

УДК 615.33.037

## Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты

Д.В. Галкин

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Карбапенемы – это один из важнейших классов антибиотиков, сочетающий исключительно широкий спектр *in vitro* активности, низкую токсичность и благоприятные фармакокинетические параметры. Спектр активности имипенема, меропенема и относительно нового дорипенема включает большинство грам(+), грам(-) аэробов и анаэробов, за исключением метициллино-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia* и большинства штаммов *Enterococcus faecium*. По сравнению с этими карбапенемами, эртапенем не действует на неферментирующие грамотрицательные бактерии и энтерококки. Тем не менее, эртапенем имеет период полувыведения около 4 часов, что позволяет назначать его один раз в сутки. Эффективность имипенема и меропенема изучена в большом количестве рандомизированных клинических исследований при лечении тяжёлых инфекций различной локализации, включая сепсис и нейтропеническую лихорадку, поэтому эти

препараты во всём мире применяют для терапии тяжёлых и среднетяжёлых нозокомиальных инфекций и инфекций, вызванных полимикробной флорой. Спектр антибактериальной активности и фармакокинетические параметры эртапенема обуславливают его использование для лечения тяжёлых внебольничных инфекций и, в ряде случаев, проведения амбулаторной внутривенной антимикробной терапии. Несмотря на завершение III фазы клинических исследований дорипенема, необходимо дальнейшее изучение клинической эффективности и безопасности при различных инфекциях. На рынках некоторых азиатских стран (Япония, Китай, Корея) зарегистрированы такие карбапенемы как панипенем, биапенем и пероральный пенем фаропенем; тебипенем проходит II фазу клинических исследований в Японии.

**Ключевые слова:** имипенем, меропенем, эртапенем, резистентность, нозокомиальные инфекции.

### A 20-Year History of Carbapenems: Current Microbiological and Clinical Aspects

D.V. Galkin

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The carbapenems are one of the most important classes of antimicrobial agents with an exceptionally broad spectrum of *in vitro* activity in association with

low toxicity and beneficial pharmacokinetic parameters. Spectrum of activity of imipenem, meropenem and doripenem included majority of gram(+), gram(-) aerobic and anaerobic microorganisms, excluding methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia* and majority of *Enterococcus faecium* strains. In comparison with above mentioned carbapenems, ertapenem is not active against non-fermenters and enterococci. However half-life of ertapenem is approximately 4

---

Контактный адрес:  
Дмитрий Валентинович Галкин  
Эл. почта: Dmitry.Galkin@antibiotic.ru

hours which allows once daily administration of the drug. Efficacy of imipenem and meropenem has been proven in a variety of randomized clinical trials in the treatment of severe infections including sepsis and neutropenic fever and these drugs are used throughout the world for the management of patients with severe and moderate nosocomial and polymicrobial infections. Activity and pharmacokinetic parameters of ertapenem determine its use for the treatment of severe community-acquired infections and, in some cases conduction of outpatient

intravenous antimicrobial therapy. Despite of finishing of the III phase of clinical trials of doripenem further investigation of the drug's clinical efficacy and safety in various infections is required. Panipenem, biapenem and faropenem (an orally administered penem) are registered on the pharmaceutical markets of some asian countries (Japan, China, Korea), and tebeopenem is undergoing the II phase of clinical trials in Japan.

**Key words:** imipenem, meropenem, ertapenem, resistance, nosocomial infections

## Введение

Благодаря высокой и сбалансированной по спектру действия *in vitro* активности, а также низкой токсичности и благоприятным фармакокинетическим параметрам бета-лактамы антибиотики с начала «эры антибиотиков» и до настоящих дней остаются важнейшим классом *антибактериальных препаратов* (АБП).

Открытие пенициллина в 1929 году и начало его клинического применения в 1940-х годах, а также синтез 7-аминоцефалоспоровой кислоты в 1962 году заложили основу дальнейшего бурного и успешного развития исследований по получению и применению бета-лактамы антибиотиков. До середины 1970-х годов достижения в области бета-лактамы были получены путем модификации различных радикалов в структуре пенамов (пенициллины) и цефемов (цефалоспорины). Однако, поскольку число таких вариаций молекул пенамов и цефемов ограничено, с конца 1970-х годов дальнейшие попытки получить новые пенициллины и цефалоспорины, превосходящие по своей активности и фармакологическим свойствам уже имеющиеся препараты, были неудачны. В клинической практике уже имелось достаточно большое число бета-лактамы антибиотиков, спектр активности которых охватывал большинство клинически значимых грам(+) и грам(-) микроорганизмов, включая некоторые штаммы с приобретенными механизмами антибиотикорезистентности, в частности пенициллиназопродуцирующие штаммы стафилококков и гемофильной палочки.

Однако со временем проблема распространения резистентности микроорганизмов к большинству представителей этой группы АБП становится всё более очевидной. Тенденция роста резистентности способствовала постоянному поиску новых более эффективных препаратов, результатом которого явилось создание такой важной группы, как карбапенемы. Карбапенемы во многом благодаря соче-

танию широкого спектра активности, быстрому бактерицидному эффекту, относительно незначительным, в сравнении с другими классами АБП, потенциалом селекции резистентных штаммов и хорошей переносимости являются одной из наиболее удачных групп АБП. Имипенем был первым карбапенемным антибиотиком и в полной мере соответствовал перечисленным выше качествам почти «идеального антибактериального препарата» [1, 2]. Со времени его создания в 1985 г. во всём мире более 26 млн пациентов получили лечение имипенемом, который пока является единственным карбапенемом, включённым в модельный формуляр лекарственных средств ВОЗ в 2007 г. [3]. И через 20 лет после открытия карбапенемы продолжают играть важнейшую роль в эмпирической и этиотропной терапии тяжёлых инфекций у самых разных категорий пациентов.

Как и все бета-лактамы АБП, карбапенемы ингибируют синтез клеточной стенки бактерий путём инактивации *пенициллинсвязывающих белков* (ПСБ). Карбапенемы стабильны к действию подавляющего большинства  $\beta$ -лактамаз, включая AmpC  $\beta$ -лактамазы и  $\beta$ -лактамазы *расширенного спектра* (БЛРС). Резистентность к карбапенемам развивается у бактерий при появлении структурных изменений ПСБ или металло- $\beta$ -лактамаз, которые разрушают препарат этого класса АБП, или в случае снижения проницаемости клеточной стенки бактерий вследствие утраты ими специфических поринов внешней мембраны.

Такие карбапенемы, как *имипенем*, *меропенем* и относительно новый *дорипенем* имеют широкий спектр активности *in vitro*, включающий большинство грам(+), грам(-) аэробов и анаэробов, за исключением метициллинорезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Stenotrophomonas maltophilia* и большинства штаммов *Enterococcus faecium*. По сравнению с этими карбапенемами, спектр активности эртапенема не включает неферментирующие бак-

тери. Имипенем, меропенем и дорипенем имеют период полувыведения около 1 часа, в то время как эртапенем – около 4 часов, что позволяет назначать последний один раз в сутки. Как и в отношении других бета-лактамов, наиболее значимым фармакодинамическим параметром, обуславливающим эффективность *in vivo*, является время, в течение которого концентрация препарата в плазме сохраняется выше его *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) ( $T > \text{МПК}$ ). На сегодняшний день это нашло определенное применение в виде пролонгированной инфузии меропенема, позволяющей оптимизировать терапию инфекций в ОРИТ.

Эффективность имипенема и меропенема изучена в большом количестве рандомизированных клинических исследований при лечении осложнённых интраабдоминальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, внебольничной и нозокомиальной пневмонии, осложнённых инфекций мочевых путей, менингита (только меропенем) и нейтропенической лихорадки. В настоящее время имипенем и меропенем во всём мире применяют для терапии тяжёлых и среднетяжёлых нозокомиальных инфекций и инфекций, вызванных полимикробной флорой. Спектр антибактериальной активности и фармакокинетические параметры эртапенема обуславливают его использование для лечения серьёзных внебольничных инфекций и, в ряде случаев, проведения внутривенной антимикробной терапии вне стационара. Также данный препарат может быть использован и при нозокомиальных инфекциях, вызванных штаммами энтеробактерий, продуцирующими БЛРС. Дорипенем – новый карбапенем с характеристиками, близкими к меропенему, но с несколько большей активностью *in vitro* в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Завершена III фаза клинических исследований, однако необходимо дальнейшее изучение клинической эффективно-

сти и безопасности дорипенема при различных инфекциях. Ещё два карбапенема – **панипенем** и **биапенем** используются в клинической практике в Японии, а **тебипенем**, новый пероральный карбапенем, находится на II стадии клинических исследований в Японии (табл. 1). **Фаропенем**, хотя и не является «классическим» карбапенемом, а пенемом (причем для перорального применения), также в течение уже нескольких лет применяется в Японии; в настоящее время документы для регистрации данного препарата в США находятся на рассмотрении Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

В связи с появлением ряда новых представителей, следует отметить, что карбапенемы не могут рассматриваться как класс равнозначных по активности препаратов. Также вероятно, что в ближайшее время будут представлены новые карбапенемы с активностью, в ряде аспектов превосходящей традиционную для этого класса АБП (например, карбапенемы, активные в отношении MRSA) [4].

В настоящее время наиболее логичной представляется следующая классификация этого класса АБП:

- группа 1: карбапенемы широкого спектра действия с ограниченной активностью в отношении неферментирующих грам(–) бактерий, основными показаниями к назначению которых являются средней тяжести и тяжёлые внебольничные инфекции (эртапенем);
- группа 2: карбапенемы широкого спектра с активностью, включающей неферментирующие грам(–) возбудители, и применяющиеся при нозокомиальных инфекциях (имипенем, меропенем, дорипенем);
- группа 3 – препараты, активные против MRSA (CS-023 и ряд других препаратов в стадии разработки), ни один препарат для клинического использования в мире пока не зарегистрирован) [5–8].

Таблица 1. Пенемы, зарегистрированные или находящиеся на различных стадиях клинических исследований [6]

Препарат	Год регистрации в США/стадия клинических исследований в мире
Имипенем/циластатин	1987
Меропенем	1996
Эртапенем	2001
Дорипенем	III фаза клинических исследований
Тебипенем	II фаза клинических исследований (Япония)
Панипенем	Зарегистрирован в Японии, Китае и Корее
Биапенем	Зарегистрирован в Японии
Фаропенем	Зарегистрирован в Японии, находится на рассмотрении в FDA для регистрации в США

Так же как и с различными поколениями цефалоспоринов, данная классификация отражает изменение только спектра антимикробной активности. Очевидно, что по мере поступления в клиническую практику новых препаратов данная классификация может расширяться. Кроме того, на сегодняшний день не определено до конца положение фаропенема ввиду его отличия от «классических» карбапенемов как по химическому строению, так и по антимикробной активности.

