ДОРІБАКС

дорипенем для інфузій

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ ВИБІР[1–6]

- **Потужний антибіотик із широким спектром дії**[6, 14]
- **Єдиний карбапенем із можливістю 4-годинної інфузії**[7, 9–13]
- **Мінімальний ризик формування резистентних штамів**[1, 2, 4, 5, 7]

Діюча речовина: 1 флакон містить дорипенему моногідрату 500 мг (у перерахуванні на безводну речовину). **Упаковка:** порошок для розчину для інфузій у флаконах з безбарвного прозорого скла місткістю 20 мл, закритих сірою пробкою з еластомеру; по 1 або 10 флаконів у картонній пачці. **Фармакотерапевтична група:** антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01D H04. **Показання:** нозокоміальна пневмонія, включаючи пневмонію, пов'язану зі штучною вентиляцією легень. Ускладнені інтраабдомінальні інфекції. Ускладнені інфекції сечового тракту. **Побічні реакції:** головний біль, кандидоз ротової порожнини, грибкові інфекції вульви,флебіт, нудота, діарея, підвищення рівня печінкових ферментів, свербіж, висипання. **Фармакологічні властивості.** Дорібакс — це синтетичний карбапенемовий антибіотик, який чинить бактерицидну дію шляхом інгібування біосинтезу бактеріальної клітинної стінки. Дорібакс інактивує багато важливих пеніцилінзв'язуючих білків (ПЗБ), що призводить до інгібування синтезу клітинної стінки і подальшої загибелі клітин. Дослідження *in vitro* показали, що Дорібакс слабко пригнічує дію інших антибіотиків, а також не пригнічується іншими антибіотиками. Описані адитивна активність або слабкий синергізм з амікацином і левофлоксацином відносно *P. aeruginosa* і відносно грампозитивних бактерій з даптоміцином, лінезомідом, левофлоксацином та ванкоміцином. Доклінічні дослідження співвідношення фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ФД) показали, що, як і в інших беталактамних антибіотиків, час, протягом якого концентрація Дорібаксу у плазмі перевищує його мінімальну інгібуючу концентрацію (% T>MIK) відносно інфікуючого патогену, краще за все корелює з його ефективністю. Збільшення часу інфузії Дорібаксу до 4 годин забезпечує максимальний % T>MIK для конкретної дози і є основою для рекомендації проведення 4-годинних інфузій пацієнтам з нозокоміальною пневмонією, включаючи пневмонію, пов'язану зі ШВЛ, при наявності ризику, що дана інфекція спричинена менш чутливими патогенами. У пацієнтів із серйозними захворюваннями або з ослабленою імунною відповіддю 4-годинні інфузії можуть бути більш прийнятними, якщо MIK дорипенему для відомих або очікуваних патогенів була встановлена або може бути >0,5 мг/л, у порядку досягнення цільових 50% T>MIK щонайменше у 95% пацієнтів. Результати моделювання за методом Монте-Карло підтвердили доцільність застосування 500 мг шляхом 4-годинних інфузій кожні 8 годин пацієнтам з нормальною функцією нирок при інфекціях, спричинених патогенами, відносно яких MIK Дорібаксу становить ≤4 мг/л. Дорібакс стійкий до гідролізу більшістю бета-лактамаз, включаючи пеніцилінази та цефалоспоринази, що продукуються грампозитивними та грамнегативними бактеріями. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/9213/01/01, Наказ №55 від 20.01.2014. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

UA/DOR/0316/0009

1. Mushtaq S. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004; 48 (music): p3086–3092. 2. Sakyo S. et al. J Antibiot 2006; 59 (4): p220–228. 3. Tanimoto K. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2008; 52(10): p3795–3800. 4. Chastre J. et al. Critical Care Medicine 2008; 36(4): p1089–1096. 5. Zhanel G. et al. Can J Infect Dis Med Microbiol 2009; 20(Suppl A): p67A–71A. 6. Sahm D. Clinical Infectious Diseases 2009; 49: pS11–16. 7. Інструкція для медичного застосування препарату Дорібакс. Наказ МОЗ України №55 від 20.01.2014. Р.п. UA/9213/01/01. 8. Steven D. Brown et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 55, 944-949. 9. Bhavnani S.M. et al. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2005; 49(9): p3944–3947. 10. Інструкція для медичного застосування препарату Тієнам. Наказ МОЗ України №537 від 01.08.2014. Р.п. UA/0524/01/01. 11. Інструкція для медичного застосування препарату Меронем. Наказ МОЗ України №976 від 15.11.2013. Р.п. UA/0186/01/01. 12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.1, April 2010. Available at: http://www.eucast.org/fi leadmin/src/media/PDFs/EUCAST_fi les/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.1.pdf. Accessed May 25, 2010. 13. ReaNeto A. et al. Current Medical Research and Opinion 2008; 24(7): p2113–2126. 14. ECDC/EMEA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents; Stockholm, September 2009.

