возраста 3 мес). В России педиатрические показания для эртапенема находятся в процессе регистрации, в то время как в США и Европе он уже разрешен к применению у детей от 3 мес.

Таблица 5. Показания к применению карбапенемов

Показания к применению	Имипенем	Меропенем	Эртапенем
Применение у взрослых	+	+	+
Применение у детей	+ ¹	+ ¹	_ ²
Применение при беременности (категория)	C	B	B
Интраабдоминальные инфекции	+	+	+
Пневмония	+	+	+ ³
Гинекологические инфекции и инфекции органов малого таза	+	+	+
Инфекции мочевого тракта	+	+	+
Инфекции кожи и мягких тканей	+	+	+ ⁴
Сепсис	+	+	+
Инфекции костей и суставов	+	НД	НД
Инфекционный эндокардит	+	НД	НД
Менингит	–	+	НД
Фебрильная нейтропения	НД	+	НД
Профилактика послеоперационных инфекций	+	НД	НД

Примечание. «+» – показано использование антибиотика; «–» – антибиотик применять не следует; НД – нет данных (информация в листах-вкладышах отсутствует).

¹ – может назначаться детям старше 3 мес (информация производителей, в том числе в листах-вкладышах);

² – в России на момент написания обзора не зарегистрирован для применения у лиц до 18 лет;

³ – только внебольничные пневмонии;

⁴ – особенно при инфекционных поражениях диабетической стопы.

Комментарий. В популярных зарубежных карманных справочниках введение имипенема и меропенема допускается с рождения [15, 16], причем меропенема (но не имипенема) – у детей с низкой массой тела при рождении (<2 кг) [15].

2. Если необходимо назначить карбапенем беременной женщине, то предпочтение следует отдавать меропенему или эртапенему.

Комментарий. В соответствии с кодировкой, предложенной FDA (Управлением США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами), самыми безопасными при беременности являются препараты, относящиеся к категории А (доказано отсутствие риска для матери и плода). Однако по этическим соображениям адекватные контролируемые РКИ у беременных не проводятся. Поэтому наиболее безопасные для лечения беременных антибиотики отнесены в категорию В (доказательства риска у людей отсутствуют). Имипенем – единственный из карбапенемов отнесен в категорию С (риск не может быть исключен). Тем не менее, лекарственные средства из этой группы могут использоваться для лечения беременных, в частности по жизненным показаниям, когда ожидаемая польза при их назначении превышает потенциальный вред.

Согласно информации производителей, применение всех карбапенемов при грудном вскармливании

допускается, хотя и с оговорками. В частности, меропенем и эртапенем проникают в грудное молоко, поэтому их можно использовать с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза от их применения для матери не превышает возможный риск для ребенка. Данные о выделении имипенема/циластатина с материнским молоком в доступной литературе отсутствуют. При необходимости применения этого антибиотика в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание. Рекомендации, содержащиеся в отечественной справочной литературе, трактуют данный момент иначе. В частности, при грудном вскармливании имипенем и меропенем противопоказаны. Данные об использовании эртапенема по этому показанию отсутствуют [17].

3. Все три карбапенема могут применяться по следующим показаниям: интраабдоминальные инфекции, гинекологические инфекции и инфекции органов малого таза, инфекции мочевого тракта, инфекции кожи и мягких тканей, сепсис.

Комментарий. Зарегистрированные показания не дают возможности очертить те клинические условия, когда следует отдавать предпочтение тому или другому препарату.

4. У больных с менингитом из всех карбапенемов следует использовать только меропенем.

Комментарий. В листах-вкладышах (информация

производителей) подчеркивается, что имипенем не показан для лечения менингита.

Остальные показания к применению, прежде чем стать (или не стать) основанием для выводов, нуждаются в предварительном обсуждении.

5. Имипенем и меропенем могут использоваться для лечения внебольничных и нозокомиальных пневмоний, эртапенем – только внебольничных.

Комментарий. В последних рекомендациях ATS (Американского торакального общества) по диагностике и лечению *нозокомиальных пневмоний* (НП) эртапенем рекомендуется в числе средств монотерапии ранней НП (т.е. развившейся в первые 4 дня от момента госпитализации) у больных без факторов риска инфицирования *полнорезистентными возбудителями* (ПРВ) [18, 19].

6. Препаратом выбора из числа карбапенемов при инфекциях костей и суставов и при *инфекционном эндокардите* (ИЭ) является имипенем.

Комментарий. Зарубежные эксперты, наряду с имипенемом, при инфекциях костей и суставов рекомендуют использовать также меропенем, например при остром и вторичном по отношению к укусу животного септическом артрите/бурсите, остром и хроническом (у больных сахарным диабетом) остеомиелите, при инфицировании эндопротеза сустава, и эртапенем (при тех же, за исключением последнего, показаниях) [16]. Отечественные специалисты допускают использование меропенема и эртапенема у больных с негематогенным остеомиелитом (т.е. у лиц, страдающих сахарным диабетом, атеросклерозом сосудов нижних конечностей) [17]. Таким образом, показание «инфекции костей и суставов» не следует рассматривать как присутствующее только имипенему.

Что касается ИЭ, то в отечественных рекомендациях из всех карбапенемов упоминается только имипенем, причем только в качестве альтернативного препарата при известной установленной этиологии (грамотрицательные бактерии) [17], а в цитированных выше зарубежных рекомендациях – любой карбапенем [16]. В то же время, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению ИЭ места карбапенемам не нашлось вовсе [20].

7. Препаратом выбора из числа карбапенемов при фебрильной нейтропении (нейтропенической лихорадке) является меропенем.

Комментарий. В литературе опубликовано более 20 сравнительных РКИ имипенема у больных нейтропенической лихорадкой с числом рандомизированных больных более 50, в которых имипенем сравнивали с другими антибиотиками, включая меропенем. При метаанализе результатов 19 РКИ

установлено преимущество имипенема как над комбинацией других бета-лактамов с аминогликозидами (в среднем на 23%; ОШ 0,77, 95% ДИ 0,61–0,98), так и над режимами терапии, не включавшими аминогликозиды (в среднем на 33%; ОШ 0,67, 95% ДИ 0,54–0,84). В последнем случае имелись в виду бета-лактамы антибиотики, которые использовались самостоятельно, в комбинации с гликопептидом или другим бета-лактамом. Несмотря на гетерогенность отдельных исследований, превосходство имипенема выявлялось достаточно регулярно [21]. Игнорировать такую доказательную базу, как минимум, неразумно.

8. Препаратом выбора из числа карбапенемов для профилактики послеоперационных инфекций является имипенем.

Комментарий. За исключением случаев профилактики инфекционных осложнений у больных с панкреонекрозом, данное показание следует отнести, скорее, к разряду курьезов. Существует достаточное количество более дешевых и эффективных антибиотиков, которые следует использовать для периперационной профилактики: цефазолин, цефуроксим, ингибиторозащищенные пенициллины и др.

Что касается панкреонекроза, то по способности предупреждать инфекционные осложнения у этой категории пациентов меропенем не уступает имипенему.

9. Многие частные показания к использованию карбапенемов (например, у больных с абсцессами разных органов, эмпиемой плевры, медиастинитом, гнойным перикардитом и др.) не нашли отражения в утвержденных показаниях к применению антибиотиков этого класса.

Комментарий. Эти вопросы будут рассмотрены ниже – в разделе «Рекомендации экспертов».

Можно подвести предварительные итоги. При сравнении зарегистрированных показаний к использованию карбапенемов только 1-й, 2-й и 4-й выводы позволяют назначать их дифференцированно. Попробуем подойти с другой стороны.

В литературе опубликована не одна сотня сравнительных РКИ карбапенемов и других антибиотиков при инфекциях разной локализации. В одной из работ проанализированы результаты более 70 подобных исследований с числом больных, включенных в каждое из исследований, не менее 50 человек, где одним из препаратов сравнения был имипенем [22]. Установлено, что в подавляющем большинстве РКИ клиническая и микробиологическая эффективность препаратов сравнения была сопоставимой. Превосходство имипенема изредка выявлялось в отдельных РКИ и, в ряде случаев, по

итога метаанализов. Вероятно, в общей популяции пациентов карбапенемы не имеют бесспорных преимуществ перед антибиотиками других классов или их комбинациями. Поэтому представляется разумным попытаться определить те категории больных, когда назначение карбапенемов действительно необходимо для сохранения жизни и здоровья пациентов.

