

# Клиническая эффективность и безопасность высокодозовой терапии дорипенемом у пациентов с пневмонией

По данным ВОЗ, пневмония занимает третье место среди ведущих причин смерти в Японии.  
В развивающихся странах смертность от пневмонии в 3-5 раз выше по сравнению с развитыми странами.  
В ближайшее десятилетие ожидается рост заболеваемости пневмонией, прежде всего за счет старения населения.

В лечении тяжелых бактериальных инфекций, в частности пневмонии, важнейшую роль играют антибактериальные препараты класса карбапенемов. В соответствии с Протоколом по оказанию медицинской помощи пациентам с пневмонией (приказ МЗ № 128 от 19 марта 2007 г.) карбапенемы показаны пациентам с внебольничной пневмонией III группы (с нетяжелым заболеванием, требующим госпитализации в терапевтическое отделение по медицинским показаниям) на втором этапе антибактериальной терапии, а также больным ранней нозокомиальной пневмонией с факторами риска наличия полирезистентных штаммов возбудителей и пациентам с поздней нозокомиальной пневмонией. Согласно зарубежным руководствам карбапенемы рекомендуются для лечения пациентов с умеренно тяжелой, тяжелой и очень тяжелой пневмонией при наличии факторов риска мультирезистентных патогенов, больных умеренно тяжелой и тяжелой нозокомиальной пневмонией (hospital-acquired pneumonia – HAP), включая вентилятор-ассоциированную пневмонию (ventilator-associated pneumonia – VAP).

Дорипенем (Дорипакс®) – современный карбапенем для парентерального введения, впервые появившийся на фармацевтическом рынке Японии в 2005 г.

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-, стрептококков (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 бета-лактамаз расширенного спектра (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL) и бета-лактамаз класса C (AmpC) (X.-Y. Qu et al., 2015).

Терапевтическая эффективность дорипенема в лечении взрослых пациентов с нозокомиальной пневмонией была продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях. Метаанализ эффективности и безопасности дорипенема в лечении бактериальных инфекций, включая пневмонию, подтвердил высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата (X.-Y. Qu et al., 2015).

Недавно было опубликовано новое исследование, проведенное в Японии, в котором оценивали эффективность и безопасность высокодозовой терапии дорипенемом (3 г/сут; 1-часовая внутривенная инфузия 1 г дорипенема 3 раза в сутки) у пациентов с пневмонией, в том числе нозокомиальной. (Yatera K. et al. Clinical efficacy and safety of high-dose doripenem in Japanese patients with pneumonia. J Infect Chemother. 2016; 22: 137-142).

### Материалы и методы

Проспективное многоцентровое исследование проводилось с декабря 2013 по апрель 2015 года, было одобрено локальными этическими комитетами в каждом клиническом центре в Японии и включило 59 пациентов. Трое из них были позже исключены из-за легочного микоза (n=1) и неинфекционных причин (n=2), а характеристики оставшихся 56 представлены в табл. 1. Все больные предоставили письменное информированное согласие на участие.

Пневмонию диагностировали при наличии трех критериев: по крайней мере 1 симптом (лихорадка, кашель, гнойная мокрота, влажные хрипы, плевральная боль, одышка, тахипноэ); новые легочные инфильтраты по данным рентгенографии грудной клетки; по крайней мере 1 признак воспаления (лейкоцитоз  $>10 \times 10^9/\text{л}$  или  $<4,5 \times 10^9/\text{л}$ , повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке, температура тела  $\geq 37^\circ\text{C}$ ).

Критерии исключения: противопоказания к назначению дорипенема; почечная недостаточность с  $>5$ -кратным повышением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше верхней границы нормы; почечная недостаточность с  $>2$ -кратным повышением азота мочевины в сыворотке и/или креатинина в сыворотке; фебрилитет неинфекционной этиологии; судорожные

заболевания; терапия вальпроевой кислотой.

Дорипенем (1 г) назначали внутривенно в течение 1 ч с интервалом 8 ч, лечение продолжалось от 3 до 14 дней. Помимо стартовой высокодозовой терапии дорипенемом (3 г/сут), дорипенем 3 г/сут назначали пациентам, которые изначально получали дорипенем 1,5 г/сут или другие антибиотики (кроме карбапенемов) и в течение 3 дней не ответили на эти препараты согласно критериям клинической эффективности при лечении респираторных инфекций. Сопутствующее применение кортикостероидов и других противомикробных средств, в том числе макролидов, на протяжении исследования не разрешалось.

Первичной конечной точкой была клиническая эффективность (КЭ) в конце лечения, определяемая по изменению клинических симптомов, лабораторных и радиографических данных. КЭ констатировалась при удовлетворении  $\geq 3$  критериев из следующих: уменьшение или полное разрешение клинических симптомов; нормализация температуры тела; улучшение радиографической картины – размеры легочных инфильтратов  $\leq 70\%$  от исходных; лейкоцитоз  $<9,0 \times 10^9/\text{л}$ ; снижение уровня СРБ до  $\leq 30\%$  от исходного. При несоответствии критериям эффективности лечение считали неэффективным.

Побочные реакции регистрировали с начала терапии до 3 дней после отмены дорипенема в соответствии с Общими терминологическими критериями неблагоприятных событий (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, версия 4.0).

До начала терапии дорипенемом были взяты образцы крови, мокроты и жидкости, полученной с помощью бронхоальвеолярного лаважа, для последующей окраски по Граму и, по возможности, культурального исследования.

### Результаты

#### Клиническая эффективность

На протяжении исследования 5 пациентов были исключены из общего числа из-за значительного повышения печеночных ферментов (n=2) или ухудшения рака легких (n=3). Клиническая эффективность лечения, оцененная у 51 больного, представлена в таблице 2. Лечение дорипенемом 3 г/сут было эффективным у 92,2% (47/51) пациентов, в том числе у 95,8% (23/24) больных, изначально получавших дорипенем 3 г/сут, у 92,9% (13/14)

участников, переведенных на дорипенем с других антибиотиков, и у 84,6% (11/13) пациентов, у которых доза дорипенема была увеличена с 1,5 до 3 г/сут (табл. 2). Статистически значимые различия по эффективности между этими тремя группами отсутствовали.

Частота ответа у пациентов НАР составила 83,3% (10/12) (табл. 2), средняя продолжительность терапии дорипенемом 3 г/сут –  $7,9 \pm 3,2$  дня.

#### Безопасность лечения

Отмеченные побочные реакции представлены в таблице 3. Повышения креатинина сыворотки не отмечено ни в одном случае. Печеночная дисфункция 3 степени наблюдалась у 1 пациента; остальные побочные реакции соответствовали 1 степени. Во всех случаях лабораторные отклонения нормализовались в ближайшем периоде после отмены дорипенема.

#### Обсуждение

У пациентов с пневмонией высокодозовая терапия дорипенемом (3 г/сут) продемонстрировала высокую эффективность (в среднем 92,2%) и благоприятный профиль безопасности. При назначении дорипенема 3 г/сут в качестве стартовой антибиотикотерапии эффективность была несколько выше (95,8%), чем при переводе на дорипенем 3 г/сут с других антибиотиков (92,9%) или дорипенема 1,5 г/сут (84,6%), хотя разница была статистически незначимой.

Дорипенем ингибирует биосинтез бактериальной стенки путем инактивации пенициллинсвязывающих протеинов и является резистентным к большинству  $\beta$ -лактамаз, включая пенициллиназы и карбапенемазы, что обеспечивает широкий спектр активности против грамотрицательных бактерий. *In vitro* дорипенем демонстрировал такой же спектр активности в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, как и меропенем и имипенем соответственно. Кроме того, по сравнению с имипенемом и меропенемом дорипенем обладает такой же или более высокой активностью против таких продуцентов ESBL, как *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.) и *Enterobacter* spp. Активность дорипенема против *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. соответствует таковой меропенема, при этом дорипенем обладает более высокой активностью в отношении большого количества анаэробов. Вышеуказанные характеристики дорипенема позволяют рассматривать его в качестве стартового антибиотика выбора в лечении нозокомиальной пневмонии, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких.

Повышение дозы дорипенема с 1,5 до 3 г/сут сопровождалось высокой частотой ответа (84,6%). Нарушенный клиренс дыхательных путей и низкий кровоток в пораженных легочных очагах могут приводить к низкому распределению антимикробных препаратов у таких больных; это объясняет недостаточный ответ на дорипенем 1,5 мг/сут и хорошую эффективность дозы 3 г/сут. Ранее в фармакокинетическом исследовании у пациентов с нозокомиальной пневмонией

Продолжение на стр. 6.

| Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов |                       |                      |                         |                                                    |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                             | Всего в исследовании  | Дорипенем 3 г/сут    | Дорипенем 1,5 → 3 г/сут | Перевод с другого антибиотика на дорипенем 3 г/сут |
| Возраст, лет                                                | 79,2±10,6             | 80,0±7,4             | 69,5±11                 | 86,9±7,4                                           |
| Мужчины/женщины                                             | 42 (75,0%)/14 (25,0%) | 21 (72,4%)/8 (27,6%) | 12 (92,3%)/1 (7,7%)     | 9 (64,3%)/5 (35,7%)                                |
| Масса тела, кг                                              | 51,2±10,8             | 57,6±10,0            | 50,0±8,3                | 42,6±8,8                                           |
| Предшествующая антибиотикотерапия                           | 27 (48,2%)            |                      |                         |                                                    |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$                           | 11,854±5293           | 11,880±6,404         | 12,192±3,600            | 11,490±4,360                                       |
| СРБ                                                         | 11,0±7,7              | 9,3±6,8              | 14,6±6,6                | 11,1±9,4                                           |
| НАР (пациенты с нозокомиальной пневмонией)                  | 13 (23,2%)            | 4 (13,8%)            | 2 (15,4%)               | 7 (50,0%)                                          |

# Клиническая эффективность и безопасность высокодозовой терапии дорипенемом у пациентов с пневмонией

Продолжение. Начало на стр. 5.

геометрическая средняя максимальная концентрации в плазме после 1-часовой инфузии дорипенема 0,5 г составила 22,4 мкг/мл через 1 ч, период полувыведения – 1,89 ч, в результате чего у 40% пациентов был превышен показатель ТАМ (time above MIC/24h – процент времени, на протяжении которого концентрация препарата в плазме превышает минимальную подавляющую концентрацию – МПК – при оценке за 24 ч) при МПК

2 мкг/мл. Повышенная доза дорипенема может обеспечивать более высокий ТАМ; в свою очередь, достижение более высоких концентраций препарата в легочной ткани реализуется в лучшей клинической эффективности. Таким образом, в группе пациентов с нарушенным клиренсом и/или кровотоком в дыхательных путях (хроническая обструктивная болезнь легких, легочный абсцесс, инфицированная булла, обструктивная пневмония), более целесообразно использование дорипенема 3 г/сут.

Побочные реакции наблюдались у 19,7% пациентов; подавляющее большинство таких реакций имели легкий или умеренный характер ( $\leq 2$  степень по классификации СТСАЕ) и представляли собой незначительное повышение АЛТ и/или АСТ, которое нормализовалось после отмены препарата. Согласно ранее опубликованным данным при оценке высокодозовой терапии меропенемом (3 г/сут) и биапенемом (1,2 г/сут) у пациентов с респираторными инфекциями дорипенем продемонстрировал более низкую частоту побочных реакций (16,1%) в отличие от меропенема (35,4%) и биапенема (33,0%). Результаты настоящего исследования согласуются с этими данными и подтверждают благоприятный профиль безопасности высокодозовой терапии дорипенемом.

В предыдущих исследованиях при лечении дорипенемом 1,5 г/сут пациентов с нозокомиальной пневмонией (n=223) частота побочных реакций также была низкой (повышение  $\gamma$ -глутамилтрансферазы – 2,7%, тромбоцитопения – 1,8%, диарея – 1,8%, повышение АЛТ и АСТ – 1,8 и 1,3% соответственно).

Оценка профиля безопасности дорипенема, основанная на данных 7 клинических исследований, показала, что частота побочных реакций и досрочной отмены лечения вследствие лекарственно-индуцированных неблагоприятных событий у пациентов, получавших дорипенем, такая же, как и у больных, которым назначали другие антибактериальные препараты – левофлоксацин, меропенем, имипенем и пиперациллин/тазобактам.

Во многих руководствах по ведению пневмонии, в частности в руководстве Японского общества по респираторным заболеваниям (Japanese Respiratory Society, JRS), карбапенемы рекомендуются как препараты первого выбора для лечения больных со среднетяжелой и тяжелой НАР.