ТОВ «Такеда Україна»:
03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929,
www.takeda.ua

Takeda

Дорипенем – современный карбапенем для лечения тяжелых госпитальных инфекций

Антибактериальные препараты класса карбапенемов играют важнейшую роль в лечении тяжелых бактериальных инфекций. Дорипенем (Дорибакс®) – современный карбапенем для парентерального введения, впервые появившийся на фармацевтическом рынке Японии в 2005 г. Дорипенем показан для эмпирической монотерапии тяжелых инфекций, вызванных грамположительными, грамотрицательными бактериями и анаэробными микроорганизмами. В 2007 г. препарат был одобрен в США для применения у взрослых при осложненных интраабдоминальных инфекциях (ОИАИ) и осложненных инфекциях мочевыводящих путей (ОИМП). В Украине (с 2008 г.) и в ряде других стран дорипенем также используется в лечении нозокомиальной пневмонии (НП), включая вентиляторассоциированную пневмонию (ВАП).

Дорипенем характеризуется широким спектром антимикробной активности, включающим грамположительные и грамотрицательные, аэробные и анаэробные микроорганизмы, в том числе неферментирующие бактерии (P. aeruginosa, Acinetobacter spp.). Дорипенем активен в отношении метициллинчувствительных стафило-, стрепто-, пневмококков (в том числе пенициллинрезистентных), микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae, Bacteroides spp., Prevotella spp., Clostridium spp. и других грамположительных анаэробов. Особое значение имеет высокая активность дорипенема в отношении патогенов, обладающих множественной устойчивостью к различным антибиотикам, в частности в отношении грамотрицательных бактерий, продуцирующих бета-лактамазы: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis. Среди всех карбапенемов дорипенем является наиболее активным в отношении пенициллинрезистентных стрептококков, а также проявляет более высокую in vitro активность, чем имипенем и меропенем, в отношении грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих ряд бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и бета-лактамаз класса С (AmpC).

Терапевтическая эффективность дорипенема в лечении взрослых пациентов с НП, ОИАИ, ОИМП была доказана в рандомизированных контролированных исследованиях. Кроме того, в ряде исследований, проведенных в Японии, дорипенем продемонстрировал эффективность при инфекциях кожи и мягких тканей, сепсисе, эндокардите, гинекологических инфекциях, инфекциях ЛОР-органов, инфекциях полости рта и челюстно-лицевой области, а также инфекциях глаз. Дорипенем имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится.

В 2015 г. был проведен метаанализ эффективности и безопасности дорипенема в лечении бактериальных инфекций (X.-Y. Qu et al. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections. Braz J Infect Dis. 2015 Mar-Apr; 19 (2): 156-62).

Материал и методы

В анализ включали рандомизированные контролированные исследования (РКИ), в которых проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности дорипенема с любым другим активным антимикробным препаратом в лечении бактериальных инфекций. Ретроспективные исследования, а также исследования, посвященные определению чувствительности in vitro, экспериментальные испытания на животных и фармакокинетически-фармакодинамические исследования из анализа исключались.

Первичной конечной точкой была клиническая эффективность лечения в популяции пациентов, подлежащих клинической оценке (CE), и в клинической модифицированной ITT-популяции (c-mITT). Вторичные конечные точки включали частоту микробиологического излечения в популяции, подлежащей микробиологической оценке (ME), и в микробиологической модифицированной ITT-популяции (m-mITT). Кроме того, оценивались неблагоприятные события (AE) и общая смертность в модифицированной ITT-популяции.

Вышеназванные популяции определялись следующим образом:

- mITT – пациенты, получавшие хотя бы одну дозу исследуемого препарата;
- c-mITT – пациенты, которые соответствовали минимальному количеству критериев заболевания популяции mITT;
- CE – пациенты, которые не получали предшествующей и сопутствующей терапии лекарственными средствами, получившие достаточное количество доз изучаемого препарата и у которых была оценена эффективность в тесте излечения;
- m-mITT – пациенты популяции c-mITT, у которых изначально был выявлен хотя бы один изолят;
- ME – пациенты популяции CE, у которых исходно был идентифицирован по крайней мере один изолят, чувствительный ко всем исследуемым препаратам, и наблюдался микробиологический ответ.

В базах данных PubMed и Embase осуществляли поиск исследований, опубликованных до 31 июля 2014 г., с использованием таких ключевых слов (на англ. языке – прим. авт.): «дорипенем» или «Дорибакс» и «эффективность», «безопасность», «инфекция» или «рандомизированные контролированные исследования».