Клинические аспекты

На протяжении десятилетий доминирующей схемой применения антибиотиков у тяжелых больных была так называемая «восходящая», или «эскалационная»: если не работали препараты первого ряда, назначали антибиотики более «мощные» (второго ряда). В условиях низкого уровня резистентности к антибиотикам такой подход к назначению лечения был клинически и экономически оправданным. Однако во второй половине 80-90-х гг. прошлого столетия человечество столкнулось с проблемой повсеместного роста резистентности клинически значимых микроорганизмов к наиболее используемым антибиотикам. До достижения определенного порога (для каждой нозологической единицы – разного) резистентность не трансформировалась в клинические неудачи. Однако после преодоления данного «порога» случаи неэффективности АБТ лавинообразно нарастали.

В изменившихся условиях принципиальное значение приобретает своевременное и адекватное (по спектру действия, разовой и суточной дозе, своевременности назначения, длительности применения, способности противостоять факторам защиты бактерий и не допускать возникновения новых защитных механизмов) применение антибиотиков. Неадекватная стартовая эмпирическая АБТ по сравнению с адекватной сопровождается статистически значимым увеличением летальности (как общей, так и атрибутивной), длительности пребывания больного в стационаре, расходов на лечение. Эти данные, полученные, главным образом, в ходе исследований у больных с тяжелыми инфекциями нижних дыхательных путей и кровотока [23–29], легли в основу концепции «нисходящей», или «деэскалационной» АБТ. Данный подход предполагает первоначальное назначение антибиотика (или комбинации антибиотиков), спектр действия которого (которых) охватывает практически всех возможных возбудителей заболевания с последующим переходом (после получения результатов микробиологического исследования) на целенаправленную АБТ препаратом (препаратами) более узкого спектра действия. Подчеркивается необходимость сокращения сроков АБТ до разумных

пределов [30]. Внедрение принципов «нисходящей» АБТ в клиническую практику, как полагают, позволит повысить эффективность терапии при одновременном сокращении расходов на лечение (не столько путем снижения расходов на приобретение и введение антибиотиков, сколько за счет уменьшения длительности пребывания больного в стационаре) и минимизации риска появления резистентности в процессе терапии.

Инфекции у больных, госпитализированных в ОРИТ

Наиболее тяжелые больные, независимо от нозологической формы заболевания, концентрируются в ОРИТ. Именно поэтому рассмотрение аспектов клинического использования карбапенемов целесообразно начать с принципов их использования в ОРИТ: ведь сформулированные подходы можно будет впоследствии применить к отдельным нозологическим формам (или группам нозологических форм).

Длительность пребывания (ДП) в ОРИТ более 48 ч ассоциируется с 3-кратным увеличением риска инфекций по сравнению с пребыванием в течение 1–2 сут [31]. Если ДП превышает 21 день, риск инфекции в 33 раза выше такового при ДП 1–2 сут [31]. Среди других факторов риска инфекций, приобретенных в ОРИТ, следует упомянуть:

- использование инвазивных приспособлений – эндотрахеальных трубок, внутрисосудистых и мочевых катетеров;
- госпитализацию по поводу травмы;
- наличие сопутствующих тяжелых острых или хронических заболеваний;
- нарушения питания;
- старческий возраст [31, 32].

У больных в критическом состоянии, госпитализированных в ОРИТ, наличие инфекции является независимым фактором риска смертности [27], хотя причинная связь между отдельными инфекциями (например, кровотока) и смертностью в ОРИТ, возможно, не столь очевидна [33]. Факторами риска смертности среди больных с инфекционными заболеваниями, госпитализированных в ОРИТ, являются также:

- предшествующее использование антибиотиков (в особенности цефалоспоринов III поколения и фторхинолонов);
- заболевания, вызванные антибиотикорезистентными патогенами, например *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*;
- пожилой и старческий возраст;
- число баллов по шкале APACHE II ≥ 21 ;
- механическая вентиляция легких;

- катетеризация мочевых путей или центральных вен;

- полиорганная недостаточность [31, 32, 34].

Задержка на 24 ч с назначением адекватной АБТ у больных с *вентилятор-ассоциированной пневмонией* (ВАП), госпитализированных в ОРИТ, повышает риск летального исхода в 7,7 раз по сравнению с больными, у которых адекватная АБТ была назначена сразу же [35].

В этой связи принципиальное значение имеет неоднократно подтвержденный вывод, что в случае раннего начала адекватной АБТ можно предупредить повышенную смертность больных с тяжелыми инфекциями, даже если они принадлежат к группе повышенного риска [36]. Выбор кандидатов на роль препарата первого выбора для монотерапии инфекций в ОРИТ невелик – это бета-лактамы и фторхинолоны. Следствием широкого использования фторхинолонов стали крайне негативные тенденции в повсеместном росте резистентности к этим препаратам среди *P. aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе вырабатывающих БЛРС [37, 38]. Другими неблагоприятными последствиями предшествующего лечения фторхинолонами являются возрастание риска колонизации или инфекции MRSA и нозокомиальных инфекций, вызванных *Clostridium difficile* [39]. Поэтому у больных, госпитализированных в ОРИТ с тяжелыми инфекциями, лучше избегать монотерапии фторхинолонами.

Среди бета-лактамов претендовать на подобную роль могут цефалоспорины III–IV поколений, ингибиторозащищенные уреидопенициллины и карбапенемы. Применение цефалоспоринов может приводить к чрезмерному росту значения энтерококков, обладающих природной устойчивостью к этому классу антибиотиков [40]. Кроме того, предшествующее использование цефалоспоринов III поколения ассоциируется с возрастанием риска инфекций, вызванных MRSA, резистентными к бета-лактамам штаммами *Acinetobacter* spp., вырабатывающими БЛРС штаммами *Klebsiella* spp., а также *C. difficile* [39]. Напротив, в ряде исследований карбапенемов не удалось продемонстрировать связь между увеличением их использования и ростом резистентности среди *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* [41]. Несмотря на очевидный в последние годы ренессанс интереса к ингибиторозащищенным уреидопенициллинам, чувствительность ключевых возбудителей к ним ниже, чем к карбапенемам.

Согласно результатам российских исследований NPRS-(1-2), самым частым грамотрицательным возбудителем инфекций в ОРИТ является

P. aeruginosa [42]. Она сохраняет свое лидирующее положение и по итогам исследования РЕЗОРТ. Однако на второе место по частоте встречаемости вышел еще один неферментирующий микроорганизм – *Acinetobacter* spp. [43]. Минимальная активность (или ее полное отсутствие) эртапенема в отношении *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и энтерококков не позволяет рассматривать этот карбапенем в числе препаратов выбора при лечении тяжелых нозокомиальных инфекций в ОРИТ. Однако область использования эртапенема не следует ограничивать, как это иногда делается, лечением тяжелых инфекций у госпитализированных больных за пределами ОРИТ [44, 45]. Препарат может назначаться и у определенных категорий пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями, например при ранних НП у больных без факторов риска инфицирования ПРВ [18].

Таким образом, основными кандидатами на роль препаратов первого выбора для монотерапии тяжелых инфекций у больных, находящихся в ОРИТ, являются имипенем и меропенем. Эмпирический выбор антибиотика в идеале должен базироваться на локальных эпидемиологических данных или результатах (предшествующих) исследований у пациента – с учетом того, что спектр действия антибиотика должен включать всех вероятных патогенов. *Антисинегнойные карбапенемы являются идеальными препаратами первого выбора в условиях, когда риск терапевтической ошибки очень велик (например, у тяжелых больных, при высоком риске инфицирования множественно-устойчивыми бактериями)*. Поэтому они должны использоваться в качестве **препаратов первого ряда** при лечении:

- пациентов, принадлежащих к группе высокого риска смерти, реинфекции или экспозиции к госпитальной микрофлоре (включая колонизацию множественно-устойчивыми грамотрицательными бактериями, в том числе вырабатывающими БЛРС) – для проведения эмпирической терапии;

- больных с иммуносупрессией или после трансплантации органов, поскольку больные с скомпроментированным иммунитетом относятся к группе высокого риска инфицирования множественно-устойчивыми штаммами бактерий при наличии любого фактора, связанного с возникновением/приобретением полирезистентности – для проведения эмпирической терапии;

документированных вспышек инфекций, вызванных продуцентами БЛРС – для проведения целенаправленной терапии [36].

Во всех перечисленных (и нижеследующих) случаях антисинегнойные карбапенемы показаны для лечения больных, госпитализированных в ОРИТ

с тяжелыми нозокомиальными и внебольничными инфекциями. В качестве **препаратов второго ряда** (но никак не средств последней надежды) эти антибиотики должны использоваться в случаях:

- неэффективности терапии первоначально выбранными антибиотиками, ставшей причиной перевода пациента в ОРИТ из другого отделения больницы – для проведения эмпирической, либо целенаправленной терапии;

- анамнестических указаний на недавнюю АБТ несколькими антибиотиками – для проведения эмпирической либо целенаправленной терапии [36].

