

Меропенем: ефективність і безпека монотерапії при емпіричному лікуванні інтраабдомінальних інфекцій

Незважаючи на появу нових та постійне вдосконалення наявних засобів антибактеріальної терапії (АБТ), проблема інфекційних ускладнень у хірургічній практиці залишається актуальною. Труднощі пов'язані передусім із лікуванням інтраабдомінальних інфекцій (ІАІ) – основної причини ургентної госпіталізації у хірургічні стаціонари, яка за відсутності адекватної АБТ характеризується високою частотою розвитку тяжких ускладнень і летальності.

ІАІ розвиваються внаслідок проникнення мікроорганізмів, що колонізують шлунково-кишковий тракт (ШКТ), у стерильні ділянки черевної порожнини і відзначаються різноманітністю нозологій (гострий апендицит, холецистит, дивертикуліт). У клінічній картині захворювання виділяють 2 основні категорії ІАІ: неускладнені та ускладнені.

При неускладнених інфекціях відсутні ознаки перитоніту і системної реакції запалення. Вони не потребують тривалої післяопераційної АБТ; антибіотики призначають переважно для профілактики.

Ускладнені ІАІ супроводжуються поширенням запального процесу за межі зони його виникнення, формуванням абсцесу у черевній порожнині або позаочеревинному просторі, розвитком перитоніту, абдомінального сепсису.

Окрім того, ІАІ диференціюють на позалікарняні й госпітальні (нозокоміальні). Останні характеризуються важчим перебігом і гіршим прогнозом через більш високу вірогідність інфікування пацієнта полірезистентною мікрофлорою (F.M. Riegassi, P.C. Barie, 2007).

Склад мікробної флори у випадках ІАІ напряму залежить від рівня ШКТ, на якому відбувається пошкодження органа і контамінація черевної порожнини. Верхні відділи ШКТ містять порівняно мало мікроорганізмів ($\leq 10^3$ – 10^5 бактерій/мл); інфекції провокують грампозитивні та грамнегативні аероби, а також факультативні грамнегативні анаероби. Нижні відділи ШКТ містять сотні видів збудників у набагато більших концентраціях (10^{11} – 10^{13} бактерій/мл), це переважно грамнегативні аероби, факультативні й облигатні анаероби, ентерококи (M. Sartelli, 2010). Серед ентеробактерій окремо виділяють *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species* як основних продуцентів β -лактамних розширеного спектра (БЛРС) – однієї з основних причин антибіотикорезистентності. Окрім того, наявність в анамнезі попередніх медичних втручань також призводить до зміни складу кишкової мікрофлори із розвитком нозокоміальних полірезистентних внутрішньочеревних інфекцій.

Актуальністю питання адекватної терапії ІАІ полягає у тому, що вони лідирують у структурі гнійно-септичних ускладнень у загальній хірургічній практиці, а ускладнені внутрішньочеревні інфекції посідають друге місце у статистиці інфекційної захворюваності та серед причин смерті після пневмонії. Тяжкість перебігу ІАІ та загроза життю пацієнта визначають необхідність негайно розпочати адекватну АБТ. Відповідно до сучасних рекомендацій стартова терапія має здійснюватися за допомогою препаратів із високою активністю стосовно усіх вірогідних збудників, мінімальною токсичністю та здатністю до зниження ризику селекції резистентності, при цьому в оптимальних для забезпечення максимальної ефективності дозах (J.S. Solomkin, J.E. Mazuski, J.S. Bradley et al., 2010).

На вибір антибіотика для терапії ІАІ впливає декілька факторів: тяжкість захворювання, поширеність і особливості перебігу гнійно-запального процесу, етіологія збудників, їх резистентність до антимікробних препаратів, тип інфекції (ускладнена, неускладнена, позалікарняна, нозокоміальна). Також слід урахувати фармакокінетику й особливості антибактеріальної дії препаратів. Ще у 1991 році D. Wittman довів, що АБТ і дезінтоксикаційна терапія

забезпечують 20–30% успіху в зниженні летальності пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями, при перитоніті частка виживаності хворих сягає 20%. Хоча 70–80% успіху досягається, як правило, завдяки хірургічній тактиці, неадекватна АБТ здатна внести свою чималу «ложку дьогтю». Наприклад, при сепсисі лікування, розпочате із запізненням лише на добу, збільшує летальність на 10%.

