

УДК 615.33.035

## Эртапенем – представитель новой группы карбапенемов

Р.С. Козлов, А.А. Никулин

*НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия*

Карбапенемы относятся к классу  $\beta$ -лактамовых антибиотиков с исключительно широким спектром антимикробной активности, хорошими фармакокинетическими параметрами и низкой токсичностью. Такие препараты, как имипенем и меропенем, уже длительное время успешно применяются в клинической практике при лечении тяжелых нозокомиальных инфекций.

Появившийся в 2002 г. эртапенем представляет новую группу карбапенемов. Он отличается от вышеназванных препаратов как спектром антимикробной активности, включающим актив-

ность в отношении БЛРС- и AmpC-продуцирующих микроорганизмов, что меняет представление о карбапенемах как о препаратах резерва, так и улучшенными фармакокинетическими показателями, что позволяет назначать его один раз в сутки. В статье представлены фармакологические, микробиологические и клинические данные об эртапенеме.

**Ключевые слова:** карбапенемы, эртапенем, антимикробная активность, резистентность, фармакокинетика.

### Ertapenem – a Newer Carbapenem

R.S. Kozlov, A.A. Nikulin

*Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia*

The carbapenems are class of beta-lactam antibiotics with exceptionally wide spectrum of activity, beneficial pharmacokinetic parameters and low toxicity as well. Such agents as imipenem and meropenem have already been successfully used for a long time in clinical practice for treatment of severe nosocomial infections. The ertapenem appeared in 2002 represent a new class of carbapenems. It has differences from precursors in antimicrobial

spectrum, including activity against ESBL and AmpC-producing microorganisms, and improved pharmacokinetics with once daily dosing. This paper provides an overview of pharmacological, microbiological and clinical data on ertapenem.

**Key words:** carbapenems, ertapenem, antimicrobial activity, resistance, pharmacokinetics.

Контактный адрес:  
Роман Сергеевич Козлов  
214019, Смоленск, а/я 5  
Эл. почта: roman@antibiotic.ru

## Карбапенемы

Карбапенемы относятся к классу  $\beta$ -лактамов антибиотиков с ультрашироким спектром активности, включающим грамположительные и грамотрицательные аэробы и анаэробы [1]. Первый карбапенем – тиенамицин – вещество, продуцируемое почвенным микроорганизмом *Streptomyces cattleya*, был выявлен в середине 70-х гг. XX века [2, 3]. Тиенамицин был крайне неустойчив, но работы по модификации его молекулы завершены созданием производного, получившего название имипенем [3]. Однако имипенем расщепляется дегидропептидазой-1 (ДПП-1) – ферментом, обнаруженным в проксимальных почечных канальцах млекопитающих, поэтому для применения в клинической практике его назначают в комбинации с циластатином, ингибитором ДПП-1 [3, 4].

Меропенем был вторым карбапенемом, который начал применяться в клинической практике. Он отличается от имипенема устойчивостью к ДПП-1 и поэтому может назначаться без ингибиторов этого фермента [5]. По сравнению с имипенемом меропенем *in vitro* несколько более активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и других грамотрицательных палочек, но менее активен в отношении грамположительных кокков [5, 6]. Дорипенем – карбапенем, разработанный японской компанией Shionogi & Co. Ltd. По спектру антимикробной активности и по своим характеристикам дорипенем близок к меропенему, но обладает несколько большей активностью в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий. Имеющиеся в настоящее время на рынке карбапенемы назначаются только парентерально [7, 9].

## Эртапенем

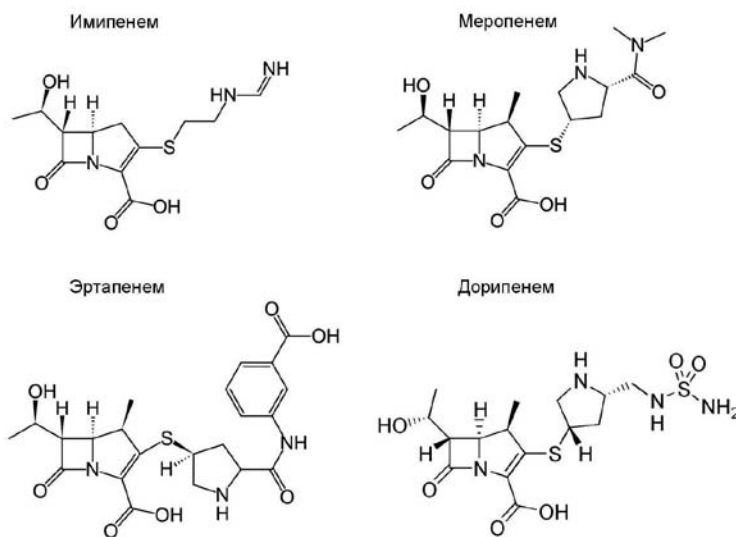
Имипенем и меропенем, имеющие ультраширокий спектр активности, назначаются в качестве эмпирической терапии тяжелых инфекций [5, 9–13]. Эртапенем, появившийся в клинической практике в 2002 г., имеет схожую с меропенемом структуру, а также устойчивость к воздействию ДПП-1 [14]. Более длительный период полувыведения, обусловленный высоким уровнем связывания с белками, позволяет назначать его один раз в сутки [15]. Эртапенем имеет широкий спектр активности, включая аэробы и анаэробы, и устойчив к действию большинства  $\beta$ -лактамаз, однако он не обладает клинически значимой активностью в отно-

шении энтерококков, *P. aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий. Эти особенности эртапенема делают его идеальным препаратом для лечения внебольничных и нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, при отсутствии риска наличия *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. [13, 16].

## Строение карбапенемов

Все карбапенемы имеют в своей основе  $\beta$ -лактамовое кольцо (см. рисунок) [3–5, 17]. Ультраширокий спектр активности карбапенемов обусловлен их устойчивостью к большинству  $\beta$ -лактамаз вследствие наличия у них транс- $\alpha$ -1-гидроксиэтильного замещения в 6-й позиции [3, 6, 15, 17, 18].

Единственным структурным различием между меропенемом и эртапенемом является наличие мета-замещенной группы бензойной кислоты во второй позиции у эртапенема [19]. Эта замена обуславливает увеличение молекулярной массы и липофильности молекулы эртапенема, что влияет на фармакокинетику и спектр активности [15]. Эта замена также придает общий отрицательный заряд молекуле вследствие ионизации карбоксильной кислоты бензойного кольца на уровне физиологического значения pH [13, 15], что приводит к большему связыванию эртапенема с белками плазмы и, следовательно, к увеличению периода полувыведения, благодаря чему эртапенем может назначаться один раз в сутки [13, 15].



Структура карбапенемов

## Механизм действия

Карбапенемы, как и все другие  $\beta$ -лактамы, оказывают бактерицидное действие. Мишенью их действия являются *пенициллинсвязывающие белки* (ПСБ) бактерий, участвующие в завершающем этапе синтеза пептидогликана – основного компонента клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии [1, 6, 14, 15, 20]. Меропенем и эртапенем имеют большую аффинность в первую очередь к ПСБ 2, затем – к ПСБ 3, в то время как имипенем связывается предпочтительно с ПСБ 2 и затем с ПСБ 1а и 1б [6, 18, 19, 21]. Исследование у *Escherichia coli* выявило, что эртапенем связывается с ПСБ 2 в такой же степени, как и имипенем, и в 30–40 раз сильнее, чем цефтриаксон или цефепим [20]. Эртапенем, цефтриаксон и цефепим с одинаковой степенью связываются с ПСБ 3 [15, 20]. Эртапенем также связывается с ПСБ 1а, 1б, 4 и 5 *Escherichia coli* [13].

## Механизмы резистентности

Имипенем, меропенем и дорипенем обладают доказанной активностью в отношении полирезистентных грамотрицательных бактерий вследствие устойчивости к большинству  $\beta$ -лактамаз, включая *бета-лактамазы расширенного спектра* (БЛРС) и AmpC бета-лактамазы [8, 18]. Частота встречаемости этих  $\beta$ -лактамаз в России существенно возрастает, что является причиной роста резистентности и, вследствие этого, неэффективности лечения цефалоспоридами III–IV поколения [8, 19, 20, 22].