Основанием для назначения карбапенемов в качестве препаратов второго ряда в случае неэффективности предшествующей АБТ является их широкий спектр активности и сохранение активности в отношении грамотрицательных бактерий, резистентных к антибиотикам других классов (например, цефалоспорином и фторхинолоном). В то же время, при подозрении на инфекцию, вызванную MRSA, следует использовать гликопептиды или линезолид, поскольку карбапенемы неактивны в отношении данного возбудителя [46].

Альтернативой антисинегнойным карбапенемам может быть комбинированная АБТ, например цефепим (либо пиперациллин/тазобактам) и/или аминогликозид и/или метронидазол и/или гликопептид. В настоящее время убедительные данные о превосходстве моно- или комбинированной терапии при тяжелых инфекциях разных локализаций (интраабдоминальные инфекции, НП и др.) в литературе отсутствуют.

Можно ли отдать предпочтение какому-либо из антисинегнойных карбапенемов для лечения тяжелых инфекций в ОРИТ? В обзоре, посвященном использованию меропенема у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, упоминаются 4 сравнительных с имипенемом РКИ у больных с инфекциями нижних дыхательных путей (преимущественно), с интраабдоминальными инфекциями и сепсисом, в которых оба антибиотика применялись в дозировке 1 г внутривенно каждые 8 ч [47]. Клиническая эффективность (выздоровление + улучшение) обоих антибиотиков оказалась сопоставимой и колебалась у меропенема в пределах 76–88%, у имипенема – 68–85%. Бактериологическая эффективность: эрадикация (в ряде РКИ – хотя бы одного из патогенов) + предполагаемая эрадикация также статистически не различалась и составила 67–94% у больных, получавших меропенем, и 60–88% – имипенем. Был сделан вывод, что меропенем столь же эффективен, как и имипенем, в лечении ряда тяжелых инфекций (включая нозокомиаль-

ные) у взрослых и детей, госпитализированных в ОРИТ [47].

Интраабдоминальные инфекции (ИАИ)

Основным методом лечения ИАИ является хирургическое вмешательство. Применению антибиотиков в подобных случаях отводится хотя и чрезвычайно важная, но все же вспомогательная роль.

В 2002 г. Общество хирургических инфекций (SIS) США опубликовало последние по времени обнародования рекомендации по АБТ ИАИ, а именно вторичного и третичного перитонита и интраабдоминальных абсцессов. Они не распространяются на больных с: (1) первичным перитонитом, инфекциями, связанными с внутрибрюшинными катетерами; (2) первичными заболеваниями мочеполовых путей; (3) локализованными инфекциями органов брюшной полости, при которых не производилось оперативное вмешательство. В документе констатируется, что в клинических исследованиях не удалось продемонстрировать превосходства какого-либо режима АБТ, будь то монотерапия или использование комбинации антибиотиков. Карбапенемы (имипенем, меропенем и эртапенем), наряду с ингибиторозащитными пенициллинами (ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) и цефамицинами (цефотетан, цефокситин) рекомендуются для монотерапии ИАИ. У больных с нетяжелыми внебольничными ИАИ, по мнению авторов документа, предпочтение следует отдавать антибиотикам с более узким спектром действия: цефамицинам, ампициллину/сульбактаму, тикарциллину/клавуланату [48].

Среди больных с ИАИ выделяют группу высокого риска неэффективности лечения и смерти. К сожалению, четкие критерии отнесения пациентов к этой группе не разработаны. Неблагоприятные исходы терапии чаще регистрируются у больных с наличием факторов риска, связанных с пациентом, а также с заболеванием и лечением. К первым относятся высокая сумма баллов по шкале APACHE II, пожилой и старческий возраст, нарушения питания, низкая концентрация альбумина в сыворотке крови, сопутствующие заболевания (особенно сердечно-сосудистые); ко вторым – возникновение заболевания в условиях стационара, этиологическая роль антибиотикорезистентных патогенов, невозможность адекватного хирургического устранения или дренирования очага инфекции. У больных группы высокого риска перечень антибиотиков для монотерапии ограничивается двумя карбапенемами (имипенемом и меропенемом) и пиперациллином/тазобактамом [49].

Через год были изданы рекомендации по АБТ осложненных ИАИ, подготовленные совместно специалистами SIS, Американского общества инфекционных болезней (IDSA) и Американского общества по микробиологии. Под осложненными ИАИ авторы понимали инфекции, которые возникают в полых внутренних органах, распространяются во внутрибрюшинное пространство и ассоциируются либо с формированием абсцессов, либо с перитонитом. Опубликованные рекомендации не распространялись на больных с абсцессами паренхимы печени или селезенки; инфекциями, исходящими из мочеполовых путей; инфекциями забрюшинного пространства (за исключением инфекций поджелудочной железы). Кроме того, рекомендации не охватывали детей в возрасте до 18 лет и случаи первичного перитонита. По сути дела, данный документ представляет собой уточненную версию рекомендаций SIS 2002 г., одобренную вышеперечисленными научными обществами.

При лечении больных с внебольничными ИАИ допускается как монотерапия, так и использование комбинации антибиотиков. В качестве средств монотерапии рекомендуются ингибиторозащитные пенициллины и карбапенемы, причем на выбор конкретного антибиотика влияет тяжесть заболевания. Если ИАИ расценивается как нетяжелая, предлагается использовать эртапенем (или ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат), у тяжелых больных – имипенем, меропенем или пиперациллин/тазобактам [50].

При эмпирической АБТ нозокомиальных ИАИ рекомендуется использование комбинаций антибиотиков, одним из вариантов которой может быть сочетание карбапенема с ванкомицином [50].

Вне зависимости от того, является ИАИ осложненной или нет, длительность АБТ в большинстве случаев не должна превышать 5–7 дней. При сохранении или рецидивировании клинических признаков ИАИ после указанного промежутка времени необходимо повторное расширенное диагностическое обследование пациента. Дальнейшая тактика лечения (повторное хирургическое вмешательство, продолжение прежней АБТ или назначение других антибиотиков) определяется исходя из результатов обследования.

Оптимальное время начала АБТ анализировалось в нескольких ретроспективных исследованиях, однако при ИАИ не было выполнено ни одного проспективного РКИ для выяснения этого вопроса (единственное исключение – метаанализ использования по данному показанию аминогликозидов) [51]. Поэтому рекомендации по времени начала АБТ опираются, главным образом, на мнение экспертов.

АБТ должна начинаться (1) уже при подозрении на ИАИ, до постановки окончательного диагноза и получения результатов микробиологических исследований и (2) до начала хирургического вмешательства (чтобы предупредить развитие инфекции в области хирургического вмешательства) и после начала восполнения дефицита жидкости (для улучшения перфузии внутренних органов и лучшего распределения лекарств в организме). Таким образом, показания для использования карбапенемов у больных с ИАИ следующие: эртапенем в виде монотерапии можно применять у больных с нетяжелыми внебольничными ИАИ, имипенем и меропенем – при тяжелых ИАИ, как внебольничных (монотерпия), так и нозокомиальных (несмотря на отсутствие четких формулировок, речь идет об использовании комбинации карбапенема и антибиотика другого класса). Данная рекомендация не дает ответов на многие вопросы и нуждается в детализации.

Прежде всего, термин «осложненные» ИАИ в соответствии с определением, данным FDA для клинических исследований, не содержит количественных оценок тяжести инфекции и риска неблагоприятных исходов [52]. В принятых документах по АБТ ИАИ критерии распределения больных по тяжести заболевания и риску неблагоприятных исходов также отсутствуют.

В рекомендациях по АБТ ИАИ признаются **трудности с точной идентификацией больных группы высокого риска**. До настоящего времени отсутствуют РКИ с большим числом включенных пациентов, в которых бы сравнивались режимы АБТ у больных с осложненными ИАИ, распределенными в группы низкого и высокого риска. Более того, по установившейся традиции предоперационные факторы риска, непосредственно связанные с послеоперационной заболеваемостью/смертностью (например, раневая инфекция или несостоятельность анастомозов), не рассматриваются в качестве факторов риска неэффективности АБТ. В клинической практике сопутствующие заболевания, старческий возраст, нарушения питания можно трактовать как общие факторы риска [48]. Кроме того, невозможность устранить или дренировать очаг инфекции; клинические ситуации, препятствующие достижению оптимальных ФК/ФД параметров; вероятность инфицирования резистентными микроорганизмами являются более специфическими детерминантами неэффективности лечения. Необходимо отслеживать тенденции резистентности ключевых патогенов на местном (госпитальном) уровне, поскольку рост резистентности к антибиотикам обуславливает снижение

эффективности ранее эффективных режимов АБТ. Среди многих причин роста резистентности следует упомянуть лечение воспалительных заболеваний небактериальной этиологии антибиотиками, чрезмерную длительность АБТ, неадекватное (по продолжительности, дозам, выбору антибиотиков) лечение тяжелых инфекций, политику отдельных лечебных учреждений, поддерживающую первоначальное использование предположительно неадекватных антибиотиков вопреки убедительным свидетельствам о высокой резистентности к ним ключевых возбудителей и т.п. [53].

