

АНТИБИОТИК ДОРИПЕНЕМ – НОВАЯ ПЕРСПЕКТИВА В ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИИ

Глотова Ю.В.

Харьковский национальный медицинский университет (61022, Харьков, пр. Правды, 4) e-mail: yuliana.glotova@yandex.ua

Проблема диагностики и лечения пневмонии в современной медицинской практике ещё не исчерпала себя. Она является одной из важнейших проблем для госпитализированных больных с осложнениями бронхо-легочных заболеваний. Данная патология занимает весомое место в структуре летальности и является частой причиной смерти от инфекционных заболеваний.

Дорипенем - новый антибиотик из группы карбапенемов, обладающий широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных, грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, включая полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы. Препарат имеет хорошую переносимость и высокую эффективность. его можно считать новым прогрессивным средством, которое в скором времени займет одно из передовых мест в лечении .

Ключевые слова: антибиотик Дорипенем , лечение пневмонии

ANTIBIOTIC DORIPENEM – NEW PROSPECT IN PNEUMONIA TREATMENT

Glotova J.V.

The Kharkov national medical university (61022, Kharkov) an e-mail: farmakologia@ukr.net

The problem of pneumonia diagnostics and treatment in modern medical practice has not sputtered out yet. It is one of the major problems for the hospitalised patients with complications of bronho-pulmonary diseases. The given pathology takes a powerful place in structure of letality and is the frequent cause of death from infectious diseases.

Doripenem is a new antibiotic from carbapenems group, possessing a wide spectrum of antimicrobial activity as to the gramopositive and gramonegative aerobic and anaerobic bacteria, including polyresistant gramonegative microorganisms. The medicine has good shipping and high efficiency, it is possible to consider it as new progressive means which will shortly occupy one of the advanced places in treatment.

Keywords: an antibiotic of Doripenem, pneumonia treatment

Проблема диагностики и лечения пневмоний является одной из актуальных в современной терапевтической практике. Несмотря на впечатляющие успехи фармакотерапии, разработку новых антибактериальных препаратов, доля пневмонии в структуре заболеваемости достаточно велика. Среди всех госпитализированных больных с бронхолегочным воспалением, не считая ОРВИ, число пациентов с пневмонией превышает 60%. Смертность от пневмонии сегодня является одним из основных показателей деятельности лечебно-профилактических учреждений. От организаторов здравоохранения и врачей требуется постоянное снижение данного показателя, к сожалению, без учета объективных факторов, приводящих к летальному исходу у различных категорий пациентов. Каждый случай смерти от пневмонии обсуждается на клиничко-анатомических конференциях. Между тем, мировая статистика свидетельствует об увеличении летальности от пневмонии, несмотря на успехи в ее диагностировании и лечении. В США данная патология занимает шестое место в структуре летальности и является самой частой причиной смерти от инфекционных заболеваний. Ежегодно

регистрируется более 60000 фатальных исходов от пневмонии и ее осложнений. В Украине по данным официальной статистики, заболеваемость взрослых пневмонией составила 384,3 случая на 100000 населения, а смертность – 11,7 случая на 100000 населения, т.е. умерло около 3% из числа тех, кто заболел пневмонией. Однако эти показатели не в полной мере отражают уровень истинной заболеваемости и смертности. Кроме того, в Украине до сих пор отсутствуют статистические показатели по отдельным видам пневмонии, что не даёт возможности проводить соответствующий анализ и сравнивать наши данные с международными.

Одним из основных и наиболее авторитетных источников информации для врачей по вопросам диагностики и лечения больных пневмонией являются рекомендации, подготовленные ведущими специалистами по результатам проспективных рандомизированных сравнительных хорошо контролируемых исследований с учётом постулатов доказательной медицины.

Дорипенем (Дорипакс) - это новый антибиотик из группы карбапенемов, обладающий широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных, грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, включая полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы. В сравнении с другими антисинекточными карбапенемами (имипенемом и меропенемом) Дорипенем проявляет более высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий (включая *Pseudomonas aeruginosa*). По сравнению с имипенемом и меропенемом он в 2-4 раза активнее этого микроорганизма. Дорипенем оказывает бактерицидное действие путем ингибирования биосинтеза бактериальной клеточной стенки. Он инактивирует большое количество важных пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), что приводит к ингибированию синтеза клеточной стенки и последующей гибели клеток. Этот препарат обладает наибольшей аффинитетом в отношении ПСБ *S. Aureus*. Это новый карбопенем, для лечения для лечения НП (включая НП-ИВЛ) интраабдоминальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей (осложненные инфекции мочевого тракта, включая осложненный и неосложненные пиелонефрит без/с сопутствующей бактериемией).

Дорипенем отличается большей стабильностью при комнатной температуре, что позволяет использовать пролонгированную 4-часовую инфузию для лечения НП и поддерживать концентрации дорипенема выше МПК в отношении возбудителей со сниженной чувствительностью к этому препарату. Это свойство Дорипенема является важным преимуществом по сравнению с другими карбапенемами. В настоящее время опубликованы результаты двух крупных рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность Дорипенема и других антибактериальных препаратов в

лечении НП и НП-ИВЛ А. Rea-Neto и соавт. (2008) сравнивали эффективность Дорипенема с пиперациллином/тазобактамом в лечении НП. По дизайну это исследование было открытым проспективным многоцентровым рандомизированным III фазы. В него были включены 448 взрослых пациентов с диагнозом НП или ранней НП-ИВЛ (менее 5 дней ИВЛ). Стратификация пациентов проводилась по наличию/отсутствию ИВЛ, тяжести заболевания. В клинических исследованиях продемонстрирована хорошая переносимость и высокая эффективность дорипенема при осложненных интраабдоминальных инфекциях, осложненных инфекциях мочевыводящих путей, нозокомиальной (в т.ч. вентиляторассоциированной) пневмонии.

