

Н.В. Кавардакова, главный детский гематолог г. Киева,
О.А. Рыжак, заведующая отделением,
Ю.Б. Базалук, Я.Н. Ковган, О.Г. Леонтьева,
С.В. Мацибох, А.В. Лисица
 Отделение интенсивной мегадозовой химиотерапии
 и трансплантации костного мозга,
 Центр детской онкогематологии
 и трансплантации костного мозга
 Национальной детской специализированной
 больницы «ОХМАТДЕТ», Киев

Опыт использования дорипенема у детей с онкогематологическими заболеваниями

Одним из факторов успешной курации пациентов на этапах проведения мегадозовой химиотерапии и трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ТСГК) является возможность своевременно и эффективно проводить профилактику и купировать возникающие инфекционные осложнения.

Развитие у пациентов на этапах ТСГК фебрильной нейтропении расценивается как эквивалент сепсиса у пациентов вне аплазии кроветворения и/или иммунонекомпроментированных лиц.

Согласно алгоритмам лечения больных с фебрильной нейтропенией клиницисты следуют таким правилам:

- немедленное назначение эмпирической комбинированной системной антибактериальной терапии;
- коррекция терапии при отсутствии позитивной динамики каждые 24 часа;
- использование комбинированных схем антибактериальной терапии, включающих несколько антибактериальных препаратов одновременно;
- максимально возможная верификация инфекционного агента [1].

В настоящий момент формирование резистентности нозокомиальной флоры, вызывающей тяжелые и потенциально фатальные инфекционные осложнения у больных с нейтропенией, является значимой и сложной проблемой как в Украине, так и в мире. Следует заметить, что во всем мире ежегодно регистрируется все возрастающее количество случаев нозокомиальных инфекций – от 3 до 6% всех стационарных больных. Рост и распространение антибиотикорезистентных штаммов патогенов в условиях стационара диктуют необходимость разработки новых высокоэффективных антибактериальных препаратов [1–3].

Карбапенемы, имеющие широкий антимикробный спектр активности, в том числе и в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к другим видам антибактериальных средств, являются высокоэффективным классом антибиотиков, используемых в схемах терапии фебрильной нейтропении. Как правило, их используют в III и последующих линиях эмпирической антибактериальной терапии [1, 2, 4].

Дорипенем – синтетический карбапенемовый антибиотик широкого спектра действия, обладающий мощной антибактериальной активностью в

отношении аэробных и анаэробных грамотрицательных и грамположительных патогенов, в том числе к неферментирующим бактериям и к полирезистентным патогенам, продуцирующим β -лактамазы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*). Препарат оказывает бактерицидное действие за счет нарушения биосинтеза бактериальной клеточной стенки, а также является устойчивым к гидролизу большинством β -лактамаз, вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями, в том числе пенициллиназами и цефалоспоринозами.

Антибиотик группы карбапенемов дорипенем был разработан в Японии в 2005 г. и успешно применяется в терапии тяжелых инфекций как у взрослых, так и у детей во многих странах мира [4, 6].

В группе карбапенемов особенностью дорипенема является наличие большей активности в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий. Дорипенем обладает более низким потенциалом формирования резистентных штаммов *P. aeruginosa* по сравнению с другими карбапенемами; данные *in vitro* демонстрируют, что по сравнению с другими карбапенемами дорипенем обладает самой низкой минимальной подавляющей концентрацией в отношении *P. aeruginosa*.

Так, результаты проспективных многоцентровых рандомизированных исследований III фазы по сравнению клинической эффективности дорипенема и имипенема в лечении пациентов с инфекцией, ассоциированной с *P. aeruginosa*, продемонстрировали, что показатель эффективности лечения для дорипенема составил 80,0 и 42,9% — для имипенема [4, 5, 7].

Именно этот факт является наиболее ценным при выборе тактики терапии нозокомиальных инфекций у больных с онкогематологическими заболеваниями, учитывая, что клинически важной особенностью *P. aeruginosa* является природная устойчивость ко многим антибиотикам, способность к быстрому формированию приобретенной резистентности к различным классам антимикробных препаратов и дезинфектантам, а также высокий риск колонизации пациентов [2, 7].

В настоящее время в мировой практике существуют данные об использовании дорипенема для курации тяжелых инфекций в педиатрии.