Несмотря на широкий спектр активности карбапенемов, имеется ряд микроорганизмов с природной резистентностью ко всем карбапенемам, в том числе и к эртапенему. Так, карбапенемы не активны в отношении *метициллинорезистентных штаммов Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecium* и внутриклеточно расположенных бактерий [4, 8, 14, 19]. *Stenotrophomonas maltophilia* и *Aeromonas* spp. продуцируют металло- $\beta$ -лактамазы, которые, в отличие от большинства других  $\beta$ -лактамаз, могут разрушать карбапенемы [2, 4, 8, 15, 18]. Это так называемые карбапенемазы, хромосомно кодируемые металло- $\beta$ -лактамазы, которые, в отличие от «сериновых»  $\beta$ -лактамаз, содержат атом цинка в активном центре [2, 8, 15]. Резистентность к имипенему и меропенему у *P. aeruginosa* вызвана мутацией, ведущей к потере порина OprD (D2), обеспечивающего проникновение имипенема и меропенема в клетку, а также повышенным эффлюксом антибиотика (только для меропенема) [4, 18, 19].

Предполагается, что недостаточная активность эртапенема в отношении *P. aeruginosa* обусловлена

или комбинацией обоих вышеописанных механизмов, или специфичным для эртапенема механизмом, называемым МК-Х [23, 24]. Большая боковая анионная цепь эртапенема может также обуславливать снижение проникновения через D2 порин *P. aeruginosa* и клеточную стенку других неферментирующих бактерий, или увеличивать эффлюкс антибиотика [15, 19, 25].

## Спектр антимикробной активности

Эртапенем обладает высокой *in vitro* активностью в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов (табл. 1–3) [8, 26]. Карбапенемы, за редким исключением, обладают более высокой *in vitro* активностью в отношении грамположительных, грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий по сравнению с пиперациллином/тазобактамом и цефтриаксоном (см. табл. 1–3). Эртапенем высокоактивен в отношении бактерий, продуцирующих БЛРС и AmpC, хотя показатели его МПК для этих возбудителей примерно в 2–4 раза выше, чем для штаммов, не продуцирующих данные  $\beta$ -лактамазы [19, 20, 22, 27, 28]. Но даже несмотря на более высокие МПК эртапенема, штаммы-продуценты БЛРС и хромосомных  $\beta$ -лактамаз AmpC остаются чувствительными к нему [19, 20]. Ни один из антибиотиков, приведенных в табл. 1 и 2, не активен в отношении *S. maltophilia* [4, 8, 19]. Данные в отношении атипичных возбудителей не представлены, так как  $\beta$ -лактамные антибиотики в отношении них не активны.

Эртапенем обладает высокой *in vitro* активностью в отношении подавляющего большинства энтеробактерий с показателями МПК в диапазоне 0,008–0,125 мг/л (см. табл. 2) [26]. Уровни МПК эртапенема и меропенема для грамотрицательных бактерий в основном схожи [8, 19, 26]. Эртапенем высокоактивен в отношении метициллиночувствительных золотистых стафилококков (MSSA) и стрептококков, включая *Streptococcus pneumoniae*, а также в отношении большинства анаэробов (МПК<sub>90</sub>  $\leq$  2 мг/л), за исключением *Clostridium difficile* и *Lactobacillus* spp. (см. табл. 3).

Особо следует отметить, что по данным недавнего завершившегося исследования «РеВАНШ», проведенного НИИ антимикробной химиотерапии и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, частота выработки БЛРС у энтеробактерий в различных отделениях многопрофильных стационаров превышает 70%, поэтому все данные по клинической эффективности карбапенемов и препаратов

Таблица 1. *In vitro* активность (в мг/л) эртапенема и препаратов сравнения в отношении грамположительных аэробов [29–48]

Возбудитель	Эртапенем			Имипенем		Меропенем		Пиперациллин/ тазобактам		Цефтриаксон	
	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	Диапазон МПК	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	0,12	0,25	0,008 – >16	0,016	0,03	0,06	0,12	1	2	4	4
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	4	>16	0,125 – >32	4	32	4	32	16	>32	32	>32
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,25	4	0,12–8	0,03	0,05	0,12	2	0,125	1	0,5	4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,008	0,03	≤0,008–0,25	0,008	0,008	≤0,004	≤0,004	0,06	0,125	0,03	0,06
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,06	0,06	≤0,03–0,125	0,016	0,03	0,03	0,03	0,25	0,5	0,03	0,06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,03	0,5	≤0,008–4	0,008	0,25	0,25	1	0,03	0,12	0,06	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (чувствительный к пенициллину)	0,016	0,03	≤0,008–0,25	≤0,008	0,008	0,008	0,016	≤0,06	≤0,06	0,03	0,06
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (с промежуточной чувствительностью к пенициллину)	0,12	0,5	≤0,008–1	0,06	0,12	0,12	0,5	1	2	0,25	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (резистентный к пенициллину)	0,5	2	0,12–4	0,25	0,5	0,5	1	4	4	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	>16	0,06 – >64	2	4	8	>32	4	8	>64	>64
<i>Enterococcus faecium</i>	>16	>16	0,015 – >64	>16	>16	>32	>32	>128	>128	>32	>32
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,25	0,5	0,06–1	0,12	0,12	0,12	0,12	NA	NA	64	>64

Таблица 2. *In vitro* активность (в мг/л) эртапенема и препаратов сравнения в отношении грамотрицательных аэробов [29–51]

Возбудитель	Эртапенем			Имипенем		Меропенем		Пиперациллин/ тазобактам		Цефтриаксон	
	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	Диапазон МПК	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	>16	0,015->32	0,25	0,5	0,5	1	8	32	16	128
<i>Citrobacter freundii</i>	≤0,016	0,03	0,016–0,25	1	2	0,03	0,06	2	16	0,25	>32
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,06	0,5	≤0,016->16	1	4	0,06	0,06	4	8	0,5	>32
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,03	0,125	<0,008->16	0,5	2	0,03	0,12	2	64	0,25	32
<i>Escherichia coli</i>	≤0,016	≤0,016	≤0,008-0,06	0,12	0,25	≤0,015	0,03	2	8	0,06	0,125
<i>Escherichia coli</i> (БЛРС)	0,03	0,05	≤0,015–1	0,12	0,5	≤0,015	0,06	16	>128	>64	>64
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,06	0,125	≤0,008–1	1	2	0,12	0,25	0,06	0,125	0,016	0,016
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤0,016	0,03	≤0,008–8	0,25	0,5	0,03	0,03	2	8	≤0,06	0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (БЛРС)	0,06	0,5	≤0,015–16	0,25	0,5	0,03	0,06	>128	>128	>64	>64

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (AmpC)	0,25	1	≤0,015–32	0,5	1	≤0,06	0,25	128	>128	32	>32
<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤0,016	≤0,03	≤0,008–8	0,25	0,5	0,03	0,03	2	4	0,06	0,5
<i>Klebsiella</i> spp.	0,016	0,03	≤0,008–>16	0,12	0,25	0,03	0,03	2	8	0,06	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,016	0,016	≤0,008–0,25	0,06	0,06	0,008	0,008	≤1	≤1	0,12	0,5
<i>Morganella morganii</i>	0,03	0,12	≤0,008–8	2	4	0,25	0,25	0,5	4	0,06	8
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,002	0,008	≤0,00025–0,031	0,03	0,25	0,008	0,03	0,25	1	0,008	0,015
<i>Proteus mirabilis</i>	≤0,016	≤0,03	<0,008–16	1	2	0,06	0,06	0,5	1	≤0,03	0,06
<i>Proteus vulgaris</i>	0,016	0,03	≤0,008–2	2	4	0,12	2	0,5	2	0,06	>32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	16	<0,008–>64	2	8	0,5	8	4	16	32	>32
<i>Salmonella</i> spp.	0,008	0,016	<0,008–0,25	0,25	0,5	≤0,06	≤0,06	4	16	0,06	0,25
<i>Serratia marcescens</i>	0,03	0,12	≤0,008–16	0,5	2	0,06	0,12	2	8	0,25	0,5
<i>Shigella</i> spp.	0,008	0,015	<0,008–0,5	0,25	0,25	≤0,06	≤0,06	1	2	0,03	0,06
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>16	>16	1–>64	>32	>32	32	128	16	16	>64	>64

Таблица 3. *In vitro* активность (в мг/л) эртапенема и препаратов сравнения в отношении анаэробов [30–32, 34, 38, 39, 41, 51–59]

Возбудитель	Эртапенем			Имипенем		Меропенем		Пиперациллин/тазобактам		Цефтриаксон	
	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	Диапазон МПК	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,25	1	0,016–32	0,12	0,5	0,12	1	0,5	1	32	64
Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	0,5	2	≤0,008–32	0,25	0,5	0,25	0,5	2	16	64	>64
<i>Bacteroides ovatus</i>	0,5	1	0,03–8	0,125	0,5	0,25	0,5	4	8	>64	>64
<i>Bacteroides uniformis</i>	0,25	1	0,03–4	0,125	0,5	0,12	0,5	0,2	8	32	>128
<i>Bacteroides vulgatus</i>	0,125	0,5	≤0,015–32	0,25	0,5	0,25	0,5	2	8	8	>64
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1	1	0,03–4	0,25	0,25	0,25	0,5	8	16	>64	>64
<i>Bacteroides distasonis</i>	0,5	2	0,03–4	0,5	2	0,25	0,5	4	8	32	>64
<i>Clostridium difficile</i>	4	8	1–8	4	4	2	2	8	16	32	64
<i>Clostridium perfringens</i>	0,06	0,06	≤0,008–0,25	0,06	0,125	0,016	0,03	0,25	0,5	2	4
<i>Fusobacterium</i> spp.	0,015	0,12	≤0,004–8	0,25	1	0,125	0,5	≤0,06	0,12	0,125	1
<i>Lactobacillus</i> spp.	2	16	0,03–>32	0,125	4	8	>8	2	4	64	>64
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,06	0,5	≤0,004–4	0,03	0,12	0,06	0,25	0,125	2	1	8
<i>Prevotella</i> spp.	0,06	0,25	≤0,015–2	0,03	0,06	0,06	0,12	≤0,06	0,06	1	16

сравнения должны обязательно учитывать этот факт (табл. 4–5).

