

УДК 615.33.035-06.12

Применение меропенема при лечении тяжелых инфекций у детей

И.В. Андреева, О.У. Стецюк., Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Антимикробные препараты группы карбапенемов являются наиболее надежными антибиотиками для использования в качестве эмпирической и этиотропной монотерапии большинства тяжелых и жизнеугрожающих инфекций в педиатрической практике. Это связано с широким спектром активности карбапенемов в отношении большинства возбудителей, включая штаммы, резистентные к другим антимикробным препаратам, стабильностью к действию β -лактамаз, низкой частотой развития нежелательных лекарственных реакций, а использование их в монотерапии освобождает от дополнительного риска

неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Эффективность и благоприятный профиль безопасности меропенема в педиатрии были установлены как в клинических исследованиях, так и в процессе его широкого применения у детей с тяжелыми инфекциями различной локализации, в т. ч. при бактериальном менингите, пневмонии, сепсисе, муковисцидозе, интраабдоминальных инфекциях, инфекциях мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей и суставов и при нейтропенической лихорадке.

Ключевые слова: меропенем, дети, тяжелые инфекции.

Meropenem in the Treatment of Severe Infections in Children

I.V. Andreeva, O.U. Stetsiouk, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Carbapenems are the most appropriate antimicrobials for empiric and pathogen-directed monotherapy in most severe and life-threatening infections in pediatric patients. It can be explained by broadest spectrum of activity, including multidrug resistant pathogens, stability against β -lactamases, and low incidence of adverse drug reactions. In addition, use of carbapenems as monotherapy may reduce risk of adverse drug interactions. Both

many clinical trials and extensive clinical use in children with severe infections (bacterial meningitis, pneumonia, sepsis, cystic fibrosis, intra-abdominal infections, urinary tract infections, skin and soft tissue infections, bone and joint infections, febrile neutropenia) demonstrated high efficacy and favorable safety profile of meropenem.

Key words: meropenem, children, severe infections.

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева

Эл. почта: andreeva@antibiotic.ru

Введение

Лечение тяжелых инфекционных заболеваний у детей имеет ряд особенностей, создающих определенные трудности для врача [1]. Несмотря на значительные усилия, направленные на выделение и идентификацию этиологического агента, возбудителя инфекции не удается выделить более чем у половины пациентов, в связи с чем антибактериальная терапия в большинстве случаев остается эмпирической [2]. Кроме того, нередко при тяжелых инфекциях рутинный подход к лечению предусматривает назначение комбинаций двух или даже трех препаратов [3, 4]. Такого рода подход мотивируется, с одной стороны, «пробелами» в спектрах активности большинства доступных *антимикробных препаратов* (АМП), а с другой стороны – распространением антибиотикорезистентных возбудителей (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp. и др., продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра) (БЛРС) [5]. Хотя комбинированная антимикробная терапия может снижать летальность, связанную с тяжелыми инфекциями у детей, данный подход, как правило, увеличивает стоимость терапии и частоту возникновения *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР), а ведь именно в педиатрии вопросы безопасности имеют гораздо большее значение, чем у взрослых пациентов [5]. Антибактериальная терапия при среднетяжелых и тяжелых инфекциях обычно назначается парентерально, при этом одновременное назначение нескольких препаратов ребенку может создавать определенные проблемы [3]. Так, (1) у детей, особенно младшего возраста, могут быть трудности с обеспечением адекватного венозного доступа в связи с необходимостью проведения множественных инфузий; (2) ряд антибиотиков недопустимо вводить одновременно с другими препаратами (3) множественные инфузии могут привести к риску гипергидратации, особенно у маленьких детей.

Принимая во внимание вышеперечисленные моменты, у детей наиболее предпочтительным (в том числе и с точки зрения снижения риска НЛР и терапевтически нецелесообразных лекарственных взаимодействий) является эмпирическая монотерапия АМП широкого спектра действия. Среди доступных на сегодняшний день антибиотиков карбапенемы в наибольшей степени подходят для этой цели, включая лечение инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями [6]. Данная группа β -лактамовых антибиотиков характеризуется наиболее широким спектром антимикробной активности в отношении большинства воз-

будителей, стабильностью к действию β -лактамаз и низкой частотой развития НЛР [7].

Карбапенемы предназначены для использования при тяжелых и жизнеугрожающих инфекциях, вызванных возбудителями, обладающими предполагаемой или доказанной резистентностью к другим наиболее часто используемым препаратам, но чувствительными к карбапенемам [7, 8]. Карбапенемы, в основном, применяются в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) для «стартовой» эмпирической или этиотропной (после определения чувствительности возбудителей) терапии при целом ряде инфекционных заболеваний, особенно нозокомиального происхождения, и в случаях, когда другие режимы терапии неэффективны или неприемлемы в конкретной клинической ситуации (например, противопоказаны схемы комбинированной терапии, содержащие аминогликозиды, противопоказано применение фторхинолонов до 18 лет).

Показаниями для использования карбапенемов в педиатрии являются бактериальный менингит, нозокомиальная пневмония (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию), сепсис, интраабдоминальные инфекции и инфекции другой локализации, имеющие полимикробную этиологию, включая смешанные аэробно-анаэробные инфекции [9]. Значительно выраженная и быстрая активность карбапенемов в отношении грамотрицательных возбудителей может рассматриваться в качестве жизнесохраняющего фактора при большинстве вышеуказанных инфекций. Карбапенемы, в основном, используются в монотерапии. Систематический обзор [10] не выявил каких-либо дополнительных преимуществ при добавлении аминогликозидов к β -лактамам, в то же время при использовании такой комбинации увеличивался риск возникновения НЛР.

В настоящее время на фармацевтическом рынке РФ имеется четыре карбапенема – имипенем/циластатин, меропенем, эртапенем и дорипенем, из них первые три одобрены Администрацией США по продуктам питания и лекарственным средствам (Food and Drug Administration – FDA) для использования у детей (имипенем – с периода новорожденности, меропенем и эртапенем – с 3-месячного возраста), однако в Британском национальном формуляре для детей (British National Formulary For Children – BNF C) приведены дозы меропенема и для новорожденных) [11]. В России дорипенем не разрешен для применения у пациентов до 18 лет, а имипенем, меропенем и эртапенем у детей старше 3 мес [12, 13, 14] официально не разрешены к применению.

Меропенем в США одобрен для использования у детей в возрасте 3 месяцев и старше при осложненных интраабдоминальных инфекциях, осложненных инфекциях кожи и мягких тканей и бактериальном менингите. В большинстве стран Европы (включая РФ) меропенем, кроме перечисленных выше показаний, применяется при нозокомиальной пневмонии, сепсисе, нейтропенической лихорадке, осложненных инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях в акушерстве и гинекологии, у пациентов с инфекциями легких при муковисцидозе, а также для терапии тяжелой внебольничной пневмонии.

Механизм действия и спектр активности

Как и все β -лактамы антибиотики, меропенем характеризуется бактерицидной активностью, обусловленной нарушением образования клеточной стенки при связывании препарата с белками, отвечающими за ее синтез (пенициллинсвязывающими белками) [8, 15].

Карбапенемы характеризуются широким спектром антибактериальной активности, включающим большинство значимых с клинической точки зрения грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов. При этом спектр действия меропенема практически полностью удовлетворяет потребностям эмпирической терапии инфекций у детей. Так, меропенем активен в отношении стрептококков (включая пенициллинорезистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae*) и метициллиночувствительных стафилококков, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Providencia* spp. и др.), *Campylobacter jejuni*, *Acinetobacter* spp., а также большинства штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Меропенем действует практически на все анаэробы, включая бактериоиды, пептострептококки, клостридии, фузобактерии, *Prevotella* spp. и *Porphyromonas* spp. [8, 16].

В связи с тем, что карбапенемы не разрушаются большинством β -лактамаз, включая БЛРС и хромосомные β -лактамазы класса C (AmpC), данная группа β -лактамовых антибиотиков характеризуется высокой активностью в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к цефалоспорином III–IV поколений, а также ряда других полирезистентных грамотрицательных патогенов [8, 17, 18]. Особую роль карбапенемы играют в лечении тяжелых инфекций, вызванных штаммами мик-

роорганизмов, вырабатывающими БЛРС, широко распространенными в стационарах большинства стран мира [19].

Проблемы резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций у детей в стационарах России

***K. pneumoniae*, *E. coli* и другие энтеробактерии.** Основные проблемы резистентности нозокомиальных штаммов микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* связаны с выработкой БЛРС. При анализе данных по нозокомиальным штаммам *K. pneumoniae* (n=115) и *E. coli* (n=58), выделенным в 2002–2004 гг. у пациентов педиатрических ОРИТ российских стационаров (проект «РЕЗОРТ», НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО СГМА Росздрава), была выявлена высокая частота устойчивости к гентамицину (74,8 и 65,5% соответственно) и также сравнительно невысокая активность амикацина в отношении *K. pneumoniae* (30,4% устойчивых штаммов). К ципрофлоксацину были резистентны 15,6% клебсиелл и 55,1% штаммов кишечной палочки, моксифлоксацин и левофлоксацин проявляли несколько более высокую активность по сравнению с ципрофлоксацином в отношении *K. pneumoniae* (доля резистентных штаммов 29,6 и 11,4% соответственно), но не *E. coli* (56,9 и 51,7% устойчивых штаммов соответственно). Следует напомнить, что возраст до 18 лет является противопоказанием к использованию фторхинолонов. Устойчивыми среди нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* к цефтазидиму были 53,2%, к цефепиму – 54,8% и пиперациллину – 91,6% штаммов.

Необходимо отметить высокую активность карбапенемов в отношении грамотрицательных нозокомиальных патогенов: так, к имипенему, меропенему и эртапенему были чувствительны 100% тестируемых штаммов *E. coli* (т.е. случаев возникновения и распространения резистентности к карбапенемам не отмечено), а среди нозокомиальных изолятов *K. pneumoniae* только 2,6% штаммов были устойчивы к эртапенему при сохранении 100% чувствительности к имипенему и меропенему.

Среди исследованных штаммов других видов энтеробактерий отмечался высокий уровень резистентности к ампициллину, пиперациллину, гентамицину, ко-тримоксазолу, фторхинолонам, цефалоспорином III поколения, при этом все исследованные изоляты были чувствительны к имипенему, меропенему и эртапенему.

***P. aeruginosa*.** Нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa* (n=253), выделенные у детей в ОРИТ в 2002–2004 гг., отличались высоким уровнем устойчивости ко всем классам антибиотиков. Из

β -лактамов антибиотиков наибольшей активностью обладали меропенем и имипенем, однако полную чувствительность к ним сохраняли только 55,1 и 55,5% штаммов соответственно. В любом случае, в каждом ОРИТ необходимо иметь собственные данные об активности обоих карбапенемных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* для рационального выбора препарата при лечении синегнойных инфекций нозокомиального происхождения [20, 21]. Нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa* также характеризовались высокой частотой резистентности к аминогликозидам: к гентамицину были резистентны 65,8%, к амикацину – 39,6% изолятов. Фторхинолоны обладали невысокой активностью: 51% синегнойных палочек были нечувствительны к ципрофлоксацину. Наибольшую активность в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* проявлял полимиксин В, нечувствительными к которому были всего 8,2% изолятов, однако в РФ форма для парентерального применения полимиксина не зарегистрирована.

***Acinetobacter* spp.** Нозокомиальные штаммы *Acinetobacter* spp. (n=87), выделенные у детей, также характеризовались высокой частотой резистентности к различным классам антибиотиков, а именно: к цефоперазону были резистентны 93,1% изолятов *Acinetobacter* spp., к пиперациллину – 85,1%, гентамицину – 81,6%, пиперациллину/тазобактаму – 71,3%, цефтазидиму – 65,5%, цефепиму – 59,8%, ципрофлоксацину – 56,3%, амикацину – 51,7%, левофлоксацину – 43,6%. В то же время в отношении подавляющего большинства штаммов *A. baumannii* сохраняли активность цефоперазон/сульбактам, имипенем и меропенем (95,4, 96,5 и 92% чувствительных изолятов соответственно).

Фармакокинетика и режим дозирования

Фармакокинетические параметры меропенема у детей старше 2 лет сопоставимы с таковыми у взрослых [16]. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) после начала внутривенного введения достигается примерно через 1 ч (t_{max}). Как и у взрослых пациентов при увеличении дозы меропенема площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) и C_{max} почти линейно увеличиваются у доношенных и недоношенных новорожденных и у детей других возрастных групп [8].

Меропенем практически не связывается с белками плазмы крови (2–10%), поэтому концентрации белка в крови пациента не будут оказывать значимого влияния на антимикробную активность препарата [22]. Меропенем хорошо проникает в большинство жидкостей и тканей организма, вклю-

чая спинно-мозговую жидкость, причем у детей объем распределения несколько выше [15]. У детей в возрасте от 1 мес до 4 лет, получавших меропенем в дозах 20 и 40 мг/кг, концентрации препарата в ликворе варьировали от 0,1 до 2,8 мг/л и от 0,3 до 6,5 мг/л соответственно [8]. Достаточно высокая вариабельность концентраций меропенема, вероятно, обусловлена различной степенью воспаления оболочек мозга. Следует особо отметить, что при применении дозы 40 мг/кг концентрации меропенема в ликворе значительно превышают МПК₉₀ для большинства бактериальных патогенов, являющихся возбудителями менингита, причем в такой дозе меропенем можно назначать без риска кумуляции [3, 8].

Меропенем метаболизируется в печени с образованием единственного неактивного метаболита. Период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет у взрослых примерно 1 ч [15, 23]. У недоношенных детей отмечается более длительный период полувыведения, который уменьшается с возрастом. Средний период полувыведения меропенема у детей в возрасте 2–5 мес составляет 1,7 ч и уменьшается к двум годам до ~1,5 ч [8, 16].

Около 70% препарата выводится с мочой в неизменном виде в течение 12 ч [13]. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью может быть необходима коррекция дозы [24]. В то же время отмечается недостаток информации по элиминации препарата у детей с почечной недостаточностью. Изменения функции печени не оказывают значимого влияния на фармакокинетику препарата и не требуют коррекции назначенной дозы.

У детей меропенем вводится из расчета 10–20 мг/кг каждые 8 ч; при менингите и муковисцидозе – 40 мг/кг каждые 8 ч (но не более 6 г в сутки). Детям с массой тела более 50 кг рекомендуется назначение взрослой дозы (т.е. 500–1000 мг каждые 8 ч внутривенно) [23]. Согласно рекомендациям BNF C для новорожденных в возрасте до 7 дней доза меропенема составляет 20 мг/кг каждые 12 ч. Длительность терапии варьирует в зависимости от локализации и тяжести инфекции и вида возбудителя.

Клиническая эффективность

Эффективность меропенема подтверждена результатами многочисленных клинических исследований как у взрослых, так и у детей. Необходимо подчеркнуть, что все исследования проводились с использованием оригинального препарата меропенема (Меронем, «AstraZeneca»).

В 1999 г. был опубликован обзор клинических исследований у детей, продемонстрировавший

Эффективность меропенема по результатам клинических исследований в педиатрической практике [9]

| Заболевание | Удовлетворительный ответ на терапию / число пациентов, пригодных для оценки (%) | |
|-----------------------------------|---|---------------------|
| | Меропенем | Препараты сравнения |
| Менингит | 165/184 (90%) | 162/176 (92%) |
| Инфекции нижних дыхательных путей | 142/144 (99%) | 118/123 (96%) |
| Инфекции мочевыводящих путей | 85/86 (99%) | 43/44 (98%) |
| Сепсис | 39/39 (100%) | 26/27 (96%) |
| Инфекции кожи и мягких тканей | 47/48 (98%) | 38/41 (93%) |
| Интраабдоминальные инфекции | 20/22 (91%) | 12/13 (92%) |

высокую эффективность меропенема в терапии ряда тяжелых инфекционных заболеваний у детей (таблица) [9].

Как видно из таблицы, меропенем по клинической эффективности, как минимум, эквивалентен препаратам сравнения, в качестве которых использовались монотерапия цефотаксимом или цефтриаксоном и комбинированная терапия цефотаксимом с метронидазолом, амикацином, клиндамицином или тобрамицином.

Бактериальный менингит

Среди карбапенемов только меропенем одобрен для терапии бактериального менингита у детей старше 3 мес [16], поскольку на фоне патологии ЦНС имипенем/циластатин может повышать риск развития судорог [24].

Согласно результатам клинических исследований, в которых приняло участие более 400 детей с бактериальным менингитом, клиническая и бактериологическая эффективность меропенема, применявшегося в дозе 40 мг/кг каждые 8 ч, составила 97% и более и была сопоставимой с эффективностью цефотаксима [13, 25, 26].