Так, в Японии препарат используется в педиатрии на протяжении более 7 лет [8]. По данным I. Cirillo, N. Vaccaro, B. Massarella, использование дорипенема у детей безопасно и эффективно в дозе 10 мг/кг/сутки 3 раза в день — детям от 3 мес до 2 лет; и в дозе 15 мг/кг/сутки — старше 2 лет. На основе обзора данных по использованию дорипенема в педиатрической практике Patrick Grove и Tsz-Yin So (2010 г.) с учетом изменений в фармакокинетике данного препарата у детей рекомендуют дозу в 15 мг/кг (максимально 500 мг на введение) каждые 8 часов для детей старше 2 лет, а для детей с 3 мес до 2 лет — 10 мг/кг каждые 8 часов. Введение дорипенема

в используемых дозировках доказало свою безопасность и эффективность [9].

В настоящее время ведется несколько клинических исследований применения дорипенема: для интратекальных введений у детей в возрасте до 1 года при менингитах; сравнение эффективности применения дорипенема и меропенема у детей с интраабдоминальными инфекциями; сравнение эффективности применения дорипенема и цефепима у детей с пневмониями, инфекциями мочевыводящей системы; применение дорипенема у детей в возрасте до 12 нед [10–15].

Представляем наш *опыт применения препарата дорипенема (Дорипакс производства компании Takeda)* — синтетического карбапенемного антибиотика широкого спектра действия — у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, находившихся на лечении в Отделении интенсивной мегадозовой химиотерапии (ИМХТ) и трансплантации костного мозга (ТКМ) Центра детской гематологии НДСБ «ОХМАТДЕТ» с февраля 2012 по июль 2015 г.

Нами были *проанализированы следующие параметры:*

- эффективность дорипенема;
- переносимость препарата;
- его побочные действия.

Всего проводилась оценка 48 случаев применения дорипенема у 39 пациентов в объеме терапии инфекционных осложнений на различных этапах подготовки и проведения аутотрансплантации ТСГК и аллотрансплантации ТСГК от семейных родственных доноров.

Возраст пациентов был от 1 года 6 мес до 18 лет (mediana=14 лет): от 1 года до 3 лет — 7 пациентов; от 4 до 6 лет — 3 пациента; с 7 до 12 лет — 9 пациентов; с 12 до 15 лет — 7 и с 16 до 18 лет — 13 пациентов.

Распределение пациентов по диагнозам:

- острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 9;
- острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — 8;
- лимфогранулематоз (ЛГМ) — 7;
- ЛГМ и тератома — 1;
- миелодиспластический синдром (МДС) — 4;
- тяжелая приобретенная апластическая анемия (тПАА) — 4;
- гранулоцитарная саркома — 1;
- хроническое миелопролиферативное заболевание (ХМПЗ) — 1;
- острый гибридный лейкоз — 1;
- острый недифференцированный лейкоз — 1;
- неходжкинская злокачественная лимфома (НХЗЛ) — 1;
- врожденная дизэритропоэтическая анемия — 1.

Из проанализированных 48 случаев применения дорипенема в 39 из них пациенты были в состоянии экстремальной нейтропении: абсолютное число нейтрофилов (Absolute Neutrophil Count; ANC) менее 200/мкл, в 9 случаях — ANC от 500/мкл до 1500/мкл.

Дорипенем использовался в объеме III–IV линии системной комбинированной антибактериальной терапии в дозе 15 мг/кг каждые 8 часов, максимальная дозировка 500 мг каждые 8 часов, пролонгированной инфузией в течении 1 часа. Длительность терапии составила от 4 до 27 суток (mediana=9 суток).

По данным результатов посевов на флору биологических сред у пациентов были обнаружены:

- *P. aeruginosa* – 7;
- *Klebsiella* – 18 (*Kl. pneumoniae* – 17, *Kl. oxitoca* – 1);
- *Enterococcus* – 31 (*E. faecalis* – 22, *E. faecium* – 9);
- *Enterobacter* – 29 (*E. aerogenes* – 14, *E. cloacae* – 15);
- *Acinetobacter* – 3;
- *Proteus* – 6 (*Prt. mirabilis* – 5, *Prt. vulgaris* – 1);
- *Escherichia coli* – 28;
- *Stapylococcus* – 41 (*S. aureus* – 4, *S. haemoliticus* – 12, *S. epidermidis* – 23, *S. saprophyticus* – 2).

Посевы биологических сред проводились планово 1 раз в неделю и дополнительно при фебрилитете. На момент эпизода фебрилитета у пациентов обнаруживалось от 2 до 6 этиологически значимых микроорганизмов.

Препарат продемонстрировал хорошую переносимость: тяжелых побочных эффектов, непосредственно связанных с использованием дорипенема, зафиксировано не было. В 6 случаях отмечалось транзитное повышение уровня трансаминаз, не требующее прерывания терапии, в 8 случаях – тошнота, рвота, корректируемые антиэметической терапией.

В оценке эффективности терапии дорипенемом учитывались следующие критерии:

- динамика клинической картины;
- снижение/нормализация температуры тела;
- нормализация/снижение лабораторных показателей воспаления (уровня прокальцитонина (Procalcitonin; PCT), С-реактивного белка (С-РБ)).

Эффективность дорипенема была оценена следующим образом:

- «хорошая» – в 42 случаях (87,5%), наблюдалась нормализация температуры тела и/или клинически выраженная положительная динамика в течение суток; нормализация и/или значимое снижение PCT и С-РБ через 1–3 суток;
- «относительно хорошая» – в 6 случаях (12,5%) – поскольку в течение 24 часов потребовалось дополнительное назначение противогрибковых и противовирусных препаратов для полного купирования фебрильной нейтропении в течение 2–4 суток;

Случаев неэффективности при применении дорипенема зафиксировано не было.

Принимая во внимание полученные нами данные, можно сделать следующие **выводы:**

- учитывая широкий спектр антибактериальной активности дорипенема, в том числе эффективность против госпитальной флоры, у пациентов до 18 лет, получавших терапию в отделении ИМДХТ и ТКМ, использование дорипенема существенно расширяет терапевтические возможности;
- препарат Дорипакс хорошо переносится детьми в возрасте от 1 до 18 лет с онкогематологическими заболеваниями в использовании его в системной

комбинированной антибактериальной терапии. Нами не было зафиксировано значимых тяжелых побочных действий препарата;

- применение дорипенема эффективно при доказанной и/или высоко вероятной инфекции, обусловленной полирезистентной флорой.

Таким образом, учитывая ожидаемую эффективность и безопасность терапии у иммуносупрессированных пациентов, возможные очаги формирования инфекции (в том числе обусловленные *P. aeruginosa*), предшествующую и сопутствующую антимикробную терапию – наличие дорипенема в спектре антибиотиков в педиатрических онкогематологических стационарах позволяет снизить риск гибели пациентов от внутрибольничных инфекций.

Литература:

1. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infection. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2015.
2. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. Hilmar Wisplinghoff and al. Oxford Journals, Medicine & Health, Clinical Infectious Diseases. 2004, Volume 39, Issue 3, Pp.309-317.
3. Lodise T. P., Patel N., Kwa A. et al. Predictors of 30day mortality among patients with Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections impact of delayed appropriate antibiotic selection. Antimicrob. Agents Chemother. 2007; 51 (10): 3510–3515.
4. Жан Частр с соавторами. Эффективность и безопасность внутривенного введения дорипенема в сравнении с имипенемом при вентилятор-ассоциированных пневмониях: мультицентровое рандомизированное исследование. Crit. Care Med. 2008; 36 (4): 1089-1096.
5. Solomkin JS, et al. 47th ICAAC, 2007.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Дорипакс.
7. Sujata M. Bhavnani et al. Use of Pharmakokinetic-Pharmacodynamic Target Attainment Analyses To Support Phase 2 and 3 Dosing Strategies for Doripenem. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 2005, p. 3944-3947.
8. AAC Accepted Manuscript Posted Online 26 May 2015 Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.00485-15 Copyright © 2015, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.
9. Doripenem Use in Pediatrics – Learning from Pharmacokinetic Data of Other Carbapenems. Patrick Grove, Tsz-Yin So. Journal of Pediatric Sciences; 2010; 2-8.
10. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Growth Charts. Data Table of Infant Weight-for-age Charts. Males, Birth – 36 months.
11. A Study of Doripenem in Cerebrospinal Fluid After Doripenem Administration in Pediatric Patients Less Than 1 Year of Age. EU Clinical Trials Register, 2015
12. A Safety and Tolerability Study of Doripenem Compared With Meropenem in Children Hospitalized With Complicated Intra-abdominal Infections. EU Clinical Trials Register, 2015.
13. A Safety and Tolerability Study of Doripenem Compared With Cefepime in Hospitalized Children With Bacterial pneumonia. EU Clinical Trials Register, 2015.
14. A Safety and Tolerability Study of Doripenem Compared With Cefepime in Hospitalized Children With Complicated Urinary Tract Infections. EU Clinical Trials Register, 2015.
15. A study of Doripenem in Infants Less Than 12 Weeks of Age. EU Clinical Trials Register, 2015.