Ось чому неадекватна АБТ залишається сьогодні основною проблемою лікування ІАІ. За даними M. Sartelli (2010), невдалий вибір препарату веде до відсутності ефекту від терапії у цілому. При цьому дискусії стосовно вибору тих чи інших антибактеріальних препаратів (АБП) пов'язані з полірезистентністю мікробної флори у пацієнтів, особливо у разі нозокоміальних ІАІ. Відповідно, спеціалісти віддають перевагу АБП з широким спектром дії, у тому числі щодо збудників тяжких нозокоміальних ІАІ. Цим вимогам відповідають антибіотики з групи карбапенемів; вони пригнічують грампозитивні і грамнегативні бактерії, факультативні та облигатні анаероби. Поза спектром антибактеріальної дії залишаються тільки внутрішньоклітинні мікроорганізми (мікоплазми, хламідії, легіонели).

Слід окремо зазначити, що невинне зростання резистентності мікроорганізмів до різних груп антибіотиків – одна з найгостріших проблем АБТ, і не лише у хірургічній практиці. Полірезистентність бактерій, або так звані MDR-інфекції (multi-drug resistance), збільшує тривалість госпіталізації, витрати на лікування і ризик смертності. Широке поширення БЛРС-штамів, здатних гідролізувати навіть цефалоспорины останніх поколінь, погіршує прогноз та значно ускладнює вибір препаратів для АБТ. У дослідженні E. Lautenbach із співавт. (2001) було показано достовірне збільшення летальності в 1,7 рази, тривалості госпіталізації в 1,6 рази і вартості лікування у 3 рази при інфекціях, викликаних ентеробактеріями, що продукують БЛРС.

Через постійне зростання випадків частоти виділення штамів мікроорганізмів, що продукують БЛРС, при MDR-інфекціях емпірично призначають карбапенеми. Серед останніх особливо увагу фахівців привертає меропенем. Меропенем зв'язується зі специфічними білками на поверхні цитоплазматичної мембрани мікроорганізмів, що призводить до пригнічення синтезу пептидогліканів їх клітинної стінки. Важливе клінічне значення має активність меропенему щодо грамнегативних бактерій, що продукують БЛРС, а також цефалоспоринози класу AmpC (ентеробактерії та ін.). Попри те що активність меропенему в цілому співставна з такою іміпенему, вона у 2–8 разів більша щодо грамнегативних бактерій (J.L. Trouillet et al., 1998). Наприклад, активність меропенему *in vitro* проти виділених штамів *E. coli*, *Enterobacter spp.* та *Pseudomonas aeruginosa* була достовірно вища.

Найбільш клінічно значуща різниця в ефективності карбапенемів пов'язана із *P. aeruginosa*; меропенем демонструє більш високу активність *in vitro* і менший рівень стійкості порівняно з іміпенемом. Однак через відмінності у механізмах резистентності не усі штам *P. aeruginosa* виявляють перехресну стійкість до іміпенему та меропенему. Тому ця властивість збудника не є абсолютним предиктором неефективності меропенему. У хірургічній практиці завжди треба визначати

чутливість і стійкість до обох препаратів. Окрім того, є дані, що зміна режимів дозування меропенему дозволяє досягнути підвищення ефективності АБТ навіть при інфекціях, викликаних штамми, що вважаються стійкими до цього антибіотика.

Довша тривалість та множинні курси АБТ також асоціюються з більш високою частотою розвитку полірезистентності. Карбапенеми забезпечують застосування монотерапії замість комбінацій антибіотиків для емпіричної АБТ тяжких інфекцій, у тому числі ускладнених нозокоміальних ІАІ.

Монотерапія знижує ризик лікарської взаємодії, антагонізму препаратів і токсичного впливу на органи та системи, зменшує частоту помилок застосування препаратів, неадекватного дозування і небажаних медикаментозних реакцій. Фармакоеконімічні переваги монотерапії полягають у зменшенні загальної вартості лікування порівняно з комбінованою АБТ. В абдомінальній хірургії монотерапію можна проводити лише із застосуванням нових АБП широкого спектра дії: цефоперазону (сульбактаму), карбапенемів (меропенему, іміпенему, піперациліну/тазобактаму).

