

В.В. Ващук, к.м.н., В.П. Андрущенко, д.м.н., професор, Т.П. Кирик, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Т.В. Хомченко, Львівська обласна лікарня позалегенового туберкульозу

Карбапенеми і карбапенем-резистентна інфекція: що після карбапенемів?

Карбапенеми відіграють надзвичайно важливу роль у сучасному арсеналі антибіотиків. Із багатьох сотень різних бета-лактамів карбапенеми мають найширший спектр активності та потужності стосовно грампозитивних і грамнегативних бактерій. У результаті вони часто використовуються як препарати останньої лінії («антибіотики останньої надії»), особливо в пацієнтів із надважкими формами інфекції або за підозри на резистентну флору [7, 28, 30]. К. Bush і співавт. (2016) зазначили, що впродовж 10 років у 65% випадків лікування інфекції застосовувалися бета-лактамі антибіотики, в тому числі в 11,2% – карбапенеми. Частота призначення останніх у США збільшилася за 10 років на 86% [6].

На жаль, останніми роками поява патогенних мультирезистентних мікроорганізмів стала серйозною загрозою для всього класу карбапенемів. У низці нещодавніх досліджень доведено, що стійкість до карбапенемів постійно зростає у всьому світі [1, 3, 8, 16, 18, 24, 29]. Незважаючи на загрозову тенденцію, наше розуміння того, як найкраще використовувати ці сполуки, нині переосмислюється, особливо щодо інгібування лактамаз. У цьому контексті медичною спільнотою розглядається можливість застосування нових схем і режимів впровадження в практику нових захищених карбапенемів [7, 21, 28, 29].

У глобальному масштабі спостерігається постійне збільшення частоти антибіотикорезистентних грамнегативних інфекцій, у тому числі продуцентів карбапенемаз. Карбапенемази включають різні бета-лактамази, які можуть гідролізувати карбапенеми, а також пеніциліни, з варіабельним гідролізом цефалоспоринов та азтреонаму. Зазвичай активність цих ферментів не пригнічується традиційними інгібіторами бета-лактамаз (клавулановою кислотою, тазобактамом і сульбактамом) [23].

Лише декілька антимікробних агентів безпечні та ефективні при лікуванні цих інфекцій, розроблені та впроваджені в практику нових, більш потужних агентів не встигає за швидкістю виникнення і поширення резистентності. Багатофільні резистентні фенотипи, стійкі до дії цефалоспоринов, аміноглікозидів і фторхінолонів, характерні для більшості карбапенем-стійких ізолятів. Тому клініцисти стикаються зі складними рішеннями щодо оптимізації терапії таких пацієнтів [19]. У таблиці 1 наведено основні антибіотики, що застосовуються при мультирезистентній інфекції.

Наприкінці 1960-х рр., коли з'явилися штами, які продукують бета-лактамази, що призвело до втрати ефективності пеніциліну, розпочався серйозний активний пошук сполук – інгібіторів бета-лактамаз. Нарешті наприкінці 1970-х рр. було винайдено перші інгібітори лактамаз, такі як оліванова кислота, яка продукується грампозитивною бактерією *Streptomyces clavuligerus*. Через хімічну нестабільність і погане проникнення в клітину бактерії ця сполука не мала перспективи застосування в клінічній практиці. Незабаром після цього були виявлені два нові інгібітори лактамази: клавуланова кислота з бактерій *S. clavuligerus*, перший клінічно активний інгібітор бета-лактамаз, і тіенаміцин з бактерій *S. cattleya*. Тіенаміцин був першим карбапенемом і в кінцевому підсумку став базисною сполукою для всіх інших карбапенемів. З часом у медичну практику впроваджено карбапенеми, які включали агенти проти синьогнійної палички, метицилінрезистентного стафілокока (MRSA) (наприклад, катіонні та дитіокарбамаат-карбапенеми), карбапенеми для перорального застосування, тринім-карбапенеми, подвійні хінолон-карбапенеми та ін. [7].

Унаслідок значної варіабельності карбапеназорезистентні грамнегативні бактерії (КРГНБ) асоціюються з незадовільними результатами лікування, в тому числі зі збільшенням показників смертності, повторних госпіталізації та вартості лікування. Смертність від інвазивних інфекцій, спричинених КРГНБ, становить від 26 до 44%. Варіанти лікування КРГНБ обмежені, оскільки резистентність до різних класів антимікробних препаратів пов'язана з різними механізмами резистентності, включно з ефлюксними насосами, ферментативною деградацією, мутаціями поринів та зміною мішеней, які зазвичай наявні на додаток до дії карбапенемаз.



В.В. Ващук



В.П. Андрущенко

Як наслідок, відсутній очікуваний ефект препаратів першого ряду, і терапевтичними варіантами залишаються лише старі токсичні речовини, такі як поліміксини й аміноглікозиди [23].