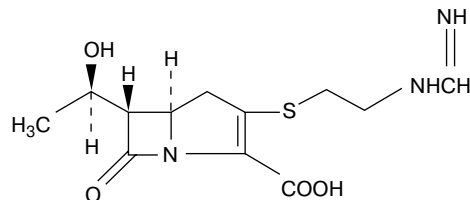
В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы три карбапенема: имипенем, меропенем и эртапенем. Достаточно перспективным, с точки зрения возможности клинического применения, остаётся дорипенем, находящийся на III фазе клинических исследований.

Фаропенем медоксомил лишь отчасти можно отнести к карбапенемам, так как он имеет отличные от карбапенемов химические и микробиологические особенности [9, 10]. Фаропенем обладает широким спектром антибактериальной активности *in vitro* в отношении грам(+) и грам(-) аэробов и анаэробов и стабилен к действию большинства  $\beta$ -лактамаз, включая БЛРС и AmpC  $\beta$ -лактамазы. Фаропенем не действует на MRSA, ванкомицино-резистентный *Enterococcus faecium*, *P. aeruginosa* и на *S. maltophilia*. Результаты многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований у пациентов с острым синуситом (ОС), обострением хронического бронхита (ОХБ), внебольничной пневмонией (ВП) и неосложнёнными инфекциями кожи и мягких тканей (ИКМТ) показали высокую эффективность и безопасность фаропенема медоксомила, не уступающие цефуроксиму, кларитромицину, азитромицину, амоксициллину, цефподоксиму и амоксициллину/клавуланату. Однако FDA США отклонило представленные материалы относительно показаний к применению со следующими требованиями: исследования по ОС и ОХБ должны быть повторены в сравнении с плацебо, не у всех пациентов с ВП диагноз изучаемой патологии был адекватно подтверждён, а единственного исследования, подтверждающего эффективность фаропенема медоксомила при ИКМТ, оказалось недостаточно для регистрации данного показания [9].

В настоящем обзоре рассмотрены преимущества и недостатки применяемых в клинической практике России карбапенемов – имипенема, меропенема и эртапенема, а также дорипенема, который с высокой вероятностью в недалеком будущем станет доступен для клинического применения.

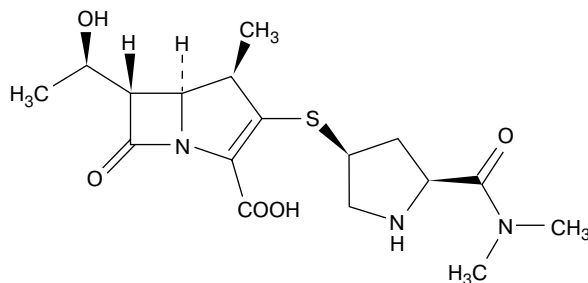
#### Имипенем

Связывание с белками плазмы: 20%  
Молекулярная масса: 317,37



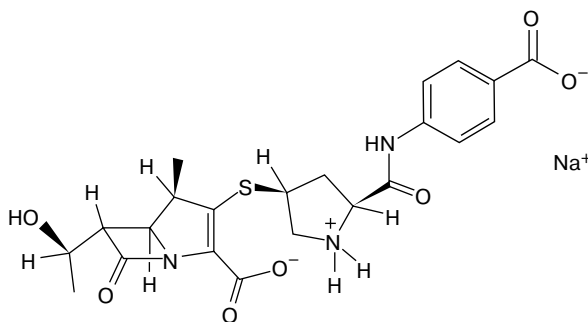
#### Меропенем

Связывание с белками плазмы: 20%  
Молекулярная масса: 437,52



#### Эртапенем

Связывание с белками плазмы: 94%  
Молекулярная масса: 497,50



#### Дорипенем

Связывание с белками плазмы: 8%  
Молекулярная масса: 438,52

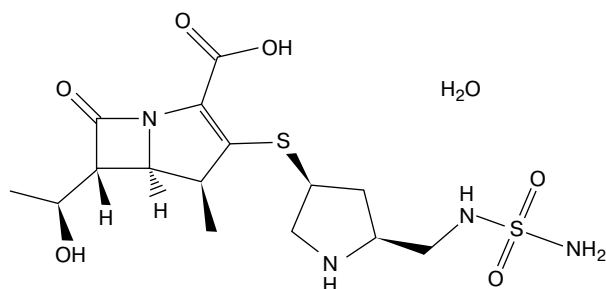


Рис. 1. Химическая структура имипенема, меропенема, эртапенема и дорипенема

### Химическая структура

Карбапенемы отличаются от пенициллинов наличием атома углерода, замещающего атом серы в позиции 1 и насыщенной связи между атомами C2 и C3. Широкий спектр активности карбапене-

мов обусловлен их природной устойчивостью практически ко всем  $\beta$ -лактамазам. Такая стабильность к действию этих ферментов бактерий проявляется за счёт транс- $\alpha$ -1-гидроксиэтил-замещающей группы в позиции 6 у карбапенемов, что отличает их молекулу от молекулы пенициллинов и цефалоспоринов (рис. 1) и придает им уникальные свойства.

**Имипенем** (N-формимидоил-тиенамицин) является амидиновым производным тиенамицина (первого синтезированного карбапенема), но в 5–10 раз более стабильным, чем исходное соединение. Метильный компонент в боковом радикале был замещён для увеличения бактерицидной активности и стабильности к действию  $\beta$ -лактамаз боковой гидроксиэтильной цепи. Для предотвращения быстрого распада под действием почечной дегидропептидазы-1 имипенем комбинируют с циластатином, ингибитором этого фермента [11]. Имипенем и циластатин в препарате комбинируются в соотношении 1:1. Так как циластатин не обладает собственной антибактериальной активностью, расчёт дозы препарата производится по имипенему. Другие карбапенемы, такие как меропенем, эртапенем, биапенем и дорипенем устойчивы к действию дегидропептидазы-1 из-за наличия 1- $\beta$ -метильного компонента в карбапенемном ядре [12–14].

**Меропенем** отличается от имипенема наличием пирролидинил-замещающей группы во второй позиции, что обуславливает отсутствие разрушения его молекул дегидрогеназой почек.

**Эртапенем** структурно схож с меропенемом, но имеет замещённую бензойную кислоту во 2-й позиции, что увеличивает молекулярную массу и липофильность молекулы, создавая тем самым отрицательный заряд на бензойном кольце при физиологических значениях pH [15]. Ионизация бензойного кольца обеспечивает повышенное связывание с белками плазмы и увеличение периода полувыведения эртапенема по сравнению с другими карбапенемами. Более крупная и отрицательно заряженная молекула эртапенема медленнее чем имипенем и меропенем проникает через клеточную стенку грам(-) бактерий, что объясняет несколько иной спектр активности эртапенема [16].

**Дорипенем** – новый карбапенемный антибиотик со спектром активности, близким к имипенему и меропенему, разработан японской компанией Shionogi & Co Ltd. Наличие замещённой 1- $\beta$ -метильной и сульфамойл-аминометил-пирролидил-тиогруппы в положении C2 объясняет его высокую активность в отношении неферментирующих грам(-) бактерий [14]. Впервые дорипенем был зарегистрирован под торговым названи-

ем «Финибакс» в Японии в сентябре 2005 г. для терапии тяжёлых инфекций различной локализации. В настоящее время правами на этот препарат владеют компании Peninsula Pharmaceuticals Inc. и Johnson & Johnson, которые провели 6 рандомизированных клинических исследований III фазы по следующим показаниям: осложнённые инфекции мочевых путей, осложнённые интраабдоминальные инфекции, нозокомиальная пневмония и *вентилятор-ассоциированная пневмония* (ВАП) в дозировке по 500 мг 3 раза в сутки с применением длительной внутривенной 4-часовой инфузии для терапии ВАП и 1-часовой инфузии по другим показаниям [17].

### Механизм действия

Как и все остальные бета-лактамы, карбапенемы ингибируют синтез клеточной стенки бактерий посредством присоединения и последующей инактивации транспептидаз, или ПСБ.

Например, у *Escherichia coli* имипенем ингибирует транспептидазную активность ПСБ-1А и ПСБ-2 и D-аланин-карбоксипептидазную активность ПСБ-4 и ПСБ-5. Имипенем также ингибирует трансгликозилазную активность ПСБ-1А, в то время как ингибирование транспептидазной активности ПСБ-3 происходит в меньшей степени, что соответствует низкой аффинности имипенема к ПСБ-3, и не ингибирует формирование мембран клеток [18]. В отличие от имипенема меропенем и эртапенем преимущественно связываются с ПСБ-2 и ПСБ-3, однако имеют высокий аффинитет к ПСБ-1а и ПСБ-1b [15, 16]. Дорипенем отличается высоким аффинитетом к специфическим белкам – ПСБ-3 у *P. aeruginosa*, ПСБ-1, -2, -4 – у *S. aureus* и ПСБ-2 – у *E. coli* [19].

Большинство карбапенемов индуцирует образование сферопластов с последующим разрушением клеток, но не образование бактериальных филаментов, что характерно для других бета-лактамов, преимущественно связывающихся с ПСБ-3 (цефалоспорины третьего поколения), что в свою очередь приводит к меньшему увеличению массы бактериальной клетки перед лизисом и высвобождению меньшего количества эндотоксина [12, 15, 16, 20]. Положительное клиническое значение данного эффекта было показано в исследовании у пациентов с уросепсисом, вызванным грам(-) возбудителями [21]. При сравнении с группой пациентов, получавшей цефтазидим, в группе имипенема отмечали более быстрое снижение лихорадки, низкие уровни эндотоксина и тенденцию к скорейшей нормализации уровня цитокинов.

Механизм действия карбапенемов предполагает наличие активности в отношении чувствительных штаммов грам(+) и грам(-) возбудителей – кокков и палочек, аэробов и анаэробов. Отмечено наличие некоторой активности у имипенема в отношении *Mycobacteria* spp., но *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Stenotrophomonas* и MRSA не входят в спектр антибактериальной активности имипенема, меропенема, эртапенема и дорипенема [22].

Подробная информация о спектре активности карбапенемов представлена в обзорах [6, 22, 23], посвящённых данной группе препаратов или отдельным её представителям, и поэтому не будет детально обсуждаться в данной статье. В целом, имипенем и дорипенем демонстрируют несколько большую активность в отношении грам(+) микроорганизмов, в сравнении с эртапенемом и меропенемом [6, 15, 16, 24]. Однако ни один из карбапенемов не активен против *E. faecium*.