В одному з перших метааналізів клінічної ефективності монотерапії карбапенемами ІАІ, що був здійснений D.C. Chang і співавт. у 1997 році, було доведено, що за своєю клінічною та бактеріологічною ефективністю меропенем був еквівалентним або перевершував більшість стандартних режимів, у тому числі і з використанням комбінацій антибіотиків. Клінічна ефективність меропенему у 10 дослідженнях становила 92–100%. Це справді високий показник, якщо взяти до уваги той факт, що «гранична» результативність комбінованих режимів не перевищує 82% (R.G. Holzheimer et al., 2001).

За даними метааналізу 79 рандомізованих клінічних досліджень АБТ ІАІ, меропенем продемонстрував високу клінічну ефективність (89 проти 85% для іміпенему), що співставна з такою для піперациліну/тазобактаму (90%) та комбінації азтреонаму з кліндаміцином (89%). Інші препарати порівняння мали дещо меншу ефективність: 87% – для комбінації цефотаксиму з метронідазолом і ампіцилін/сульбактаму, 83% – тобраміцину і кліндаміцину і 80% – гентаміцину з кліндаміцином. Щодо комбінованої АБТ, автори дійшли висновку, що монотерапія кожним із карбапенемів дає позитивний результат, а вибір конкретного антибіотика визначається етіологією збудників і локальними даними щодо їх чутливості (R.G. Holzheimer, H. Dralle, 2001).

Рандомізоване дослідження, здійснене B.I. Kuo і співавт. (2000), продемонструвало більш високу клінічну і бактеріологічну ефективність меропенему в лікуванні септичного шоку порівняно з іміпенемом: 84 проти 76% та 80 і 75% відповідно.

З огляду на багаторічний досвід застосування меропенему слід зазначити, що чутливість до нього більшості мікроорганізмів практично не змінилася, а резистентність майже не реєструється; препарат зберігає активність проти грамнегативних бактерій, резистентних до інших груп антибіотиків.

У дослідженні C. Verwaest і співавт. (2000) було показано перевагу застосування меропенему в емпіричній терапії тяжких ІАІ. Меропенем у дозі 1,0 г 3 р/добу порівняно з комбінацією іміпенем/циластатин перевищував останню за клінічною (77 проти 68,6% відповідно)

і бактеріологічною (67,1 проти 60,3% відповідно) ефективністю.

Для хірургічної практики вкрай важливою характеристикою меропенему є його здатність до створення терапевтичних концентрацій у м'яких тканинах, жовчі, перитонеальній рідині (L.R. Wiseman et al., 1995; Y. Soga et al., 2010).

На відміну від інших АБП (цефалоспорины, піперацилін/тазобактам) меропенем створює адекватні рівні у плазмі крові навіть у пацієнтів із порушенням гемодинаміки, що перебувають у критичному стані (F.S. Tacccone et al., 2010).

Проти більшості інших β -лактамів меропенему властивий постантибіотичний ефект (ПАЕ) відносно не лише грампозитивних, а й грамнегативних бактерій: було зафіксовано сповільнення розмноження для *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, *E. faecalis* та ін. (M. Hurst et al., 2000). За даними I. Odenholt (2001), ПАЕ меропенему є співставним із таким в іміпенему й триває від 1 до 4,6 години.

Згідно з результатами метааналізу 27 порівняльних досліджень, опублікованих у 2005 р. J. Edwards і співавт., меропенем виявив більш високу клінічну та бактеріологічну ефективність, а також меншу частоту значущих побічних ефектів порівняно з іміпенемом.

І ще один важливий факт на користь меропенему: на відміну від іміпенему він не руйнується дегідропептидазою і не має нефротоксичних властивостей, через що не потребує одночасного застосування інгібіторів ензиму на зразок циластатину.

Меропенем не веде до розвитку небажаних ефектів з боку центральної нервової системи (ЦНС), що дозволяє застосовувати препарат при вторинному інфекційному ураженні ЦНС у разі абдомінального сепсису. За даними дослідження E.J. Giamarellos-Bourboulis і співавт. (2006), терапія меропенемом не спричиняє розвитку системного ендотоксикозу.