Р.Н. Rida і співавт. (2018) провели дослідження з виявлення резистентних до карбапенемів штамів серед 210 клінічних ізолятів та грамнегативних бактерій (ГНБ), виділених із поверхонь середовища медичних закладів (150 ізолятів) і повітря (110 ізолятів). Загальна частка випадків резистентності КРГНБ становила 12,1% (30/247). Стійкість до іміпенему дорівнювала 8,1% (20/247), натомість до ертапенему та меропенему – 3,5% (8/226) та 0,8% (2/247) відповідно. Найбільшу частоту резистентних штамів верифіковано у відділеннях інтенсивної терапії (52,9%). Карбапенем-резистентні ізоляти серед *Enterobacteriaceae* відзначили у 13,2% випадках, *Klebsiella spp.* – 14,4%, *E. coli* – у 9,8%. У 23,3% ізолятів були позитивними тести на наявність метало-бета-лактамаз. Усі ізоляти з *Enterobacteriaceae* мали індекс резистентності до антибіотиків >0,2, а в *Pseudomonas* – у середньому 0,2. ГНБ були виділені зі зразків повітря в 17,2% і 14% з навколишнього середовища відповідно. Автори зазначили, що 18,5% грамнегативних штамів були отримані зі зразків, зібраних вранці, тоді як 8,7% – зі зразків, зібраних опівдні. Це дає можливість зробити припущення, що часовий проміжок між очищенням і тестуванням є провідним чинником, і привертає увагу до важливості регулярного прибирання. Частка карбапенем-резистентних ГНБ, виділених з мазків поверхонь медичних закладів, дорівнювала 25%, що може стати в подальшому одним із чинників, які ускладнюють лікування нозокоміальних інфекцій. Оскільки ці поверхні є резервуарами перехресної трансмісії інфекцій, дезінфікуючі засоби для прибирання слід ретельно перевіряти за якістю та концентрацією [26]. Подібні дані і думки висвітлені в роботі Лернера і співавт. (2013) [16].

У Німеччині Комітет з гігієни і профілактики інфекцій в лікувальних закладах (KRINKO) рекомендує класифікувати *Enterobacteriaceae* (насамперед, *E. coli* і *K. pneumoniae*), неферментуючі штами *P. aeruginosa* та *A. baumannii* на категорії 3- і 4-мультирезистентні ГНБ (3-MRGN і 4-MRGN), згідно з антибіотикограмами, відповідно до таких 4 груп антибіотиків: фторхінолонів, піперациліну/тазобактаму, цефалоспоринов III покоління і карбапенемів, оскільки наведені сполуки є принципово важливими антибіотиками для лікування грамнегативних проблемних збудників. Так, категорія 4-MRGN бактерій не чутлива до всіх 4 груп антибіотиків, відповідно 3-MRGN – до трьох груп, 2-MRGN – до двох, останню рекомендують застосовувати у немовлят і дітей [30].

Європейський центр профілактики та боротьби із захворюваннями (ECDC) наводить низку чинників ризику колонізації КРГНБ:

- перебування в лікарні (принаймні одну ніч) за попередні 12 міс;
- пацієнти на діалізі або хіміотерапії впродовж попередніх 12 міс;
- відома попередня колонізація КРГНБ;
- тривалі контакти (догляд, лікування) за пацієнтом з колонізацією КРГНБ.

Інші відомі чинники ризику – локальна поширеність збудників, вік, цукровий діабет, лікування в РАВ, інвазивні процедури та попереднє застосування цефалоспоринов, фторхінолонів або карбапенемів.

Якщо верифікуються один або декілька із цих критеріїв, ECDC рекомендує ізолювати пацієнта

Продовження на стор. 32.

Таблиця 1. Антибіотики, що застосовуються при грамнегативній мультирезистентній інфекції (Lubert C. et al., 2016)				
Клас	Антибіотики	Звичайне дозування	Зміна дозування при карбапенем-резистентній флорі	Токсичність
Карбапенеми	Меропенем	1000 мг в/в кожні 8 год	2000 мг в/в кожні 8 год	Флебіти, алергія, головний біль, гастроінтестинальна симптоматика, судоми
	Ертапенем	1000 мг в/в кожні 24 год		Флебіти, алергія, головний біль, гастроінтестинальна симптоматика, судоми, підвищення печінкових показників
Поліміксин	Колістин	Початкова доза 9-12 млн МО, підтримувальна доза 6-12 млн МО (розділити на 2-3 прийоми на добу)		Нефротоксичність, нейротоксичність
Аміноглікозиди	Гентаміцин	5 мг/кг в/в 1 р/добу	7-10 мг/кг	Нефротоксичність, ототоксичність
	Тобраміцин	5 мг/кг в/в 1 р/добу	7-10 мг/кг	Нефротоксичність, ототоксичність
	Амікацин	10 мг/кг в/в 1 р/добу	15 мг/кг	Нефротоксичність, ототоксичність
Гліцикліни	Тигециклін	Початкова доза 100 мг в/в, підтримувальна доза 50 мг в/в кожні 12 год	Початкова доза 200 мг в/в, підтримувальна доза 100 мг в/в кожні 12 год	Нудота, блювання, діарея
Епоксицикли	Фосфоміцин	3,0 г одноразово перорально	1-16 г в/в на добу (розділити на 2-4 прийоми)	Гастроінтестинальна симптоматика, головний біль, гіпокаліємія
Цефалоспоринов + інгібітори бета-лактамаз	Цефтазидим (2 г) + авібактам (0,5 г)	В/в 2 р/добу		Нудота, блювання
	Цефтолозан (1 г) + тазобактам (0,5 г)	В/в кожні 8 год	Двократне підвищення дозування в/в кожні 8 год	Головний біль, гастроінтестинальна симптоматика, підвищення печінкових показників