Исследования *in vitro* показали, что Дорипенем слабо подавляет действие других антибиотиков, а также не подавляется другими антибиотиками. Описаны аддитивная активность или слабый синергизм с амикацином и левофлоксацином относительно *P. aeruginosa* и грамположительных бактерий с даптомицином, левофлоксацином и ванкомицином. Результаты моделирования по методу Монте-Карло подтвердили целесообразность применения дозы 500 мг 4-часовых инфузий каждые 8 ч у пациентов с нормальной функцией почек при инфекциях, вызванных микроорганизмами, относительно которых МИК дорипенема составляет ≤ 4 мг/л. Аналогично %T МИК увеличивается с повышением дозы. Моделирование по методу Монте-Карло показало, что 1- и 4-часовые инфузии дозы 1 г каждые 8 ч обеспечивают 99% вероятности целевого T 35% для МИК ≤ 4 мг/л и ≤ 8 мг/л соответственно. Механизмы резистентности бактерий к дорипенему включают его инактивацию ферментами, гидролизующими карбапенемы, мутантными или приобретенными ПСБ, снижение проницаемости внешней мембраны и активный отток дорипенема из клетки. Дорипенем устойчив к гидролизу большинством β -лактамаз, включая пенициллиназы и цефалоспорины, которые вырабатываются грамположительными и грамотрицательными бактериями, за исключением единичных карбопенем-гидролизующих β -лактамаз. Отбор *in vitro* резистентных штаммов *P. aeruginosa* при концентрации, в 4 раза превышающей МИК, происходил с частотой $\leq 2 \times 10^{-9}$ относительно 7 из 8 штаммов, которые подвергались действию дорипенема, что было ниже частоты отбора для эртапенема, имипенема, меропенема, карбенициллина, цефтазидима, цiproфлоксацина и тобрамицина. Несмотря на вероятность существования перекрестной резистентности, некоторые штаммы, резистентные к другим карбопенемам, чувствительны к дорипенему. Локализованные вспышки инфекций, вызванные микроорганизмами, резистентными к карбопенемам, были описаны в Европейском Союзе. Приведенная ниже информация дает приблизительное представление о вероятности того,

что соответствующие микроорганизмы чувствительны к Дорипенему. Большинство чувствительных к Дорипенему видов микроорганизмов:

Грамположительные аэробы: *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*. Стрептококки группы *viridans* (включая штаммы, умеренно чувствительные и резистентные к пенициллину).

Грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Анаэробы: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium wadsworthia*, Виды рода *Clostridium*, Виды рода *Porphyromonas*, Виды рода *Prevotella*, *Sutterella wadsworthia*. Дорипенем хорошо проникает в биологические жидкости и ткани, например в ткани матки, ретроперитонеальную жидкость, ткани предстательной железы, желчного пузыря и мочу, достигая там концентраций, превышающих необходимые для ингибирования размножения большинства бактерий..

Для лечения пациентов с нозокомиальной инфекцией рекомендуется 1-часовые инфузии. При наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами рекомендуется 4-часовые инфузии. Продолжительность терапии включает возможный переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, которая обусловила клиническое улучшение. У пациентов с сопутствующей бактеримией продолжительность терапии может достигать 14 дней.

Ограниченный опыт 4-часовых инфузий 1 г дорипенема каждые 8 ч показал, что эта доза переносится хорошо. Переносимость этой дозы не изучали у пациентов с нарушением функции почек и потому ее не следует назначать таким пациентам. У пациентов с клиренсом креатинина 50 мл/мин коррекции дозы не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) доза Дорипакса должна составлять 250 мг каждые 8 ч. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10–30 мл/мин) доза Дорипакса должна составлять 250 мг каждые 12 ч.

Противопоказан дорипенем пациентам с известной гиперчувствительностью к дорипенему или другим карбопенемам, а также пациентам, у которых были зарегистрированы анафилактические реакции на бета-лактамы антибиотики.

Побочными эффектами являются со стороны ЦНС — головная боль, со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — флебит, со стороны ЖКТ — тошнота, диарея; нечасто — колит, вызванный *Clostridium difficile*, со стороны кожи и подкожной ткани — зуд, сыпь.

Инфекции и инвазии: часто — кандидоз ротовой полости, грибковые инфекции вульвы. Со стороны иммунной системы: нечасто — реакции гиперчувствительности. Со стороны гепатобилиарной системы: часто — повышение уровня печеночных ферментов.

На современном фармацевтическом рынке Дорипакс показал высокую эффективность в лечении грамположительных, грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, включая полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы, в частности синегнойной палочки. Исходя из того, что этот препарат имеет хорошую переносимость и высокую эффективность при осложненных интраабдоминальных инфекциях, осложненных инфекциях мочевыводящих путей, вентиляторассоциированной пневмонии, его можно считать новым прогрессивным средством, которое в скором времени займет одно из передовых мест в лечении данных патологий.

Список литературы:

1. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия: Справочное руководство для врачей. М.: Ремедиум, 2001. - 473 с.
2. Белых И.А. Влияние озонированных сред' инкубирования и культивирования на кинетику роста и отмирания периодической культуры
3. Бойцов А.Г., Рищук С.В., Ильясов Ю.Ю., Гречанинова Т.А. Адгезия лактобактерий к клеткам вагинального и буккального эпителия // Вестник Санкт-Петербургской Медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2004. №4 (5) - С. 191-193.
4. Новиков Ю. К. Атипичные пневмонии // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10. — № 20. — С. 915–918. 5. Фарматека – 2008.-N 20.-С.39-44. Библ. 42 назв.