Активность против грам(-) возбудителей у разных представителей карбапенемов вариабельна. Так, МПК<sub>90</sub> эртапенема в целом в 8 раз выше таковой карбапенемов из группы 2 для *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. [16, 25]. Дорипенем *in vitro* значительно превосходит имипенем и меропенем по антисинегнойной активности [24, 26–29]. От ряда карбапенемов его отличает низкая токсичность в отношении ЦНС и большая стабильность после разведения [24, 30–32].

Ни один из карбапенемов не активен в отношении *S. maltophilia* вследствие продукции данным микроорганизмом металло-β-лактамаз, гидролизующих все бета-лактамы, включая карбапенемы. Вследствие стабильности к гидролизу β-лактамазами все карбапенемы сохраняют активность в отношении БЛРС продуцирующих штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*.

МПК<sub>90</sub> всех карбапенемов ≤2 мг/л в отношении грам(-) анаэробов и выше для *Clostridium difficile* и *Lactobacillus* spp. в сравнении с другими грам(+) анаэробными микроорганизмами.

Ни один из карбапенемов не подавляет рост «атипичных» бактерий.

### Механизмы резистентности

Наиболее известен факт, что карбапенемы вследствие стабильности к действию практически всех β-лактамаз, включая класс AmpC и БЛРС, обладают преимущественным спектром активности в отношении грам(-) бактерий. Тем не менее, у бактерий известны механизмы резистентности и к данному классу АБП.

**Порины и эффлюкс.** Для контакта с мишенью действия и собственно проявления бактерицид-

ного эффекта карбапенемы должны проникнуть через белковые каналы (порины) наружной мембраны грам(-) клетки [33]. Например, через порины OprD, в норме осуществляющие трансмембранный транспорт основных аминокислот, проникают только карбапенемы, но не другие бета-лактамы. Установлено, что мутация поринового белка OprD, особенно в сочетании с продукцией β-лактамаз, частично гидролизующих карбапенемы, предполагает наличие резистентности у *P. aeruginosa* [33,34]. Дефекты пориновых каналов у клебсиелл могут приводить к повышению МПК карбапенемов [35–38].

Такой механизм резистентности, как активное выведение антибиотика из клетки (эффлюкс), играет важную роль в проявлении природной и приобретённой резистентности *P. aeruginosa* к АБП [39, 40]. Однако имипенем, в отличие от меропенема и дорипенема, не является «субстратом» для эффлюкса [41–44]. Наличие у микроорганизма системы эффлюкса MexAB-OprM часто приводит к ассоциированной резистентности и к другим классам АБП – фторхинолонам, пенициллинам, цефалоспорином, макролидам и сульфаниламидам [33, 41, 42, 45].

**Ферментативная инактивация.** Наиболее распространённым механизмом резистентности микроорганизмов в отношении бета-лактамов является продукция β-лактамаз. Важнейшей проблемой с этой точки зрения является широкое распространение БЛРС, способных гидролизовать не только пенициллины и ранние цефалоспорины, но и цефалоспорины III-IV поколений [46]. Наиболее часто встречающиеся БЛРС у *K. pneumoniae*, *E. coli* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae* локализируются на плазмидах и поэтому легко переносятся между различными микроорганизмами. Карбапенемы не разрушаются БЛРС и являются фактически единственной группой антибиотиков, обладающих высокой эффективностью при инфекциях, вызванных штаммами, продуцирующими данные ферменты [47, 48]. Также карбапенемы стабильны к действию хромосомных β-лактамаз AmpC, продуцируемых рядом представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *Enterobacter* spp., и разрушающих пенициллины и цефалоспорины [49–52].

Комбинация двух механизмов резистентности – БЛРС и нарушение проницаемости клеточной стенки может обуславливать резистентность к эртапенему у *K. pneumoniae* [38]. Хотя эти публикации указывают на меньшую стабильность эртапенема в отношении β-лактамаз, тем не менее МПК эртапенема укладывается в значения для чувствительных

штаммов большинства продуцентов БЛРС и  $\beta$ -лактамаз класса AmpC [16].

Несмотря на то, что карбапенемы обладают исключительно широким спектром активности, существуют микроорганизмы, резистентные к данному классу АБП. Так, ферменты карбапенемазы способны гидролизовать большинство бета-лактамных антибиотиков, включая карбапенемы. К приобретённым карбапенемазам относятся: а) класс В металло- $\beta$ -лактамаз (IMP, VIM и SPM группы), б) ферментами класса А являются SME, NMC/IMI и KPC группы, в) несколько ферментов класса D (ОХА), встречающихся преимущественно у ацинетобактеров.

У многих *Bacteroides*, *S. maltophilia* и *Burkholderia cepacia* карбапенемазы видоспецифические (т.е. не передающиеся другим бактериям, так как гены локализованы в хромосоме и не связаны с мобильными элементами).

При этом IMP преимущественно выделяют у *B. fragilis*, а VIM – у штаммов *Pseudomonas* и энтеробактерий [53–58]. Ген *cfiA* отвечает за продукцию металло- $\beta$ -лактамаз у имипенеморезистентных штаммов бактероидов, а его наличие – лучший маркер, чем собственно металлоферментная активность, экспрессии которой не происходит, если этот ген «молчащий» [56, 59–62]. Несмотря на то, что только у нескольких клинических штаммов *Bacteroides* была подтверждена продукция металлоферментов или наличие гена *cfiA*, очевидно, что исследования в этом направлении стоит продолжать.

Изменение мишени действия, возникающее при наличии гена *mecA* у MRSA, также обуславливают резистентность ко всем бета-лактамным антибиотикам, включая карбапенемы [63, 64]. При отсутствии данного механизма резистентности, карбапенемы активны в отношении чувствительных штаммов стафилококков.

Ферменты, относящиеся к классу А (KPC-1, KPC-2, KPC-3), – группа, распространенная у энтеробактерий в больницах на восточном побережье США: в одном из исследований в Бруклине все 96 штаммов клебсиелл, продуцирующих KPC-карбапенемазы, были резистентны к карбапенемам, и только несколько штаммов сохраняли чувствительность к цефалоспорином и фторхинолонам [65–68].

**Изменение мишени действия.** Недостаточное связывание карбапенемов, как и других бета-лактамов, с ПСБ2а у MRSA и ПСБ5 у *E. faecium* – основной механизм резистентности к данному классу АБП у грам(+) возбудителей [15, 16].

### Антимикробная активность и мониторинг резистентности в многоцентровых исследованиях

Резистентность возбудителей инфекций к АБП является важным предиктором клинической эффективности, который всегда следует учитывать при планировании антибактериальной терапии, при этом очевидно, что резистентность – это серьёзная проблема, имеющая локальные особенности и глобальные последствия. Мониторинг резистентности с участием исследовательских центров по всему миру позволяет выявить основные тенденции в формировании резистентности для разработки стратегий по сдерживанию распространения устойчивых штаммов и планирования создания новых препаратов для преодоления резистентности. В большинстве случаев результаты таких исследований с использованием фенотипических тестов (определение МПК) штаммов служат для этих целей. В то время как регулярный мониторинг резистентности наиболее значимых возбудителей инфекций в лечебном учреждении обязателен для выбора адекватной антибактериальной терапии в конкретной клинической ситуации, данные последних многоцентровых исследований свидетельствуют о снижении чувствительности к АБП большинства возбудителей, а также о появлении новых механизмов резистентности [69]. Карбапенемы на протяжении десятков лет остаются одним из немногих классов АБП, чувствительность к которым большинства клинически значимых бактерий сохраняется на высоком уровне, о чём свидетельствуют данные таких глобальных проектов, как NPRS, SENTRY, MYSTIC [70–72].

Так, в проект NPRS (спонсор – компания Merck & Co., Inc.) включены данные более 500 исследований по мониторингу резистентности из 50 стран. Данные NPRS свидетельствуют об увеличении резистентности за период с 1999 по 2003 гг. штаммов *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *E. coli* к цефалоспорином при сохранении чувствительности этих возбудителей к имипенему на уровне 90–100%. Наиболее проблемными являлись неферментирующие грам(-) бактерии – *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., чувствительность которых к карбапенемам в некоторых странах (Турция, Мексика, Южная Африка, Германия) не превышает 65 и 75% соответственно [70].

В проекте MYSTIC (спонсор – компания Astra Zeneca) 99,6% всех выделенных штаммов *Enterobacteriaceae* за период с 1997 по 2003 гг. в 130 центрах Европы, Северной и Латинской Америки сохраняли чувствительность к карбапенемам,

Таблица 2. Активность карбапенемов в отношении неферментирующих грам(-) бактерий, выделенных в исследовании MYSTIC в различных регионах мира [75, 76]

Антибиотики	Чувствительные штаммы, % 1997–2000 гг.			Чувствительные штаммы, % 2003–2004 гг.
	Европа	Северная и Южная Америка	Ближний Восток и Африка	Весь мир
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Имипенем	68,5	76,4	58,1	84,6
Цефтазидим	69,5	79,3	75,8	83,7
Ципрофлоксацин	74,6	67,5	19,8	68,7
Пиперациллин/тазобактам	82,1	85,9	88,7	90,3
Меропенем	78,9	77,9	90,3	88,3
<i>Acinetobacter</i> spp.				
Имипенем	80,6	64,6	62,7	91,9
Цефтазидим	51,1	38,6	21,6	64,0
Ципрофлоксацин	46,8	45,8	16,7	58,6
Пиперациллин/тазобактам	42,4	41,0	54,9	61,3
Меропенем	71,2	79,5	54,9	87,4

**Примечание:** пограничные концентрации для имипенема и меропенема – 4 мг/л; пиперациллина/тазобактама 16 мг/л в отношении *Acinetobacter* и 64 мг/л – в отношении *Pseudomonas* для ципрофлоксацина – 1 мг/л; цефтазидима – 8 мг/л.

в то время как чувствительными к цефтазидиму, ципрофлоксацину или пиперациллину/тазобактаму были 85–86% штаммов [73]. Подобный профиль резистентности характерен для штаммов, выделенных в большинстве стран, принимавших участие в данном исследовании [74].

По данным исследования MYSTIC, карбапенемы сохраняют достаточно высокую активность и в отношении штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. (табл. 2).