В.В. Ващук, к.м.н., **В.П. Андрищенко**, д.м.н., професор, **Т.П. Кирик**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, **Т.В. Хомченко**, Львівська обласна лікарня позалегенового туберкульозу

Карбапенеми і карбапенем-резистентна інфекція: що після карбапенемів?

Продовження. Початок на стор. 31.

до отримання негативних результатів скринінгу. Профілактична ізоляція осіб – потенційних носіїв бактерій 4-MRGN після можливого контакту із системою охорони здоров'я в країнах з високим рівнем ендемічності або з доведеним носійством є ефективною складовою алгоритму лікування. Найважливіший час – період тривалістю принаймні 24 год між початком забору бактеріальної культури та отриманням результатів чутливості. Проте сучасні експрес-тести дозволяють значно скоротити час очікування. Згідно з даними літератури, практично важко досягти профілактичної ізоляції на загальнодержавній основі [28, 30].

З категорії 3-MRGN у більшості випадків *Enterobacteriaceae* є чутливими до карбапенемів (препарати вибору при тяжких інфекціях). Залежно від вогнища та ступеня тяжкості інфекції після підтвердження чутливості можна використовувати такі препарати, як триметоприм/сульфаметоксазол, нітрофурантоїн, фосфоміцин, аміноглікозиди і, можливо, навіть тетрацикліни. У випадку верифікації неферментуючих бактерій ситуація ускладнюється, вибір антибактеріального препарату залежить від антибіотикограми.

Стосовно лікування категорії 4-MRGN позитивним моментом є те, що 4-MRGN верифікується рідко, але асоціюється з високими показниками смертності (понад 30%). Вони стійкі до карбапенемів, піперациліну/тазобактаму, цефалоспоринов III покоління і хінолонів. Унаслідок майже тотальної стійкості вкрай ускладнюється лікування пацієнтів з важкими системними інфекціями. Запропоновано низку варіантів лікування КРГНБ, вибір рекомендується проводити відповідно до даних антибіотикограми: комбінована терапія з тигецикліном, поліміксином, двома карбапенемами [14, 30].

Останній варіант – застосування подвійних карбапенемів – трактується як одна з опцій лікування важких карбапенем-резистентних інфекцій. Для лікування КРГНБ запропоновано комбінацію двох синергічних карбапенемів (ертапенем плюс меропенем, дорипенем або іміпенем), окремо або в поєднанні з іншими антибіотиками. У контексті інфекцій, спричинених резистентними штамми мікроорганізмів, особливо стійких до карбапенемів, значення подібної схеми застосування двох карбапенемів, одним з яких є ертапенем, доведено результатами досліджень. Ертапенем використовується

як індикатор активності карбапенемази внаслідок його швидшого гідролізу порівняно з іншими препаратами групи карбапенемів. Оскільки карбапенемази мають підвищену спорідненість до ертапенему, останній вважається найменш дієвим агентом проти карбапенем-резистентних ізолятів, які продукують карбапенемазу, і відіграє роль субстрату захисту активності інших карбапенемів [1, 10, 11, 15, 31]. Ці властивості є підставою до застосування комбінованої терапії карбапенемами [1, 14].

Утім, хоча ці дані є обнадійливими, вони обмежуються дослідженнями *in vitro*, звітами про окремі випадки захворювань та обмеженими серіями випадків [13, 22]. Проблема верифікації і лікування інфекцій, спричинених КРГНБ, потребує подальших досліджень. Наявні дані в більшості випадків отримані *in vitro* і трактуються за різними критеріями. Порогові значення досліджуваних ізолятів класифікуються як стійкі, часто відрізняються від інших міжнародних стандартів. Наприклад, ізолят можна класифікувати як стійкий відповідно до клінічних та лабораторних стандартів конкретного закладу (інституту, лабораторії тощо), але він трактується як проміжний згідно зі стандартами іншого. За визначенням, «проміжний» означає, що висока доза терапії може бути успішною. Для того щоб рекомендації мали силу, дослідження слід проводити за однотипним сценарієм, з визначенням чутливості відповідних збудників до максимальної кількості антибіотиків, які використовуються, в тому числі разом з виявленням механізмів резистентності. Дані більшості досліджень ґрунтуються на результатах невеликої когорти пацієнтів. Навіть у дослідженнях із чітко визначеними основними препаратами порівняння часто фігурують інші антибіотики як супутні ліки [30].