**Фармакокинетика**

Фармакокинетические параметры эртапенема, в том числе в сравнении с другими препаратами, представлены в табл. 6 и 7. Исследования фармакокине-

тики при введении однократно 0,4–3 г эртапенема были проведены у здоровых молодых добровольцев (см. табл. 6) [60]. При повторных ежедневных инъекциях кумуляции эртапенема у здоровых лиц не отмечалось [60–62]. Незначительные отличия фармакокинетических параметров у женщин объяснялись более низкой массой тела и не были связаны

Таблица 4. Частота продукции БЛРС среди энтеробактерий в зависимости от вида возбудителя

Микроорганизмы	Частота продукции БЛРС, %
Все штаммы (n=1035)	70,1
<i>K. pneumoniae</i> (n=371)	90,0
<i>E. coli</i> (n=304)	67,4
<i>Enterobacter</i> spp. (n=139)	57,6
<i>Proteus</i> spp. (n=94)	46,8
<i>Serratia</i> spp. (n=59)	49,2
<i>Morganella</i> spp. (n=21)	33,3
<i>Citrobacter</i> spp. (n=18)	72,2

Таблица 5. Частота продукции БЛРС среди энтеробактерий в зависимости от локализации инфекции

Локализация инфекции	Частота продукции БЛРС, %
Мочеполовая система (n=1035)	73,2
Дыхательная система (n=382)	79,3
Кожа и мягкие ткани (n=139)	55,4
Брюшная полость (n=126)	57,9
Кровь (n=125)	68,0
Кости и суставы (n=21)	52,4

Таблица 6. Фармакокинетические параметры общего (свободного и связанного с белками) эртапенема [60]

Фармакокинетические параметры	Показатели (стандартное отклонение)
ПФК, мг·ч/мл	572,1 (68,6)
Общий клиренс, мл/мин	29,5 (3,4)
Почечный клиренс, мл/мин	12,9 (4,3)
Внепочечный клиренс, мл/мин	16,1 (5,4)
Объем распределения, л	8,2 (1,5)
Концентрация по окончании инъекции, мг/л	154,9 (22,0)
Концентрация спустя 12 ч после инъекции, мг/л	9,3 (2,8)
Концентрация спустя 24 ч после инъекции, мг/л	1,2 (0,6)
Период полувыведения, ч	3,8

с какими-либо другими особенностями, поэтому коррекции дозы в зависимости от пола не требуется [60]. У пожилых отмечается более высокая концентрация препарата в плазме, а общее снижение плаз-

менного клиренса эртапенема и незначительное увеличение периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) связаны с увеличением средней площади под фармакокинетической кривой (ПФК): на 39% для общего и на 71% для несвязанного препарата (по сравнению с данным показателем у молодых добровольцев) [62]. У пожилых также отмечается немного более высокая доля свободного эртапенема (5–11% по сравнению с 5–8% у молодых). Большинство этих отличий, как предполагается, обусловлены снижением почечной функции и поэтому коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется [62, 63].

При внутримышечном введении 1 г эртапенема биодоступность составляет 92% [61]. Максимальная концентрация, которая достигается примерно через 2 ч после внутримышечного введения, составляла 70,6 мг/л, что ниже чем после внутривенной инъекции, однако ПФК и период полувыведения в обоих случаях были схожи, и время, в течение которого концентрация препарата в плазме была выше 4 мг/л, составляло 18,1 и 16,9 ч для внутримышечного и внутривенного введения соответственно [61]. Как и при в/в инфузиях, при многократных в/м инъекциях эртапенем не кумулировался и показатели фармакокинетики значительно не отличались [61]. Основываясь на этих данных, было сделано заключение, что в/м и в/в пути введения могут взаимозаменяемо применяться в клинической практике [61].

**Связывание с белками.** Эртапенем имеет высокую степень связывания с белками плазмы, которая зависит от концентрации препарата [60]. При концентрации эртапенема 50–150 мг/л степень связывания составляет 92–95% [60]. При концентрации около 300 мг/л (как после назначения 2–3 доз эртапенема) связывание снижается примерно до 85% [60]. Связывание с белками сыворотки не влияет на *in vivo* эффективность, так как эртапенем легко диссоциирует в свободное состояние, и белки плазмы выступают резервуаром препарата, высвобождая его в месте действия [63, 64]. Повышенное связывание с белками обуславливает увеличенный период полувыведения эртапенема до 4 ч по сравнению с имипенемом и меропенемом (см. табл. 7), у которых период полувыведения равен примерно 1 ч [14, 19, 63].

**Распределение.** Для оценки распределения эртапенема в тканевой жидкости были проведены исследования, оценивающие проникновение эртапенема в блистерную жидкость у здоровых добровольцев [65]. После трехдневного назначения эртапенема в дозе 1 г в сутки было установлено, что показатель ПФК<sub>0-24</sub> в плазме равнялся 688,1 мг·ч/л, а в блистерной жидкости – 417,5 мг·ч/л; отноше-

Таблица 7. Фармакокинетические параметры эртапенема и препаратов сравнения при внутривенном введении [1,60, 72–77]

Препарат	Доза, г	C <sub>max</sub> (среднее отклонение), мг/л	ПФК (среднее отклонение), мг·ч/л	T <sub>1/2</sub> , ч	Vd (среднее отклонение), л/кг	Связывание с белками, %	Выводится в неизменном виде, %	Режим дозирования
Эртапенем	1	154,9(22,0)	572,1(68,6)	3,8	8,2(1,5)	92–98	44	1 раз в сутки
Имипенем	0,5	30–35	42,2	1	0,23–0,31	20	60–70	3–4 раза в сутки
	1	60–70	186					
Меропенем	0,5	26	27,2–32,4	1	0,23–0,35	2	70	3–4 раза в сутки
	1	50–60	66,9–77,5					
Пиперациллин/тазобактам	3,375	242/24	253	0,7–1,2	16–19	30	70	3–4 раза в сутки
Цефтриаксон	1	128,7 (14,8)	973,12 (120,61)	7,4	7–13	83–96	60	1 раз в сутки

ние этих показателей составляло в среднем 0,61. Максимальная концентрация эртапенема в блистерной жидкости наблюдалась через 8 ч после введения последней дозы и равнялась в среднем 25 мг/л. Концентрация препарата в блистерной жидкости снижалась медленнее, чем в плазме, и через 24 ч составляла 7,6 и 1,9 мг/л соответственно [65].

Степень проникновения эртапенема в спинномозговую жидкость при исследовании на кроликах при невоспаленных и воспаленных оболочках составляла 2,4 и 7,1% соответственно [66]. При оценке концентрации эртапенема в грудном молоке кормящих женщин спустя пять дней после прекращения 3–6-дневной терапии только у одной из матерей было выявлено незначительное остаточное количество препарата [13, 14, 67].

**Метаболизм и выведение.** В основном эртапенем выводится почками посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции [63]. Результаты исследований метаболизма показали, что почти 80% дозы (1 г) радиоактивного эртапенема выводилось с мочой в неизменном виде и в виде его главного неактивного метаболита с открытым β-лактамым кольцом, образованным путем гидролиза ДГП-1, примерно в равных количествах [63, 68]. Радиоактивность в фекалиях была меньше 10% принятой дозы [63, 68]. При исследовании фармакокинетики эртапенема и влияния на кишечную флору у здоровых добровольцев после введения 1 г эртапенема концентрации препарата в фекалиях были 37,2 и 32,7 мг/кг на 4-й и 8-й день соответственно [69].

**Фармакокинетика при почечной недостаточности.** Фармакокинетические параметры эртапенема оценивались у 26 пациентов с различной степенью почечной недостаточности после назначения препарата в дозе 1 г в/в 1 раз в сутки.