По данным проекта SENTRY, штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие БЛРС, являются серьёзной клинической проблемой в странах Латинской Америки (45,4% штаммов резистентны к цефалоспорином III поколения и азтреонаму), Западного Тихоокеанского региона (24,6%) и в Европе (22,6%) [77]. Наряду с этим, 99–100% штаммов клебсиелл сохраняли чувствительность к имипенему и меропенему, в то время как профиль чувствительности в отношении других АБП широкого спектра значительно варьировал. Так, например, клинические штаммы *K. pneumoniae* были чувствительны к цефепиму в Канаде (94,4%) и США (87,6%), в то время как в Европе резистентными были 36,4% штаммов, а в странах Латинской Америки – 50,4% штаммов. Подобную ситуацию в рамках этого исследования отмечали и относительно неферментирующих бактерий – *Acinetobacter* и *Pseudomonas*. При сохранении у 88,6–95,5% штаммов ацинетобактера чувствительности к имипенему и меропенему в Северной

и Латинской Америке, только 67–70% в США и менее 30% штаммов в Латинской Америке оставались чувствительными к пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму и ципрофлоксацину [78].

По результатам многолетнего мониторинга чувствительности нозокомиальных штаммов наиболее распространённых представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в течение двух периодов – 1997–1998 гг. и 2003 г. соответственно в 23 и 21 отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) стационаров России наблюдалось значительное увеличение частоты БЛРС. Так, за первый период наблюдения БЛРС были обнаружены более чем у 60,2% штаммов *K. pneumoniae*, у 15,8% штаммов *E. coli* и у 18,9% штаммов *Proteus mirabilis*. Продуценты БЛРС были выявлены во всех центрах-участниках, хотя и с различной частотой, при этом распространённость БЛРС среди нозокомиальных штаммов энтеробактерий существенно отличалась даже между стационарами одного города. В 2003 г. доля продуцентов БЛРС достигла 84,3% среди штаммов *K. pneumoniae*, 54,7% и 60,9% – среди штаммов *E. coli* и *P. mirabilis* соответственно [79]. При сравнении российских данных с приведёнными выше результатами многоцентровых исследований за рубежом можно утверждать, что частота БЛРС у возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России является рекордно высокой. Наиболее высокая активность карбапенемов в отношении практически всех продуцентов



Таблица 3. Фармакокинетические параметры карбапенемов после внутривенного введения одной дозы [12, 81–85]

Препарат	Доза, г	$C_{\max}^a$ , мг/л	ПФК <sup>a</sup> , мг·ч/л	$T_{1/2}$ , ч	$Vd^a$ , л/кг	Связывание с белками плазмы, %	Выведение в неизменённом виде, %	Режим дозирования
Имипенем	0,5	30–35	42,2	1	0,23–0,31	20	60–70 (с циластатином)	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			92–95 <sup>ac</sup>		
Эртапенем	1	154,9 (22,0) <sup>b</sup>	572,1 (68,6) <sup>b</sup>	3,8	8,2 (1,5) <sup>b</sup>	8,9	44	1 раз в сутки
Дорипенем	0,5	20,2	44,1	0,93	н.д.	5	75	3–4 раза в сутки

**Примечание:**<sup>a</sup> – среднее значение;<sup>b</sup> – несвязанная фракция препарата;<sup>c</sup> – концентрационно зависимая;ПФК – площадь под фармакокинетической кривой,  $C_{\max}$  – пиковая концентрация, достигаемая в плазме/сыворотке; н.д. – нет данных;  $T_{1/2}$  – период полувыведения,  $Vd$  – объём распределения.

БЛРС, наряду с низкой активностью цефалоспоринов и ингибиторозащищённых пенициллинов и с высоким уровнем резистентности этих штаммов к аминогликозидам и ципрофлоксацину, свидетельствует о том, что именно карбапенемы могут рассматриваться как адекватные препараты для антибактериальной терапии при выделении БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий, а также для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций в стационарах России.

Результаты многоцентрового исследования «РЕЗОРТ», проводившегося в 31 ОРИТ 18 городов России, имипенем и меропенем, а также цефоперазон/сульбактам были высокоактивны в отношении *Acinetobacter* spp. (97,8, 96,5 и 97,8% чувствительных штаммов соответственно), однако существенное нарастание устойчивости у штаммов *P. aeruginosa* к АБП, в том числе и к карбапенемам представляет серьёзную терапевтическую проблему. Ввиду недоступности полимиксинов для системного применения (наиболее активных в отношении *P. aeruginosa*) в стационарах России, препаратами выбора для терапии инфекций, вызванных этим возбудителем, по-прежнему остаются имипенем, меропенем и антисинегнойные цефалоспорины. Отсутствие полной перекрестной резистентности *P. aeruginosa* к карбапенемам диктует необходимость определения чувствительности синегнойной палочки как к имипенему, так и меропенему, а окончательный выбор антибиотика должен основываться только на основании локальных данных резистентности возбудителя [80].

**Особенности дозирования, фармакокинетики и фармакодинамики**

Фармакокинетические параметры карбапенемов суммированы в табл. 3. Все рассматриваемые карбапенемы зарегистрированы исключительно для парентерального применения в связи с тем, что они не всасываются в ЖКТ. Режимы дозирования имипенема, меропенема и эртапенема установлены для взрослых пациентов, детей, а также у пожилых и пациентов с нарушениями функции почек. Исследования фармакокинетики дорипенема в настоящее время продолжаются.

**Фармакокинетика.** Через 20 мин после внутривенного введения 0,25, 0,5 и 1 г имипенема пиковые концентрации в плазме составляют 14–24 мг/л, 21–58 мг/л и 41–83 мг/л соответственно. При таком режиме дозирования концентрации в плазме снижаются до уровня <1 мг/л через 4–6 ч, а период полувыведения составляет приблизительно 1 ч. Средние концентрации имипенема через 1 ч после введения составляют 5,6 мг/кг в ткани лёгкого, 11,1 мг/кг – в эндометрии, 22 мг/л – в плевральной жидкости, 2,6 мг/л – в цереброспинальной жидкости и 16,4 мг/л – в интерстициальной жидкости. Следует отметить, что  $T > \text{МПК}$  при назначении имипенема по 0,5 г × 4 раза в сутки примерно такой же, как и при назначении по 1 г × 3 раза в сутки [86]. У пациентов с клиренсом креатинина ≤70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> необходима коррекция дозы имипенема. У детей в возрасте ≥3 мес рекомендуемая доза при инфекциях иной, чем ЦНС локализации, и рекомендуемый режим дозирования составляют 15–25 мг/кг массы

тела каждые 6 ч. Одновременное назначение имипенема и пробенецида удлиняет период полувыведения и увеличивает концентрацию антибиотика в сыворотке. Около 10–20% имипенема связывается с белками плазмы, остальное количество препарата распределяется в тканях и жидкостях организма в достаточных концентрациях. Основной путь выведения – почечный, до 70% препарата обнаруживают в моче через 10 ч после введения. Накопление в плазме или моче не наблюдается, даже при введении имипенема каждые 6 ч [22, 87].

После внутривенной инфузии 0,5 или 1 г меропенема пиковые концентрации препарата составили 26 мг/л и 50–60 мг/л соответственно, а значения ПФК были 27,2–32,4 мг·ч/л и 66,9–77,5 мг·ч/л соответственно [85]. При назначении 1 г эртапенема в виде внутривенной инфузии пиковая концентрация составила 154,9 мг/л и значение ПФК – 572,1 мг·ч/л [85].

Связывание с белками плазмы – один из наиболее различающихся параметров карбапенемов. Около 20% имипенема и только 2% меропенема связываются с белками [82]. Связывание с белками эртапенема составляет 92–95%, что обуславливает более длительный период полувыведения и возможность однократного дозирования в сутки [15]. Дорипенем характеризуется низким связыванием с белками плазмы (8%), период его полувыведения – около 1 ч, приблизительно 80% препарата определяют в моче в концентрациях, превосходящих концентрации в плазме более чем в 10 раз. Минимальное количество препарата выводится с желчью [81, 88].

**Фармакодинамика.** Эффективность карбапенемов напрямую зависит от частоты дозирования, т. е. интервалов между назначениями препарата, во время которых концентрация свободного антибиотика превышает МПК ( $T > \text{МПК}$ ). Последний параметр является наиболее предпочтительным фармакодинамическим показателем, прогнозирующим эффективность карбапенемов, при этом оптимальным для проявления бактерицидного эффекта считается такой режим дозирования, при котором в течение 40% интервала дозирования концентрация антибиотика превышает его МПК [81, 89].

В одном из последних исследований также сравнивали фармакокинетические параметры имипенема и меропенема у пациентов при тяжёлом течении сепсиса. Целью данного исследования было изучение вариабельности фармакокинетики сравниваемых карбапенемов для обоснования выбора препарата и режима его дозирования при оптимизации эмпирической антибактериальной терапии у пациентов в ОРИТ. В исследование были включены 20 пациентов, которые были разделены на две группы,

в одной из них они получали имипенем/циластатин, в другой – меропенем по 1 г в виде 30-минутной внутривенной инфузии. У пациентов забирали образцы крови через 0,5 (конец инфузии), 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 и 8 ч после назначения первой дозы, которые затем центрифугировали и замораживали. Также собирали образцы мочи в течение 8 ч после введения АБП, с 2-часовым интервалом через 0-2, 2-4, 4-6 и 6-8 ч. Регистрировали общий объём собранной мочи, а образцы крови и мочи далее замораживали при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  для последующего анализа. Было установлено, что пиковые концентрации имипенема значительно превосходят таковые меропенема ( $90,1 \pm 50,9$  против  $46,6 \pm 15,6$  мг/л,  $p < 0,01$ ). Площади под фармакинетической кривой «концентрация–время» были статистически более высокими для имипенема, чем для меропенема ( $216,5 + 86,3$  против  $99,5 + 23,9$  мг × ч/л, в то время как такие показатели, как средний объём распределения и общий клиренс, были более высокими для меропенема, чем для имипенема ( $25 + 4,1$  против  $17,4 + 4,5$  л,  $p < 0,01$  и  $191 + 52,2$  против  $116,4 + 42,3$  мл/мин,  $p < 0,01$  соответственно) [90]. Очевидно, что вариабельность изучаемых параметров для этих двух карбапенемов при назначении у пациентов в критическом состоянии следует оценить дополнительно, чтобы подтвердить, насколько преимущественные фармакокинетические параметры имипенема уравнивают несколько большую *in vitro* активность меропенема в отношении грам(–) возбудителей.

Целью другого исследования было достижение целевых концентраций имипенема и меропенема при введении одинаковых доз каждого из препаратов сравнения (0,25, 0,5 и 1 г каждые 6 и 8 ч) посредством 30-минутной инфузии [91]. При назначении имипенема заданных фармакодинамических параметров удавалось добиться в 58,3–99,2% случаев, меропенема – в 46,9–99%. В нескольких других исследованиях изучали влияние 3-часовой инфузии меропенема на оптимизацию эффективности посредством увеличения показателя  $T > \text{МПК}$ , при этом препарат хранили при комнатной температуре менее 4 ч [92, 93]. Ещё в одном исследовании при сравнении 3-часовой инфузии имипенема и меропенема при назначении различных доз также не было статистически подтверждено преимущество одного препарата над другим при оценке достижения заданных фармакодинамических параметров [94]. Однако для оптимизации фармакокинетики с целью достижения необходимых значений  $T > \text{МПК}$  необходимы дальнейшие исследования [89, 95, 96].

Какое значение это имеет для клиницистов? Имеет, поскольку клиническая ситуация может

потребовать использования более высокой дозы меропенема или более длительного времени инфузии [70]. Это предположение было подтверждено результатами исследования, в котором 30-минутная инфузия 0,5 г меропенема каждые 8 ч со значительно меньшей (72,5%) степенью вероятности позволяла достичь 40% T>МПК в отношении штаммов *P. aeruginosa*, чем при назначении меропенема по 0,5 г (87,9%) или по 1 г каждые 8 ч с помощью 3-часовой инфузии (93,4%) [96].

В связи с последними опубликованными данными исследований, следует избегать спекуляций, указывающих на несколько более высокую активность меропенема в отношении грам(-) бактерий, так как значительно превосходящие фармакокинетические параметры имипенема уравнивают сравниваемые препараты. Необходимо понимать, что эффективность терапии напрямую зависит от адекватного дозирования карбапенемов.

#### Показания к применению и опыт клинического применения

Имипенем и меропенем активны в отношении широкого спектра микроорганизмов, что позволяет рекомендовать их для монотерапии при тяжёлых полимикробных инфекциях, вызванных ассоциациями аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными возбудителями. Многочисленные клинические руководства по терапии тяжёлых инфекций рекомендуют имипенем или меропенем в качестве этиотропной или эмпирической терапии при нозокомиальной пневмонии, ВАП, интраабдоминальной инфекции, нейтропенической лихорадке, инфекциях кожи и мягких тканей, менингите (меропенем) и других инфекциях. В частности, имипенем показан госпитализированным пациентам с инфекциями следующей локализации: брюшная полость, нижние отделы дыхательных путей, гинекологические, мочевые пути, кожа и мягкие ткани, а также сепсис и эндокардит [8, 97]. Результаты достаточного количества исследований показали эффективность карбапенемов при лечении инфекций различной локализации: осложнённых интраабдоминальных, малого таза, кожи и мягких тканей, мочевых путей, диабетической стопы, тяжёлой внебольничной и нозокомиальной пневмонии, обострений лёгочной инфекции у больных муковисцидозом, при нейтропенической лихорадке и сепсисе [98–112].

Карбапенемы могут рассматриваться как препараты выбора для эмпирической терапии тяжёлых инфекций, вызываемых резистентными возбудителями или ассоциацией возбудителей, для лечения

которых потребовалось бы назначать комбинированные схемы антибиотиков [113]. Эмпирическое назначение имипенема в течение 5 сут после диагностирования бактериемии, вызванной БЛРС-продуцирующими микроорганизмами, было независимым фактором снижения летальности в одном исследовании [116]. В большинстве исследований именно карбапенемы являются «золотым стандартом» сравнения используемых АБП. Опубликованы обзоры, суммирующие накопленный опыт клинического применения карбапенемов за последние 20 лет, а один из последних метаанализов показал, что применение монотерапии бета-лактамами (в частности, карбапенемами) у пациентов с сепсисом так же эффективно, как и комбинированная антибактериальная терапия бета-лактама + аминогликозид, при этом значительно превосходит последнюю по риску развития *нежелательных явлений* (НЯ) [6, 22, 23, 115].

На сегодняшний день накоплено достаточное количество клинических исследований, демонстрирующих эффективность эртапенема при различных инфекциях. В одном из исследований сравнивали две группы пациентов с интраабдоминальными инфекциями. Первая группа ( $n=114$ ) получала 1 г эртапенема или цефтриаксон по 2 г один раз в сутки в комбинации с метронидазолом по 0,5 г 3 раза в сутки. Во второй группе ( $n=106$ ) доза эртапенема составила 1,5 г, цефтриаксон и метронидазол назначались в такой же дозировке, как и в первой группе. Средняя длительность внутривенной терапии была сравнима во всех группах: 4,6 дней у пациентов, получавших эртапенем по 1 г, и 5,1 дня – у пациентов, получавших цефтриаксон и метронидазол. Длительность терапии у пациентов, получавших эртапенем по 1,5 г, составила 5,3 дня и 6,0 дней – в группе комбинированной терапии. Во всех группах терапии были получены положительные результаты: 85% – в группе, получавшей эртапенем по 1 г, и 83% в группе, получавшей эртапенем по 1,5 г; эффективность в группах, получавших комбинированную терапию, составила 84 и 77% соответственно [116].

В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведённом J.S. Solomkin и соавт. [117], эффективность эртапенема сравнивали с пиперациллином/тазобактамом у пациентов с интраабдоминальными инфекциями. У 633 пациентов эртапенем назначали по 1 г 1 раз в сутки, а пиперациллин/тазобактам – по 3,375 г 4 раза в сутки. Клиническая эффективность эртапенема и пиперациллина/тазобактама составила 79,3% (245 из 311) и 76,2% (232 из 304) соответственно. Микробиологическая эффективность была 86,7% (176 из 203) в группе

эртапенема и 81,2% (157 из 193) в группе сравнения. Статистический анализ показал, что полученные результаты были сравнимы в обеих группах терапии [117].

Эртапенем (1 г 1 раз в сутки) сравнивали с пиперациллином/тазобактамом (по 3,375 г 4 раза в сутки) при терапии 412 женщин с острыми бактериальными инфекциями малого таза. Стратификацию проводили в зависимости от наличия послеродовой/акушерской или гинекологической/послеоперационной инфекции. Через 2–4 нед после окончания терапии эффективность эртапенема составила 93,9% (153 из 163), а пиперацилина/тазобактама – 91,5% (140 из 153 пациентов) [118].

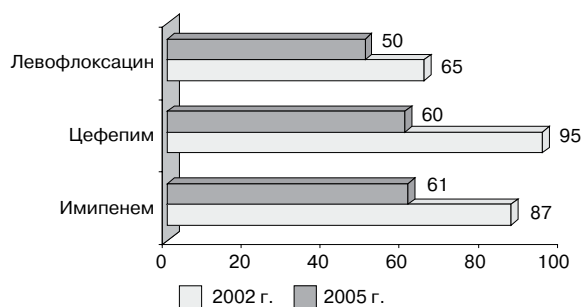
Два крупных исследования были проведены для сравнения эффективности эртапенема (1 г 1 раз в сутки) с цефтриаксоном (1 г 1 раз в сутки) у пациентов с осложнёнными инфекциями мочевых путей. В первом многоцентровом проспективном исследовании F. Jimenez-Cruz и соавт. [119] приняли участие 258 пациентов с острым пиелонефритом. Протокол разрешал внутримышечное назначение препаратов после первой внутривенной дозы. Через 3 дня терапии при клиническом улучшении разрешался переход на терапию ципрофлоксацином внутрь. Длительность парентеральной терапии в группе эртапенема составила 3,9 дней в сравнении с 4,1 днями в группе цефтриаксона. Общая длительность терапии составила 11,1 и 11,3 дня соответственно. Наиболее частым (81,6%) возбудителем была *E. coli* (80 из 98 положительных образцов) в группе, получавшей эртапенем, и 70,4% (38 из 54 штаммов) в группе сравнения. Положительный клинический ответ удалось достичь на 5–9-й день у 85,6% больных в группе, получавшей эртапенем, и 84,9% – в группе, получавшей цефтриаксон [119]. В похожем исследовании К.М. Томега и соавт. [120] длительность парентеральной терапии в группах, получавших эртапенем и цефтриаксон, составила 4,0 и 4,1 дня соответственно, а общая длительность лечения – 10,0 и 10,8 дней. При оценке эффективности на 5–9-й день выздоровление в группе, получавшей эртапенем, отмечали у 91,8% пациентов и у 93,0% у пациентов в группе цефтриаксона [120].

При оценке эффективности эртапенема (1 г 1 раз в сутки) и пиперацилина/тазобактама (по 3,375 г каждые 6 ч) у 540 пациентов с осложнёнными ИКМТ D.R. Graham и соавт. [121] отмечали выздоровление на 10–21-й день после окончания терапии у 82,4 и 84,4% пациентов в первой и второй группах соответственно. Средняя длительность терапии была 9,1 дней в группе эртапенема и 9,8 дней в группе сравнения. В другом крупномасштаб-

ном исследовании SIDESTEP [122] была изучена эффективность эртапенема в сравнении с пиперациллином/тазобактамом у пациентов с инфицированной диабетической стопой. После завершения парентеральной терапии пациенты могли получать амоксициллин/клавуланат (875/125 мг) до 23 сут. У пациентов с MRSA разрешалось добавление ванкомицина. Всего было включено 576 пациентов, у 47% которых была диагностирована полимикробная флора: ассоциации грам(+) и грам(–) аэробных и анаэробных возбудителей. Выздоровление отмечали у 94 и 92% пациентов в группах эртапенема и пиперацилина/тазобактама, что статистически подтвердило одинаковую эффективность карбапенема и пиперацилина/тазобактама у данной категории пациентов [122].

Для лечения пациентов с ВП эртапенем применяли в двух клинических исследованиях [123, 124]. В первом исследовании N. Vetter и соавт. сравнивали эртапенем по 1 г 1 раз в сутки и цефтриаксон по 1 г 1 раз в сутки. По решению врача, препараты могли назначаться внутривенно или внутримышечно. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в зависимости от тяжести заболевания. Из 364 пациентов 239 получали эртапенем и 125 – цефтриаксон. Эффективность терапии составила 92,2% в группе эртапенема и 93,6% у пациентов, получавших цефтриаксон [123]. В другом исследовании госпитализированные пациенты с ВП также получали эртапенем или цефтриаксон по 1 г 1 раз в сутки с возможностью перехода на пероральную терапию через 3 сут парентеральной терапии. Средняя длительность парентеральной терапии составила 4 сут в обеих группах, а общая длительность – 12 сут. Клиническая эффективность была достигнута у 92,4% пациентов в группе, получавшей эртапенем, и 91,3% – в группе сравнения [124]. В обоих исследованиях эквивалентность положительных исходов была статистически достоверна.

При внесении нового АБП в формуляр у клиницистов всегда возникают опасения относительно потенциальной селекции резистентности к нему. Сохранение чувствительности *P. aeruginosa* к эртапенему в условиях стационара было продемонстрировано в одном исследовании. В течение первого года исследования эртапенем был добавлен в больничный формуляр, затем ампициллин/сульбактам был заменён эртапенемом. Продолжительность исследования составила 3,5 лет, в течение которых ретроспективно оценивали влияние использования эртапенема на активность *in vitro* имипенема, левифлоксацина, цефепима, гентамицина и пиперацилина/тазобактама в отношении аэробных грам(–)



**Рис. 2.** Снижение частоты выделения резистентных штаммов *P. aeruginosa* (в %) после включения эртапенема в формуляр многопрофильного стационара

палочек – *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и *P. aeruginosa*. Оказалось, что внедрение эртапенема в формуляр многопрофильного стационара позволило сохранить частоту выделения штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС, на уровне 1%, а штаммов *Klebsiella* spp. – на уровне 2%, при этом наблюдали снижение резистентности *P. aeruginosa* к имипенему, цефепиму и левофлоксацину (рис. 2) [125].

Опубликованы результаты двух сравнительных многоцентровых исследований: дорипенема у пациентов с осложнёнными интраабдоминальными инфекциями [126] и левофлоксацина – у больных с осложнёнными инфекциями мочевых путей и пиелонефрита [127].

В первом исследовании сравнивали эффективность дорипенема (по 0,5 г каждые 8 ч, путем внутривенной инфузии в течение 1 ч) и меропенема (по 1,0 г каждые 8 ч, внутривенно в течение 35 мин) у 476 взрослых пациентов с интраабдоминальными инфекциями, из которых микробиологическое подтверждение получили у 315 пациентов. Стратификацию пациентов проводили по шкале АРАСНЕ II. Минимальная длительность терапии составила 5, максимальная – 14 сут с возможностью перехода на приём амоксициллина/клавулатата внутрь после 9 внутривенных доз одного из сравниваемых карбапенемов. Не было статистического различия по тяжести состояния в группах пациентов, получавших дорипенем и меропенем. Оказалось, что микробиологическая эрадикация и клиническая эффективность дорипенема была сопоставима с меропенемом. Клиническое выздоровление в группе пациентов, получавших дорипенем, на момент окончания внутривенной терапии в сравнении с группой меропенема наступило у 95,2% против 93,5% больных соответственно, а в день позднего наблюдения (21–60-й день от окончания терапии) было сходным с таковым в группе меропенема – 85,3 и 85,9% (доверительный интервал (ДИ) 95%:–7,7, 9,0). Частота НЯ, связан-

ных с препаратом, была  $\geq 3\%$  в каждой из групп. Наиболее частыми в обеих группах были тошнота – 6,8 и 1,3% (дорипенем и меропенем здесь и далее соответственно), диарея – 6,4 и 4,7% и флебит – 3,4 и 2,1%. Ни в одной из ветвей терапии не были зафиксированы судороги [126].

В двойном-слепом исследовании сравнивали эффективность дорипенема (0,5 г каждые 8 ч путём внутривенной 1-часовой инфузии) и левофлоксацина (0,25 г один раз в сутки путём внутривенной 1-часовой инфузии) при лечении осложнённых инфекций мочевых путей и пиелонефрита у взрослых пациентов. Длительность терапии составляла 10 дней (до 14 дней допускалась при сопутствующей бактериемии), с возможностью перехода на пероральную терапию левофлоксацином после 9 внутривенных доз. Всего в исследовании приняли участие 545 пациентов. На визите позднего наблюдения, через 5–11 суток после окончания терапии, дорипенем был сравним по микробиологической эрадикации в отношении наиболее значимых возбудителей инфекций мочевыводящих путей – *E. coli* – 84,4 и 87,2% (ДИ 95%:–10,0, 4,5), *K. pneumoniae* – 83,3 и 62,5% и *P. mirabilis* 69,6 и 86,7% соответственно. Наиболее частыми НЯ ( $\geq 3\%$ ), связанными с препаратами исследования, были: головная боль – 4,5 и 2,7%, диарея – 4,0 и 5,9%, тошнота – 2,9 и 1,6% и флебит – 2,4 и 3,0% в группах, получавших дорипенем и левофлоксацин. Ни в одной из групп судороги не регистрировались [127].

### Безопасность

Имипенем, меропенем и эртапенем – препараты с хорошим профилем безопасности, подтверждённым в большом количестве исследований и клиническим опытом использования. Частота лёгких НЯ при применении имипенема/циластатина и меропенема одинакова, НЯ в целом редки и проходят после отмены препарата, а тяжёлые осложнения, связанные с приёмом карбапенемов, встречаются крайне редко. Лёгкие и НЯ средней тяжести зарегистрированы у 1,8% пациентов, получавших имипенем, и у 1,4% – меропенем [82]. Наиболее частыми НЯ, зарегистрированными не менее чем у 1% пациентов при назначении имипенема и меропенема, были флебит, диарея, тошнота и рвота, сыпь. Частота НЯ для эртапенема не отличается от других карбапенемов (табл. 4). Наиболее частыми НЯ при применении эртапенема были диарея, местный флебит, тошнота и головная боль [15, 128]. Как и все остальные бета-лактамы, имипенем/циластатин, меропенем и эртапенем могут влиять на различные лабораторные биохимические показатели: транзиторное увеличение уровня таких ферментов,

Таблица 4. Зарегистрированные НЯ (в %) и НЯ, связанные с препаратом (в скобках), для карбапенемов, применяемых в клинической практике [128, 129]

Нежелательные явления	Имипенем (n=1802)	Меропенем (n=5026)	Эртапенем (n=1152)
Диарея	3,1 (1,4)	5,0 (2,3)	9,2 (5,6)
Местный флебит	н.д.	н.д.	5,4 (3,2)
Тошнота/рвота	7,4 (3,2)	4,9 (1,4)	10,4 (4,7)
Головная боль	2,9 (0,6)	1,9 (0,4)	6,8 (2,3)
Флебит/тромбофлебит	1,7 (1,3)	1,7 (1,1)	1,6 (1,0)
Зуд/жжение	1,6 (0,9)	1,0 (0,4)	1,0 (0,5)
Сыпь	2,3 (1,3)	3,3 (1,4)	2,3 (1,1)
Боль в животе	1,7 (0,1)	1,0 (0,1)	4,3 (1,0)
Запор	1,4 (0,1)	1,0 (0,0)	Н.д.

**Примечание:** н.д. – нет данных

как АЛТ, АСТ, щёлочная фосфатаза и лактатдегидрогеназа [15, 85]. Применение имипенема/циластатина и меропенема может вызывать увеличение уровней креатинина и мочевины (<1% пациентов) [82]. Наиболее частыми гематологическими нарушениями при использовании меропенема и имипенема являются увеличение числа тромбоцитов и эозинофилия (<2% пациентов). Различий в частоте подобных НЯ между обоими препаратами не установлено [15, 129]. Имеются единичные сообщения о нейтропении при применении эртапенема [15, 128].

В отличие от меропенема, имипенем не показан при инфекциях ЦНС [130–133]. Лекарственный мониторинг позволил сократить частоту судорог при лечении пациентов имипенемом. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости оценки реального риска и распространённости судорог, возникающих при применении карбапенемов. При метаанализе 37 исследований, опубликованных за период с 1984 по 1999 гг., была оценена частота судорог, возникающих при терапии имипенемом, при этом делали поправку на потенциальные факторы, увеличивающие риск появления судорог [134]. Среди 5761 взрослых пациентов, получавших имипенем, только у 81 (1,4%) зарегистрировали судороги. Ежегодно регистрируемая частота судорог при применении имипенема в США составляет 0,4%, между тем для меропенема – 0,5 – 0,7%. Ни одного случая судорог не было зарегистрировано в двух сравнительных исследованиях у пациентов, получавших имипенем и меропенем (n=200 и n=232 соответственно) [105,135]. При назначении имипенема важно учитывать наличие или отсутствие у пациента почечной недостаточности. Так, риск развития судорог напрямую коррелирует со степенью почечной недостаточности. При правиль-

ной коррекции дозы судороги возникают не более чем у 1% пациентов. Совместное назначение препаратов с нейротоксическим потенциалом может увеличивать риск развития судорог [138]. Таким образом, выявление у пациента всех возможных факторов (нарушение функции почек, судороги в анамнезе, метаболические нарушения, гипоксия, отмена фенитоина), предрасполагающих к развитию судорог, в совокупности с рациональным дозированием карбапенемов позволяет значительно сократить частоту судорог при использовании этой группы АБП [137].

**Лекарственные взаимодействия.** Имипенем не рекомендуется назначать одновременно с ганцикловиром в связи с высокой зарегистрированной частотой судорог при использовании этой комбинации препаратов. Одновременное назначение имипенема и пробенецида приводит к незначительному повышению концентрации имипенема в крови и периода его полувыведения [138]. Имипенем не рекомендуется смешивать в одном растворе с другими антибиотиками, тем не менее, его можно назначать совместно с некоторыми классами АБП, например с аминогликозидами. Одновременное назначение меропенема и пробенецида увеличивает  $T_{1/2}$  меропенема на 33%, но не влияет на уровень экскреции с мочой. Имеются сообщения о снижении концентрации вальпроевой кислоты при назначении с меропенемом [139]. Пробенецид ингибирует почечную секрецию и удлиняет период полувыведения эртапенема с 4,0 до 4,8 ч [140].

### Заключение

Сейчас очевидно, что назначение карбапенемов в терапии инфекций будет расширяться по мере

появления новых препаратов этого класса АБП. В целом, все карбапенемы демонстрируют широкий спектр активности и стабильность к действию различных  $\beta$ -лактамаз, включая ферменты класса AmpC и БЛРС [15].

Имипенем и меропенем – самые известные представители этой группы и используются преимущественно для терапии пациентов с тяжёлыми нозокомиальными инфекциями. Более чем 20-летний опыт применения имипенема и 10-летний – меропенема насчитывает несколько миллионов пациентов, их эффективность была показана при интраабдоминальных инфекциях, нозокомиальной пневмонии, бактериемии, сепсисе и нейтропенической лихорадке. В то время как *in vitro* имипенем/циластатин демонстрирует несколько большую активность в отношении грам(+) микроорганизмов, а меропенем – грам(-), прямое сравнение в исследованиях показывает их одинаковую клиническую и микробиологическую эффективность [6]. Учитывая стабильный профиль чувствительности к этим препаратам основных возбудителей, их роль в лечении тяжёлых нозокомиальных инфекций будет сохраняться и в будущем.

Эффективность эртапенема при лечении пациентов с инфекциями диабетической стопы, осложнёнными инфекциями мочевых путей и при ВП была продемонстрирована в ряде исследований, представленных в данном обзоре. Принимая во внимание ограниченную активность эртапенема в отношении *Enterococcus* spp. и *P. aeruginosa*, а также других грам(-) неферментирующих бактерий, его роль заключается в лечении пациентов с внебольничными тяжёлыми и средней тяжести инфекциями, вызванными полимикробной флорой, особенно при подозрении на БЛРС-продуцирующие энтеробактерии. Длительный период полувыведения обуславливает удобство применения эртапенема 1 раз в сутки.

Опубликованные данные *in vitro* свидетельствуют о высокой активности дорипенема в отношении грам(-) микрофлоры, включая *P. aeruginosa*, однако для окончательного одобрения препарата для использования в ежедневной клинической практике необходимы дальнейшие сравнительные исследования с имипенемом/циластатином и меропенемом у пациентов с различными нозокомиальными инфекциями.

### Литература

1. Birnbaum J., Kahan F.M., Kropp H. et al. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 787:3-21.
2. Kropp H., Gerckens L., Sundelof J.G. et al. *Rev Infect Dis* 1985; 7(Suppl 3):S389-S410.
3. WHO List of Essential Medicines. 15<sup>th</sup> list, March 2007. Available from URL:<http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf>.
4. Sunagawa M., Itoh M., Kubota K., Sasaki A., Ueda Y., Angehrn P., e.a. New anti-MRSA and anti-VRE carbapenems; synthesis and structure-activity relationships of 1beta-methyl-2-(thiazol-2-ylthio) carbapenems. *J Antibiot* 2002; 55:722-57.
5. Livermore D. Should all carbapenems be viewed the same? 25<sup>th</sup> ECCMID/17<sup>th</sup> ICC Abstracts 2007 Poster S287.
6. Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., e.a. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67:1027-52.
7. Ueda Y., Itoh M., Sasaki A., Sunagawa M. SM-216601, a novel parenteral 1beta-methylcarbapenem: structure-activity relationships of antibacterial activity and neurotoxicity in mice. *J Antibiot* 2005; 58:118-40.
8. Shah P.M., Isaacs R.D. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:538-42.
9. Schurek K.N., Wiebe R., Karlowsky J.A., Rubinstein E., Hoban D.J., Zhanel G.G. Faropenem: review of a new oral penem. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007; 5:185-98.
10. Hamilton-Miller J.M. Chemical and microbiologic aspects of penems, a distinct class of beta-lactams: focus on faropenem. *Pharmacotherapy* 2003; 23:1497-507.
11. Gruss E., Tomas J.F., Bernis C., Rodriguez F., e.a. Nephroprotective effect of cilastatin in allogeneic bone marrow transplantation. Results from a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:761-5.
12. Norrby S.R. Carbapenems. *Med Clin North Am* 1995; 79:745-59.
13. Perry C.M., Ibbotson T. Biapenem. *Drugs* 2002; 62:2221-34.
14. Tsuji M., Ishii Y., Ohno A., et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:94-9.
15. Zhanel G.G., Johanson C., Embil J.M., et al. Ertapenem: review of a new carbapenem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3:23-39.
16. Livermore D.M., Sefton A.M., Scott G.M. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:331-44.
17. Shimada J., Yamaguchi K., Shiba T., Saito A., Shuden S., et al. A new carbapenem antibiotic for injection: characteristics of doripenem. *Jpn J Antibiot* 2005; 58:489-506.
18. Hashizume T., Ishino F., Nakagawa J., et al. Studies on the mechanism of action of imipenem (N-formimidoylthienamycin) *in vitro*: binding to the penicillin-binding proteins (PBPs) in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, and inhibition of enzyme activities due to the PBPs in *E. coli*. *J Antibiot* 1984; 37:394-400.

19. Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3136-40.
20. Jackson J.J., Kropp H. Beta-lactam antibiotic-induced release of free endotoxin: *in vitro* comparison of penicillin-binding protein (PBP) 2-specific imipenem and PBP 3-specific ceftazidime. *J Infect Dis* 1992; 165:1033-41.
21. Prins J.M., van Agtmael M.A., Kuijper E.D., et al. Antibiotic-induced endotoxin release in patients with gram-negative urosepsis: A double-blind study comparing imipenem and ceftazidime. *J Infect Dis* 1995; 172:886-91.
22. Balfour J., Bryson H., Brogden R. Imipenem/cilastatin. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the treatment of serious infections. *Drugs* 1996; 51:99-136.
23. Wiseman L.R., Wagstaff A.J., Brogden R.N., Bryson H.M. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995; 50:73-101.
24. Anderson D.L. Doripenem. *Drugs Today* 2006; 42:399-404
25. 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.
26. Ednie L., Credito K., Appelbaum P.C. Time kill and susceptibility testing of doripenem against anaerobes. 46<sup>th</sup> ICAAC Abstracts 2006:176, Poster E-218.
27. Brown N.P., Jones M.E., Draghi D.C., Crites E., et al. Profile of doripenem activity against gram-positive pathogens: results of a 2005-2006 surveillance initiative. 46<sup>th</sup> ICAAC Abstracts 2006:176, Poster E-220.
28. Jones R.N., Sader H.S., Fritsche T.R. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:71-4.
29. Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:974-84.
30. Horiuchi M., Kimura M., Tokumura M., Hasebe N., et al. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with  $\beta$ -lactam antibiotics. *Toxicology* 2006; 222:114-24.
31. Huynh H.K., Biedenbach D.J., Jones R.N. Delayed resistance selection for doripenem when passaging *Pseudomonas aeruginosa* isolates with doripenem plus an aminoglycoside. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55:241-3.
32. Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa in vitro*: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3086-92.
33. Livermore D. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34:634.
34. Livermore D. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:247-50.
35. Jacoby G., Mills D.M., 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.
36. Martinez-Martinez L., Pascual A., Hernandez-Alle S., et al. Roles of  $\beta$ -lactamases and porins in activities of carbapenems and cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1669-73.
37. Livermore D., Mushtaz S., Warner M. Selectivity of ertapenem for *Pseudomonas aeruginosa* mutants cross-resistant to other carbapenems. *J Antibiotic Chemother* 2005; 55:306-11.
38. Jacoby G.A., Mills D.M., 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.
39. Harris A., Torres-Vera C., Veokatarman L., et al. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1128-33.
40. Masuda N., Sakagawa E., Ohya, et al. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3322-27.
41. Zihra-Zarifi I., Llanes C., Kohler T., et al. *In vivo* emergence of multidrug-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa* overexpressing the active efflux system MexA-MexB-OprM. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:287-91.
42. Kohler T., Michea-Hamzehpour M., Epp S.F., et al. Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: Respective contributions of OprD and efflux systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:424-27.
43. Guinea J., Cercenado E., Garcia-Garrote F., et al. Prevalence of efflux pumps among clinical isolates of multiple antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Abstracts of 40<sup>th</sup> ICAAC, San Diego, CA. 2000: Abstract 1034, p. 87. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.
44. Brink A., van den Ende J., Botha M. Antibiotic failure in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* overexpressing active efflux systems. 10<sup>th</sup> ICID, Singapore, 2002. Abstract 60.010, p. 136. Excerpta Medica Medical Communications b.v., Amsterdam, Netherlands.
45. Poole K. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and related organisms. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2001; 3:255-64.
46. Paterson D. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:460-63.
47. Paterson D., Ko W-C., Von Gottberg A., et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum  $\beta$ -Lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31-37.
48. Gold H., Moellering R.C. Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335:1445-53.
49. Paterson D.L., Ko W-C., A V.G., et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum



- $\beta$ -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001; 39:2206-12.
50. Sanders C., Sanders W.E. Type 1  $\beta$ -lactamases of gram-negative bacteria: interactions with  $\beta$ -lactam antibiotics. J Infect Dis 1986; 5:792-800.
  51. Sanders C., Sanders W.E. Inducible  $\beta$ -lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. Rev Infect Dis 1988; 10:830-38.
  52. Johnson D., Biedenbach D.J., Jones R.N. Potency and antimicrobial spectrum update for piperacillin/tazobactam (2000): emphasis on its activity against resistant organism populations and generally untested species causing community-acquired respiratory tract infection. Diag Microbiol Infect Dis 2002; 43:49-60.
  53. Moloughney J., Thomas J., and Toney J. Novel IMP-1 metallo- $\beta$ -lactamase inhibitors can reverse meropenem resistance in *Escherichia coli* expressing IMP-1. FEMS Microbiol Lett. 2005. 243:65-71.
  54. Soki J., Fodor E., Hecht D.W., et al. Molecular characterization of imipenem-resistant, cfiA-positive *Bacteroides fragilis* isolates from the USA, Hungary and Kuwait. J Med Microbiol 2004; 53:413-19.
  55. Soki J., Urban E., Szoke I., et al. Prevalence of the carbapenemase gene (cfiA) among clinical and normal flora. J Med Microbiol 2000; 49:427-30.
  56. Yamazoe K., Kato N., Kato H., et al. Distribution of the cfiA gene among *Bacteroides fragilis* strains in Japan and relatedness of cfiA to imipenem resistance. Antimicrob Agents Chemother Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:2808-10.
  57. Bando K., Ueno K., Watanabe K., et al. Susceptibility patterns and resistance to imipenem in the *Bacteroides fragilis* group species in Japan: a four-year study. Clin Infect Dis 1993; 16(Suppl 4):382-6.
  58. El Amin N., Giske C.G., Jalal S., et al. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: alterations of porin OprD and efflux proteins do not fully explain resistance patterns observed in clinical isolates. APMIS 2005; 113:187-96.
  59. Edwards R., Hawkyard C.V., Garvey M.T., et al. Prevalence and degree of expression of the carbapenemase gene (cfiA) among clinical isolates of *Bacteroides fragilis* in Nottingham, UK. J Antimicrob Chemother 1999; 43:273-6.
  60. Nagy E., Soki J., Urban E., et al. Occurrence of metronidazole and imipenem resistance among *Bacteroides fragilis* group clinical isolates in Hungary. Acta Biol Hung 2001; 52:271-80.
  61. Hovde L., Rotschafer S., Ibrahim K., et al. Mutation prevention concentration of ceftriaxone, meropenem, imipenem, and ertapenem against three strains of *Streptococcus pneumoniae*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2003; 45:265-7.
  62. Trouillet J.L., Vuagnat A., Combes A., et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: Comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis 2002; 34:1047-54.
  63. Ang J., Ezike E., Asmar B.I. Antibacterial resistance. Indian J Pediatr 2004; 71:229-39.
  64. Bodi M., Ardanuy C., Rello J. Impact of Gram-positive resistance on outcome of nosocomial pneumonia. Crit Care Med 2001; 29(Suppl):N82-6.
  65. Bratu S., Tolane P., Karumudi U. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and *in vitro* activity of polymixin B and other agents. J Antimicrob Chemother 2005; 56:128-32.
  66. Smith M., Hanson N.D., Herrera V.L., et al. KS Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. J Antimicrob Chemother 2003; 51:711-14.
  67. Yigit H., Queenan A.M., Anderson G.J., et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:1151-61.
  68. Woodford N., Tierno P.M. Jr., Young K., et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:47 93-99.
  69. Rello J., Sa-Borges M., Correa H., et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:608-13.
  70. Rodloff A.C., Goldstein E. J. C., Torres A. Two decades of imipenem therapy. J Antimicrob Chemother 2006; 58:916-29.
  71. Bell J., Turnidge J. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Asia-Pacific region and South Africa. Commun Dis Intell 2003; 27(Suppl):S61-6.
  72. Unal S., Masterton R., Goossens H. Bacteraemia in Europe - antimicrobial susceptibility data from the MYSTIC surveillance programme. Int J Antimicrob Agents 2004; 23:155-63.
  73. Turner P. Susceptibility of meropenem and comparators tested against 30,634 *Enterobacteriaceae* isolated in the MYSTIC Programme (1997-2003). Diag Microbiol Infect Dis 2004; 50:291-3.
  74. Turner P. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection): a global overview. J Antimicrob Chemother 2000; 46:9-23.
  75. Unal S., Garcia-Rodriguez J.A. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 53:256-71.
  76. Mutnick A., Rhomberg P.R., Sader H.S., et al. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC programme in North America (1999-2001). J Antimicrob Chemother 2004; 53:290-96.
  77. Winokur P., Canton R., Casellas J.M., et al. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum B-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. Clin Infect Dis 2001; 32:S94-S103.
  78. Gales A., Jones R.N., Forward K.R., et al. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY antimicrobial sur-

- veillance program (1997-1999). *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 2):S104-13.
79. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространённости и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2005; 7:323-36.
  80. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2006; 8:243-59.
  81. Floren L., Wikler M., Kilfoil T., Ge Y. A phase I, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of prolonged infusion regimens of doripenem in healthy subjects. 44<sup>th</sup> ICAAC Abstracts. Washington, DC. October 30 – November 2, 2004:3-4, Poster A-16.
  82. Zhanel G.G., Simor A.E., Vercaigne L., et al. Imipenem and meropenem comparison of *in vitro* activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects. *Can J Infect Dis* 1998; 9:215-28.
  83. Buckley M.M., Brogden R.N., Barradell L.B., et al. Imipenem/cilastatin: a reappraisal of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1992; 44:408-44.
  84. Moon Y.S., Chung K.C., Gill M.A. Pharmacokinetics of meropenem in animals, healthy volunteers, and patients. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl. 2):S249-55.
  85. Majumdar A.K., Musson D.G., Birk K.L., et al. Pharmacokinetics of ertapenem in health young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3506-11.
  86. Mouton J.W., Touw D.J., Horrevorts A.M., et al. Comparative Pharmacokinetics of the Carbapenems: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:185-201.
  87. Lavan G., Nord C. Adverse effects of monobactams and carbapenems. *Drug Safety* 1995; 12:305-13.
  88. Floren L., Wikler M., Kilfoil T., Ge Y. A phase I open-label controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of doripenem administered intravenously to subjects with renal impairment. 44<sup>th</sup> ICAAC Abstracts. Washington, DC. October 30 – November 2, 2004:4, Poster A-17.
  89. Drusano G. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003; 36(Suppl 1):S42-S50.
  90. Novelli A., Adembri C., Livi P., et al. Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patients with sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:539-9.
  91. Lee L.S., Bertino J.S. Comparison of imipenem/cilastatin and meropenem attainment of pharmacodynamic target goals at various dosage regimens using a short infusion time (30-minutes). *Clin Pharmacol Therapeut* 2004; 75: P14.
  92. Kuti J.L., Dandekar P.K., Nightingale C.H., et al. Use of Monte Carlo simulation to design on optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:1116-23.
  93. Dandekar P.K., Maglio D., Sutherland C.A., et al. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion. *Pharmacotherapy* 2003; 23:988-91.
  94. Lee L.S., Bertino J.S. Jr. Use of a prolonged infusion time (3-hours) in attaining pharmacodynamic target goals of imipenem-cilastatin and meropenem at various dosing regimens. *Clin Pharmacol Therapeut* 2004; 75:P15.
  95. Mattoes H., Kuti J.L., Drusano G.L., et al. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther* 2004; 26:1187-98.
  96. Novelli A., Adembri C., Livi R., et al. Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patient. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:539-549.
  97. Neu H.C. Clinical perspectives on imipenem. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12(Suppl D):149-53.
  98. Jaccard C., Troillet N., Harbarth S., et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2966-72.
  99. Torres A., Bauer T.T., Leon-Gil C., et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomized comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax* 2000; 55:1033-39.
  100. Eron L. Imipenem/cilastatin therapy of bacteremia. *Am J Med* 1985; 78(Suppl 6A):95-9.
  101. Zanetti G., Bally F., Greub G., et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(11):3442-7.
  102. Basoli A., Zarba E.Z., Mazzocchi P., et al. Imipenem/cilastatin (1.5 g daily) versus meropenem (3.0 g daily) in patients with intra-abdominal infections: Results of a prospective, randomized, multicentre trial. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:503-8.
  103. Marra F., Reynolds R., Stiver G., et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem: a double-blind, randomized formulary feasibility study at a major teaching hospital. *Diag Microbiol Infect Dis* 1998; 31:355-68.
  104. West M., Boulanger B.R., Fogarty C., et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 2592:485-506.
  105. Raad I.I., Escalante C., Hachem R.Y., et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 2003; 98:1039-47.
  106. Cherif H., Bjorkholm M., Engvall P., et al. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Inf Dis* 2004; 36:593-600.
  107. Verwaest C. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections

- in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:294-302.
108. Garau J., Blanquer J., Cobu L., et al. Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:789-96.
  109. Berkeley A.S., Freedman K., Hirsch J., et al. Imipenem/cilastatin in the treatment of obstetric and gynecologic infections. *Am J Med* 1985; 78:71-6.
  110. Cox C., Corrado M.L. Safety and efficacy of imipenem/cilastatin in treatment of obstetric and gynecological infections. *Am J Med* 1985; 78:84-91.
  111. Fink M., Snyderman D.R., Niederman M.S., et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:547-57.
  112. Hartenauer U., Kljucar S., Bender H.J. Meropenem versus imipenem/cilastatin for the treatment of serious bacterial infections at ICU. *Antiinfective Drugs Chemother* 1997; 15:65-70.
  113. Chambers H. Other  $\beta$ -lactam antibiotics in principles and practice of infectious diseases. In: Mandell G, Bennett JE, Dolin R, ed. *Principles and practice of infectious diseases*. New York Churchill Livingstone, 2000:291-9.
  114. Paterson D., Ko W-C., Von Gottberg A., et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:26-32.
  115. Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K., Leibovici L.  $\beta$ -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.
  116. 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.
  117. Solomkin J.S., Yellin A.E., Rotstein O.D., et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003; 237:235-45.
  118. Roy S., Higareda I., Angel-Muller E., 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.
  119. 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.
  120. Tomera K.M., Burdmann 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.
  121. 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.
  122. Lipsky B.A., Armstrong D.G., Citron D.M., et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDE-STEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005; 366:1695-703.
  123. Vetter N., Cambronero-Hernandez E., Rohlf J., et al. A prospective, randomized, double-blind multicenter comparison of par enteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24:1770-85.
  124. Ortiz-Ruiz G., Caballero-Lopez J., Friedland I.R., et al. 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.
  125. Goldstein E.J.C., Citron D.M., Peraino V., Elgourt T. Effect on antimicrobial usage and the in vitro susceptibility on aerobic, gram-negative rods after the introduction of ertapenem into a Hospital Formulary. *Proceeding of the 44<sup>th</sup> Annual Meeting of IDSA, October 12–15, 2006, Toronto. Poster 280.*
  126. Lucasti C., Jasovich A., Umeh O., Jiang J., Kaniga K. Treatment of complicated intra-abdominal infections: doripenem versus meropenem 17<sup>th</sup> ECCMID/25<sup>th</sup> ICC Abstracts. 2007 Poster 834.
  127. Naber K., Redman R., Kotey P., Llorens L., Kaniga K. Intravenous therapy with doripenem versus levofloxacin with an option for oral step-down therapy in the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis. 17<sup>th</sup> ECCMID/25<sup>th</sup> ICC Abstracts. 2007 Poster 833.
  128. Teppler H., Gesser R.M., Friedland I.R., et al. Safety and tolerability of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(Suppl. 2):ii75-81.
  129. 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.
  130. Calandra G.B., Wang C., Aziz M., et al. The safety profile of imipenem/cilastatin: worldwide clinical experience based on 3470 patients. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18(Suppl E):193-202.
  131. Pestotnik S., Classen D.C., Evans R.S., et al. Prospective surveillance of imipenem/cilastatin use and associated seizures using a hospital information system. *Ann Pharmacotherapy* 1993; 27:497-501.
  132. Day I.P., Goudie J., Nishiki K., et al. Correlation between *in vitro* and *in vivo* models of proconvulsive activity with the carbapenem antibiotics: biapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem. *Toxicol Lett* 1995; 76:239-43.

133. Norrby S.R. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. *Drug Saf.* 1996; 15:87-90.
134. Karam G. Seizure propensity with carbapenems. A clinical conundrum. *В печати*
135. Geroulanos S. Meropenem versus imipenem/cilastatin in intra-abdominal infections requiring surgery. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36(Suppl. A):195-205.
136. Alvan G., Nord C.E. Adverse effects of monobactams and carbapenems. *Drug Saf* 1995; 12:305-13.
137. Koppel B., Hauser W.A., Politis C., et al. Seizures in the critically ill: the role of imipenem. *Epilepsia* 2004; 42:1590-3.
138. Drusano G.L., Standiford H.C. Pharmacokinetic profile of imipenem/cilastatin in normal volunteers. *Am J Med* 1985; 78:47-53.
139. Nacarkucuk E., Saglam H., Okan M. Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatr Neurol* 2004; 31:232-4.
140. Nix D.E., Majumdar A.K., DiNubile M.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(Suppl. 2):ii23-8.