Ключові напрями сучасної стратегії лікування КРГНБ-інфекцій такі:

- для 4-MRGN доступні різні речовини, серед них аміноглікозиди, фосфоміцин, колістин, тигециклін, нові комбінації інгібіторів бета-лактамаз із цефалоспорином та карбапенемами;
- на сьогодні доказові дані про лікування цих інфекцій наводяться переважно за результатами досліджень *in vitro* та ретроспективних клінічних досліджень; рекомендації, таким чином, мають обмежену силу;
- необхідні нові проспективні рандомізовані клінічні дослідження з порівняння різних методів лікування при інфекціях, спричинених патогенами з подібним механізмом резистентності;

Таблиця 2. Схеми антибіотикотерапії залежно від резистентності збудника (Gilbert D.N. et al., 2017)						
Карбапенемази		Чутливість/резистентність		Схеми антибіотикотерапії		
4-MRGN. Мультирезистентні/карбапенем-резистентні <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>)						
Метало-бета-лактамази	Аміноглікозид-чутлива		Аміноглікозид + меропенем			
	Фторхінолон-чутлива		Фторхінолон + меропенем			
	Аміноглікозид-резистентна	Колістин-чутлива	Колістин + меропенем			
		Тигециклін-чутлива	Тигециклін + меропенем			
Цефтазидим-/авібактам-чутлива		Цефтазидим/авібактам + азтреонам				
<i>K. pneumoniae</i> – карбапенемази	Аміноглікозид-чутлива		Аміноглікозид + меропенем			
	Фторхінолон-чутлива		Фторхінолон + меропенем			
	Аміноглікозид-резистентна	Колістин-чутлива	Колістин + меропенем			
		Тигециклін-чутлива	Тигециклін + меропенем			
Цефтазидим-/авібактам-чутлива		Цефтазидим/авібактам				
Оксациліназа (OXA-48)		Цефтазидим-/авібактам-чутлива	Цефтазидим/авібактам			
Терапія резерву	Фосфоміцин-чутлива		Фосфоміцин + меропенем			
	Колістин-чутлива		Колістин + ертапенем + меропенем			
	Колістин-резистентна		Ертапенем + меропенем			
4-MRGN. Мультирезистентні <i>P. aeruginosa</i>						
Не визначені	Цефтолозан-/тазобактам-чутлива		Цефтолозан/тазобактам + колістин			
	Цефтазидим-/авібактам-чутлива		Цефтазидим/авібактам + колістин			
	Цефтолозан-/тазобактам- і цефтазидим-/авібактам-резистентна		Колістин + меропенем			
Метало-бета-лактамази	Азтреонам-чутлива		Азтреонам			
	Азтреонам-резистентна		Колістин + меропенем			
	Цефтазидим-/авібактам-/азтреонам-чутлива		Цефтазидим/авібактам + азтреонам			
4-MRGN. Мультирезистентні <i>Acinetobacter baumannii</i>						
	Колістин-чутлива		Колістин + меропенем (іміпенем)			
	Колістин- і тигециклін-чутлива		Колістин + тигециклін			
	Терапія резерву			Колістин + меропенем + ампіцилін/сульбактам		
				Колістин + меропенем + тигециклін		
	Терапія резерву (альтернатива)			Міноциклін + меропенем + колістин		
			Міноциклін + колістин			

• при визначенні схеми антибіотикотерапії слід керуватися даними антибіотикограми;

• у випадках важких інфекцій, за можливості, залучати фахівців з інфекційних хвороб, мікробіологів і фармакологів [30].

Можливі схеми лікування інфекції 4-MRGN наведені в таблиці 2.

Нешодавня поява резистентних до колістину ГНБ призвела до відновлення інтересу стосовно комбінацій антибіотиків з тривалий час існуючими середниками для лікування тяжких клінічних випадків [5]. L. Okdah і співавт. (2018) провели дослідження *in vitro* з порівняння активності комбінацій колістину із сульфадіазином, сульфаметоксазолом, триметопримом/сульфаметоксазолом, триметопримом і встановили, що вищий показник синергізму має комбінація колістин + сульфадіазин (92,7%) стосовно резистентних до колістину штамів бактерій. Інші комбінації мали значно нижчий рівень ефективності, в комбінаціях колістин + сульфаметоксазол, колістин + триметоприм і колістин + триметоприм/сульфаметоксазол ефект синергізму становив 33,3; 47,3 і 31,5% відповідно. Згідно з отриманими результатами автори зазначили, що комбінація колістин + сульфадіазин може бути виправданою в пацієнтів з полірезистентною бактеріальною інфекцією, які не підлягають лікуванню лише колістином [21].