Во-вторых, в опубликованных рекомендациях [48, 49] **не проводится грань между внебольничными и нозокомиальными ИАИ**. В них формулируются стандарты лечения, но не обсуждаются причины нынешней частоты неэффективности АБТ (как, например, региональная распространенность резистентности или резистентность в отдельных госпиталях). Отсюда вытекает необходимость принимать решение об АБТ не только на основании действующих рекомендаций, но и с учетом факторов риска пациента, распространенности резистентности в регионе и личного опыта хирурга. Ниже представлены факторы риска кли-

нической неэффективности при лечении больных с ИАИ [54].

В-третьих, авторы рекомендаций **не выделяли антибиотики первой и второй линии**, мотивируя свое решение сопоставимыми результатами, полученными в РКИ при сравнении различных режимов АБТ ИАИ. В-четвертых, в ходе РКИ антибиотики (включая карбапенемы) назначаются в фиксированных (причем нередко не одинаковых в разных исследованиях) дозах в течение заранее оговоренного промежутка времени. Поэтому **вопрос об оптимальных дозах карбапенемов остается открытым**. Наконец, в литературе практически отсутствуют публикации и об использовании карбапенемов в качестве одного из компонентов комбинированной АБТ.

Выше отмечалось, что эртапенем проявляет минимальную активность или вообще не действует на энтерококки и неферментирующие бактерии. Этиологическое значение энтерококков у больных с перитонитом остается предметом дискуссий, но признается в следующих клинических ситуациях: у лиц после пересадки печени [55], больных с клапанными пороками сердца и у пациентов с энтерококковой бактериемией [54]. Ведущая роль

Факторы риска неэффективности лечения больных с ИАИ

Факторы, препятствующие достижению оптимальных ФК/ФД параметров:

- увеличение объема внеклеточной жидкости, например: ожирение, шок, травма, нарушения питания (изменение объема распределения антибиотика);
- заболевания печени и почек, например: цирроз печени, острая и хроническая почечная недостаточность (изменение клиренса и скорости выведения антибиотика);
- бактериальный инокулюм превышает тестированный *in vitro* для определения бактерицидного эффекта препарата, например: фекальный перитонит или чрезмерное размножение бактерий в проксимальном отделе желудочно-кишечного тракта вследствие обструкции.

Нарушения иммунного статуса вследствие:

- длительного применения иммуносупрессивных препаратов (например, лицами после трансплантации органов);
- применения глюкокортикоидов (например, у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, бронхиальной астмой, диффузными заболеваниями соединительной ткани или атопией);
- мультимодального лечения рака (например, адьювантная и неoadьювантная химиотерапия);
- нейтропении;
- приобретенного или врожденного иммунодефицита.

Увеличение доли больных, госпитализированных в хирургические отделения с хроническими заболеваниями (такими как сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и др.).

Изменения эндогенной микрофлоры, обусловленные:

- лечебными мероприятиями, например, энтеральным питанием, предшествующим использованием антибиотиков (в особенности цефалоспоринов III поколения и фторхинолонов), блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов;
- некоторыми заболеваниями пациента (такими как паралитическая кишечная непроходимость), которые вызывают:
 - ◇ качественные изменения – преобладание резистентных патогенов, селекцию *Clostridium* spp., уменьшение соотношения аэробов и анаэробов;
 - ◇ количественные изменения – избыточный рост бактерий в проксимальном отделе ЖКТ до 10⁸ КОЕ/мл.

Таблица 6. Сравнительная эффективность имипенема (ИМИ) и меропенема (МЕР) у больных с внебольничными и нозокомиальными ИАИ различной степени тяжести

Источник, год	Характеристика заболевания и его тяжести (% больных)	Число больных	Антибиотик и доза, г/сут	Эффективность терапии, %*	
				клиническая	бактериологическая
Среднетяжелые ИАИ: АРАСНЕ II ≤ 10 (80-91% пациентов). ИМИ и МЕР вводили внутривенно (в/в) каждые 8 ч на протяжении 5-10 дней					
[58], 1995	Аппендицит (65%), как правило, перфоративный	117 132	ИМИ 1,5 МЕР 1,5	96 98	95 98
[59], 1997	Аппендицит (36%), холецистит (13%), дивертикулит (12%)	139 148	ИМИ 1,5 МЕР 3,0	98 95	96 98
[60], 1999	Дивертикулит (42%), аппендицит (30%), колит (14%), язва желудка/двенадцатиперстной кишки (13%)	79 82	ИМИ 2** МЕР 1,5	94 92	93 87
Среднетяжелые и тяжелые ИАИ. Антибиотики вводили в/в каждые 8 ч на протяжении 5-10 дней					
[61], 1993	Среднетяжелые и тяжелые инфекции, преимущественно аппендицит (42%), перфорации язв желудка или двенадцатиперстной кишки (26%), холецистит (15%)	32 30	ИМИ 3,0 МЕР 3,0	97 100	100 90
[62], 1995	Среднетяжелые (60%) и тяжелые (25%) инфекции, преимущественно аппендицит (34%); инфекции тонкого и толстого кишечника (21%), обусловленные предшествующим хирургическим вмешательством (18%); холангит (15%)	116 116	ИМИ 3,0 МЕР 3,0	94 96	81 84
[63], 1997	Перитонит (76%)	43 43	ИМИ 3,0 МЕР 3,0	95 98	96 96
Тяжелые ИАИ***. Антибиотики вводили в/в каждые 8 ч, средняя длительность лечения колебалась от 9,8 до 11,5 дней					
[64], 1996	Тяжелые бактериальные инфекции; 67% больных, доступных клинической оценке, находились в ОРИТ; у 53% пациентов предшествующая АБТ была неэффективной. ИАИ были представлены инфекциями толстого кишечника, прямой кишки, желудка/двенадцатиперстной кишки, перитонитом, аппендицитом и др.	37 38	ИМИ 3,0 МЕР 3,0	81 82	70 68
[65], 2000	Тяжелые бактериальные инфекции; все больные находились в ОРИТ; 75% инфекций - нозокомиальные	30 22	ИМИ 3,0 МЕР 3,0	77 96	70 78

Примечание: * под положительной клинической эффективностью понимали излечение или улучшение; под бактериологической – определенную или предполагаемую (удовлетворительный клинический ответ на лечение + невозможность получения образца материала для микробиологического исследования) эрадикацию первичного патогена (результаты оценивались после завершения терапии);

** имипенем вводили каждые 6 ч;

*** из исследований, включавших больных с разными нозологическими формами, отобраны данные только о пациентах с ИАИ.

P. aeruginosa и *Acinetobacter* spp. среди грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций обсуждалась выше. Поэтому при лечении инфекций брюшной полости в условиях стационара роль эртапенема ограничивается внебольничными инфекциями. Более того, антибиотик следует использовать в терапии *нетяжелых* больных с ИАИ – по крайней мере до тех пор, пока в РКИ не будет доказана эффективность и безопасность применения эртапенема у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Метаанализ 15 сравнительных РКИ имипенема или меропенема с другими антибиотиками в лечении среднетяжелых и тяжелых ИАИ позволил заключить, что эффективность монотерапии любым из карбапенемов сопоставима с таковой комбинированной терапии. Под ИАИ подразумевали заболевание, сопровождавшееся перфорацией полого органа в сочетании с перитонитом или абсцессами (одним или множественными), а именно: осложненный аппендицит, перфорацию или несостоятельность анастомоза в любом сегменте ЖКТ, эмпиему желчного пузыря, холангит, перфорации в колоректальной области вследствие острого дивертикулита, рака или ишемии и др. [56]. В прямых сравнительных исследованиях имипенема и меропенема у больных с внебольничными и нозокомиальными ИАИ (как средней степени тяжести, так и тяжелыми) не было выявлено преимуществ какого-либо из антибиотиков с точки зрения клинической или бактериологической эффективности (табл. 6) [57].

С другой стороны, оба этих антибиотика неразумно использовать для монотерапии *нетяжелых* внебольничных ИАИ. Во-первых, они не превосходят по эффективности более дешевые режимы АБТ одним или комбинацией антимикробных препаратов. Во-вторых, следует иметь в виду возможность роста резистентности при чрезмерном увлечении антисинегнойными карбапенемами. Поскольку в ближайшие несколько лет не ожидается внедрение в клиническую практику ни одного антибиотика нового класса, спектр действия которого охватывал бы проблемные грамотрицательные бактерии, последствия подобного роста резистентности могут быть легко предсказуемыми.