### Выводы

Таким образом, высокодозовая терапия дорипенемом (Дорипакс®) 3 г/сут показала высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности. Эта доза одобрена в Украине для лечения тяжелой нозокомиальной пневмонии, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких. Препарат назначается каждые 8 ч в виде инфузии длительностью 1 или 4 ч. Четырехчасовая инфузия более предпочтительна для лечения тяжелой пневмонии.

Статья подготовлена и адаптирована  
Александром Гладким

Адаптировано и переведено согласно  
оригинальной статье Yatera K. et al. Clinical efficacy and safety of high-dose doripenem in Japanese patients with pneumonia. J Infect Chemother. 2016; 22: 137-142.

UA/DOR/0916/0031



| Таблица 2. Клиническая эффективность лечения пневмонии дорипенемом 3 г/сут |       |       |
|----------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
|                                                                            | n     | %     |
| Всего в исследовании                                                       | 47/51 | 92,2% |
| Дорипенем 3 г/сут в качестве стартовой терапии                             | 23/24 | 95,8% |
| Дорипенем 1,5 г/сут, затем 3 г/сут                                         | 11/13 | 84,6% |
| Перевод с других антибиотиков на дорипенем 3 г/сут                         | 13/14 | 92,9% |
| НАР (у пациентов с нозокомиальной пневмонией)                              | 10/12 | 83,3% |
| Легкая                                                                     | 1/2   | 50,0% |
| Средней тяжести                                                            | 6/7   | 85,7% |
| Тяжелая                                                                    | 3/3   | 100%  |

| Таблица 3. Побочные реакции на лечение дорипенемом 3 г/сут |                         |                                               |                                               |      |                      |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|------|----------------------|
| Побочные реакции                                           | Всего в исследовании, n | НАР (у пациентов с нозокомиальной пневмонией) | 3 г / 1,5→3 г / перевод с других антибиотиков | %    | Средний возраст, лет |
| Повышение АСТ/АЛТ                                          | 9                       | 4                                             | 3/4/2                                         | 16,1 | 71,4±9,8             |
| Повышение креатинина в сыворотке                           | 0                       | 0                                             | 0/0/0                                         | 0    |                      |
| Сыпь                                                       | 1                       | 0                                             | 0/1/0                                         | 1,8  | 71                   |
| Диарея                                                     | 1                       | 1                                             | 0/0/1                                         | 1,8  | 74                   |
| Всего                                                      | 11                      | 5                                             | 3/5/3                                         | 19,7 | 71,6±8,8             |

### ДАЙДЖЕСТ

## ОРТОПЕДИЯ

**Повышается ли физическая активность у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленных суставов?**  
Хотя тотальное эндопротезирование коленного сустава обеспечивает облегчение симптомов у пациентов с терминальной стадией остеоартроза (ОА) коленного сустава, недавние исследования показали, что это вмешательство не может повысить уровень физической активности больных. В данном клиническом испытании было проведено сравнение уровней физической активности пациентов с ОА, получающих неоперативное лечение, и лиц, перенесших ТЭКС. К сожалению, и авторам этой работы не удалось обнаружить никаких различий по физической активности между группами.  
Kahn T.L., Schwarzkopf R. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2016 Sep; 7(3): 142-7.

**Уменьшение приводящего момента в коленном суставе при ОА с помощью специальных стелек: результаты рандомизированного контролируемого исследования**  
Известно, что большую роль в развитии ОА может играть нарушение биомеханики, в частности, приводящий момент коленного сустава во время ходьбы. Исправить его позволяет применение клиновидной стельки, но насколько такое вмешательство эффективно при ОА? Ответ на этот вопрос постарались получить авторы рандомизированного контролируемого исследования, включившего 48 пациентов с медиальным ОА коленного сустава. Участников рандомизировали в две группы – применения клиновидной стельки в течение трех месяцев и отсутствия вмешательства. Анализ результатов наблюдения пациентов показал отсутствие статистически или

клинически значимых изменений выраженности боли по шкале KOOS (p=0,173). Кроме того, не было отмечено никакой связи между изменениями величины аддукционного момента и выраженности боли по шкале KOOS (R<sup>2</sup>=0,02; p=0,595). Таким образом, авторы сделали вывод, что применение уменьшения приводящего момента в коленном суставе с помощью клиновидной стельки в течение трех месяцев не предоставляет никаких клинических преимуществ по сравнению с отсутствием вмешательства.  
Lewinson R.T. et al. Gait Posture. 2016 Aug 26; 50: 60-68.