Стійкість до колістину, поліпептидного препарату, який використовується як засіб останньої інстанції проти інфекцій, спричинених мультирезистентними ГНБ та штамми з розширеною медикаментозною резистентністю, включно зі стійкими до карбапенему ізолятами *Enterobacteriaceae* (КРЕ), різко звужує можливості та вибір варіантів лікування і навіть може призвести до трансформації збудників у панрезистентні штамми. T. Brennan-Krohn і співавт. (2018) досліджували синергічну активність колістину в комбінації з 19 антибіотиками стосовно 20 ізолятів *Enterobacteriaceae*, з-поміж яких 15 були продуцентами карбапенемаз. Встановлено, що 18 із 19 комбінацій продемонстрували синергічний ефект проти ≥ 2 ізолятів, а 4 найефективніші комбінації (колістин у поєднанні з лінезолідом, рифампіцином, азитроміцином та фузидиновою кислотою) виявили свою активність проти $\geq 90\%$ штамів. Автори зазначили, що колістин у комбінації з низкою антибіотиків демонструє синергізм проти резистентних до колістину штамів. Це свідчить про те, що він може чинити субінгібіторну проникаючу дію на зовнішню мембрану ГНБ навіть в ізолятах, які до нього резистентні. Це дозволяє припустити, що комбінована терапія колістином може бути багатообіцяючим перспективним напрямом лікування пацієнтів, інфікованих грамнегативними патогенами з розширеною резистентністю до колістину [5].

З іншого боку, дані досліджень свідчать про ефективність поєднання високих доз меропенему з колістином або тигецикліном для лікування інфекцій, спричинених КРГНБ. Наведені асоціації антибіотиків знижують смертність у пацієнтів із небезпечними для життя системними інфекціями, але переваги меропенему можна очікувати лише в разі значень мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), близьких до рівня чутливості резистентних бактерій. Умови, які спричиняють появу КРГНБ, – постійний селективний тиск попередніх курсів антибактеріальної терапії та госпітальний шлях трансмісії. Колістин залишається основою антимікробної хіміотерапії для КРГН-інфекцій [9]. З огляду на тривожне зростання резистентності до колістину в регіонах з високими ендемічними показниками необхідно вирішити питання коректного використання цього препарату в регіонах, де часто спостерігаються КРГН-інфекції [14].

Попри зростання антибіотикорезистентності бактерій у всьому світі карбапенеми і далі демонструють кращий антимікробний спектр *in vitro*, ніж доступні пеніциліни, цефалоспорино та комбінації бета-лактамів з інгібіторами бета-лактамаз. Назагал іміпенем, паніпенем та дорипенем є високоактивними стосовно грампозитивних бактерій. Меропенем, ертапенем і дорипенем ефективніші проти грамнегативних штамів. Є деякі відмінності між карбапенемами. Так, ертапенем має дещо обмежений спектр дії, оскільки він не такий активний, як іміпенем або меропенем, проти *P. aeruginosa*. Меропенем не такий потужний, як іміпенем або дорипенем, проти *A. baumannii*. Дорипенем характеризується нижчими МІК, ніж іміпенем та меропенем, проти *P. aeruginosa* й *A. baumannii*. Дорипенем найменш чутливий серед карбапенемів до гідролізу карбапенемазами, у порівнянні з іміпенемом гідроліз дорипенему повільніший у межах від 2 до 150 разів. Унікальність

застосування меропенему полягає в тому, що при поєднанні з клавулановою кислотою він ефективно впливає на *M. tuberculosis* — бактерію, яка зазвичай не є чутливою до бета-лактамів. Ця здатність інгібувати активність або повністю знищувати *M. tuberculosis*, ймовірно, є властивістю інших карбапенемів, оскільки дослідження в цій царині тривають [4, 10, 11, 17].

Карбапенеми можна також комбінувати з іншими антимікробними препаратами для лікування тяжких інфекцій. Комбінована терапія є предметом інтенсивного інтересу, оскільки виникнення мультирезистентних патогенів часто вимагає лікування пацієнтів кількома антибіотиками одночасно [5, 7]. Перелік комбінацій антибактеріальних препаратів, які досліджували in vitro, наведено в таблиці 3.

Деякі комбінації демонструють позитивні впливи, такі як розширення спектра дії або додатковий ефект синергізму. Побічними проявами в разі комбінованої терапії є підвищена стійкість бактерій до одного з препаратів, які застосовуються в комбінації, а також відсутність синергізму або адитивності. Обговорення і дискусія щодо переваг та недоліків комбінованої терапії карбапенами дотепер тривають у літературних джерелах [7].