Увеличение ПФК у пациентов с легкой (клиренс креатинина – КК равен 60–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), средней (КК 31–69 мл/мин/0,73 м<sup>2</sup>), тяжелой (КК 5–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и терминальной (КК <5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми составляло 7, 53, 158 и 192% соответственно [13, 14, 67]. Период полувыведения эртапенема при почечной недостаточности также увеличивался до 4,4, 6,1, 10,6 и 14,1 ч соответственно [13, 14, 67]. На основании данного исследования при тяжелой и терминальной почечной недостаточности (КК <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) было рекомендовано снижение дозы эртапенема до 500 мг в день [67]. При назначении 1 г эртапенема непосредственно перед 4-часовым гемодиализом вымывалось примерно 30% дозы, поэтому при назначении 500 мг эртапенема менее, чем за 6 ч до гемодиализа, рекомендуется вводить дополнительно 150 мг эртапенема [63, 67].

### Фармакодинамика

Наиболее важный параметр, который обуславливает *in vivo* эффективность β-лактамных антибиотиков, в том числе и карбапенемов – время, в течение которого концентрация препарата выше его МПК для возбудителя (T>МПК) [14, 18, 63, 70]. Практически для всех β-лактамов этот показатель должен быть не менее 50% от интервала дозирования, тогда как для карбапенемов эффективным является показатель T>МПК, равный 30% или более [14, 18, 63]. После в/в введения 1 г эртапенема концентрация общего и свободного препарата в крови остается выше МПК<sub>90</sub> для MSSA, стрептококков, энтеробактерий, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* и большинства анаэробов (≤1 мг/л) в течение 24 и 8 ч соответственно, что

соответствует 100 и 33% интервала дозирования [19, 29, 63].

Активность эртапенема в отношении *S. pneumoniae* (МПК 0,015–4 мг/л) была оценена на моделях инфекций бедра у мышей с нейтропенией [70]. Общее снижение бактериальной обсемененности у получавших препарат животных в течение 24 ч варьировало от 0,2 до 4,4 колоний в бедре по десятичной логарифмической шкале [70]. Изменение бактериальной обсемененности сильно зависело от МПК в отношении возбудителя. Самая высокая бактерицидная активность наблюдалась в отношении тех штаммов, МПК для которых была 2 мг/л и ниже, в то время как данные об активности в отношении штаммов с МПК 4 мг/л были противоречивыми, но тем не менее общая выживаемость во время 4 дней терапии и 3 дней после окончания введения препарата составила 93% [70]. Результаты этого исследования также подтверждают предположение о том, что максимальная бактерицидная активность наблюдается, когда показатель  $T > \text{МПК}$  составляет больше 30% интервала дозирования [14, 70].

При *in vitro* исследовании *постантибиотического эффекта* (ПАЭ) эртапенема, имипенема и цефтриаксона через 2 ч после назначения антибиотиков в концентрации, равной 10 МПК, имипенем и эртапенем показали примерно равный и более длительный *постантибиотический эффект* в отношении *S. aureus*, чем цефтриаксон (1,3, 1,5 и 0,9 ч соответственно), в то время как цефтриаксон показал чуть более длительный ПАЭ в отношении *S. pneumoniae*, чем имипенем и эртапенем (2,6 и 2,4 ч соответственно). Имипенем и эртапенем также продемонстрировали короткий ПАЭ (0,3 ч) в отношении *Enterobacter cloacae*. Для всех исследуемых антибиотиков не отмечалось ПАЭ в отношении других грамотрицательных возбудителей [71].

### Показания к применению и результаты клинических исследований

Использование эртапенема одобрено для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, внебольничной пневмонии и воспалительных заболеваний органов малого таза. В США дополнительно зарегистрировано еще два показания: терапия осложненных инфекций кожи и мягких тканей, включая синдром диабетической стопы без признаков остеомиелита, и осложненных инфекций мочевых путей. В России зарегистрированы все перечисленные показания для использования эртапенема у взрослых и детей с трехмесячного возраста. Впоследствии показания к применению эртапенема были расширены, и он стал применяться в

профилактическом режиме при колоректальных хирургических вмешательствах.

**Осложненные интраабдоминальные инфекции.** Эртапенем сравнивался с пиперациллином/тазобактамом в дозах 1 г 1 раз в день и 3,375 г каждые 6 ч соответственно, оба в виде в/в инфузий длительностью 30 мин [78]. При выявлении MRSA или энтерококков (4% случаев) допускалось добавление ванкомицина. В исследование включались пациенты с широким спектром интраабдоминальных инфекций, требующих, помимо антибактериальной терапии, оперативного вмешательства. Пациенты стратифицировались на основании диагнозов (осложненный аппендицит без генерализованного перитонита или все другие диагнозы) и тяжести заболевания ( $\geq 15$  по APACHE II). Примерно у 60% пациентов был аппендицит с перфорацией или аппендикулярный абсцесс. Наиболее часто выделяемыми возбудителями были *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* spp. и *Clostridium* spp., у 335 из 396 пациентов (84,6%) была полимикробная инфекция. В группе, получавшей эртапенем, эффективность лечения составила 79,3%, в группе, получавшей пиперациллин/тазобактам – 76,2%. Микробиологическая эффективность в первой группе была 86,7%, во второй группе – 81,2%. Все обнаруженные различия между группами были статистически незначимы. При анализе подгрупп пациентов по видам инфекции эффективность эртапенема была выше, чем пиперациллина/тазобактама: при неаппендикулярных инфекциях (83,8 и 68,8%), генерализованном перитоните (83,3 и 73,6%) и послеоперационных инфекциях (75 и 40,9% соответственно).

В ряде исследований осложненных интраабдоминальных инфекций у взрослых пациентов оценивалась эффективность однократной в/в дозы эртапенема 1 или 1,5 г в день по сравнению с комбинацией цефтриаксона 2 г один раз в день в/в с метронидазолом по 500 мг каждые 8 ч [79]. Имелась возможность перевода пациентов на пероральный прием ципрофлоксацина с сопутствующим назначением метронидазола в дозе 500 мг спустя 3 суток после в/в терапии. Наиболее часто выделяемыми возбудителями были *E. coli* и *B. fragilis*. Каких-либо значительных отличий в частоте эрадикации среди пациентов, получавших 1 и 1,5 г эртапенема выявлено не было. Эффективность терапии составила 84% среди получавших эртапенем по 1 г, 85% – у получавших цефтриаксон и метронидазол, 83% – у получавших эртапенем по 1,5 г, и 77% – у получавших препарат сравнения.

**Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.** Эртапенем в дозе 1 г 1 раз в день сравнивали с пиперациллином/тазобактамом по 3,375 г каждые



6 ч (оба в/в) при терапии инфекций кожи и мягких тканей у взрослых [80]. Пациенты были разделены на группы: первая включала лиц с пролежнями, сахарным диабетом, вторая – пациентов с другими инфекциями, среди которых наиболее частыми были абсцесс, целлюлит и инфекции в области хирургического вмешательства. Самым частым возбудителем был *S. aureus* (примерно в 40% случаев). Полимикробные инфекции составляли примерно 40%, в 18% из них был выделен один или более анаэробов. Благоприятный клинический ответ определялся на 10–21-й день после окончания лечения. Частота благоприятного клинического исхода составляла 82,4% для лечившихся эртапенемом и 84,4% для лечившихся пиперациллином/тазобактамом. Частота бактериальной эрадикации и эффективность лечения в группах, получавших эртапенем и пиперациллин/тазобактам, были сходными (80,6 и 80,9 % соответственно) [81]. Демографических или клинических показателей, которые могли бы повлиять на характер инфекции (моно- или полимикробная) не установлено, поэтому в качестве эмпирической терапии предполагается назначать антибиотики широкого спектра действия.

Другой анализ подгрупп был выполнен для всех пациентов в оригинальном исследовании эффективности внебольничной парентеральной антибактериальной терапии [82]. Несмотря на то что большая часть пациентов с тяжелыми инфекциями лечились в стационарах, средняя продолжительность лечения всех пациентов, лечившихся в стационарах, была меньше, чем получающих терапию в амбулаторных условиях (8 и 11 дней соответственно). Частота излечения пациентов, получавших парентеральную антимикробную терапию амбулаторно, была 45 из 54 (83,3%) у получавших эртапенем и у 41 из 50 пациентов (82%) – пиперациллин/тазобактам.