Антисинегнойные карбапенемы наиболее разумно использовать для начальной эмпирической терапии в ситуациях, когда пациент относится к группе высокого риска летального исхода, при реинфекции, повторном оперативном вмешательстве или при колонизации госпитальной микрофлорой, особенно множественно-устойчивыми грамотрицательными микроорганизмами [54]. Это положение почти дословно повторяет вывод, сформулирован-

ный выше применительно к больным, госпитализированным в ОРИТ.

Таким образом, антисинегнойные карбапенемы нерационально рутинно применять при внебольничных инфекциях, (например, при неосложненном аппендиците), поскольку многие другие режимы АБТ будут столь же эффективны. В качестве антибиотиков первого ряда имипенем и меропенем наиболее оправдано использовать для эмпирической монотерапии у больных с нозокомиальными ИАИ, развившимися спустя 48 ч и более после госпитализации либо в хирургическом отделении, либо в ОРИТ хирургического профиля (послеоперационный резидуальный абсцесс; перитонит вследствие несостоятельности анастомоза; любая другая причина вторичной нозокомиальной ИАИ) [54]. Поскольку этиология подобных заболеваний обычно полимикробная, а сами возбудители принадлежат к нозокомиальным (как аэробным, так и анаэробным) патогенам (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *Clostridium* spp. и *Bacteroides* spp.), применение антисинегнойных карбапенемов оправдано у больных с тяжелыми ИАИ и может обсуждаться у пациентов со среднетяжелыми ИАИ.

В качестве антибиотиков второго ряда имипенем и меропенем показаны для эмпирической монотерапии у больных с персистирующими ИАИ, не ответивших на лечение антибиотиками первого ряда (особенно фторхинолонами или цефалоспоридами III поколения). Решение о назначении антисинегнойного карбапенема следует принимать после исключения неадекватности хирургического устранения или дренирования очага инфекции. Аргументом в пользу применения карбапенемов является высокая вероятность того, что неэффективность терапии может быть связана с инфицированием множественно-устойчивыми грамотрицательными микроорганизмами (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.), способными вырабатывать БЛРС или цефалоспоридазы типа AmpC [54].

Эмпирическая комбинированная АБТ антисинегнойными карбапенемами, часто в сочетании с гликопептидом или линезолидом, показана при ИАИ из любого источника, если это заболевание сочетается с сепсисом. В случае надобности производится неотложное хирургическое вмешательство для устранения или дренирования источника инфекции. Необходимость комбинации антибиотиков обусловлена высокой вероятностью бактериемии, вызванной микроорганизмами, чувствительными к карбапенемам (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др., вырабатывающими БЛРС или цефалоспоридазы типа AmpC) и гликопептидам (MRSA). Этот же подход (эмпирическая

комбинированная АБТ антисинегнойными карбапенемами в сочетании с гликопептидом или линезолидом, при необходимости – неотложное хирургическое вмешательство) рекомендуется при предполагаемой или подтвержденной ИАИ любого генеза (внебольничная, нозокомиальная) или степени тяжести у больных с иммуносупрессией или пациентов после трансплантации органов [54].

Наконец, целенаправленная комбинированная АБТ антисинегнойным карбапенемом, гликопептидом/оксазолидиноном и/или азолом/эхинокандином оправдана у больных с третичным перитонитом в случаях интраабдоминальной суперинфекции. Суперинфекцию может вызвать широкий круг микроорганизмов: MRSA, нечувствительные к ванкомицину *S. aureus*, продуцирующие БЛРС *Enterobacteriaceae*, неферментирующие микроорганизмы, грибы. Поэтому выбор той или иной комбинации должен проводиться в соответствии с антибиотикограммой выделенного возбудителя [54].

Пневмония

В новой редакции российских рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии карбапенемы (меропенем и имипенем) в качестве монотерапии или в комбинации с аминогликозидами II–III поколения предлагается использовать для лечения тяжелых больных только при подозрении на инфекцию, вызванную *P. aeruginosa* [66]. Несмотря на наличие данных о сопоставимой эффективности цефтриаксона и эртапенема в терапии внебольничных пневмоний [67], последний не был включен в перечень рекомендуемых антибиотиков, вероятно, в связи со



Рис. 2. Алгоритм назначения стартовой эмпирической АБТ у больных с подозрением на НП (любая степень тяжести) [19]

значительно большей стоимостью при одинаковых дозах и режиме дозирования.

Новая редакция рекомендаций ATS по лечению НП [18] существенно отличается от предшествующей [68]. В прежних рекомендациях ATS утверждалось, что спектр вероятных возбудителей НП можно очертить при оценке следующих трех факторов: (1) степени тяжести заболевания; (2) наличию или отсутствию факторов риска, предрасполагающих к инфицированию теми или иными возбудителями и (3) времени возникновения НП (ранняя или поздняя) [68]. Соответственно выделялись 3 группы пациентов, для которых были разработаны режимы эмпирической АБТ. В новом консенсусе ATS указывается на отсутствие связи между степенью тяжести заболевания и этиологией НП [18]. Принципиальное значение имеет время возникновения заболевания и наличие или отсутствие факторов риска инфицирования ПРВ (панель). Алгоритм назначения стартовой АБТ у больных с НП представлен на рис. 2 и в табл. 7,

Таблица 7. Эмпирическая АБТ у больных с НП [19]

Показатель	1-я группа	2-я группа
Характеристика больных	Нет факторов риска инфицирования ПРВ, раннее начало НП, любая степень тяжести	Позднее начало НП и/или имеются факторы риска инфицирования ПРВ, любая степень тяжести
Вид терапии	Монотерапия	Комбинированная терапия
Антибиотик	Цефтриаксон или фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, цiproфлоксацин) или «защищенный» аминопенициллин или эртапенем	Антисинегнойный цефалоспорин (цефепим, цефтазидим) или антисинегнойный карбапенем (имипенем, меропенем) плюс антисинегнойный фторхинолон (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или аминогликозид (амикацин, гентамицин, тобрамицин)*

Примечание. * – при наличии факторов риска инфицирования MRSA в терапию добавляют линезолид или ванкомицин, при выделении *Legionella pneumophila* – макролид.

дозы карбапенемов для лечения больных с поздней НП или с наличием факторов риска инфицирования ПРВ (независимо от сроков возникновения заболевания) – в табл. 8.

Через 48–72 ч после начала терапии возможна коррекция АБТ и переход на антибиотики более узкого спектра действия (согласно результатам микробиологических исследований). Если больной получал аминогликозиды, их можно отменить через 5–7 дней лечения (при условии хорошего

Таблица 8. Начальные дозы карбапенемов при лечении больных 2-й группы [19]

Антибиотик	Доза
Имипенем	0,5 г каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч
Меропенем	1 г каждые 8 ч

Примечание. Приводятся для пациентов с нормальной функцией почек и печени

клинического ответа на терапию). Общая продолжительность АБТ – 7–14 дней [18].

Следует отметить, что доводы в пользу предпочтения комбинированной АБТ у больных с поздней НП и/или ранней НП при наличии факторов риска инфицирования ПРВ малоубедительны и скорее интуитивные, нежели действительно доказанные. Это признают и сами авторы документа. Основными аргументами в пользу использования комбинаций антибиотиков являются:

- достижение синергизма антибиотиков в отношении проблемных возбудителей (*P. aeruginosa* и др.);
- предупреждение возникновения резистентности в процессе лечения (например, при монотерапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, и при лечении цефалоспоридами III поколения инфекций, вызванных *Enterobacter* spp.);
- расширение спектра антибактериальной активности в отношении множественно-устойчивых патогенов [18].

Основные аргументы против комбинированной АБТ следующие:

- возрастает стоимость лечения;
- получение больным излишних антибиотиков повышает риск селекции резистентных патогенов и неблагоприятных исходов.

К сожалению, первый и второй доводы «за» в клинической практике подтвердить не удалось. Так, синергизм антибиотиков в отношении проблемных возбудителей выявляется только *in vitro*; в клинике его удалось продемонстрировать только у

лиц с нейтропенией и при бактериемии – состояниях, нечасто отмечающихся у больных с НП [68, 69].

Что касается предупреждения возникновения резистентности в процессе лечения, то интересные данные были получены при метаанализе АБТ у больных с сепсисом, в котором сравнивалась эффективность монотерапии бета-лактамами и комбинации бета-лактамов с аминогликозидами. Всего в анализ включили 7586 больных, из которых 1200 – больных с НП. Комбинированная АБТ не предупреждала возникновение резистентности в процессе лечения. Более того, клинические неудачи чаще регистрировались при использовании комбинаций. Не выявлено никаких преимуществ комбинированной АБТ при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*. Наконец, частота нефротоксичности оказалась выше при использовании комбинаций антибиотиков [70].