Результаты

В метаанализ были включены 6 исследований, проведенных в период 2008-2014 гг. (табл.). Однако в данном обзоре описывается 5 исследований в соответствии с показаниями, зарегистрированными в Украине для препарата Дорибакс. В этих исследованиях оценивались эффективность и безопасность дорипенема в лечении ОИАИ, НП. Пять из 6 исследований были международными. Общая выборка составила 2542 пациента, во всех исследованиях принимали участие только взрослые. Дорипенем сравнивался с имипенемом/циластатином, меропенемом, левофлоксацином и пиперациллином/тазобактамом. Пациенты группы дорипенема получали препарат в дозах 0,5 или 1 г каждые 8 ч. Средняя оценка методологического качества РКИ составила 3,5 балла по шкале Jadad (от 2 до 5) (чем выше оценка, тем выше качество метаанализа – прим. авт.).

Таблица. Основные характеристики исследований, включенных в метаанализ

Автор, год	Дизайн исследования	Тип инфекции	Количество пациентов		Средний возраст		Исследуемые препараты	
			Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Chastre, 2008	Многоцентровое, рандомизированное открытое, III фазы	ВАП	262	263	50,7±19,0	50,3±19,0	Дорипенем 0,5 г каждые 8 ч (4-ч в/в инфузия)	Имипенем 0,5 г каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч (1-ч в/в инфузия)
Kollef, 2012	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, III фазы	ВАП	115	112	57,5±16,5	54,6±18,5	Дорипенем 1 г каждые 8 ч (4 ч в/в инфузия)	Имипенем/циластатин 1 г каждые 8 ч (1-ч в/в инфузия)
Lucasti, 2008	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, III фазы	ОИАИ	235	236	46,9±18,1	46,4±17,5	Дорипенем 0,5 г каждые 8 ч (1-ч в/в инфузия)	Меропенем 1 г каждые 8 ч (20 мл в/в болюс за 3-5 мин)
Naber, 2009	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, III фазы	ОИМП	377	376	51,2±21,1	51,1±21,0	Дорипенем 0,5 г каждые 8 ч (в/в капельно)	Левофлоксацин 0,25 г 1 р/сут в/в капельно
Neto, 2008	Многоцентровое, рандомизированное открытое, III фазы	НП	223	221	57,5±19,2	59,3±18,9	Дорипенем 0,5 г каждые 8 ч (1-ч в/в инфузия)	Пиперациллин/тазобактам 4,5 г каждые 6 ч (30-мин в/в инфузия)

Клиническая и микробиологическая эффективность

Частоту клинического излечения в популяции CE оценивали в 4 исследованиях с участием 1427 пациентов. Группа дорипенема ассоциировалась с более высокой частотой клинического излечения, однако разница была статистически незначимой (отношение шансов – ОШ – 1,26; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,93-1,69; p=0,13. Данные по популяции c-mITT были предоставлены также в 4 исследованиях (1272 пациентов). В этой популяция частота клинического излечения была ниже в группе дорипенема (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,55-1,41; p=0,60), но разница тоже была статистически незначимой. Общий метаанализ частоты клинического излечения показал, что в лечении бактериальных инфекций дорипенем является таким же эффективным, как и препараты сравнения.

Частота микробиологического излечения в популяции ME оценивалась в 4 из 6 исследований, в популяции c-mITT – во всех 6 исследований (1257 и 1980 пациентов соответственно). В обеих популяциях дорипенем демонстрировал такую же эффективность, как и препараты сравнения (популяция ME: ОШ 1,16, 95% ДИ 0,90-1,50; p=0,26; популяция c-mITT: ОШ 0,98, 95% ДИ 0,81-1,20; p=0,87).

Безопасность лечения оценивали с помощью метаанализа в отношении частоты AE и риска смертности от всех причин. Данные по AE предоставили 5 исследований (3313 пациентов). Согласно результатам метаанализа группы дорипенема и препаратов сравнения статистически не различались по частоте AE (ОШ 1,10; 95% ДИ 0,90-1,35; p=0,33). Смертность от всех причин в период проведения исследования оценивалась в 4 РКИ (1592 пациента). Статистически значимая разница между группами дорипенема и препаратов сравнения отсутствовала (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,77-1,51; p=0,67).

Оценка эффективности и безопасности в лечении НП и ВАП

В лечении пневмонии дорипенем сравнивался с другими препаратами в 3 исследованиях, в том числе в 2 исследованиях в лечении ВАП и в 1 – НП. Препаратами сравнения были пиперациллин/тазобактам и имипенем/циластатин. Метаанализ показал, что группа

Продолжение на стр. 26

Дорипенем – современный карбапенем для лечения тяжелых госпитальных инфекций

Продолжение. Начало на стр. 25

дорипенема ассоциировалась с более высокой частотой излечения в популяциях CE и ME и более низкой – в популяциях c-mITT и m-mITT, однако разница между группами была статистически незначимой.