**Бег и ОА коленного сустава: систематический обзор и метаанализ**  
Был идентифицирован целый ряд факторов риска развития ОА коленного сустава, включая ожирение, профессию, травмы. В то же время связь между ОА коленных суставов и физической активностью или отдельными видами спорта, в частности бегом, пока не ясна. Предыдущие обзоры и исследования представили противоречивые или неубедительные результаты. Новый систематический обзор был направлен на определение связи между бегом и развитием ОА коленного сустава. В обзор было включено 15 исследований, в том числе 11 когортных (6 ретроспективных) и 4 исследования типа «случай–контроль». Результаты исследований в отношении риска развития ОА оказались противоречивыми. У бегунов отмечались некоторые рентгенографические отличия по сравнению с контролем, но только в отдельных подгруппах. В то же время метаанализ показал четкий протективный эффект бега в отношении предотвращения оперативных вмешательств по поводу ОА (ОР 0,46; 95% ДИ 0,30-0,71; I<sup>2</sup> 0%).

Данные, касающиеся влияния на симптомы ОА, оказались очень малочисленными и, следовательно, не позволяют делать какие-либо выводы. В заключение авторы подчеркивают необходимость проведения хорошо спланированных проспективных исследований по этой проблеме, чтобы разрешить имеющиеся противоречия.  
Timmins K.A. et al. Am J Sports Med. 2016 Aug 12.

**Какие пациенты с ОА оказываются не готовыми к эндопротезированию суставов?**  
Авторы этой работы решили выяснить, какие пациенты с ОА коленных или тазобедренных суставов, имеющие показания для тотального эндопротезирования, чаще не решаются на проведение операции. Для этого они провели ретроспективный анализ записей первичных консультаций пациентов с ОА (n=482). Из 222 пациентов, которым было показано хирургическое вмешательство, 131 (59%) оказался не готов к нему). Факторами, которые ассоциировались с более высокой вероятностью отказа от вмешательства, были:  
• ОА коленного сустава по сравнению с ОА тазобедренного сустава (ОР 0,352; p=0,018);  
• меньшая тяжесть ОА (ОР 0,246 для повышения на каждую степень тяжести; p<0,001);  
• отсутствие необходимости в использовании вспомогательных средств для поддержки при ходьбе по сравнению с их использованием (ОР 0,390; p=0,033);  
• более высокий функциональный показатель по шкале Lower Extremity Functional Scale (ОР=1,05 для каждого повышения на 1 балл; p=0,003);  
• лучшее состояние суставов по шкалам Knee Society или Hip Harris Scale (ОР 3,946

для каждого увеличения категории; p=0,007). Знание этих характеристик поможет врачам в своей практике выявлять лиц, которые, вероятно, будут заинтересованы в других терапевтических вмешательствах, а не в эндопротезировании.  
MacIntyre NJ et al. Physiother Can. 2015 Fall; 67(4): 369-77.

**Влияние погодных условий на риск обострения боли у пациентов с ОА коленного сустава**  
Иногда больные ОА сообщают о метеозависимости симптомов, но действительно ли имеет место такая связь? Для ответа на этот вопрос было проведено наблюдательное исследование с участием пациентов с симптоматическим и рентген-верифицированным ОА коленного сустава. Участников просили отмечать на сайте исследования все эпизоды боли в коленном суставе в течение 3 месяцев. Обострением боли считалось ее усиление  $\geq 2$  баллов по 10-балльной рейтинговой шкале. В то же время исследователи регистрировали различные изменения погодных условий – температуры, относительной влажности, атмосферного давления и осадков. Из 345 участников у 171 пациента за указанный период был отмечен по крайней мере один эпизод обострения боли в колене, однако никакой очевидной связи с погодными условиями отмечено не было. В целом авторы сделали вывод о том, что, несмотря на отдельные сообщения от пациентов, изменение погодных факторов не является объективным фактором риска обострения боли у лиц с ОА коленного сустава.  
Ferreira M.L. et al. Osteoarthritis Cartilage. 2016 Aug 1.

Подготовила Наталья Мищенко