Більшість наявних карбапенемів характеризуються низьким рівнем біодоступності при прийомі всередину, тому застосовуються в основному внутрішньовенно, імipенем/циластатин та ертапенем також можна вводити внутрішньом'язово. Як і у випадку з іншими бета-лактамами, всі карбапенеми переважно екскретуються нирками. Карбапенеми виявляють унікальні фармакологічні властивості й зазвичай використовуються для лікування ускладнених бактеріальних інфекцій. Карбапенеми часто комбінуються з препаратами, прицільно активними стосовно грампозитивних бактерій, у випадках емпіричного лікування пацієнтів із серйозними госпітальними інфекціями невизначеної бактеріальної етіології [21]. Як і інші антибактеріальні агенти, у невеликої кількості пацієнтів вони можуть спричиняти явища нефро-, нейротоксичності й імунотимізації, змінювати мікрофлору кишечника та призводити до селекції карбапенем-резистентних штамів бактерій.

Таблиця 3. Ефективність комбінованої терапії карбапенемами, доведена in vitro (Papp-Wallace K.M. et al., 2011)			
Антибіотик 1	Антибіотик 2	Бактерії	Ефект
Дорипенем або імipенем	Ванкоміцин	MRSA	+
Дорипенем	Тейкопланін	MRSA	+
Імipенем	Лінезолід	MRSA	+
Імipенем	Тейкопланін	VRSA	+
Меропенем	Левовофлоксацин	<i>S. pneumoniae</i>	+
Меропенем	Рифампіцин	<i>S. pneumoniae</i>	+
Імipенем або меропенем	Клавуланова кислота	<i>Nocardia brasiliensis</i>	–
Меропенем	Клавуланова кислота	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	–
Меропенем	Ципрофлоксацин	<i>A. baumannii</i>	+
Імipенем або меропенем	Колістин (і сульбактам)	<i>A. baumannii</i>	+
Меропенем	Сульбактам	<i>A. baumannii</i>	+
Імipенем	Азитроміцин	<i>A. baumannii</i>	+
Імipенем	Рифампіцин	<i>A. baumannii</i>	+
Імipенем	Поліміксин В	<i>A. baumannii</i>	–
Імipенем	Амікацин	<i>A. baumannii</i>	–
Карбапенем	Фторхінолон	<i>P. aeruginosa</i>	+
Імipенем	Тахіплезин	<i>P. aeruginosa</i>	+
Меропенем або імipенем	Колістин	<i>P. aeruginosa</i>	+/-
Карбапенем	Аміноглікозид	<i>P. aeruginosa</i>	–
Меропенем	Поліміксин В	<i>P. aeruginosa</i>	–
Імipенем або меропенем	Тобраміцин/рифампіцин	<i>B. cepacia</i>	+
Імipенем або меропенем	Ципрофлоксацин	<i>B. cepacia</i>	+
Імipенем	Колістин	МБЛ <i>K. pneumoniae</i>	+
Імipенем	Тигециклін	БЛРС <i>K. pneumoniae</i> та <i>E. coli</i>	–
Імipенем	Гентаміцин	БЛРС <i>K. pneumoniae</i> та <i>E. coli</i>	–

Примітки: + комбінації, які довели позитивний ефект, адитивну або синергічну дію, розширення спектра; – негативний ефект, в тому числі збільшення резистентності до одного препарату в комбінації, а також відсутність синергії або адитивності та деформаційної залежності; VRSA – ванкоміцин-резистентний *S. aureus*; МБЛ – метало-бета-лактамази; БЛРС – бета-лактамази розширеного спектра.

Пероральні карбапенеми вводяться в організм у вигляді проліків для покращення всмоктування в шлунково-кишковому тракті. Ці проліки активуються ферментами організму людини в стінці кишки або печінці. Переваги пероральних карбапенемів – можливість лікування в позалікарняних умовах та уникнення недоліків парентерального введення, як-от неможливість самостійного здійснення ін'єкції пацієнтом, необхідність суворого дотримання правил асептики й антисептики, дискомфорт лікування.

Тebінем/півоксил – перший пероральний карбапенем, який застосовується в Японії. Препарат активний стосовно грампозитивних бактерій, а також *Enterobacteriaceae*, не впливає на MRSA і *P. aeruginosa*; добре всмоктується в кишечнику, період напіврозпаду становить 0,3-0,5 год. Тебіпенем широко застосовують для лікування ЛОР-інфекцій і в педіатричній практиці [2].

Подальша розробка нових карбапенемів, у тому числі для перорального введення з підвищеною проникністю крізь бактеріальну зовнішню мембрану, – це ще один напрям досліджень. Альтернативні інгібітори з різними хімічними властивостями в поєднанні з карбапенемами – ключ для протидії метало-бета-лактамазам [7, 22]. Комплексне опрацювання одночасно парентеральних та оральних композицій одного й того ж нового карбапенему, що дозволяє перейти від парентеральної до пероральної терапії, може сприяти ранньому лікуванню в амбулаторних умовах, знизити його вартість та зменшити ризик перехресної стійкості до наявних парентеральних карбапенемів при нозокоміальних патогенах [22].