Обсуждение

В отличие от более ранних метаанализов по применению дорипенема, в которых оценивались только пациенты, инфицированные синегнойной палочкой, в данном метаанализе впервые оценивались эффективность и безопасность дорипенема в лечении общих бактериальных инфекций. Кроме того, авторы сосредоточились на эффективности и безопасности лечения нозокомиальных пневмоний дорипенемом для подтверждения заявления FDA.

Результаты данного метаанализа продемонстрировали эффективность дорипенема, как минимум не уступающую таковой препаратам сравнения, в лечении бактериальных инфекций, включая НП, ОИАИ.

С точки зрения безопасности, хотя случаи нежелательных событий и смертности от всех причин в группах дорипенема были несколько выше, чем в группах препаратов сравнения, разница не была статистически значимой.

Что касается НП и ВАП, хотя дорипенем еще не был одобрен FDA, результаты этого метаанализа показывают, что дорипенем не уступает сравниваемым антибактериальным препаратам с точки зрения эффективности и безопасности.

Кроме того, недавнее исследование показало значительное сокращение продолжительности пребывания в стационаре и уменьшение времени нахождения на искусственной вентиляции легких групп пациентов с ВАП, получавших дорипенем, по сравнению с группами пациентов, которым назначали имипенем.

Таким образом, данное исследование наглядно демонстрирует целесообразность использования дорипенема как клинически, так и экономически.

Результаты метаанализа свидетельствуют об отсутствии значимых различий между дорипенемом и препаратами сравнения в отношении эффективности и безопасности, однако авторы указывают на существенные преимущества дорипенема, имеющие значение для клинической практики.

Во-первых, суммарная суточная доза дорипенема 1,5 г по микробиологической и клинической частоте излечения эквивалентна 3 г меропенема и 2-3 г имипенема. Дорипенем не требует добавления циластатина и обладает более низким судорожным потенциалом по сравнению с имипенемом. Максимальная концентрация дорипенема в плазме выше по сравнению с таковой имипенема.

Во-вторых, в исследованиях in vitro было продемонстрировано, что дорипенем обладает более высокой активностью в отношении Enterobacteriaceae и Pseudomonas и более низким потенциалом снижения антимикробной чувствительности по сравнению с имипенемом/циластатином. Результаты метаанализа подтверждают высокую чувствительность к дорипенему грамотрицательных бактерий, включая Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae, Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae. Терапия дорипенемом ассоциировалась с высокой частотой микробиологического излечения у подавляющего большинства пациентов.

В-третьих, дорипенем имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится. Наиболее частыми побочными реакциями в рандомизированных контролированных исследованиях были тошнота, диарея, головная боль, сыпь и флебит. В то же время другие карбапенемы могут вызывать судороги, главным образом вследствие способности препаратов этого класса блокировать связывание ГАМК рецепторов в ЦНС. Дорипенем обладает низкой аффинностью к ГАМК рецепторам в ЦНС и, соответственно, низким судорожным потенциалом.

Таким образом, результаты метаанализа Qu и соавт. показали, что дорипенем не превосходит по безопасности и эффективности препараты сравнения в лечении осложненных бактериальных инфекций – ОИАИ, ОИМП, НП. По мнению авторов, дорипенем играет важную роль в лечении пациентов с тяжелыми нозокомиальными бактериальными инфекциями в условиях высокой распространенности мультирезистентных патогенов, таких как Enterobacteriaceae и Pseudomonas.

В настоящее время карбапенемы являются одними из наиболее эффективных антимикробных препаратов, **сохраняющих свою активность в отношении** полирезистентных возбудителей. Преимущества современного карбапенемного антибиотика дорипенема, **а именно** широкий спектр активности и бактерицидное действие в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных патогенов, стабильность к гидролизу бета-лактамазами (включая БЛРС), повышенная активность в отношении неферментирующих бактерий (**P. aeruginosa и Acinetobacter spp.), благоприятные фармакокинетические** параметры и профиль безопасности, доказанная клиническая и микробиологическая эффективность при лечении ОИАИ, ОИМП, НП, позволяют применять препарат как для эмпирической, так и для этиотропной терапии тяжелых инфекций.

Подготовил ***Александр Гладкий***

Адаптировано и переведено согласно оригинальной статье X.-Y. Qu et al. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections. Braz J Infect Dis. 2015 Mar-Apr; 19 (2): 156-62.

UA/DOR/0316/0009

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. .....

раб. .....

моб. .....

E-mail: .....

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»? .

.....

Назовите три лучших материала номера .....

1. .....

2. .....

3. .....

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....

.....

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Хірургія, ортопедія, травматологія»? .....

На какую тему? .....

.....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? .....

.....