Як стартову емпіричну АБТ меропенем найбільш доцільно призначати пацієнтам із групи високого ризику летальності, реінфекції, релапаротомії або контамінації госпітальною флорою, насамперед множинними резистентними грамнегативними мікроорганізмами. Як антибіотик першої лінії терапії меропенем застосовують для емпіричної монотерапії при нозокоміальних ІАІ, що виникли через 48 год після госпіталізації (післяопераційний резидуальний абсцес та всі інші причини вторинних нозокоміальних ІАІ). Як антибіотик другої лінії меропенем показаний для емпіричної терапії у хворих на персистуючі ІАІ, у яких відсутня відповідь на АБТ першої лінії (особливо фторхінолони або цефалоспорины III покоління).

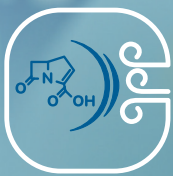
На сьогодні адекватна, ефективна та безпечна АБТ ІАІ може бути забезпечена за допомогою монотерапії АБП широкого спектра дії, у тому числі на полірезистентну грамнегативну мікрофлору, що продукує БЛРС. У подібних клінічних випадках препаратами вибору є карбапенеми, з-поміж яких найбільша ефективність доведена для меропенему. Цей лікарський засіб відрізняють висока активність щодо грамнегативних патогенів та безпечність для пацієнтів. У більшості клінічних досліджень у пацієнтів із тяжкими ІАІ ефективність меропенему була співставною або перевищувала таку препаратів порівняння, що призначалися як при монотерапії, так і в комбінаціях. Усе вищевикладене дозволяє рекомендувати меропенем для емпіричної монотерапії тяжких та середньотяжких ІАІ у хірургічній практиці.

Підготувала **Наталія Позднякова**

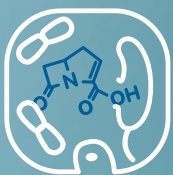


Meropenem Меробоцид

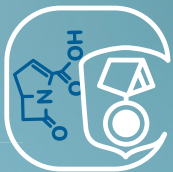
Надійний засіб антибактеріальної
терапії важких інфекцій



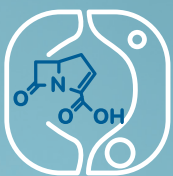
Високий рівень стійкості
до β -лактамаз



Підвищена активність щодо грамнегативних
бактерій, включаючи *Pseudomonas aeruginosa*,
Acinetobacter spp.



Хороший профіль безпеки, відсутність
негативних реакцій з боку ЦНС



Легке проникнення в різні
тканини та рідини

СПОСІБ ВВЕДЕННЯ



5 хв

В/В БОЛЮСНО



15-30 хв

В/В КРАПЛИННО

ПОКАЗАННЯ

- Пневмонія • Інфекції при муковісцидозі
- Інфекції сечовивідних шляхів
- Інтраабдомінальні інфекції
- Гінекологічні інфекції • Інфекції шкіри і м'яких тканин • Гострий бактеріальний менінгіт • Фебрильна нейтропенія

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МЕРОБОЦИД. Склад: 1 флакон містить меропенему 500 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Карбапенеми. Код АТХ J01D H02. **Показання.** Лікування інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців, таких як: пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія; бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; інфекції під час пологів і післяпологові інфекції; ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин; гострий бактеріальний менінгіт, лікування пацієнтів з нейтропенією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату та будь-яких антибактеріальних засобів групи карбапенемів, інших бета-лактамів. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям з масою тіла понад 50 кг 1-2 г кожні 8 годин у вигляді в /в інфузії або 1 г у вигляді в /в ін'єкції. Доза і тривалість лікування залежать від виду збудника, тяжкості захворювання та клінічної відповіді на лікування (див. розділ в інструкції). **Побічні реакції:** еозинофілія, тромбоцитопенія, анафілактичні реакції, головний біль, діарея, псевдомембранозний коліт, підвищення рівня білірубину, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, підвищення рівня креатиніну, кандидоз, біль у місці ін'єкції, тромбофлебіт. **Упаковка.** По 500 мг або 1000 мг порошку у флаконі; по 1 флакону в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування Р.П. МОЗ України № UA/14640/01/01; UA/14640/01/02 від 21.09.2015. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.**