Прямые сравнения эффективности имипенема и меропенема у больных с НП свидетельствуют о сопоставимой эффективности обоих антибиотиков [71]. В 3 сравнительных РКИ, включавших большое число пациентов с пневмониями, клиническая эффективность при использовании меропенема и имипенема составила соответственно 76–88% и 68–85%, микробиологическая – 67–94% и 60–88% [64, 72, 73].

В случаях неэффективности лечения НП первоначально выбранным антибиотиком принципы использования антисинегнойных карбапенемов не отличаются от описанных выше (у больных, госпитализированных в ОРИТ в аналогичной ситуации).

Дальнейшее детальное изложение особенностей использования карбапенемов при инфекциях других локализаций представляется излишним: принципы использования эртапенема, с одной стороны, и имипенема или меропенема, с другой, просматриваются довольно отчетливо. Но можно ли как-то разделить «зоны ответственности» антисинегнойных карбапенемов?

Метаанализ эффективности меропенема и имипенема в лечении тяжелых инфекций

В 2005 г. опубликован первый систематический обзор, в котором сравнивалась эффективность меропенема и имипенема в лечении тяжелых инфекций [74]. Для анализа отбирались только РКИ у лиц в возрасте 16 лет и старше с инфекциями нижних дыхательных путей, ИАИ, инфекциями кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей и сепсисом. Обязательным условием включения РКИ в последующий анализ было использование равных в весовом отношении разовых доз карбапенемов (напри-

мер, 1 г меропенема и 1 г имипенема) и одинаковый режим дозирования (например, каждые 8 ч). При этом любая дополнительная терапия в обеих группах не должна была различаться.

Метаанализ 27 сравнительных исследований меропенема и имипенема в терапии тяжелых инфекций не выявил различий в смертности пациентов (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,71–1,35). Однако клиническая (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,01–1,06) и бактериологическая эффективность (ОШ 1,05; 95% ДИ 1,01–1,08) были выше при лечении меропенемом. Более того, нежелательные явления регистрировались реже также в группе больных, получавших меропенем (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,77–0,97). Наконец, как утверждают авторы, при использовании предложенного ими метода анализа превосходство меропенема можно было установить уже в 1995 г. В ходе метаанализа доступных в то время (и удовлетворявших критериям включения) 13 РКИ установлено, что клиническая эффективность меропенема статистически значимо превосходила таковую имипенема (ОШ 1,03 95% ДИ 1,01–1,05).

Так ли это на самом деле? В ходе знакомства с работой возникли некоторые сомнения, в том числе и на эмоциональном уровне.

1. Из 27 включенных в анализ исследований 7 работ спонсировались компанией – производителем меропенема (Zeneca, затем – AstraZeneca) и ни одна – производителем имипенема (MSD). В остальных случаях спонсор либо не указывался (19 исследований), либо, по-видимому, был незаинтересованной стороной.

2. Два первых автора систематического обзора являются сотрудниками «AstraZeneca» и лишь третий автор не имеет отношения к коммерческим организациям, связанным с производством и продажами карбапенемов. При этом насколько можно судить из текста, заключение по соответствию того или иного исследования критериям включения в систематический обзор принималось независимо друг от друга двумя сотрудниками «AstraZeneca», а функция третьего автора сводилась к урегулированию возникших в ходе работы разногласий.

3. Только в 2 исследованиях из 27 разница между сравниваемыми режимами терапии была на грани статистической значимости (оба раза – в пользу меропенема, причем нижняя граница доверительного интервала равнялась 1,00). Оба исследования выполнены в Италии и опубликованы в 1995 г. В первом из них оценивалась клиническая эффективность и переносимость внутримышечного (!) введения меропенема у госпитализированных больных с внебольничными инфекциями нижних дыхательных путей. Вторая работа (у госпитализированных пациентов с инфекциями мочевыводящих путей) опубликована на итальянском языке. Авторы систематического обзора декларировали отсутствие языковых ограничений при отборе исследований и намерение получить, по возможности, перевод на английский язык полного текста работ, опубликованных на других языках. При очевидных трудностях реализации этого намерения применительно к статьям на азиатских языках (японский, китайский) остается не ясным, почему авторы удовольствовались всего лишь англоязычным резюме (abstract) работы итальянских ученых.

4. Основным критерием оценки качества исследований был анализ методов рандомизации и «ослепления». Ссылаясь на то, что в систематический обзор следует включать максимальное число пригодных исследований, к 22 опубликованным статьям с результатами исследований авторы добавили 5 работ, напечатанных в виде резюме (последнее датируется 2000 г.). Суммарное количество пациентов в этих 5 работах составляет ни много, ни мало, почти четверть от включенных в систематический анализ (23,7%). Доказательная сторона подобных публикаций, не прошедших серьезного внешнего рецензирования, вызывает большие сомнения. Например, последняя по времени публикации работа, посвященная применению карбапенемов в терапии септических осложнений у хирургических больных, выполнена в Польше, причем в одном центре. Количество пациентов в группе меропенема – 80, а в группе имипенема – 278. При этом, скорее всего, имело место так называемое «историческое» сравнение: сначала в клинике был один только имипенем, затем – оба карбапенема. Вряд ли такое исследование можно назвать корректным с научной точки зрения: с течением времени совершенствуется хирургическая техника, аппаратная поддержка, медикаментозная терапия, изменяется микробиологический пейзаж в отделении и т.д.

5. Авторы провели кумулятивный анализ исследований в зависимости от года публикации с целью выяснить, когда именно разница между двумя антибиотиками стала статистически значимой. Оказалось, что метаанализ 13 работ, опубликованных до 1996 г., уже свидетельствовал о преимуществе меропенема. Среди этих 13 исследований было 2, напечатанных в виде резюме (17,3% от числа всех проанализированных больных) и обе упомянутые ранее работы, в которых различия между меропенемом и имипенемом почти достигли статистически значимой разницы (еще 27,5% от числа всех пациентов).

6. В юриспруденции любое сомнение трактуется в пользу обвиняемого. Если воспользоваться ана-

логией и применить ее к сформулированным авторами выводам, то можно заключить, что превосходство меропенема над имипенемом убедительно не доказано.

Рекомендации экспертов

Некоторые рекомендации отечественных и зарубежных экспертов по лечению ряда заболеваний обсуждались выше. Перечень показаний к использованию карбапенемов значительно шире.

ФК/ФД характеристики. При использовании сопоставимых доз и длительности введения антисинегнойных карбапенемов пиковая концентрация в плазме и площадь под фармакокинетической кривой у имипенема выше, чем у меропенема [54, 75]. Поскольку карбапенемы относятся к время-зависимым антибиотикам, ключевой ФД параметр ($T > \text{МПК}$) будет изменяться в зависимости от дозы и длительности введения препаратов: болюсное, стандартная (30 мин), продленная (3 ч) или постоянная инфузия. В настоящее время предпринимаются попытки оптимизировать схемы применения карбапенемов [1], однако говорить об изменении сложившейся клинической практики преждевременно.

Безопасность применения. Доступные данные РКИ и постмаркетинговых наблюдений позволяют заключить, что все карбапенемы хорошо переносятся. Клинические данные свидетельствуют, что переносимость имипенема и меропенема сопоставимая. Тошнота и рвота чаще отмечаются при введении имипенема (в особенности при быстром или в больших дозах) [76, 77]. Частота судорог выше также при введении имипенема, прежде всего у больных с предшествующими заболеваниями центральной нервной системы, с небольшой массой тела и/или с нарушениями функции почек. При корректировке дозы антибиотика с учетом возраста пациента, массы тела и функции почек судороги отмечаются редко. Дозу меропенема следует корректировать только с учетом функции почек [54].

Имипенем нестабилен к действию почечной дегидропептидазы I, в связи с чем применяется одновременно с ингибитором этого фермента циластатином. Добавление циластатина не только не приводит к увеличению числа нежелательных явлений, но и оказывает нефропротективное действие. Подобные эффекты циластатина были продемонстрированы как в экспериментальных, так и в клинических условиях [78, 79].

ФЭ характеристики. ФЭ аспекты использования антисинегнойных карбапенемов изучались преимущественно за рубежом. При существующих различиях в системах здравоохранения в разных

странах мира оценивать их следует с осторожностью. В некоторых из них сравнивалась только стоимость введения препаратов [80-82]. Возможность болюсного введения меропенема, которое дешевле внутривенной инфузии имипенема, приводила к снижению стоимости одного дня лечения на 30–45% (главным образом, за счет меньшего использования расходных материалов). Недостатками перечисленных исследований являются следующие:

- не учитывалась длительность пребывания больного в стационаре, стоимость лечения нежелательных лекарственных реакций и т.д.;
- не проводилось сравнений методов парентерального введения меропенема (болюсное и/или внутривенная инфузия) с «последовательной» терапией имипенемом (внутривенная инфузия с последующим переводом на внутримышечное введение);
- болюсное введение может быть менее эффективным, чем внутривенная инфузия [22].

В единственном исследовании, где проводилась оценка стоимости/эффективности лечения антисинегнойными карбапенемами, выводы оказались прямо противоположными [83]. Справедливости ради надо отметить, что в исследовании [59], на основании которого проводились экономические расчеты, использовались неэквивалентные дозы карбапенемов (1,5 г в сутки имипенема и 3,0 г в сутки меропенема).

Заключение

Несмотря на сверхширокий спектр активности, в общей популяции больных карбапенемы, по-видимому, не имеют безоговорочных преимуществ перед антибиотиками других классов или комбинациями антибактериальных препаратов. В то же время, у отдельных категорий пациентов, прежде всего с тяжелыми инфекциями, как правило, госпитализированных в ОРИТ, превосходство карбапенемов не раз было продемонстрировано в РКИ. Адекватная стартовая АБТ позволяет снизить летальность, сократить расходы на лечение и длительность пребывания в ОРИТ. Данные, полученные в зарубежных исследованиях, недавно были убедительно подтверждены и в российском исследовании АСЭТ [84], в котором терапия меропенемом больных с тяжелыми нозокомиальными инфекциями (пневмонии, ИАИ и панкреонекроз) по клинической и бактериологической эффективности превосходила стандартную терапию бета-лактамами и фторхинолонами в комбинации с аминогликозидами и/или метронидазолом и/или ванкомицином.

Все три карбапенема могут применяться по следующим показаниям: пневмонии, ИАИ, гинекологические инфекции и инфекции органов малого

таза, инфекции мочевого тракта, инфекции кожи и мягких тканей, сепсис. Различия в спектре антимикробной активности между эртапенемом, с одной стороны, и имипенемом и меропенемом, с другой, позволяют дифференцированно подойти к их назначению. Эртапенем проявляет минимальную активность или вообще не действует на энтерококки, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., поэтому его следует назначать, прежде всего, при средне-тяжелых и тяжелых внебольничных инфекциях. При наличии факторов риска инфицирования продуцентами БЛРС эртапенем показан, прежде всего, при тех внебольничных инфекциях, при которых его эффективность была продемонстрирована в РКИ: при инфицированной «диабетической» стопе; при ИАИ (главным образом, среднетяжелых); при осложненных инфекциях мочевых путей.

В отличие от других карбапенемов, эртапенем применяется 1 раз в сутки, что позволяет использовать его для лечения больных, завершающих парентеральную терапию в амбулаторных условиях, либо пребывающих в учреждениях длительного ухода. Использование этого антибиотика допускается и при некоторых нозокомиальных инфекциях, в частности при ранней НП у больных, у которых отсутствуют факторы риска инфицирования ПРВ. Стандартная доза препарата у больных с нормальной функцией почек – 1 г в сутки внутривенно (в течение 30 мин) или внутримышечно, длительность терапии – 3–14 суток.

Основными показаниями для применения антисинегнойных карбапенемов являются тяжелые нозокомиальные и внебольничные инфекции у больных, госпитализированных в ОРИТ. Эмпирическую терапию имипенемом и меропенемом можно, прежде всего, рекомендовать для лечения пациентов, принадлежащих к группе высокого риска смерти, реинфекции или экспозиции к госпитальной микрофлоре, а также иммуносупрессивных больных или пациентов после трансплантации органов. Целенаправленная терапия антисинегнойными карбапенемами проводится при документированных вспышках инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, если выделенный возбудитель характеризуется сниженной чувствительностью или резистентностью к эртапенему.

В качестве препаратов второго ряда эмпирически или целенаправленно имипенем и меропенем применяются в случаях неэффективности терапии первоначально выбранными антибиотиками, ставшей причиной перевода пациента в ОРИТ из другого отделения больницы, и анамнестических указаний на недавнюю АБТ несколькими антибиотиками.

У большинства больных антисинегнойные кар-

бапенемы могут использоваться в виде монотерапии. В то же время, при наличии факторов риска инфицирования (или документированной инфекции) ПРВ (например, *P. aeruginosa*) или патогенами, резистентными к карбапенемам (например, MRSA), следует прибегнуть к комбинации карбапенема с антибиотиками других классов. Хотя доказательная база в пользу превосходства комбинированной АБТ над монотерапией во многих случаях весьма скудная (это касается как отдельных патогенов, так и нозологических форм), использование комбинаций, пусть и непродолжительное время, представляется логически обоснованным.

Убедительные клинические данные о превосходстве одного антисинегнойного карбапенема над другим при лечении больных с тяжелыми и среднетяжелыми инфекциями отсутствуют. Имипенем и меропенем могут применяться по одним и тем же показаниям. Выбор того или иного антибиотика в большей степени зависит от личного опыта врача, наличия препарата в больничной аптеке, активности представителей фармацевтических компаний – производителей карбапенемов, возможно, политики лечебного учреждения. Исключений немного. У больных с менингитом и, вероятно, у беременных женщин при необходимости использовать карбапенем предпочтение следует отдавать меропенему.

У больных с нормальной функцией почек имипенем назначается по 0,5 г внутривенно капельно каждые 6 ч (длительность инфузии 20–30 мин) или по 1 г каждые 8 ч (длительность инфузии 40–60 мин). Не рекомендуется превышать суточную дозу 50 мг/кг, или 4 г. Существует лекарственная форма для внутримышечного введения антибиотика, который вводится по 500–750 мг каждые 12 ч глубоко в мышцу. Меропенем у больных с нормальной функцией почек назначается по 0,5–1,0 г внутривенно каждые 8 ч (болюсно в течение 5 мин или инфузия в течение 15–30 мин), у больных с менингитом – по 2 г внутривенно каждые 8 ч.

Длительность лечения обоими карбапенемами в большинстве случаев составляет 5–14 сут, хотя допускается и существенно более длительное введение (например, до 3 нед – у больных с септическим артритом/бурситом, до 4–6 нед – у пациентов с подострым инфекционным эндокардитом, если первичный очаг находится предположительно в органах желудочно-кишечного тракта или в мочеполовых путях [16]).

Подводя итог, можно остановиться на нижеследующих моментах, описывающих область клинического применения карбапенемов.

1. Показаниями к использованию карбапенемов являются тяжелые и среднетяжелые инфекции раз-

ных локализаций, в том числе пневмонии, интраабдоминальные инфекции, гинекологические инфекции и инфекции органов малого таза, инфекции мочевого тракта, инфекции кожи и мягких тканей, сепсис и другие.

2. Эртрапением следует назначать, прежде всего, при внебольничных инфекциях, а также для лечения больных, завершающих парентеральную терапию в амбулаторных условиях, либо пребывающих в учреждениях длительного ухода.

3. При наличии факторов риска инфицирования продуцентами БЛРС эртрапением показан при следующих внебольничных инфекциях: инфицированная диабетическая стопа; интраабдоминальные инфекции (главным образом, среднетяжелые); осложненные инфекции мочевых путей.

4. Использование эртрапенама допускается при некоторых нозокомиальных инфекциях, в частности при ранней НП у больных, у которых отсутствуют факторы риска инфицирования ПРВ.

5. В педиатрической практике можно использовать только имипенем и меропенем.

6. Основные показания для эмпирической монотерапии имипенемом и меропенемом – тяжелые нозокомиальные и внебольничные инфекции у больных, госпитализированных в ОРИТ, прежде всего у пациентов, принадлежащих к группе высокого риска смерти, реинфекции или экспозиции к госпитальной микрофлоре, а также иммуносупрессивных больных или пациентов после трансплантации органов.

7. Целенаправленная терапия антисинегнойными карбапенемами проводится при документированных вспышках инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, прежде всего инфекциях кровотока и ВАП, а также при инфекциях других локализаций (если выделенный возбудитель характеризуется сниженной чувствительностью или резистентностью к эртрапенему).

8. В качестве препаратов второго ряда – эмпирически или целенаправленно – имипенем и меропенем применяются в случаях неэффективности терапии первоначально выбранными антибиотиками, что стало причиной перевода пациента в ОРИТ из другого отделения больницы, и при анамнестических указаниях на недавнюю терапию несколькими антибиотиками.

9. При наличии факторов риска инфицирования (или документированной инфекции) ПРВ или патогенами, резистентными к карбапенемам, имипенем и меропенем следует комбинировать с антибиотиками других классов.

10. У больных с менингитом и, вероятно, у беременных женщин при необходимости использовать карбапенем предпочтение следует отдавать меропенему. Во всех остальных случаях имипенем и меропенем могут применяться по одним и тем же показаниям ввиду отсутствия убедительных доказательств превосходства какого-либо из них.

11. Длительность терапии всеми карбапенемами обычно составляет от 3–5 до 14 сут и определяется исходя из конкретной клинической ситуации.

Литература

1. Белобородов В.Б. Современные подходы к совершенствованию антимикробной терапии тяжелых инфекций. *Клин фармакол тер* 2005; 14(2):10-5.
2. Craig W.A. Pharmacokinetic, pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-12.
3. Jacobs M.R. Building in efficacy: developing solutions to combat drug-resistant *S. pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl. 2):18-27.
4. 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 world wide. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28:157-63.
5. Livermore D.M. Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:247-50.
6. Turner P.J. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC surveillance study (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51:281-9.

7. Unal S., Masterton R., Goossens H. Bacteraemia in Europe – antimicrobial susceptibility data from the MYSTIC Surveillance Programme. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:155-63.
8. Jones R.N., Mendes C., Turner P.J., Masterton R. An overview of the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program: 1997-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53:247-56.
9. Kaye K.S., Engermann J.J., Fraimow H.S., Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:467-511.
10. Livermore D.M., Patterson D.L. Pocket guide to extended-spectrum β -lactamases in resistance. London: Current Medicine Group Ltd., 2006.
11. Goossens H., Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum β -lactamase- and AmpC-producing *Enterobacteriaceae* from the MYSTIC Program in Europe and United States (1997-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53:257-64.
12. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространенности

- и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7(4):323-36.
13. Patterson D.L. Recommendation for treatment of severe infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:460-3.
 14. Colodner R., Rock W., Chazan B., et al. Risk factors for the development of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:163-7.
 15. Gilbert D.N., Moellering R.C., Eliopoulos G.M., Sande M.A., editors. *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2005*. 35th ed. Hyde Park (VT): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2005.
 16. Cunha B.A., editor. *Antibiotic essentials*. 4th ed. Royal Oak (Michigan): Physician's Press, 2005.
 17. Справочник по антимикробной терапии. Страчунский Л.С., ред. Вып. 1. Смоленск: МАКМАХ, 2006.
 18. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
 19. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., и соавт. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике (пособие для врачей). Утверждено Министерством здравоохранения и социального развития России. Москва, 2005.
 20. ESC guidelines. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2004; 25:267-76.
 21. Deane 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.
 22. Березняков И.Г. Карбапенемы: мифы и действительность. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003; 5(2):126-43.
 23. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intens Care Med* 1996; 22:387-94.
 24. 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.
 25. Rello J., Gallego M., Mariscal D., et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S., et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-55.
 30. Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs* 2000; 63:2157-68.
 31. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *J Am Med Ass* 1995; 274:639-44.
 32. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27:887-92.
 33. Blot S.I., Vanderwoude K.H., Colardyn F. A. Evaluation of outcome in critically ill patients with nosocomial *Enterobacter* bacteremia: results of a matched cohort study. *Chest* 2003; 123:1208-13.
 34. Kollef M.H., Sharpless L., Vlasnik J., et al. The impact of nosocomial infections on patients outcomes following cardiac surgery. *Chest* 1997; 112:666-75.
 35. Iregui M., Ward S., Sherman G., et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-8.
 36. Colardyn F. Appropriate and timely empirical antimicrobial treatment of ICU infections – a role for carbapenems. *Acta Clinica Belgica* 2005; 60:51-62.
 37. Lautenbach E., Strom B.L., Bilker W.B., et al. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1288-94.
 38. Paterson D.L., Mulazimoglu L., Casellas J.M., et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum β -lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000; 30:473-8.
 39. Paterson D.L. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl. 4):S341-5.
 40. Jones R.N. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest* 2001; 119:397S-404S.
 41. Mutnick A.H., Rhomberg P.R., Sader H.S., Jones R.N. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999-2001). *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:290-6.
 42. Страчунский Л.С. Профиль чувствительности проблемных микроорганизмов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Consilium Medicum (Экстравыпуск)* 2002; 6-9.
 43. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н.,

- Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8(3):243-59.
44. Friedland I., Misson L.A., Majumdar A., et al. *In vitro* activity of ertapenem against common clinical isolates in relation to human pharmacokinetics. *J Chemother* 2002; 14:483-91.
 45. Livermore D.M., Carter M.W., Bagel S., et al. *In vitro* activities of ertapenem (МК-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1860-7.
 46. De Rosa F.G., Craven D.E. Ventilator-associated pneumonia: current management strategies. *Infect Med* 2003; 20:248-59.
 47. Hurst M., Lamb H.M. Meropenem. A review of its use in patients in intensive care. *Drugs* 2000; 59:653-80.
 48. Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B., et al. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surg Infect* 2002; 3:175-233.
 49. Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B., et al. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. *Surg Infect* 2002; 3:161-73.
 50. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37:997-1005.
 51. Bailey J.A., Virgo K.S., DiPiro J.T., et al. Aminoglycosides for intra-abdominal infections: equal to the challenge? *Surg Infect* 2002; 3:315-35.
 52. Solomkin J.S., Hemsell D.L., Sweet R., et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of intraabdominal infections. *Clin Infect Dis* 1992; 15(Suppl 1):S33-S42.
 53. Niederman M.S. Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med* 2003; 31:608-16.
 54. Tellado J.M., Wilson S.E. Empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections: a focus on the carbapenems. *Surg Infect* 2005; 6:329-43.
 55. Wade J.J., Rolando N., Williams R., Casewell M.W. Serious infections caused by multiply-resistant *Enterococcus faecium*. *Microb Drug Resist* 1995; 1:241-3.
 56. Chang D.C., Wilson S.E. Meta-analysis of the clinical outcome of carbapenem monotherapy in the adjunctive treatment of intra-abdominal infections. *Am J Surg* 1997; 174:284-90.
 57. Lowe M.N., Lamb H.M. Meropenem. An updated review of its use in the management of intra-abdominal infections. *Drugs* 2000; 60:619-46.
 58. Brismar B., Malmborg A.S., Tunevall G., et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:139-48.
 59. Basoli A, Meli EZ, 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. Tonelli F. [Meropenem (Merrem) vs imipenem/cilastatin in hospital treatment of intra-abdominal infections. A multicenter study]. *Minerva Chir* 1997; 52:317-26.
 64. 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.
 65. 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.
 66. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8:54-86.
 67. Ortiz-Ruiz G., Caballero-Lopez J., Friedland I.R., et al. Protocol 018 Ertapenem Community-Acquired Pneumonia Study Group. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1076-83.
 68. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies [consensus statement]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1711-25.
 69. Hilf M., Yu V.L., Sharp J., et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87:540-6.
 70. Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K., Liebovici L. β -Lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and metaanalysis of randomised trials. *Brit Med J* 2004; 328:668.
 71. Kollef M.H. Appropriate empiric antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia – the role of the carbapenems. *Resp Care* 2004; 49:1530-41.

72. 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.
73. 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.
74. Edwards S. J., Emmas C.E., Campbell H.E. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. *Curr Med Research Opinion* 2005; 21:785-94.
75. Novelli A., Adembri C., Livi P., et al. Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patients with sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:539-49.
76. Norrby S.R., Faulkner K.L., Newell P.A. Mini review. Differentiating meropenem and imipenem/cilastatin. *Infect Dis Clin Pract* 1997; 6:291-303.
77. Norrby S.R., Gildon K.M. Safety profile of meropenem: a review of nearly 5,000 patients treated with meropenem. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:3-10.
78. 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.
79. 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.
80. Marquina M.C., Giráldez J., Idoate A. [The pharmacoeconomics of meropenem versus imipenem/cilastatin]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15(Suppl.1):45-50.
81. Plumridge R.J. Cost analysis of infusion versus injection delivery of imipenem/cilastatin and meropenem. *Clin Drug Invest* 1997; 14:132-6.
82. 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.
83. Attanasio E., Russo P., Carunchio G., et al. Cost-effectiveness study of imipenem/cilastatin versus meropenem in intra-abdominal infections. *Dig Surg* 2000; 17:164-72.
84. Яковлев С.В., Белобородов В.Б., Сидоренко С.В. и соавт. Анализ адекватности стартовых эмпирических режимов антибактериальной терапии при тяжелых нозокомиальных инфекциях (исследование АСЭТ). *Клин фармакол тер* 2006; 15:14-21.