В ходе проспективного рандомизированного двойного слепого исследования SIDESTEP 586 пациентам с синдромом диабетической стопы назначали эртапенем по 1 г 1 раз в сутки или пиперациллин/тазобактам по 3,375 г каждые 6 ч [83]. После пятидневного внутривенного введения препаратов пациентов переводили на пероральный прием амоксициллина/клавуланата. У всех пациентов осуществлялась хирургическая обработка раны. При выделении из клинического материала энтерококков или MRSA, либо при наличии в анамнезе инфекции, вызванной MRSA, основной режим терапии дополнялся ванкомицином. К моменту прекращения внутривенной терапии доля пациентов, у которых отмечено клиническое выздоровление или улучшение, составила 94% при примене-

нии эртапенема и 92% – в случае пиперациллина/тазобактама. На 10-й день после завершения терапии клиническое выздоровление или улучшение отмечено у 87 и 83% пациентов соответственно. Бактериологическая эффективность была сходной в обеих группах (95 и 93% соответственно). Доля пациентов с клинической и бактериологической эффективностью терапии составила 85 и 82% соответственно [83].

**Воспалительные заболевания органов малого таза.** В исследовании S. Roy и соавт. женщины 16 лет и старше с воспалительными заболеваниями органов малого таза делились на группы в зависимости от вида инфекции (акушерские/послеродовые и гинекологические/постоперационные) и вида терапии – эртапенем по 1 г в/в 1 раз в день и пиперациллин/тазобактам по 3,375 г в/в каждые 6 ч [84]. Наиболее частым диагнозом в обеих группах был эндомиометрит (около 75% пациенток). Примерно 60% выделенных микроорганизмов были анаэробами, у 72% микробиологически обследованных была полимикробная инфекция. Благоприятный клинический ответ на терапию после окончания лечения отмечался в 93,9% случаев у 163 пациенток, получавших эртапенем, и в 91,5% – у 153 пациенток, получавших пиперациллин/тазобактам.

**Осложненные инфекции мочевых путей.** С 1998 по 2000 г. были проведены два международных сравнительных исследования эффективности эртапенема и цефтриаксона при лечении осложненных *инфекций мочевых путей* (ИМП). Каждый из препаратов назначался по 1 г 1 раз в день [85, 86]. В исследовании F. Jimenez-Cruz позволялось переходить на в/м инъекции после как минимум одного дня в/в назначения антибиотика [85]. В обоих исследованиях при улучшении состояния пациента допускался переход на пероральный прием (чаще при назначении ципрофлоксацина) после 3 дней парентеральной терапии. Пациенты распределялись на две группы в соответствии с диагнозами: острый пиелонефрит и другие осложненные ИМП без пиелонефрита (в том числе ИМП у мужчин или у лиц с обструкцией, инородными телами или урологическими аномалиями). Наиболее часто выделяемыми возбудителями были *E. coli* и *K. pneumoniae*. Частота бактериальной эрадикации оценивалась на 5–7-й день после терапии. У пациентов с положительными результатами микробиологического исследования микробиологическая эффективность у получавших эртапенем и цефтриаксон составила 85,6 и 84,9% соответственно [85] и 91,8 и 93,0% – в другом исследовании [86]. При обобщенном анализе данных, полученных в обоих исследованиях, частота рецидивов через 4–6 нед

была сопоставимой в обеих группах (8,9 и 7,6% для эртапенема и цефтриаксона соответственно) [87]. Клиническая эффективность терапии в подгруппах была также сходной для обоих режимов [87].

**Внебольничная пневмония.** В двух больших исследованиях эртапенем сравнивался с цефтриаксоном (каждый по 1 г 1 раз в день) при лечении внебольничной пневмонии у взрослых [88, 89]. В обоих исследованиях имелась возможность применения ступенчатой терапии с переходом на пероральный прием (в основном амоксициллина/клавуланата) при улучшении состояния пациента минимум после 3 дней парентеральной терапии. Дизайн обоих исследований был разработан таким образом, чтобы минимизировать включение в исследование пациентов с атипичной пневмонией. Для этого были разработаны специальные критерии включения для пациентов до 40 лет и исключались пациенты с положительным уреазным тестом на антиген легионелл. Пациенты были распределены на 4 группы: по возрасту ( $\leq 65$  и  $>65$  лет) и тяжести заболевания (индекс тяжести пневмонии  $\leq 3$  и  $>3$ ). В первом исследовании 502 пациента были распределены на группы, получающие в/в эртапенем или цефтриаксон в соотношении 1:1 [46]. Клиническая эффективность на 7–14-й день после лечения составила 92,3 и 92,7% среди получавших эртапенем соответственно и 91,0 и 94,7% у получавших цефтриаксон. Наиболее часто выделяемым возбудителем был *S. pneumoniae*, затем следовали *M. catarrhalis* и *H. influenzae*. Во втором исследовании 364 пациента были распределены на группы, получавшие эртапенем и цефтриаксон в соотношении 2:1, и у исследователей была возможность в/м применения любого антибиотика после назначения хотя бы одной дозы в/в [89]. Клиническая эффективность в группах эртапенема и цефтриаксона составляла 92,3 и 93,6% соответственно. Благоприятный микробиологический исход отмечался у 91 и 91,8% пациентов, получавших эртапенем и цефтриаксон соответственно. Наиболее частыми возбудителями в порядке убывания были *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. aureus*. При проведении комбинированного анализа полученных в обоих исследованиях данных было выявлено, что эффективность терапии эртапенемом и цефтриаксоном составила 95,2 и 94,4% по окончании лечения и 91,9 и 92,0% на контрольном визите [90]. Примерно 88% клинически исследованных пациентов были переведены на пероральную терапию, в 92,9% случаев – на амоксициллин/клавуланат. Анализ данных подгруппы пациентов старше 65 лет из обоих исследований выявил, что эртапенем и цефтриаксон были одинаково эффективны при

лечении внебольничной пневмонии [91]. Частота выздоровления была 93,9% в группе эртапенема и 90,4% в группе цефтриаксона. Среди пациентов 75 лет и старше эртапенем оказался эффективнее цефтриаксона, частота выздоровления составила 94 и 87,3% соответственно.

### Анализ подгрупп и комбинированный анализ исследований

**Enterococcus spp.** Влияние энтерококков на исход заболевания было исследовано в комбинированном анализе трех сравнительных исследований эртапенема и пиперациллина/тазобактама [92]. Штаммы *Enterococcus spp.* были выделены у 223 из 1558 пациентов (14,3%): у 125 из 623 пациентов (20%) с интраабдоминальными инфекциями, у 28 из 529 (5,3%) – с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и у 70 из 406 пациентов (17,2%) с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Известно, что пиперациллин/тазобактам обладает высокой активностью в отношении большинства энтерококков. Анализ чувствительности показал, что к эртапенему были чувствительны 27% из 220 выделенных энтерококков, а к пиперациллину/тазобактаму – 90% из 218 штаммов. Только 60% энтерококков были идентифицированы до видового уровня, из них 40% являлись *Enterococcus faecalis* и 8% – *E. faecium*. Полимикробные инфекции с наличием энтерококков были у 96% пациентов с интраабдоминальными инфекциями (ИАИ), 86% пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей (ИКМТ) и инфекциями органов малого таза. Частота выздоровления во всех трех исследованиях была одинакова при лечении эртапенемом и пиперациллином/тазобактамом. Однако при наличии *Enterococcus spp.* и без данного возбудителя клиническая эффективность обоих видов терапии была значительно ниже: 76 и 87% при ИАИ и 58 и 84% у пациентов с ИКМТ соответственно [92]. Эффективность терапии у пациентов с инфекциями органов малого таза при нетяжелой степени заболевания, наоборот, была выше при наличии *Enterococcus spp.* (96 и 92% соответственно). Таким образом, эртапенем не уступает по эффективности пиперациллину/тазобактаму независимо от наличия энтерококков в качестве возбудителей инфекции [92].

**Полимикробные инфекции.** Сравнительная эффективность эртапенема и пиперациллина/тазобактама при лечении полимикробных инфекций была оценена при комбинированном анализе подгрупп на основе данных, полученных в трех больших клинических исследованиях пациентов с ИАИ, воспалительными заболеваниями органов

малого таза и осложненными инфекциями кожи и мягких тканей [93]. Полимикробный характер инфекций отмечался у 790 из 1558 (50,7%) пациентов. Наиболее частыми возбудителями при интраабдоминальных инфекциях были *E. coli* и бактерии группы *B. fragilis*, в то время как при осложненных ИКМТ доминировали *S. aureus* и пептострептококки, при воспалительных заболеваниях органов малого таза – пептострептококки, энтерококки и *E. coli*. Частота выздоровления у получавших эртапенем и пиперациллин/тазобактам составила соответственно 85,6 и 82,5% у пациентов с ИАИ, 80,3 и 78,7% – при осложненных ИКМТ и 95,7 и 92,6% – у пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза.