Первым исследованием меропенема в педиатрической практике было проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности меропенема в сравнении с цефотаксимом при лечении детей с бактериальным менингитом в возрасте от 3 мес до 14 лет (n=190), которое продемонстрировало высокую клиническую и микробиологическую эффективность меропенема при данной нозологической форме и благоприятный профиль его безопасности – в ходе исследования не было зарегистрировано судорог, связанных с терапией меропенемом [26]. Еще в одном проспективном рандомизированном исследовании по сравнению меропенема и цефотаксима при лечении бактериального менингита у 258 детей клиническая эффективность отмечалась у 97% пациентов в группе меропенема и у 96% - в группе цефотаксима

[25]. Как и в первом исследовании не было зарегистрировано ни одного случая судорог, связанных с использованием меропенема.

В рандомизированном проспективном сравнительном исследовании эффективности, безопасности и переносимости меропенема у госпитализированных детей в возрасте от 3 мес до 12 лет с менингитом и бактериальными инфекциями иной локализации меропенем был эквивалентен цефотаксиму или цефтриаксону при лечении менингита и цефотаксиму или комбинированной терапии – при лечении инфекций другой локализации, при этом характеризовался хорошей переносимостью у детей [27].

Кроме того, в клинических исследованиях было продемонстрировано, что меропенем высокоэффективен при лечении менингита, вызванного штаммами *S. pneumoniae* с высоким уровнем резистентности к пенициллинам и цефалоспорином [24]. В настоящее время Американским обществом инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) меропенем рекомендуется в качестве одного из препаратов для терапии пневмококкового менингита, менингита, возникшего вследствие травмы или нейрохирургического вмешательства и при менингите, вызванном грамотрицательными возбудителями (после определения чувствительности возбудителей) [24].

Нейропеническая лихорадка

Широкий спектр действия с выраженной активностью в отношении грамотрицательных патогенов является обязательным требованием к препаратам, применяемым в качестве эмпирической терапии нейтропенической лихорадки. Обычно применяется комбинация β -лактама с аминогликозидом и гликопептидом. Рандомизированные контролируемые исследования у детей продемонстрировали, что монотерапия меропенемом, по меньшей мере, так же эффективна и безопасна, как и использование цефтазидима в виде моно- или комбинированной

терапии [16, 28-30]. Так, меропенем превосходил цефтазидим по частоте достижения положительного эффекта терапии (55,8% в группе меропенема и 40,0% в группе цефтазидима, $p=0,003$). Кроме того, в группе цефтазидима отмечена большая длительность лихорадки и продолжительность антимикробной терапии по сравнению с этими показателями при использовании меропенема (5 дней vs 4 дня, $p=0,022$ и 7 дней vs 6 дней, $p=0,009$ соответственно) [29].

При сравнении меропенема комбинацией цефтазидим + амикацин у 54 детей с онкопатологией и нейтропенической лихорадкой оказалось, что меропенем по эффективности превосходит комбинированную терапию (72% vs 57%), однако данные различия не достигали уровня статистической значимости. В то же время меропенем статистически достоверно превосходил по эффективности комбинацию цефтазидима с амикацином у детей с высоким риском развития тяжелых инфекций и выраженной нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов $<100/\text{мм}^3$), длительной нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов $<500/\text{мм}^3$ в течение более 10 дней) или с развивающимися симптомами инфекционно-токсического шока ($p=0,045$) [30].

Сходные результаты были получены при сравнении эффективности меропенема и комбинаций различных АМП: цефепим + амикацин и цефтазидим + амикацин у детей с острыми лимфобластным и миелобластным лейкозами и солидными опухолями и пиперациллин + амикацин у детей с лимфомами и солидными опухолями [31, 32]. Частота достижения положительного эффекта терапии была наибольшей в группе меропенема и составила соответственно 79,3 и 76,6%, а при использовании сравниваемых комбинаций – 78,5, 73,3 и 64,6% [31, 32].

В проспективном простом слепом рандомизированном клиническом исследовании эффективности и безопасности меропенема и цефепима в качестве эмпирической терапии нейтропенической лихорадки у детей с лимфомами и солидными опухолями были отмечены преимущества меропенема в сравнении с цефепимом по частоте достижения положительного ответа на терапию (88% vs 68%) [33].

В проспективном исследовании проводилось сравнение эффективности и безопасности комбинации меропенема (20 мг/кг каждые 8 ч) с амикацином (15 мг/кг в сутки в 2 введения) с комбинацией пиперациллина/тазобактама (100 мг / 4 мг/кг каждые 8 ч) с нетилмицином (7 мг/кг каждые 24 ч) при применении в качестве стартовой эмпирической терапии у 33 детей с нейтропенической

лихорадкой на фоне гематологических злокачественных заболеваний или солидных опухолей [34]. Благоприятные результаты эмпирической терапии были отмечены в 52% случаев при применении комбинации, включавшей меропенем, и в 42% – при использовании пиперациллина/тазобактама в комбинации с нетилмицином.

По результатам метаанализа, выполненного М. Paul и соавт. в 2006 г., авторы пришли к заключению, что приемлемыми препаратами для монотерапии нейтропенической лихорадки являются имипенем/циластатин, меропенем, цефтазидим и пиперациллин/тазобактам, однако при использовании карбапенемов реже возникает необходимость в модификации терапии, включая добавление гликопептидов [35].

Инфекции нижних дыхательных путей

Меропенем эффективен при лечении инфекций нижних дыхательных путей, вызванных полирезистентными возбудителями, в частности при *нозокомиальной пневмонии* (НП), синегнойной инфекции у больных муковисцидозом и тяжелой *внебольничной пневмонией* (ВП).

В этиологии нозокомиальной пневмонии наибольшую роль играют грамотрицательные возбудители – представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella* spp.), *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.; грамположительные патогены (*Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*) также могут быть причиной данного инфекционного заболевания. Во многих случаях отмечается полимикробная этиология НП [19]. В настоящее время наблюдается значительный рост частоты НП, вызванной полирезистентными патогенами, в связи с чем для эмпирической терапии требуется использование АМП, способных преодолевать возможные механизмы резистентности. Применение карбапенемов при НП было изучено в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, продемонстрировавших высокую клиническую и бактериологическую эффективность, эквивалентную эффективности цефепима, цефтазидима, пиперациллина/тазобактама и фторхинолонов, применявшихся как в монотерапии, так и в составе комбинированного лечения [19]. На основании этих данных меропенем, имипенем/циластатин и эртапенем включены в международные и российские рекомендации по лечению нозокомиальной пневмонии [19, 36].

Внебольничная пневмония. Клиническая и бактериологическая эффективность карбапенемов оценивалась при лечении тяжелой ВП, требующей назначения внутривенной антибактериальной терапии. У детей клиническая эффективность в

группе меропенема составила 98% [36] и 97% [40] в сравнении с цефотаксимом (в монотерапии или в комбинации с амикацином или метронидазолом) или с цефтазидимом (93 и 95% соответственно) [36, 37].

Муковисцидоз. Еще одним серьезным заболеванием у детей, при котором изучено использование меропенема, является муковисцидоз. Чаще всего инфекции при муковисцидозе вызывает *P. aeruginosa*, причем нередко резистентные и полирезистентные штаммы.

К настоящему времени проведены три исследования, посвященные использованию меропенема у детей с муковисцидозом, инфицированных *Pseudomonas* spp. Результаты первого исследования, опубликованные в 1995 г., продемонстрировали высокую клиническую эффективность меропенема в сравнении с цефтазидимом (98 и 90% соответственно). Особенно следует подчеркнуть, что была отмечена низкая частота возникновения резистентности возбудителя к меропенему, несмотря на то что некоторые пациенты получили до 8 курсов препарата за 2-летний период [38]. Еще в одном исследовании у 102 детей с муковисцидозом в возрасте 5 лет и старше, инфицированных чувствительными к цефтазидиму штаммами *P. aeruginosa*, и с обострением клинической симптоматики со стороны легких проводилось сравнение двух режимов внутривенной комбинированной терапии: меропенем + тобрамицин и цефтазидим + тобрамицин [39]. Основным оцениваемым параметром было увеличение показателя объема сформированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) по сравнению с исходным. Так, в группе, получавших меропенем + тобрамицин, у 62% пациентов к 7 дню терапии отмечался прирост показателя ОФВ₁ на $\geq 15\%$ (т.е. удовлетворительный ответ на терапию) по сравнению с 44% в группе лечения цефтазидимом с тобрамицином ($p=0,04$). Таким образом, было установлено, что использование меропенема приводит к значительному улучшению функции легких у пациентов с муковисцидозом.

В 2008 г. были опубликованы результаты проспективного многоцентрового исследования, проведенного на базе одной из детских больниц Мюнхена (Германия). В исследовании приняли участие 118 детей с муковисцидозом, из них 6 человек были впервые инфицированы *P. aeruginosa*, у 34 пациентов было обострение легочного процесса и у 78 проводилась супрессивная терапия хронической колонизации *P. aeruginosa*. Пациенты получали комбинированную внутривенную антибактериальную терапию меропенемом (120 мг/кг в сутки, но не более 2 г в сутки) в сочетании с тобрамицином

(9–12 мг/кг в сутки) или цефтазидимом (200–400 мг/кг в сутки) также в комбинации с тобрамицином в той же дозировке. В качестве основных исходов оценивались функция легких, степень микробной обсемененности мокроты и сывороточные маркеры воспаления (С-реактивный белок). Как продемонстрировало данное исследование, оба режима терапии привели к улучшению функции легких, микробиологических характеристик мокроты и к уменьшению выраженности системного воспалительного ответа (по уровню СРБ) [40].

Другие показания

Эффективность меропенема у детей подтверждена также при осложненных интраабдоминальных инфекциях: клиническое излечение наступило в 91% случаев в группе меропенема и в 92% – при использовании препаратов сравнения [9]. Меропенем был эффективен также при осложненных инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов [8, 16], сепсисе [9, 16], осложненных инфекциях мочевыводящих путей у пациентов, которым требовалась госпитализация и назначение внутривенной терапии [9, 16]. В частности, в исследовании, включавшем 414 детей в возрасте от 1 мес до 12 лет с инфекциями нижних дыхательных и мочевыводящих путей, интраабдоминальными инфекциями, сепсисом и инфекциями кожи, клиническая эффективность в группе лечения меропенемом (10–20 мг/кг каждые 8 ч) составила 99%, в группе терапии цефотаксимом (40 мг/кг каждые 6 ч) в виде монотерапии или в комбинации с клиндамицином или тобрамицином – 96% [41].

Возможности использования меропенема в неонатологии

Несмотря на то, что меропенем официально не разрешен для использования у детей младше 3 мес, имеется опыт применения его у новорожденных при тяжелых инфекциях, включая инфекции, вызванные полирезистентными патогенами. Несколько отдельных исследований было посвящено изучению фармакокинетики меропенема у данной категории пациентов, в том числе у недоношенных новорожденных [42–44].

В исследовании, проведенном в 12 педиатрических и 1 неонатологическом центре Японии, были изучены антибактериальная активность, фармакокинетические параметры и клиническая эффективность меропенема. Клиническая эффективность препарата оценивалась в 49 случаях инфекций, вызванных *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Bordetella pertussis* и *Neisseria*

meningitidis, и составила 93,9%. Серьезных нежелательных явлений при применении препарата не наблюдалось [45].

В ОРИТ для новорожденных одной из клиник больниц Турции меропенем применяли для лечения 35 детей (включая 29 недоношенных новорожденных) с тяжелыми инфекциями, вызванными штаммами *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*, резистентными к цефалоспорином III поколения и аминогликозидам [47]. У всех пациентов отмечалась неэффективность стартовой терапии. В целом удовлетворительный клинический и бактериологический ответ на лечение был получен в 94,3% случаев, а при сепсисе и нозокомиальной пневмонии эффективность меропенема (клиническая и микробиологическая) составила 100 и 87,5% соответственно. Нежелательные явления были зарегистрированы всего у 8,5% пациентов, причем чаще всего отмечались незначительные повышения уровня печеночных ферментов.

Еще в одном исследовании описана серия случаев использования меропенема за период с 2001 по 2004 гг. при тяжелых инфекциях в ОРИТ у 26 детей со средним гестационным возрастом 27 нед (от 25 до 32 нед) и средней массой тела при рождении 940 г (от 510 до 1900 г). Средний постнатальный возраст детей составил 21 день. Меропенем назначали в дозе 20 мг/кг внутривенно каждые 12 ч (или каждые 8 ч при инфекции, вызванной *P. aeruginosa*). Во всех случаях меропенем использовался в качестве препарата второго ряда при неэффективности других режимов антибактериальной терапии. Клинический и бактериологический ответ на лечение отмечался в 96,1% случаев и только у одного пациента имела место неэффективность терапии. В ходе исследования также была продемонстрирована высокая безопасность меропенема – нежелательных явлений в ходе лечения отмечено не было [47].

Опыт клинического использования меропенема при лечении новорожденных детей с тяжелой инфекционной патологией существует и в России. Так, в отделении недоношенных детей НИИ педиатрии РАМН меропенем в дозе 15–20 мг/кг в сутки (в 2–3 введения) назначался 15 новорожденным (включая 8 недоношенных детей) с сепсисом, пневмонией, менингитом, перитонитом, энтероколитом. Положительный терапевтический эффект был достигнут у всех детей, НЛР на фоне терапии меропенемом и на протяжении 6-месячного периода последующего наблюдения отмечено не было [48].

На базе ОРИТ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова (Москва) меропенем применялся у более чем 50 новорожденных с инфекциями различной лока-

лизации. Препарат продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость, в том числе у пациентов с крайне тяжелыми формами бактериального менингита и тяжелой инфекцией, вызванной полирезистентными штаммами *P. aeruginosa* [49].

Профиль безопасности меропенема при использовании в педиатрии

Нежелательные явления на фоне терапии меропенемом возникают редко и в подавляющем большинстве случаев выражены незначительно. К настоящему времени опубликовано несколько крупномасштабных обзоров, посвященных безопасности применения меропенема у различных категорий пациентов [49–51].

Первый обзор был опубликован в 1999 г., и в него вошли данные о применении меропенема в высоких дозах у детей с бактериальным менингитом [50]. Учитывая имевшийся опыт применения имипенема при данной нозологии, сопровождавшийся относительным увеличением частоты возникновения судорог [52, 53], нейротоксичность является одним из наиболее пристально изучаемых аспектов безопасности карбапенемов. Акцент в данном обзоре был сделан на возникновение НЯ со стороны нервной системы и желудочно-кишечного тракта. В обзоре приведен анализ 758 эпизодов применения меропенема у детей, включая 246 случаев менингита. Проводилось сравнение эффективности терапии меропенемом и цефалоспорином (цефтазидимом, цефотаксимом или цефтриаксоном) в виде монотерапии или в сочетании с метронидазолом или аминогликозидами. Меропенем назначался в дозах 10, 20 и 40 мг/кг. Связанные с АМП нежелательные явления возникли у 16% пациентов (123/758), получавших меропенем, у 11% детей (70/649), получавших цефалоспорины [50]. Наиболее частыми НЯ, расцененными как связанные с терапией меропенемом, были диарея (4,1%) и сыпь (2,1%), отмеченные у менее 1% пациентов. При этом частота каждого из зарегистрированных НЯ (даже не связанных с терапией меропенемом) не превышала 5%, что свидетельствует о высокой безопасности лечения меропенемом. Меропенем был отменен по причине возникновения НЯ у 2,7% пациентов в сравнении с 3,8% в группе имипенема/циластатина [50].

Частота возникновения судорог и других неврологических расстройств в проспективных рандомизированных исследованиях меропенема у детей с менингитом была сопоставима с таковой на фоне терапии цефалоспорином (12 и 17% соответственно), при этом ни один из эпизодов судорог не был

расценен как связанный с введением меропенема [25]. Общая частота возникновения судорог, связанных с использованием меропенема, у взрослых и детей составила 0,05%, при этом у 758 детей, получивших меропенем, не возникло ни одного эпизода судорог [50].

Наиболее часто встречавшимися отклонениями лабораторных показателей были тромбоцитоз, уменьшение числа нейтрофилов и повышение уровня печеночных ферментов [29, 49, 50], которые отмечались у небольшого числа пациентов и не были расценены как клинически значимые.

В обзор, опубликованный в 2007 г., вошли сведения об использовании меропенема у 6154 госпитализированных пациентов (включая более 1000 детей), получивших 6308 курсов данного антибиотика, в сравнении с применением 4594 курсов других АМП у 4483 пациентов [51]. В целом, частота и спектр НЯ, зарегистрированных на фоне применения меропенема, сопоставимы с таковыми при лечении имипенемом, цефалоспоринами и клиндамицином в сочетании с аминогликозидами. Наиболее частыми НЯ на фоне терапии меропенемом были диарея (2,5%), сыпь (1,4%) и тошнота/рвота (1,2%). В целом частота возникновения НЯ на фоне терапии меропенемом не превышала 3%, что является весьма низким показателем и свидетельствует о хорошей переносимости препарата. Не было зарегистрировано непредвиденных НЯ, а частота судорог на фоне терапии меропенемом у пациентов с менингитом была низкой, и судороги расценивались исследователями как не связанные с препаратом. При других инфекционных заболеваниях частота возникновения судорог, возможно связанных с использованием меропенема, составила 0,07% (причем даже при применении препарата в высоких дозах) в сравнении с 0,04% для цефалоспоринов и 0,23% для имипенема [16, 51]. Частота выведения пациентов из исследования вследствие НЯ составила в группах меропенема и цефалоспоринов 2,5%, а в группе имипенема – 3,2%.

Во многих исследованиях было продемонстрировано, что тошнота и рвота были наиболее частыми НЯ, причем, в отличие от имипенема, симптомы со стороны ЖКТ при использовании меропенема не являются дозозависимыми [7]. Поэтому при назначении меропенема возможно использование более высоких доз, которые могут вводиться болюсно без риска возникновения НЯ со стороны ЖКТ [9, 16].

Таким образом, на основании анализа данных можно сделать заключение о хорошей переносимости и благоприятном профиле безопасности меропенема у детей с тяжелыми бактериальными инфекциями, включая особые популяции педиат-

рических пациентов (например, с бактериальным менингитом).

Имеются сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности и анафилактических реакций при применении карбапенемов у пациентов с истинными аллергическими реакциями I типа на β -лактамы в анамнезе, в связи с чем в инструкции по применению карбапенемов включено предостережение о том, что следует избегать их назначения пациентам с наличием в анамнезе реакций гиперчувствительности на пенициллины. Ранее сообщалось примерно о 50% риске развития перекрестных аллергических реакций между пенициллинами и карбапенемами [54]. В недавно опубликованном обзоре ретроспективных исследований отмечено, что реальный риск возникновения перекрестной с пенициллинами аллергической реакции гораздо ниже, практически одинаков для меропенема и имипенема и составляет от 9 до 11% [16, 55], хотя, по данным других авторов, истинная частота реакций гиперчувствительности на карбапенемы не превышает 3%, причем у большинства из этих пациентов отмечаются аллергические реакции со стороны кожи [19].

В опубликованном в феврале 2008 г. исследовании проводилось изучение частоты возникновения перекрестного реагирования и переносимости меропенема у детей с документированными аллергическими реакциями на пенициллины [57]. У 108 детей, у которых отмечалось 129 эпизодов реакций гиперчувствительности немедленного типа на пенициллины (120 эпизодов крапивницы и/или отека Квинке и 9 случаев анафилактического шока) и у которых были положительные результаты кожных проб, по меньшей мере, с одним из пенициллинов, проводились кожные пробы с карбапенемами. Затем пациентам с отрицательными результатами тестирования проводилась одна пробная инъекция меропенема. Только у одного ребенка внутрикожный тест с меропенемом был положительным. Оставшиеся 107 детей перенесли инъекцию меропенема без осложнений, однако полный курс лечения меропенемом у этих детей не проводился. В данном исследовании продемонстрирована низкая частота перекрестной аллергии между пенициллинами и меропенемом, следовательно, возможно назначение меропенема детям с IgE-опосредованными реакциями гиперчувствительности на пенициллины. Такого рода пациентам, у которых требуется назначение меропенема, рекомендуется профилактическое проведение кожных тестов, поскольку отрицательные результаты будут означать безопасность применения меропенема [57].

По мнению экспертов, в случае тяжелых инфек-

ций и при отсутствии другой альтернативы карбапенемы могут назначаться даже пациентам с аллергией на β -лактамы при лечении в ОРИТ, имеющих возможность ведения (в случае необходимости) пациентов с развившейся анафилаксией [7].

Заключение

Высокая эффективность меропенема и минимальное количество нежелательных лекарственных

реакций, подтвержденные результатами клинических исследований и более чем 15-летним опытом успешного использования меропенема в педиатрической практике определяют ключевое место данного препарата в качестве моно- или комбинированной терапии при тяжелых и жизнеугрожающих инфекциях у детей, включая инфекции у пациентов в ОРИТ, в том числе вызванные резистентными патогенами.

Литература.

- Bradley J.S. Selecting therapy for serious infections in children: maximizing safety and efficacy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31:405-10.
- Reed M.D., Goldfarb J., Blumer J.L. Anti-infective therapy. In: Jensen HB, Baltimore RS, editors. *The Practice of Pediatric Infectious Diseases*. East Norwalk: Appleton & Lange, 1995:177-273.
- Blumer J.L. Carbapenems in paediatrics. *Scand J Infect Dis* 1995; (Suppl.) 96:38-44.
- Barrier S.L. Selection of antimicrobial regimens. In: DiPiro J.T., Talbert R.L., Hayes P.E., et al., editors. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. 2nd ed. East Norwalk: Appleton & Lange, 1993:1508-23.
- Snedden S., Rudoy R., Arrieta A. Meropenem vs cefotaxime-based therapy for the initial treatment of infants and children hospitalized with non-CNS infections. *Clin Drug Invest* 1999; 17(1):9-20.
- Neu H.C. Why carbapenems? *Curr Opin Infect Dis* 1994; 7 (Suppl. 1):S3-S10.
- Nicolau D.P. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother*, 2008; 9(1):23-37.
- Ayalew K., Nambiar S., Yasinskaya Y., et al., Carbapenems in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2003; 25(5):593-9.
- Bradley J.S., Garau J., Lode H., et al., Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11(2):93-100.
- Paul, M., et al., Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:668.
- USP DI. Drug Information for health care professional. 20th Ed. Micromedex Inc., 2000.
- Меропенем. Типовая клинико-фармакологическая статья. Available from: <http://www.regmed.ru/>
- Имипенем/циластатин. Типовая клинико-фармакологическая статья. Available from: <http://www.regmed.ru/>
- Эртапенем. Типовая клинико-фармакологическая статья. Available from: <http://www.regmed.ru/>
- Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*, 2007; 67 (7):1027-52.
- Baldwin C.M., Lyseng-Williamson K.A., Keam S.J. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs* 2008; 68:803-38.
- Shah P.M. Parenteral carbapenems. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl 1):175-80.
- Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition, ed. L.L. Brunton, et al. 2006.
- Joseph J., Rodvold K.A. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(4):561-75.
- Яковлев С.В. Устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам: уроки исследования MYSTIC. *Фарматека* 2007; (8-9):67-70.
- Turner P.J. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60 (2):185-92.
- Merrem [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Corp; 2007.
- Hurst M., Lamb H.M. Meropenem: a review of its use in patients in intensive care. *Drugs* 2000; 59:653-80.
- Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S.L., et al., Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9):1267-84.
- Odio C.M., Puig J.R., Feris J.M., et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *Meropenem Meningitis Study Group. Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(7):581-90.
- Klugman K.P., Dagan R. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Meropenem Meningitis Study Group. Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(5):1140-6.
- Bradley J.S., Faulkner K.L., Klugman K.P. Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:749-57.
- Cometta A., Viscoli C., Castagnola E., et al., Empirical treatment of fever in neutropenic children: the role of the carbapenems. *International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Gimema Infection Program. Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(8):744-8.
- Fleischhack G., Hartmann C., Simon A., et al., Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(6):841-53.
- Hung K.C., Chiu H.H., Tseng Y.C., Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for neutropenic fever

- in children with malignancy. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36:254-9.
31. Agaoglu L., Devecioglu O., Anak S., et al. Cost-effectiveness of cefepime + netilmicin or ceftazidime + amikacin or meropenem monotherapy in febrile neutropenic children with malignancy in Turkey. *J Chemother* 2001; 13:281-7.
 32. Düzova A., Kutluk T., Kanra G., et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Turk J Pediatr* 2001; 43:105-9.
 33. Kutluk T., Kurne O., Akyüz C., et al. Cefepime vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42:284-6.
 34. Aksoylar S., Cetingul N., Kantar M., et al. Meropenem plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus netilmicin as empiric therapy for high-risk febrile neutropenia in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21:115-23.
 35. Paul M., Yahav D., Fraser A., et al. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:176-89.
 36. Чучалин А.Г., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., с соавт. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 1:4-31.
 37. Principi N., Marchisio P. Meropenem compared with ceftazidime in the empiric treatment of acute severe infections in hospitalized children. Italian Pediatric Meropenem Study Group. *J Chemother* 1998; 10:108-13.
 38. Byrne S., Maddison J., Connor P., et al. Clinical evaluation of meropenem versus ceftazidime for the treatment of *Pseudomonas* spp. infections in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A):135-43.
 39. Blumer J.L., Saiman L., Konstan M.W., et al. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128:2336-46.
 40. Latzin P., Fehling M., Bauernfeind A., et al. Efficacy and safety of intravenous meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7:142-6.
 41. Arrieta A. Use of meropenem in the treatment of serious infections in children: Review of the current literature. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl. 2):S207-12.
 42. Martinova J., de Groot R., Chladek J., et al. Meropenem pharmacokinetics in pre-term and full-term neonates. In: Program and Abstracts of the 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna 1995, p. 133.
 43. Parker E.M., Hutchison M., Blumer J.L. The pharmacokinetics of meropenem in infants and children: A population analysis. *J Antimicrob Chem* 1995; 36 (Suppl. A):63-71.
 44. van Enk J.G., Touw D.J., Lafeber H.N. Pharmacokinetics of meropenem in preterm neonates. *Ther Drug Monit* 2001; 23:198-201.
 45. Motohiro T., Oki S., Tsumura N., et al. Basic and clinical study of meropenem in pediatric field. *Jpn J Antibiot* 1992; 45:1356-84.
 46. Koksall N., Hacimustafaoglu M., Bagci S., et al. Meropenem in neonatal severe infections due to multiresistant gram-negative bacteria. *Indian J Pediatr* 2001; 68:15-9.
 47. De Cunto A., Tana M., Vendettuoli V., et al. Use of Meropenem in preterm newborns. Survey of the literature and case series. *Minerva Pediatr* 2007; 59:755-60.
 48. Яцък Г.В. Использование меропенема в лечении тяжелых инфекций у новорожденных детей. *Антибиотики и химиотерапия* 1998; 43(1). Available from: <http://medi.ru/doc/091107.htm>.
 49. Бирюков А.В., Белобородова Н.В., Моисеев Д.Б. Опыт использования меропенема в терапии тяжелых бактериальных инфекций у новорожденных и детей. *Вестник интенсивной терапии* 1998; 2. Available from: <http://medi.ru/doc/8180206.htm>.
 50. 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.
 51. Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. *Drug Saf* 2007; 30:657-68.
 52. Wong V.K., Wright H.T. Jr., Ross L.A., et al. Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:122-5.
 53. Eng R.H., Munsif A.N., Yangco B.G., et al. Seizure propensity of imipenem. *Arch Intern Med* 1989; 149:1881-3.
 54. Saxon A., Adelman D.C., Patel A., et al. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:213-7.
 55. Prescott Jr. W.A., Kusmierski K.A. Clinical importance of carbapenem hypersensitivity in patients with self-reported and documented penicillin allergy. *Pharmacotherapy* 2007; 27:137-42.
 56. Schuler D., Safety and efficacy of meropenem in hospitalised children: randomised comparison with cefotaxime, alone and combined with metronidazole or amikacin. Meropenem Paediatric Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A):99-108.
 57. Atanasković-Marković M., Gaeta F., Medjo B., et al. Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Allergy* 2008; 63:237-40.