Тривалість антибактеріальної терапії персистуючих хірургічних інфекцій залишається невизначеною, більшість довідників рекомендує період лікування від 7 до 10 днів. Збільшення термінів застосування антибіотиків є незалежним чинником трансформації інфекції і зростання смертності. В епоху мультирезистентності емпірична терапія має бути дуже виваженою [27].

Слід зазначити, що наявність системних захворювань при ускладнених хірургічних інфекціях не вимагає тривалого курсу антимікробної терапії при досягненні контролю над джерелом інфекції. У більшості хірургічних хворих з надмірно тривалим застосуванням карбапенемів було виконано багато повторних операцій, що свідчить про труднощі контролю джерела інфекції. Фактично в усіх пацієнтів з перитонітом та надмірно тривалим застосуванням карбапенемів контроль джерела інфекції був неадекватним, що є одним з основних чинників незадовільних результатів лікування. Тривале антимікробне лікування широкого спектра не сприяє контролю за джерелами хірургічної інфекції. З'являється все більше доказів того, що тривала антибактеріальна терапія не є корисною для критично хворих пацієнтів і її негативні прояви можуть перевищувати малоімовірні переваги для пацієнта [4, 17, 18, 25, 27, 31].

Обнадійливими є дані клінічних досліджень нових антибіотиків групи карбапенемів. М. Castanheira і співавт. (2017) оцінювали ефективність нового захищеного карбапенему, меропенему/ваборбактаму, стосовно 14 304 грамнегативних клінічно значимих ізолятів, у тому числі резистентних до карбапенемів штамів *Enterobacteriaceae*, зібраних у різних частинах світу впродовж 2014 року. Доведено, що меропенем/ваборбактам інгібує 99,1 та 99,3% із 10426 штамів *Enterobacteriaceae* при концентрації ≤ 1 і ≤ 2 мкг/мл відповідно, натомість меропенем інгібує 97,3 і 97,7% цих ізолятів при однакових концентраціях. Найвищу активність меропенему/ваборбактаму стосовно карбапенем-резистентних і полірезистентних ізолятів спостерігали в США, обмежену активність стосовно штамів, продукуючих метало-бета-лактамази й оксацилінази, – у більшості країн Азіатсько-Тихоокеанського регіону та Європи. Автори зазначили, що активність меропенему/ваборбактаму була подібною до такої меропенему стосовно *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, сучасних ізолятів *Enterobacteriaceae*, зібраних у всьому світі. Водночас активність досліджуваної комбінації була вищою в порівнянні з такою меропенему та більшості інших агентів стосовно ізолятів, які продукують карбапенемази (останні часто є полірезистентними) [20]. На додачу до меропенему/ваборбактаму ще три агенти, активні проти КРГНБ, досліджуються на останній клінічній стадії: імipенем/релебактам, плазоміцин (аміноглікозид) і цефідеркол (цефалоспорин) [23]. Тривають дослідження нової групи карбапенемів – тринемів. Тринем-карбапенеми – це трициклічні бета-лактами, які мають подібну до пеніцилінів, цефалоспоринів хімічну структуру

(наприклад, санфетринем). Характерною їх особливістю є можливість разом з фагоцитами проникати в клітини, а отже, знищувати внутрішньоклітинних збудників [7].

Ще одним з напрямів подолання КРГНБ є багато-профільне індивідуальне лікування пацієнтів. Слід зауважити, що інфекції, зумовлені КРГНБ, більше не обмежуються тільки когортами пацієнтів високого ризику (гематологічні злоякісні новоутворення, захворювання легень, трансплантації органів). Дедалі частіше ці інфекції виникають у пацієнтів в інших відділеннях. Відзначається надзвичайна потреба в координованих міждисциплінарних зусиллях і тісній співпраці експертів різного профілю, що мають бути спрямовані на розробку раціональних схем антимікробної терапії на основі швидкої верифікації чутливості бактерій і феномену їх резистентності. Це сприятиме своєчасному початку ефективної терапії та дозволить запобігти непотрібному призначенню антибактеріальних засобів резерву [9].

Неоднорідність патогенних мікроорганізмів (різні види, що широко відрізняються профілем резистентності) та різноманітність супутніх чинників, наявних у пацієнтів, разом із різними ефектами взаємодії ліків ускладнюють формулювання загальних рекомендацій щодо лікування. Більшість авторів посилаються на відсутність високоякісних даних рандомізованих клінічних досліджень, тому кожен конкретний фактор, який залежить як від пацієнта, так і від характеристики патогенів, слід оцінювати індивідуально. Рекомендується, коли це можливо, для лікування тяжких інфекцій, спричинених резистентними до карбапенему ГНБ, застосовувати ≥ 2 антибіотики з доведеною in vitro ефективністю. Слід враховувати спектр ефекту і місце дії, показання та протипоказання. Одним з антибіотиків може бути карбапенем, класифікований як проміжний. У цьому випадку препарат застосовується в максимальній допустимій дозі [12]. Зазначається, що для лікування пацієнтів, інфікованих мультирезистентними збудниками, слід залучати міждисциплінарну групу – фахівців з інфекційних хвороб, мікробіологів та клінічних фармакологів. Відповідальність команди полягатиме в коригуванні лікування антибіотиками в конкретного пацієнта на основі клінічних висновків (тяжкість захворювання, супутня патологія), оцінка мікробіологічної ефективності, фармакодинаміки та фармакокінетики [30].