**Enterobacteriaceae.** R.M. Gesser и соавт. проанализировали эффективность эртапенема при лечении инфекций, вызванных энтеробактериями, основываясь на данных 7 исследований, сравнивающих эртапенем с цефтриаксоном или пиперациллином/тазобактамом при лечении пациентов с осложненными ИКМТ, воспалительными заболеваниями органов малого таза, ИАИ, осложненными ИМП и внебольничной пневмонией [94]. По обобщенным данным всех 7 исследований инфекции, вызванные энтеробактериями, составляли 35,9% (1167 из 3255 пациентов) среди всех пациентов, в 65,3% из них возбудителем являлась *E. coli*. Полимикробные инфекции с наличием среди возбудителей энтеробактерий отмечались в 75% среди пациентов с ИАИ, осложненными ИКМТ и воспалительными заболеваниями органов малого таза, и намного меньше среди пациентов с внебольничной пневмонией и осложненными ИМП (37 и 3% соответственно). При лечении инфекций, вызванных энтеробактериями, эффективность эртапенема и пиперациллина/тазобактама была одинаковой, клиническая эффективность составила 84,8 и 82,8% соответственно. Благоприятный микробиологический исход отмечался у 90,5 и 92% пациентов, получавших эртапенем и цефтриаксон. Общая частота бактериальной эрадикации составила примерно 90% как для эртапенема, так и для группы, получавшей препарат сравнения, и ни у одного из 77 пациентов, у которых была выделены грамотрицательные возбудители инфекций кровотока, не отмечалось бактериемии на момент окончания лечения [94]. Развитие резистентности к эртапенему не отмечалось ни у одного штамма энтеробактерий, выделенных от пациентов, в то время как два персистирующих штамма (*Citrobacter freundii* и *E. coli*) от пациентов с осложненными ИМП оказались резистентными к цефтриаксону. Отмечались случаи выделения ципрофлоксацинорезистентных

штаммов от пациентов с осложненными ИМП, переведенных на пероральный прием препарата: 5 – *E. coli* и 2 – *K. pneumoniae* от пациентов, изначально лечившихся эртапенемом, и у трех – *E. coli* и 1 – *Proteus mirabilis* от пациентов, получавших цефтриаксон. Эртапенем также эффективен при лечении различного рода инфекций (пневмония, абсцессы мягких тканей, перитонит, осложненные и неосложненные ИМП), вызванных БЛРС-продуцирующими микроорганизмами, в том числе *K. pneumoniae*, *E. coli* и *E. cloacae* [95].

### Безопасность

Во второй и третьей фазах клинических исследований эртапенема ежедневный мониторинг *нежелательных явлений* (НЯ) проводился как во время лечения, так и до 14 дней после завершения терапии [78–80, 84–86, 88, 89, 96]. НЯ классифицировались по степени тяжести и вероятности возможной связи с терапией, полученной во время исследования. В обобщенном анализе данных клинических исследований НЯ отмечались у 23,2, 23,3 и 26,9% пациентов, получавших эртапенем, пиперациллин/тазобактам и цефтриаксон соответственно [58]. Наиболее частыми из них были диарея, нежелательные явления в месте введения препарата, тошнота и головная боль [96]. НЯ были преимущественно легкой и средней степени тяжести и развивались с одинаковой частотой среди получавших эртапенем и препараты сравнения [58]. Отмена эртапенема из-за НЯ (сыпь или расстройство со стороны ЖКТ) была у 1,2% пациентов [96]. Частота судорог в связи с приемом эртапенема, пиперациллина/тазобактама и цефтриаксона была 0,2% (три случая), 0,3% (два случая) и 0% соответственно. Во всех пяти случаях пациенты имели сопутствующее неврологическое расстройство или судороги в анамнезе [96]. Псевдомембранозный колит, или *C. difficile*-ассоциированная диарея, отмечалась у 0,3% из 1866 пациентов, получавших эртапенем. Показатели летальности составили 1,8, 1,5 и 1,6% у пациентов, получавших эртапенем, пиперациллин/тазобактам и цефтриаксон соответственно. Ни один летальный исход не был связан с лекарственной терапией.

В одном из исследований 1-й фазы изучалось влияние эртапенема на длительность интервала *QT*. У 20 здоровых лиц интервал *QT* измерялся до назначения однократно 2 г эртапенема и спустя 0,5 и 1,5 ч после начала в/в инфузии, и затем сравнивался с получавшими плацебо или физиологический раствор. Значительных статистических различий между показателями до и после введения препарата отмечено не было, как среди пациентов,

получающих эртапенем, так и между группами. НЯ, выявленные в лабораторных исследованиях, встречались во время лечения в 13,8, 15 и 11,5% случаев у получавших эртапенем, пиперациллин/тазобактам и цефтриаксон соответственно [96]. Наиболее частым из них было преходящее повышение уровня аминотрансфераз, и было характерным как для эртапенема, так и других препаратов сравнения [96]. У всех пациентов уровень аминотрансфераз восстанавливался после лечения [96]. Лекарственная нейтропения при лечении эртапенемом, пиперациллином/тазобактамом и цефтриаксоном встречалась редко [96]. Прекращение терапии в связи с лабораторными НЯ было у 0,2, 0,4, и 0,1% пациентов, получавших эртапенем, пиперациллин/тазобактам и цефтриаксон соответственно. Сравнение в/м введения эртапенема и цефтриаксона показало, что эртапенем хорошо переносится, профили безопасности у обоих препаратов были одинаковыми [97]. Наиболее часто отмечались нежелательные явления в месте введения препарата. Профиль НЯ не зависел от возраста, пола, функции почек и сопутствующей терапии [96].

### Лекарственные взаимодействия

В исследованиях *in vitro* было показано, что эртапенем не влияет на метаболизм лекарственных средств, опосредованный основными изоферментами цитохрома P450. Также не отмечается взаимодействия с лекарственными средствами, обусловленными ингибированием канальцевой секреции, нарушением связывания с Р-гликопротеином или изменением интенсивности микросомального окисления [67]. На данный момент имеется только одно исследование лекарственного взаимодействия эртапенема – с пробеницидом [63]. Пробеницид снижает активную канальцевую секрецию и поэтому при одновременном назначении с пробеницидом фармакокинетические характеристики эртапенема изменяются: ПФК увеличивается на 25%, почечный клиренс снижается на 35%, а период полувыведения увеличивается с 4 до 4,8 ч [63, 67].

### Фармакоэкономика

Эртапенем, назначаемый один раз в сутки, имеет фармакоэкономические преимущества над некоторыми препаратами, которые назначаются многократно в течение суток [98, 99]. В отличие от цефтриаксона, который также назначается один раз в сутки, эртапенем имеет высокую активность в отношении многих анаэробов, поэтому может назначаться в качестве единственного препарата при смешанных аэробно-анаэробных инфекциях

[99]. Учитывая активность в отношении БЛРС-продуцирующих бактерий, его назначение в качестве эмпирической терапии сопровождается снижением сроков пребывания пациентов в стационаре. Однократное назначение эртапенема является удобным для персонала больницы и пациентов и может снизить риск ошибок, связанных с режимом назначения [79, 99, 100]. Особо следует отметить экологические аспекты его применения, так как при отсутствии активности в отношении грамотрицательных *неферментирующих бактерий* (НФБ) его применение в стационарах, в отличие от антисинегнойных карбапенемов, не сопровождается селекцией полирезистентных штаммов НФБ и тем самым позволяет сохранить высокий уровень чувствительности НФБ. В ряде работ сообщается также об эффективности парентерального введения эртапенема в амбулаторных условиях, что снижает стоимость ухода, улучшает комплаентность и снижает риск развития нозокомиальных инфекций [99, 101, 102].

### Дозирование

Взрослым и детям 13 лет и старше эртапенем рекомендуется назначать по 1 г один раз в сутки. Детям от 3 мес до 12 лет препарат назначается по 15 мг/кг два раза в сутки (не более 1 г в сутки). Согласно принятым в России рекомендациям по назначению эртапенема, у пациентов с тяжелой/терминальной почечной недостаточностью ( $КК \leq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), а также у больных на гемодиализе дозу препарата следует уменьшать до 500 мг в сутки. Эртапенем применяется в виде 30-минутной внутривенной инфузии в течение 3–14 дней. Длительность терапии может варьироваться в зависимости от локализации и тяжести инфекции, вида возбудителя. Препарат также разрешен для внутримышечного введения (длительность курса – до 7 дней) [67, 103].

### Заключение

Целый ряд особенностей делает карбапенемы незаменимыми в терапии ряда инфекций на протяжении многих лет благодаря спектру активности, профилю безопасности и клинической эффективности.

Эртапенем отличается уникальной фармакокинетикой и способностью положительно влиять на экологию стационаров в плане сохранения чувствительности НФБ к группе антисинегнойных карбапенемов. Он обладает гарантированной активностью в отношении БЛРС- и AmpC-продуцирующих микроорганизмов, тенденция к росту распространенности которых в российских стационарах

является очевидной. Эртапенем может успешно применяться для терапии внебольничных и нозокомиальных инфекций при отсутствии риска наличия *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., а его эффективность при лечении осложненных интраабдоминаль-

ных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, а также при воспалительных заболеваниях органов малого таза, внебольничной пневмонии и при осложненных ИМП доказаны в адекватно спланированных клинических исследованиях.

## Литература

- Norrby S.R. Carbapenems. *Med Clin North Am* 1995; 79:745-59.
- Balfour J.A., Bryson H.M., and Brogden R.N. 1996. Imipenem/cilastatin: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the treatment of serious infections. *Drugs* 51:99-136.
- Moellering R.C., Eliopoulos G.M., Sentochnik D.E. The carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotics. *J.Antimicrob.Chemother.* 1989;24 (Suppl A):1-7.
- Bonfiglio G., Russo G., and Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:529-44.
- Shah P.M. and Isaacs R.D. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:538-42.
- Ayalew, K., Nambiar S., Yasinskaya Y., and Jantausch B.A. Carbapenems in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2003; 25:593-99.
- Norrby S.R. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:5-7.
- Norrby S.R. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. *Drug Saf* 1996;15:87-90.
- Edwards J.R. and Turner P.J. Laboratory data which differentiate meropenem and imipenem. *Scand J Infect Dis* 1995; (Suppl) 96:5-10.
- Edwards J.R. and Betts M.J. Carbapenems: the pinnacle of the beta-lactam antibiotics or room for improvement? *J Antimicrob Chemother* 2000 45:1-4.
- Edwards S.J., Emmas C.E., and Campbell H.E. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:785-94.
- Edwards S.J., Campbell H.E., and Plumb J.M. Cost-utility analysis comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections in intensive care. *Eur J Health Econ* 2006; 7:72-8.
- Cunha B.A. Ertapenem. A review of its microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects. *Drugs Today (Barc.)* 2002;38:195-213.
- Curran M., Simpson D., and Perry C. Ertapenem: a review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2003; 63:1855-78.
- Hammond M.L. Ertapenem: a Group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. *J Antimicrob Chemother* 2004; (Suppl 2):ii7-ii9.
- Goldstein E.J. and Snyderman D.R. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; (Suppl 2):ii29-ii36.
- Fukasawa M., Sumita Y., Harabe E.T., et al. Stability of meropenem and effect of 1 beta-methyl substitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase I. *Antimicrob Ag Chemother* 1992; 36:1577-79.
- Mouton J.W., Touzw D.J., Horrevorts A.M., and Vinks A.A. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:185-201.
- Livermore D.M., Sefton A.M., and Scott G.M. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:331-44.
- Kohler J., Dorso K. L., Young K., et al. *In vitro* activities of the potent, broad-spectrum carbapenem MK-0826 (L-749,345) against broad-spectrum beta-lactamase-and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates. *Antimicrob Ag Chemother* 1999; 43:1170-76.
- Odenholt I. Ertapenem: a new carbapenem. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10:1157-66.
- Coudron P.E., Hanson N.D., and Climo M.W. Occurrence of extended-spectrum and AmpC beta-lactamases in bloodstream isolates of *Klebsiella pneumoniae*: isolates harbor plasmid-mediated FOX-5 and ACT-1 AmpC beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2003; 41:772-7.
- Kohler J.Y., Painter E., Innumerable A., and Silver L. Ertapenem resistance selection in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the 41<sup>st</sup> Intersc Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2001.
- Friedland H.S, Stinson L, and Gallagher D. *Pseudomonas aeruginosa* resistance to imipenem (IMI), ertapenem (ETP) and other antibiotics: results of a multicenter ICU study. *Proceedings of the 41<sup>st</sup> Intersc Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2001. Abstr E-805.
- Jacoby G.A., Mills D.M., and Chow N. Role of beta-lactamases and porins in resistance to ertapenem and other beta-lactams in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3203-6.
- Wexler H.M. *In vitro* activity of ertapenem: review of recent studies. *J Antimicrob Chemother* 2004;53 (Suppl 2):ii11-ii21.
- Jacoby G., Han P., and Tran J. Comparative *in vitro* activities of carbapenem L-749,345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1830-1.
- Livermore D.M., Oakton K. J., Carter M. W., and

- Warner M. Activity of ertapenem (MK-0826) versus *Enterobacteriaceae* with potent beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2831-7.
29. Friedland I., Mixson L.A., Majumdar A., Motyl M., and Woods G.L. *In vitro* activity of ertapenem against common clinical isolates in relation to human pharmacokinetics. *J Chemother* 2002; 14:483-91.
30. Fuchs P.C., Barry A.L., and Brown S. D. In-vitro antimicrobial activity of a carbapenem, MK-0826 (L-749,345) and provisional interpretive criteria for disc tests. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:703-6.
31. Fuchs P.C., Barry A.L., and Brown S.D. Comparative *in vitro* antimicrobial activity of a new carbapenem, E1010, and tentative disc diffusion test interpretative criteria. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:23-8.
32. Fuchs, P.C., Barry A.L., and Brown S.D. *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1915-8.
33. Ge Y., Wikler M.A., Sahn D.F., Blosser-Middleton R.S., and Karlowsky J. A. *In vitro* antimicrobial activity of doripenem, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1384-96.
34. Goldstein E.J., Citron D.M., Merriam C.V., Warren Y.A., Tyrrell K., and Fernandez H. Comparative *in vitro* activity of ertapenem and 11 other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue animal and human bite wound infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:641-51.
35. Hicks P.S., Pelak B., Woods G.L., Bartizal K. F., and Motyl M. Comparative *in vitro* activity of ertapenem against bacterial pathogens isolated from patients with lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:753-7.
36. Hilliard N.J., Johnson C.N., Armstrong S.H., Quarles S., and Waites K. B. *In vitro* activity of ertapenem (MK-0826) against multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae* compared with 13 other antimicrobials. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:136-40.
37. Jones R.N. *In vitro* evaluation of ertapenem (MK-0826), a long-acting carbapenem, tested against selected resistant strains. *J Chemother* 2001; 13:363-76.
38. Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J., Fritsche T.R., and Sader H. S. Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary *in vitro* methods evaluations. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:144-54.
39. Livermore D.M., Carter M.W., Bagel S., et al. *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1860-67.
40. Pankuch, G.A., Davies T.A., Jacobs M.R., and Appelbaum P.C. Antipneumococcal activity of ertapenem (MK-0826) compared to those of other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:42-6.
41. Pelak B.A., Citron D.M., Motyl M., Goldstein E.J., Woods G.L., and Teppler H. Comparative *in vitro* activities of ertapenem against bacterial pathogens from patients with acute pelvic infection. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:735-41.
42. Pelak B.A., Woods G. L., Teppler H., Friedland I., Bartizal K. and Motyl M. Comparative *in-vitro* activities of ertapenem against aerobic bacterial pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections. *J Chemother* 2002; 14:227-3.
43. Pelak B.A., Bartizal K., Woods G. L., Gesser R. M., and Motyl M. Comparative *in vitro* activities of ertapenem against aerobic and facultative bacterial pathogens from patients with complicated skin and skin structure infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43:129-33.
44. Reynolds R., Potz N., Colman M., Williams A., Livermore D., and MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:1018-32.
45. Rhomberg P.R. and Jones R.N. Antimicrobial spectrum of activity for meropenem and nine broad spectrum antimicrobials: report from the MYSTIC Program (2002) in North America. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47:365-72.
46. Rolston K.V., LeBlanc B.M., Streeter H., and Ho D.H. *In vitro* activity of ertapenem against bacterial isolates from cancer patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 200; 43:219-23.
47. Thomson K.S. and Moland E.S. CS-023 (R-115685), a novel carbapenem with enhanced *in vitro* activity against oxacillin-resistant staphylococci and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:557-62.
48. Watanabe A., Tokue Y., Takahashi H., et al. Comparative *in-vitro* activity of carbapenem antibiotics against respiratory pathogens isolated between 1999 and 2000. *J Infect Chemother* 2001; 7:267-71.
49. Alhambra A., Cuadros J.A., Cacho J., Gomez-Garcés J.L., and Alos J.I. *In vitro* susceptibility of recent antibiotic-resistant urinary pathogens to ertapenem and 12 other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:1090-4.
50. Livermore D.M., Alexander S., Marsden B., et al. Activity of ertapenem against *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:280-1.
51. Rennie R.P., Jones R.N., and Mutnick A. H. Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45:287-93.
52. Aldridge K.E. Ertapenem (MK-0826), a new carbapenem: comparative *in vitro* activity against clinically significant anaerobes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44:181-6.
53. Betriu C., Sanchez A., Palau M.L., Gomez M., and Picazo J.J. *In vitro* activities of MK-0826 and 16 other antimicrobials against *Bacteroides fragilis* group strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2372-4.
54. Goldstein E.J., Citron D.M., Vreni M. C., Warren Y., and Tyrrell K. L. Comparative *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated

- from human intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2389-94.
55. Goldstein, E.J., Citron D. M., Merriam C. V., Warren Y., Tyrrell K. L., and Gesser R. M. General microbiology and *in vitro* susceptibility of anaerobes isolated from complicated skin and skin-structure infections in patients enrolled in a comparative trial of ertapenem versus piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* 2002; 35:S119-S125.
  56. Goldstein, E.J., Citron D.M., Merriam C.V., Warren Y.A., Tyrrell K.L., and Fernandez H. Comparative *in vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against 469 less frequently identified anaerobes isolated from human infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1136-40.
  57. Hoellman D.B., Kelly L.M., Jacobs M.R., and Appelbaum P.C. *In vitro* anti-anaerobic activity of the cephalosporin derivative RWJ 54428, compared to seven other compounds. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:814-22.
  58. Hoellman D.B., Kelly L.M., Credito K., Anthony L., Ednie L.M., Jacobs M.R., and Appelbaum P. C. *In vitro* antianaerobic activity of ertapenem (MK-0826) compared to seven other compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:220-4.
  59. Wexler H.M., Molitoris D., and Finegold S.M. *In vitro* activities of MK-826 (L-749,345) against 363 strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2222-4.
  60. Majumdar A.K., Musson D.G., Birk K.L., et al. Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3506-11.
  61. Musson D.G., Majumdar A., Birk K., et al. Pharmacokinetics of intramuscularly administered ertapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1732-5.
  62. Musson, D.G., Majumdar A., Holland S., et al. Pharmacokinetics of total and unbound ertapenem in healthy elderly subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:521-4.
  63. Nix D.E., Majumdar A.K., and DiNubile M.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl 2):ii23-ii28.
  64. Sundelof J.G., Hajdu R., Gill C.J., Thompson R., Rosen H., and Kropp H. Pharmacokinetics of L-749,345, a long-acting carbapenem antibiotic, in primates. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1743-8.
  65. Laethem T., De L., McCrea I.J., et al. Tissue penetration by ertapenem, a parenteral carbapenem administered once daily, in suction-induced skin blister fluid in healthy young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1439-42.
  66. Cottagnoud P., Pfister M., Cottagnoud M., Acosta F., and Tauber M. G. Activities of ertapenem, a new long-acting carbapenem, against penicillin-sensitive or -resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1943-7.
  67. Invanz<sup>®</sup> product monograph. MerckFrosst Canada & Company, Quebec, Canada (2003) . 2009.
  68. Wong B.K., Sahly Y., Mistry G., et al. Comparative disposition of [<sup>14</sup>C]ertapenem, a novel carbapenem antibiotic, in rat, monkey and man. *Xenobiotica* 2004; 34:379-89.
  69. Pletz M.W., Rau M., Bulitta J., et al. Ertapenem pharmacokinetics and impact on intestinal microflora, in comparison to those of ceftriaxone, after multiple dosing in male and female volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3765-72.
  70. Xuan D., Banevicius M., Capitano B., Kim M.K., Nightingale C., and Nicolau D. Pharmacodynamic assessment of ertapenem (MK-0826) against *Streptococcus pneumoniae* in a murine neutropenic thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2990-5.
  71. Odenholt I., Lowdin E., and Cars O. *In vitro* pharmacodynamic studies of L-749,345 in comparison with imipenem and ceftriaxone against gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2365-70.
  72. Buckley M.M., Brogden R.N., Barradell L.B., and Goa K.L. Imipenem/cilastatin. A reappraisal of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1992; 44:408-44.
  73. Bush L.M., Calmon J., and Johnson C.C. Newer penicillins and beta-lactamase inhibitors. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:653-86.
  74. Chiu L.M., Menhinick A.M., Johnson P.W., and Amsden G.W. Pharmacokinetics of intravenous azithromycin and ceftriaxone when administered alone and concurrently to healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:1075-9.
  75. Christ W. Pharmacological properties of cephalosporins. *Infection* 1991; 19 (Suppl 5):S244-S252.
  76. Moon Y.S., Chung K.C., and Gill M.A. Pharmacokinetics of meropenem in animals, healthy volunteers, and patients. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 2):S249-S255.
  77. Sorgel F. and Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl A):39-60.
  78. Solomkin J.S., Yellin A. E., Rotstein O. D., et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003; 237:235-45.
  79. Yellin, A.E., Hassett J.M., Fernandez A., et al. Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:165-73.
  80. Graham D.R., Lucasti C., Malafaia O., et al. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1460-8.
  81. Gesser R.M., McCarroll K.A., and Woods G.L. Efficacy of ertapenem against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in complicated skin/skin structure infections: results of a double-blind clinical trial versus piperacillin-tazobactam. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:235-9.

82. Gesser R.M., McCarroll K.A., and Woods G.L. Evaluation of outpatient treatment with ertapenem in a double blind controlled clinical trial of complicated skin/skin structure infections. *J.Infect.* 48:32-38.
83. Lipsky B.A., Armstrong D.G., Citron D.M., Tice A.D., Morgenstern D.E., and Abramson M.A.. 2005. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2004; 366:1695-703.
84. Roy S., Higareda I., Engel-Muller, et al. Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11:27-37.
85. Jimenez-Cruz F., Jasovich A., Cajigas J., et al. A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for complicated urinary tract infections in adults. *Urology* 2002; 60:16-22.
86. Tomera K.M., Burdman E. A., Reyna O. G., et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2895-900.
87. Wells W.G., Woods G.L., Jiang Q., and Gesser R.M. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl 2):ii67-ii74.
88. Ortiz-Ruiz G., Caballero-Lopez J., Friedland I.R., Woods G.L., and Carides A. 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.
89. Vetter N., Cambronero-Hernandez E., Rohlf J., et al. A prospective, randomized, double-blind multicenter comparison of parenteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24:1770-85.
90. Ortiz-Ruiz G., Vetter N., Isaacs R., Carides A., Woods G.L., and Friedland I. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl 2):ii59-ii66.
91. Woods G.L., Isaacs R.D., McCarroll K. A., and Friedland I.R. Ertapenem therapy for community-acquired pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1526-32.
92. Teppler H., McCarroll K., Gesser R.M., and Woods G.L. Surgical infections with enterococcus: outcome in patients treated with ertapenem versus piperacillin-tazobactam. *Surg Infect (Larchmt.)* 2002; 3:337-49.
93. Solomkin J., Teppler H., Graham D.R., et al. Treatment of polymicrobial infections: post hoc analysis of three trials comparing ertapenem and piperacillin-tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl 2):ii51-ii57.
94. Gesser R.M., McCarroll K., Teppler H., and Woods G.L. Efficacy of ertapenem in the treatment of serious infections caused by *Enterobacteriaceae*: analysis of pooled clinical trial data. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:1253-60.
95. Munoz L.S., Hovsepian M., and Snyderman D.R. Ertapenem for the treatment of extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing organisms. Proceedings of the 44<sup>th</sup> Intersc Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy. Washington, DC, WA, USA, 30 October-2 November 2004 (Abstract K-1591). 2004.
96. Teppler H., Gesser R.M., Friedland I. R., et al. Safety and tolerability of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl 2):ii75-ii81.
97. Legua P., Lema J., Moll J., Jiang Q., Woods G., and Friedland I. Safety and local tolerability of intramuscularly administered ertapenem diluted in lidocaine: a prospective, randomized, double-blind study versus intramuscular ceftriaxone. *Clin Ther* 2002; 24:434-44.
98. Hotchkies L., Grima D.T., and Hedayati S. The total process cost of parenteral antibiotic therapy: beyond drug acquisition cost. *Clin Ther* 1996; 18:716-25.
99. Tice A.D. Ertapenem: a new opportunity for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl 2):ii83-ii86.
100. Tellado J., Woods G.L., Gesser R., McCarroll K., and Teppler H. Ertapenem versus piperacillin-tazobactam for treatment of mixed anaerobic complicated intra-abdominal, complicated skin and skin structure, and acute pelvic infections. *Surg Infect (Larchmt.)* 2002; 3:303-14.
101. Bernard L., El H., Pron B., et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis: evaluation of efficacy, tolerance and cost. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26:445-51.
102. Wai A.O., Frighetto L., Marra C.A., Chan E., and Jewesson P.J. Cost analysis of an adult outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) programme. A Canadian teaching hospital and Ministry of Health perspective. *Pharmacoeconomics* 2000; 18:451-7.
103. Available from <http://www.regmed.ru/>.