Отже, зростаюча частота стійких грамнегативних інфекцій в цілому зумовила критичну потребу в нових антибактеріальних засобах. Широке застосування карбапенемів і зростання кількості полірезистентних штамів бактерій вказують на необхідність пошуку шляхів запобігання некоректного та надмірного використання представників цього класу антибіотиків, контролю інфекції та скринінгу резистентності до карбапенемів на постійній основі [16, 26]. Зусилля слід спрямувати на глобальні програми зі сповільнення феномену резистентності бактерій шляхом виявлення не тільки нових антибіотиків, а й нових інгібіторів бета-лактамаз широкого спектра, які пригнічували б функцію більшості проблемних ферментів, у тому числі цефалоспориноми, карбапенемами та ін. [6, 9]. Останні суттєво обмежують терапевтичні можливості антибактеріального лікування.

Висновки

Карбапенеми відіграють надзвичайно важливу роль у сучасному арсеналі антибіотиків. За останні роки поява патогенних мультирезистентних мікроорганізмів, у тому числі до карбапенемів, стала серйозною загрозою для цього класу антибіотиків.

У контексті інфекцій, спричинених резистентними штамми мікроорганізмів, особливо стійких до карбапенемів, набувають значення схеми застосування двох карбапенемів, ефективність яких доведена результатами досліджень, оскільки один з карбапенемів відіграє роль субстрату захисту активності іншого, що є підґрунтям до застосування комбінованої терапії карбапенемами.

Необхідні нові проспективні рандомізовані клінічні дослідження з порівняння різних методів лікування патогенів з подібним механізмом резистентності. При визначенні схем антибактеріальної терапії слід керуватися даними антибіотикограми. У випадках тяжких інфекцій, спричинених КРГНБ, за можливості, застосовувати мультидисциплінарний підхід до алгоритму лікування.

ЖИТТЯ

ТАКТИКА
ДІАГНОЗ?
ПРОГНОЗ?
ЛІКУВАННЯ?

ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!



Р.П. UA/10759/01/01; UA/10759/01/02 не обмежений з 24.06.2015

МЕПЕНАМ (меропенем) – антибіотик класу карбапенемів, призначений для лікування полімікробних інфекцій, в тому числі нозокоміальних, викликаних резистентними бактеріями.

Легкість проникнення у стінки бактеріальної клітини, високий рівень стабільності до всіх серинових бета-лактамаз та виражена спорідненість з білками, що зв'язують пеніцилін (РВР), пояснюють сильну бактерицидну дію меропенему проти широкого спектру аеробних та анаеробних бактерій.

МЕПЕНАМ — меропенем від лідера України у виробництві та просуванні антибактеріальних препаратів.

- збереження високої чутливості більшості збудників тяжких інфекцій¹;
- переважає іміпенем/циластатин за клінічною та бактеріологічною ефективністю і рідше викликає побічну дію (небажані явища)²;
- меропенем — єдиний карбапенем, який можна застосовувати для лікування бактеріального менінгіту³.

МЕПЕНАМ

MEPENAM

Діюча речовина: меропенем; 1 флакон містить меропенему тригідрату, у перерахуванні на меропенем, 0,5 г або 1,0 г;

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

ПОКАЗАННЯ.

Мепенам показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- пневмонії, у тому числі негоспітальної та госпітальної пневмонії;
- бронхолегеневих інфекцій при муковісцидозі;
- ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
- ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
- інфекцій під час пологів і післяпологових інфекцій;
- ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
- гострого бактеріального менінгіту.

Мепенам можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і гарячкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ.

Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, та/або до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Тяжка підвищена чутливість (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів або цефалоспоринов).

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.

Оральний та вагінальний кандидоз; ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція; діарея, блювання, нудота, біль у животі; висип, свербіж, кропив'янка; запалення, біль, тромбофлебіт; біль у місці ін'єкції та ін.

1. Turner P. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2005, 51 (4), 281-289.
2. Edwards S., Emmas C., Campbell H. et al. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. Curr. Med. Res. Opin., 2005, 21 (5), 785-794.
3. Zhanel, George G., et al. «Imipenem and meropenem: Comparison of in vitro activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects.» The Canadian Journal of Infectious Diseases 9.4 (1998): 215.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мепенам, порошок для розчину для ін'єкцій. Міжнародне непатентоване найменування: Меропенем. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 12.03.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM