

УДК

Новый карбапенемный антибиотик дорипенем: перспективы применения в клинической практике

О.У. Стецюк, И.В. Андреева, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Проблема появления и распространения антибиотикорезистентных возбудителей как в стационарах, так и во внебольничной среде определяет необходимость поиска и разработки новых высокоэффективных антимикробных препаратов, способных преодолевать разнообразные механизмы резистентности у различных видов микроорганизмов. Одним из таких перспективных препаратов является новый карбапенемный антибиотик дорипенем, который в октябре 2007 г. был разрешен для клинического применения в США, а в мае 2008 г. запланирована его регистрация в РФ.

Дорипенем характеризуется широким спектром активности в отношении грамположительных, грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов, в том числе грамотрицательных полирезистентных бактерий. В сравнении

с другими антисинегнойными карбапенемами (имипенемом и меропенемом) дорипенем обладает несколько более высокой *in vitro* активностью в отношении ряда грамотрицательных бактерий (включая *Pseudomonas aeruginosa*). В клинических исследованиях была продемонстрирована хорошая переносимость и высокая эффективность дорипенема при осложненных интраабдоминальных инфекциях, осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, мочевых путей, нозокомиальной (в том числе вентилятор-ассоциированной) пневмонии. Эффективность и безопасность препарата дополнительно изучаются при инфекциях различной локализации, вызванных *P. aeruginosa*.

Ключевые слова: карбапенемы, дорипенем, обзор.

Doripenem: a New Carbapenem Antimicrobial

O.U. Stetsiouk, I.V. Andreeva, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

There is a clinical need for newer effective antimicrobials that would overcome resistance mechanisms across a wide range of microorganisms. Doripenem is a novel promising carbapenem antimicrobial, which was approved by Food and Drug Administration in October, 2007. It is expected to be approved in Russia in 2008.

Doripenem has a broad spectrum of activity against Gram-positive, Gram-negative (including multiresistant strains), and anaerobic bacteria. Compared to other antipseudomonal antimicrobials (imipenem and meropenem), doripenem has higher *in vitro* activity against some

of Gram-negative microorganisms (including *P. aeruginosa*). Clinical trials have demonstrated that doripenem was effective and well tolerated agent in patients with complicated intra-abdominal infections (cIAI), complicated skin and skin structure infections (cSSSI), urinary tract infections (UTI) as well as hospital-acquired pneumonia (including ventilator-associated pneumonia). Efficacy and safety of doripenem are also being evaluated in other infections caused by *P. aeruginosa*.

Key words: carbapenems, doripenem, activity.

Контактный адрес:
О... У... Стецюк

Введение

Бета-лактамы антибиотики (пенициллины и цефалоспорины) составляют основу антимикробной терапии при большинстве инфекций у человека. В то же время появление и распространение, как в стационарах, так и во внебольничной среде штаммов микроорганизмов, обладающих разнообразными механизмами резистентности к большинству представителей вышеназванных групп антибиотиков, определяет необходимость поиска и разработки новых высокоэффективных *антимикробных препаратов* (АМП), активных в отношении полирезистентных возбудителей.

Карбапенемы, применяющиеся в клинической практике с 1985 г., остаются высокоэффективным и уникальным классом АМП благодаря широкому спектру антимикробной активности, в том числе в отношении штаммов, резистентных к большинству других АМП, быстрому бактерицидному действию, относительно низкому потенциалу селекции резистентных бактерий, благоприятному фармакокинетическому профилю и хорошей переносимости. Результаты клинических исследований и многолетний опыт клинического применения подтверждают высокую эффективность карбапенемных антибиотиков (имипенема и меропенема) при лечении тяжелых и жизнеугрожающих инфекций различной локализации, включая случаи инфекций, вызванных полирезистентными патогенами [1, 2].

Дорипенем – новый карбапенем, разработанный японской компанией Shionogi & Co. Ltd. По спектру антимикробной активности и по своим характеристикам дорипенем близок к меропенему, но обладает несколько большей активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий [1].

Впервые дорипенем был зарегистрирован под торговым названием «Финибакс» в сентябре 2005 г. в Японии для лечения тяжелых инфекций различной локализации. В настоящее время правами на этот препарат (под торговым названием в России «Дорипрекс») владеет компания Johnson & Johnson [2]. В недавно завершенных клинических исследованиях была продемонстрирована хорошая переносимость и высокая эффективность дорипенема при осложненных интраабдоминальных инфекциях и осложненных инфекциях кожи

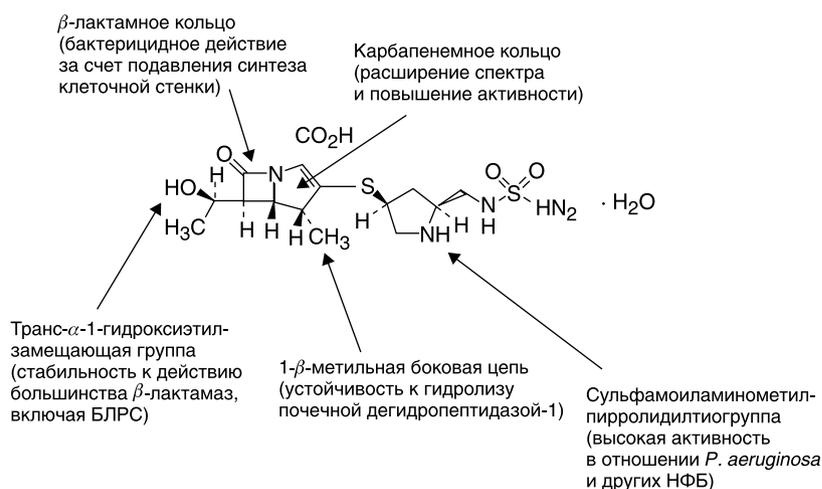
и мягких тканей, мочевых путей, что послужило основанием для разрешения его клинического применения по данным показаниям в США [3, 4] в октябре 2007 г. В настоящее время Федеральным агентством США по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA) проходят процедуру рассмотрения результаты клинических исследований по использованию дорипенема при нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмониях. В Европе и Канаде дорипенем находится на стадии одобрения регуляторными органами [4]. Кроме того, эффективность и безопасность дорипенема также дополнительно изучаются при инфекциях различной локализации, вызванных *P. aeruginosa*. Регистрация дорипенема в нашей стране планируется в мае 2008 г.

Общая характеристика дорипенема

Строение молекулы

По химической структуре карбапенемы относятся к классу β -лактамы антибиотиков. Широкий спектр активности карбапенемов обусловлен их природной устойчивостью практически ко всем β -лактамазам, включая *бета-лактамазы расширенного спектра действия* (БЛРС). Это уникальное свойство карбапенемов обеспечивается за счет наличия в их молекуле атома углерода в положении 1 и транс- α -1-гидроксиэтилзамещающей группы в позиции 6 [5, 6].

Наличие сульфоаминометил-пирролидилтиогруппы в положении С2 молекулы дорипенема обуславливает его высокую активность в отношении неферментирующих грам(-) бактерий (рисунок) [7, 8]. Кроме того, молекула дорипенема



Химическая структура дорипенема (важнейшие структурно-функциональные группировки в молекуле дорипенема)

содержит 1- β -метильную боковую цепь (присутствующую также в молекулах меропенема и эртапенема), что предотвращает гидролиз дорипенема под действием почечной дегидропептидазы-1.

Механизм действия дорипенема

Механизм действия дорипенема, как и всех других бета-лактамов антибиотиков, заключается в нарушении синтеза клеточной стенки бактерий за счет связывания и нарушения функции *пенициллин-связывающих белков* (ПСБ), представляющих собой ферменты транспептидазы, отвечающие за синтез бактериальной клеточной стенки [5]. Дорипенем отличается высоким аффинитетом к специфическим ПСБ – ПСБ-3 у *P. aeruginosa*, ПСБ-1, -2, -4 – у *Staphylococcus aureus* и ПСБ-2 – у *Escherichia coli* [9].

Спектр антимикробной активности

Дорипенем, как и другие представители карбапенемов, (имипенем и меропенем) [10], обладает широким спектром антимикробной активности, который включает грамположительные и грамотрицательные, аэробные и анаэробные бактерии, в том числе *неферментирующие бактерии* (НФБ): *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. [7, 11–16]. Спектр активности дорипенема *in vitro* включает метициллиночувствительные стафилококки, стрептококки (в том числе *пенициллинорезистентные пневмококки* – ПРП), микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter* spp., *Bordetella* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Clostridium* spp. (и другие грамположительные анаэробы). *Минимальные подавляющие концентрации* (МПК) дорипенема в отношении 90% штаммов указанных микроорганизмов – МПК₉₀ обычно не превышают 1 мг/л (табл. 1). Особый интерес представляет высокая активность дорипенема в отношении микроорганизмов, обладающих множественной устойчивостью к различным АМП, в частности грамотрицательных бактерий, продуцирующих β -лактамазы [9, 17–20] (табл. 2, 3).

В 2004 г. R.N. Jones с соавт. показали, что дорипенем является наиболее активным среди всех карбапенемов против пенициллинорезистентных стрептококков, а также проявляет более высокую активность *in vitro* в отношении грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих ряд БЛРС и β -лактамаз класса AmpC, в сравнении с имипенемом и меропенемом. Значения МПК₉₀ дорипенема составляли 0,03–0,5 мг/л [9] (см. табл. 2). Эти данные подтверждаются результатами сравнительного исследования *in vitro* показателей

гидролиза дорипенема, меропенема и имипенема β -лактамазами различных классов (от А до D) [21]. Кроме того, дорипенем обладал более выраженной активностью *in vitro* против НФБ – *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*, вызывающих, в частности, инфекции дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом [18, 19], а также в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. [13, 14, 16]. В исследованиях *in vitro* дорипенем проявлял более высокую, в сравнении с другими карбапенемами, активность в отношении карбапенеморезистентных штаммов НФБ [9]. По данным исследования С.М. Pillar с соавт. [16], результаты которого были представлены в сентябре прошлого года на 47-й Междисциплинарной конференции по антимикробным агентам и химиотерапии (ИСААС), дорипенем обладает наибольшей среди всех карбапенемов активностью в отношении *P. aeruginosa*. Полученные *in vitro* данные позволяют предположить, что дорипенем, благодаря высокой активности против НФБ, может оказаться высокоэффективным при лечении пациентов с высоким риском инфекций, вызванных резистентными штаммами синегнойной палочки (например, нозокомиальных инфекций и инфекций у пациентов с муковисцидозом). Однако на сегодняшний день это положение еще не подтверждено результатами контролируемых клинических исследований и требует дальнейшего изучения.

В то же время, у полирезистентных штаммов синегнойной палочки было отмечено повышение значений МПК не только имипенема и меропенема, но и дорипенема [20]. В связи с этим, для повышения эффективности терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, и предотвращения развития резистентности у данного возбудителя, рекомендуется использование пролонгированных 4-часовых инфузий дорипенема [22], а также его совместное назначение с аминогликозидами [23].

Как и другие карбапенемы, дорипенем не активен в отношении штаммов метициллинорезистентных стафилококков, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, «атипичных» микроорганизмов и коринебактерий [9] (табл. 3).

В целом, считается, что активность дорипенема *in vitro* в отношении грамположительных бактерий примерно равна таковой имипенема и превосходит активность меропенема, а по активности против грамотрицательных микроорганизмов дорипенем, по меньшей мере, эквивалентен меропенему и превосходит имипенем и эртапенем [1, 25, 26].

Механизмы резистентности

Дорипенем, как и все карбапенемные антибиотики, отличается устойчивостью к гидролизу раз-

Таблица 1. Активность дорипенема (в мг/л) в отношении различных видов микроорганизмов в сравнении с другими карбапенемами [1]

Микроорганизмы	Дорипенем		Имипенем		Меропенем		Эртапенем	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀						
Грамположительные аэробные бактерии								
<i>S. aureus</i> (чувствительный к оксациллину)	0,06	0,06	≤0,5	≤0,5	0,12	0,12	0,12	0,25
<i>S. aureus</i> (резистентный к оксациллину)	16,0	16,0	32,0	32,0	16,0	32,0	8,0	>32,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0,008	≤0,008	≤0,008	≤0,008	≤0,008	≤0,008	≤0,008	≤0,008
<i>S. pneumoniae</i> (Пен-Ч, МПК ≤0,06 мг/л)	≤0,008	≤0,008	≤0,008	≤0,008	≤0,008	≤0,008	0,015	0,015
<i>S. pneumoniae</i> (Пен-У/Р, МПК 0,12–1,0 мг/л)	0,12	0,25	0,06	0,12	0,12	0,5	0,25	1,0
<i>S. pneumoniae</i> (Пен-Р, МПК ≥2,0 мг/л)	0,5	1,0	0,15	1,0	0,5	1,0	1,0	2,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	4,0	8,0	1,0	4,0	8,0	16,0	8,0	16,0
<i>Enterococcus faecium</i>	>16,0	>16,0	>8,0	>8,0	>16,0	>16,0	>16,0	>16,0
Грамотрицательные аэробные бактерии								
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,25	1,0	0,25	0,25	0,25	1,0	4,0	>8,0
<i>Citrobacter</i> spp.	0,03	0,03	1,0	1,0	≤0,015	0,03	≤0,015	≤0,015
<i>Enterobacter</i> spp.	0,03	0,06	0,5	2,0	0,03	0,06	≤0,015	0,06
<i>Escherichia coli</i>	0,03	0,03	≤0,5	≤0,5	0,016	0,03	≤0,06	≤0,06
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,12	0,5	1,0	4,0	0,06	0,25	0,06	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,03	0,06	0,25	1,0	0,03	0,03	≤0,06	≤0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,016	0,03	0,06	0,12	≤0,008	≤0,008	0,008	0,008
<i>Morganella morganii</i>	0,25	0,5	4,0	4,0	0,06	0,12	≤0,015	0,03
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5	8,0	1,0	>8,0	0,5	16,0	>8,0	>8,0
<i>Proteus</i> spp.	0,25	0,5	2,0	4,0	0,125	0,12	0,16	0,25
<i>Salmonella</i> spp.	0,06	0,06	≤0,5	≤0,5	0,03	0,03	≤0,06	≤0,06
<i>Serratia marcescens</i>	0,12	0,25	1,0	2,0	0,06	0,06	0,03	0,12
<i>Shigella</i> spp.	0,03	0,06	≤0,5	≤0,5	0,03	0,03	≤0,06	≤0,06
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>16,0	>16,0	>8,0	>8,0	>16,0	>16,0	>8,0	>8,0
Анаэробные бактерии								
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,5	1,0	0,25	0,5	0,12	0,5	0,25	0,5
Другие анаэробы группы <i>B. fragilis</i>	0,5	1,0	0,25	0,5	0,12	0,5	0,25	1,0
<i>Clostridium difficile</i>	1,0	2,0	2,0	4,0	2,0	4,0	4,0	4,0
<i>Fusobacterium</i> spp.	0,03	1,0	0,12	1,0	0,03	0,12	0,03	1,0
<i>Prevotella</i> spp.	0,12	0,25	0,03	0,5	0,12	0,25	0,25	4,0

Примечание. Пен-Ч, Пен-У/Р и Пен-Р – соответственно пенициллиночувствительные, умереннорезистентные и резистентные штаммы.

Таблица 2. Активность дорипенема (в мг/л) в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов в сравнении с другими АМП [9]

Микроорганизмы	Дорипенем		Имипенем		Меропенем		Цефепим		Ципрофлоксацин		Амикацин	
	МПК ₉₀	% Ч	МПК ₉₀	% Ч	МПК ₉₀	% Ч	МПК ₉₀	% Ч	МПК ₉₀	% Ч	МПК ₉₀	% Ч
<i>E. coli</i> , БЛРС(+)	0,03	100	0,5	100	≤0,06	100	>16,0	72,4	>2,0	58,6	>32,0	75,9
<i>K. pneumoniae</i> , БЛРС(+)	0,06	100	0,25	100	0,12	100	>16,0	73,5	>2,0	76,5	>32,0	73,5
<i>P. mirabilis</i> , БЛРС(+)	0,25	100	2,0	100	0,25	100	>16,0	36,4	>2,0	9,1	>32,0	45,5
<i>Citrobacter</i> spp., цефтазидим-Р	0,06	100	1,0	100	0,12	100	2,0	100	>2,0	72,7	2,0	100
<i>Enterobacter</i> spp., цефтазидим-Р	0,12	100	1,0	93,9	0,25	100	4,0	97	>4,0	57,6	>32,0	81,8
<i>S. marcescens</i> , цефтазидим-Р	0,5	100	1,0	100	0,5	100	>16,0	50,0	>2,0	30,0	>32,0	60,0
<i>Acinetobacter</i> spp., карбапенем-Р	>32	20,8	>8,0	16,7	>8	4,2	>16,0	4,2	>4,0	8,3	>32,0	25,0
<i>P. aeruginosa</i> , карбапенем-Р	>32	29,4	>8,0	0	>8	2,9	>16,0	29,4	>2,0	17,6	>32,0	44,1
<i>P. aeruginosa</i> , металл-β-лактамазы(+)	>32	6,7	>8,0	0	>8	0	НД*	НД*	>2,0	20,0	>32,0	26,7

Примечание. * НД – нет данных

личными β-лактамазами, включая пенициллиназы, цефалоспорины и БЛРС [21, 27, 28].

В то же время, хорошо изучены различные механизмы резистентности к дорипенему, которые характерны и для других карбапенемов. Указанные механизмы включают: 1) разрушение молекулы ферментами карбапенемазами, вырабатываемыми отдельными видами микроорганизмов (в частности, металл-β-лактамазами *S. maltophilia* и *P. aeruginosa*); 2) модификация мишени действия, т.е. изменение структуры ПСБ (отмечается у грамположительных микроорганизмов, в частности у метициллинорезистентных стафилококков); 3) нарушение проницаемости наружной клеточной стенки бактерий или активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс) (встречается у *P. aeruginosa*).

Карбапенемазы, обеспечивающие быстрый гидролиз молекул карбапенемов, включают: металл-β-лактамазы класса В, относящиеся к группам IMP, VIM и SPM; ферменты класса А, относящиеся к группам SME, NMC/IMI и KPC, а также некоторые ферменты класса D (OXA) [11]. Помимо карбапенемов, эти ферменты способны гидролизовать все пенициллины и цефалоспорины.

Наиболее активные из указанных ферментов – металл-β-лактамазы класса В, встречающиеся у таких микроорганизмов, как *S. maltophilia* и *Aeromonas* spp., обычно кодируются генами, расположенными в хромосоме, и содержат в активном центре атом цинка [1]. Эти металл-β-лактамазы, а также сериновые карбапенемазы KPC и SME обеспечивают гидролиз всех карбапенемов, однако скорость гидролиза дорипенема указанными ферментами в 5–100 раз ниже, чем скорость гидролиза имипенема [21].

Особый интерес представляет резистентность к карбапенемам *P. aeruginosa*, поскольку данный возбудитель отличается природной резистентностью к большинству β-лактамов и АМП других химических классов, при этом во многих случаях штаммы синегнойной палочки остаются чувствительными к карбапенемам [29]. Возникновение резистентности к имипенему у *P. aeruginosa* обусловлено комбинацией двух механизмов: утратой поринового белка OprD и действием хромосомной β-лактамазы класса AmpC [29]. Утрата поринового белка OprD приводит также к повышению значений МПК меропенема и дорипенема в отношении *P. aeruginosa*, однако для возникновения клинически значимой резистентности у таких мутантов необходимо одновременное присутствие и других механизмов резистентности [6, 29]. Резистентность к меропенему и дорипенему у штаммов синегнойной палочки может быть обусловлена усиленным выведением

Таблица 3. Активность дорипенема (в мг/л) в отношении антибиотикорезистентных штаммов различных видов микроорганизмов [9]

Микроорганизмы	Фенотип резистентности	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК	% Ч (МПК ≤ 4 мг/л)	% Р (МПК ≥ 16 мг/л)
<i>Corynebacterium</i> spp.	Полирезистентные штаммы	32	>32	0,03 – >32	40,0	60,0
<i>E. faecium</i>	Полирезистентные штаммы	>32	>32	0,06 – >32	3,4	86,2
<i>S. aureus</i>	Метициллинорезистентные штаммы	16	16	0,25 – 32	0,0	100,0
КНС*	Метициллинорезистентные штаммы	0,5	16	≤0,015 – >32	0,0	100,0
<i>S. pneumoniae</i>	Штаммы, резистентные к цефотаксиму	0,5	1	0,5 – 2	100,0	0,0
<i>S. pneumoniae</i>	Пенициллинорезистентные штаммы	0,5	1	0,25 – 2	100,0	0,0
Стрептококки гр. <i>viridans</i>	Пенициллинорезистентные штаммы	2	4	0,25 – 4	100,0	0,0
<i>H. influenzae</i>	BLNAR**	2		2 – 4	100,0	0,0
<i>H. influenzae</i>	Изоляты с МПК имипенема ≥ 2 мг/л	0,5	0,5	0,12 – 1	100,0	0,0
<i>Enterobacter</i> spp.	Карбапенем-Р	4		2 – 16	75,0	25,0
<i>S. marcescens</i>	Карбапенем-Р***	0,25		0,25 – 4	100,0	0,0
<i>S. maltophilia</i>	Полирезистентные штаммы	>32	>32	32 – >32	0,0	100,0

Примечание. * КНС – коагулазонегативные стафилококки; ** BLNAR – β-лактамазонепродуцирующие ампициллинорезистентные штаммы *H. influenzae*; *** Штаммы *S. marcescens*, продуцирующие β-лактамазу SME-1 (группа 2f по классификации K.Bush) [24].

(эффлюксом) этих АМП, при этом имипенем не подвержен действию этого механизма резистентности [6]. Считается, что меропенем и дорипенем обладают более высокой активностью против *P. aeruginosa*, так как для появления резистентности к ним необходимо одновременное наличие нескольких механизмов резистентности, в частности эффлюкса и снижения проницаемости наружной клеточной мембраны, что реже встречается *in vivo*, чем комбинация механизмов, обеспечивающих резистентность к имипенему (экспрессия β-лактамазы класса AmpC в сочетании с утратой OprD) [6].

Частота спонтанных мутаций у *P. aeruginosa*, приводящих к резистентности к дорипенему, ниже, чем у других антисинегнойных АМП (в том числе других карбапенемов) [6, 23]. Штаммы синегнойной палочки, имеющие приобретенные карбапенемазы, отличаются устойчивостью ко всем карбапенемным антибиотикам [6, 11, 29].

Особенности фармакодинамики дорипенема

Дорипенем, как и другие бета-лактамы антибиотики, обладает бактерицидным действием, эффективность которого зависит от времени поддержания концентрации препарата в очаге инфекции выше МПК дорипенема в отношении возбудителя ($t > \text{МПК}$). Максимальная эффективность дорипенема обеспечивается при поддержании концентраций его выше МПК для возбудителя в течение ≥40% интервала дозирования [30]. В большинстве клинических исследований дорипенем назначался в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа, однако для лечения *вентилятор-ассоциированной пневмонии* (ВАП), при которой высока вероятность инфекции, обусловленной нозокомиальными штаммами *P. aeruginosa*, была использована пролонгированная 4-часовая инфузия дорипенема. На основе математического моделирования увеличение времени инфузии позволяет оптимизировать фармакодинамические характеристики препарата и может оказаться более эффективным для поддержания концентраций дорипенема выше МПК в отношении микроорганизмов со сниженной чувствительностью к нему [30, 31]. Для определения клинического значения указанных теоретических постулатов необходимы дальнейшие клинические исследования с использованием пролон-

Таблица 4. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности к дорипенему для различных видов микроорганизмов [39–42]

Микроорганизмы	Значение МПК (в мг/л) для чувствительных штаммов	Значения диаметра зон подавления роста (в мм) для чувствительных штаммов*
Сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5	≥23
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤2,0	≥24
<i>Acinetobacter baumannii</i>	≤1,0	≥0,5
Группа <i>Streptococcus anginosus</i> (<i>S. constellatus</i> и <i>S. intermedius</i>)	≤0,12	≥17
Анаэробы	≤1	Тестирование ДДМ** не проводится

Примечание. * Здесь и в табл. 5 – диск, содержащий 10 мкг дорипенема; ** ДДМ – диско-диффузионный метод определения чувствительности

гированной инфузии дорипенема.

Дорипенем обладает выраженным постантибиотическим эффектом, продемонстрированным как в исследованиях *in vitro*, так и *in vivo*, в отношении штаммов *S.aureus* и *P.aeruginosa* [32, 33]. В исследованиях *in vitro* был отмечен синергизм дорипенема с гликопептидными антибиотиками (ванкомицином и тейкопланином) в отношении штаммов метициллинорезистентных стафилококков [34]. Кроме того, *in vitro* были исследованы потенциальные лекарственные взаимодействия дорипенема с другими АМП: даптомицином, линезолидом, амикацином, левофлоксацином и ко-тримоксазолом для выявления возможного синергизма или антагонизма между препаратами. Незначительно выраженный антагонизм с дорипенемом был отмечен только у ко-тримоксазола в отношении *P.aeruginosa* [35]. В остальных случаях был выявлен незначительный синергизм или аддитивное действие, что позволяет обосновать назначение, в случае необходимости, дорипенема в комбинации с другими АМП.

В доклинических исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность дорипенема на различных моделях инфекций у животных,

вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями, анаэробами, а также β -лактамазопродуцирующими штаммами [7, 30, 33, 36, 37]. Кроме того, исследования на животных подтвердили хороший профиль безопасности дорипенема, в том числе его низкую токсичность в отношении ЦНС [25, 38].

Определение чувствительности микроорганизмов к дорипенему *in vitro*

Определение чувствительности микроорганизмов к дорипенему *in vitro* проводится с использованием стандартных методик тестирования (диско-диффузионного метода и методов разведений) для различных групп микроорганизмов. Институтом по клиническому и лабораторному стандартам (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI) в США были приняты представленные ниже критерии интерпретации результатов определения чувствительности (табл. 4) допустимые диапазоны значений диаметров зон подавления роста и МПК дорипенема в отношении контрольных штаммов микроорганизмов (табл. 5) [39, 40–42].

Таблица 5. Допустимые диапазоны значений диаметра зон подавления роста и МПК дорипенема в отношении контрольных штаммов микроорганизмов [39–42]

Контрольные штаммы	Допустимый диапазон значений МПК, мг/л	Допустимый диапазон диаметра зон, мм
<i>E.coli</i> ATCC 25922	0,015–0,06	28–35
<i>S.aureus</i> ATCC 29213	0,015–0,06	–
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	–	33–42
<i>E.faecalis</i> ATCC 29212	1,0–4,0	–
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	0,12–0,5	29–35
<i>S.pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,12	30–38
<i>H.influenzae</i> ATCC 49247	–	21–31
<i>H.influenzae</i> ATCC 49766	0,06–0,25	–
<i>B.thetaiotamicron</i> ATCC 29741	0,12–0,5	–

Таблица 6. Основные фармакокинетические параметры дорипенема у здоровых добровольцев и пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести [43]

Режим дозирования	Исследуемая популяция	C_{\max} , мкг/мл)	ПФК $_{0-\infty}$, мкг·ч/мл	Клиренс, мл/мин	V_{ss} , л	$T_{1/2}$, ч	Fe, % от дозы
	Контрольная группа (n=8)	30,8	36,9	226,0	16,2	1,09	16,2
Внутривенная инфузия 500 мг дорипенема в течение 30 мин	ПН легкой степени (n=6)	40,3	59,5	140,0	12,7	1,27	12,7
	ПН средней степени тяжести (n=6)	38,1	104,5	79,7	15,4	2,60	15,4
	Тяжелая ПН (n=6)	35,9	188,4	44,2	16,6	4,60	16,6
	Терминальная ПН (перед диализом) (n=3)	НД	99,7	83,6	51,2	8,77	51,2
	Терминальная ПН (после диализа) (n=3)	33,5	269,5	30,9	16,6	6,20	16,6

Примечание. ПН – почечная недостаточность; V_{ss} – объем распределения в равновесном состоянии; Fe – фракция препарата, которая выводится в неизменном виде с мочой; НД – нет данных

Фармакокинетика дорипенема

Параметры фармакокинетики дорипенема были изучены при внутривенном введении препарата в дозах от 125 мг до 1000 мг [43–47]. В целом, фармакокинетический профиль дорипенема сходен с таковыми у меропенема и имипенема: периоды полувыведения ($t_{1/2}$) указанных антибиотиков у пациентов с нормальной функцией почек составляют около 1 ч. Около 8% дорипенема в плазме крови находится в связанном с белками состоянии, аналогичный показатель для имипенема составляет 20%, а для меропенема – 2% [48–50]. Учитывая низкую степень связывания дорипенема с белками плазмы, концентрации белка в крови пациента не оказывают значимого влияния на антимикробную активность данного препарата.

Средние значения пиковой концентрации (C_{\max}) дорипенема в плазме крови и площади под фарма-

кокинетической кривой (ПФК $_{0-\infty}$) («концентрация препарата – время») после однократной внутривенной инфузии 500 мг препарата в течение 30 мин составили 30,8 мкг/мл и 36,9 мкг·ч/мл соответственно (табл. 6) [43]. При увеличении времени инфузии дорипенема в дозе 500 мг до 1 часа указанные показатели составили 23,0 мкг/мл и 36,3 мкг·ч/мл соответственно [48].

При назначении здоровым добровольцам повторных доз дорипенема по 500 мг каждые 8 или 12 ч, вводимых путем 30-минутной инфузии, значения ПФК $_{0-\tau}$ составили 35,3 мкг·ч/мл и 33,7 мкг·ч/мл соответственно (табл. 7) [44, 45]. Кроме того, в этих же исследованиях [44, 45] изучался фармакокинетический профиль дорипенема в дозе 1000 мг, вводимой путем внутривенных инфузий в течение 1 ч, 4 ч и 6 ч здоровым добровольцам (см. табл. 7). При многократном введении дорипенема кумуляции

Таблица 7. Основные фармакокинетические параметры дорипенема при его многократном введении здоровым добровольцам [44, 45]

Автор, ссылка	Режим дозирования	n	День	T_{\max} , ч	C_{\max} , мкг/мл	ПФК, мкг·ч/мл	Клиренс, мл/мин	V_{ss} , л	$T_{1/2}$, ч
D. Thye с соавт. [45]	500 мг 2 р./сут., инфузия 30 мин	6	1	0,5	33,0	35,7*	35,7	13,7	0,87
			7	0,5	30,3	33,7**	33,7	НД	0,82
	500 мг 3 р./сут., инфузия 30 мин	6	1	0,5	31,8	36,1*	36,1	14,8	1,00
			7	0,5	31,2	35,3**	35,3	НД	0,87
	1000 мг 2 р./сут., инфузия 1 ч	6	1	1,0	49,3	79,1*	79,1	14,5	1,03
			7	1,0	45,9	71,0**	71,0	НД	1,13
	1000 мг 3 р./сут., инфузия 1 ч	6	1	1,0	48,0	76,5*	76,5	16,4	1,03
			7	1,0	42,9	65,4**	65,4	НД	0,93
L.C. Floren с соавт. [46]	500 мг 3 р./сут., инфузия 4 ч	6	1	3,4	7,4	28,5*	28,5	25,0	1,05
			7	3,2	7,2	26,5**	26,5	НД	1,04
	1000 мг 3 р./сут., инфузия 4 ч	6	1	3,0	10,6	40,6*	40,6	34,9	0,94
			7	3,0	9,3	35,7**	35,7	НД	1,04
	1000 мг 2 р./сут., инфузия 6 ч	6	1	6,0	8,3	42,3*	42,3	42,5	0,99
			7	5,5	7,8	40,1**	40,1	НД	1,09

Примечание. *ПФК $_{0-\infty}$ – в 1-й день, **ПФК $_{ss(0-\tau)}$ – в 7-й день введения препарата.

препарата у здоровых добровольцев не отмечено [44, 45].

Объем распределения дорипенема – 16,8 л (от 8,09 л до 55,5 л) примерно соответствует объему внеклеточной жидкости в организме человека [48]. Было показано, что дорипенем проникает в различные ткани и жидкости организма [51], включая очаги инфекций, для терапии которых одобрено применение дорипенема.

Проникновение дорипенема в перитонеальный экссудат было изучено у 10 пациентов, которым проводились интраабдоминальные хирургические вмешательства [52]. После 30-минутной инфузии 500 мг дорипенема максимальные концентрации препарата в сыворотке крови и в перитонеальном экссудате составляли 46,9 и 24,5 мкг/мл соответственно, а средние значения ПФК_{0-∞} – 59,3 и 49,3 мкг·ч/мл соответственно. Таким образом, концентрации дорипенема в перитонеальном экссудате и ретроперитонеальной жидкости превышают МПК препарата для большинства возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций.

Концентрации дорипенема в различных биологических жидкостях и тканях организма представлены в табл. 8.

Дорипенем выводится из организма преимущественно почками в неизменном виде, как путем клубочковой фильтрации, так и путем активной канальцевой секреции. Около 70% и 15% введенной дозы дорипенема выводится с мочой в неизменном виде и в виде неактивного метаболита соответственно [43–45] и менее 1% выводится через кишечник. У пациентов с почечной недостаточностью клиренс препарата снижен, что приводит к увеличению периода полувыведения (см. табл. 6) [43].

При изучении фармакокинетических параметров дорипенема у 24 пациентов с различной степенью почечной недостаточности было обнаружено увеличение $t_{1/2}$ дорипенема почти до 9 ч у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, которым еще не проводился диализ [43]. Вследствие этого при назначении дорипенема пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) необходима коррекция дозы препарата. Фармакокинетика дорипенема у пациентов с патологией печени не изучена.

У пожилых пациентов (≥ 65 лет) отмечается увеличение среднего значения ПФК_{0-∞} на 49% по сравнению с лицами среднего возраста. Это различие может быть связано с возрастными изменениями клиренса креатинина. У пожилых пациентов с нормальной (для их возраста) функцией почек коррекция дозы дорипенема не требуется.

Лекарственные взаимодействия

Потенциальные лекарственные взаимодействия дорипенема с другими препаратами на сегодняшний день недостаточно изучены. Опубликованы результаты исследований у животных, которые показали, что дорипенем, как и другие карбапенемы, может приводить к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови [53]. Поэтому у пациентов, получающих противосудорожную терапию препаратами вальпроевой кислоты, рекомендуется терапевтический лекарственный мониторинг их концентраций при одновременном назначении дорипенема [48]. Кроме того, есть данные о том, что пробенецид может приводить к нарушению выведения дорипенема, поэтому одновременное назначение дорипенема с пробенецидом не рекомендуется [48].

Таблица 8. Концентрации дорипенема в некоторых тканях и жидкостях организма [51, 52]

Ткань или жидкость	Доза (время инфузии)	n	Время взятия образцов	Концентрация, мкг/мл, мкг/г	Отношение концентраций в ткани (или жидкости) к концентрации в плазме, %
Ретро-перитонеальная жидкость	250 мг (30 мин)	9*	30–90 мин	3,15–52,4	4,1 (0,5–9,7) через 0,25 ч/ 990 (173–2609) через 2,5 ч
	500 мг (30 мин)	4*	90 мин	9,53–13,9	3,3 (0,0–8,1) через 0,25 ч/ 516 (311–842) через 6,5 ч
Перитонеальный экссудат	250 мг (30 мин)	5*	30–150 мин	2,36–5,17	19,7 (0,0–47,3) через 0,5 ч/ 160 (32,2–322) через 4,5 ч
Желчный пузырь	250 мг (30 мин)	10*	20–212 мин	НО–1,87	8,02 (0,00–44,4)
Желчь	250 мг (30 мин)	10*	20–212 мин	НО–15,4	117 (0,00–611)
Моча	500 мг (60 мин)	110**	0–4 ч	601 (НО–3360)	–
	500 мг (60 мин)	110**	0–8 ч	49,7 (НО–635)	–

Примечание. * – число пациентов; ** – количество образцов; НО – неопределяемый уровень.

Дорипенем не влияет на ферменты системы цитохрома Р450 и не подвергается метаболизму ферментными системами печени. Поэтому его можно безопасно назначать совместно с ингибиторами или индукторами печеночных ферментов и лекарственными средствами, метаболизируемыми микросомальными ферментами печени.

Клиническое применение дорипенема

К настоящему времени выполнено несколько крупномасштабных исследований, в которых продемонстрирована, по меньшей мере, эквивалентная эффективность стартовой эмпирической монотерапии дорипенемом по сравнению с другими часто используемыми режимами лечения тяжелых инфекций у взрослых, включая пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Осложненные инфекции мочевыводящих путей (ИМП)

В 2007 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы, посвященного оценке эффективности дорипенема, назначаемого в дозе 500 мг каждые 8 ч в/в, которое проводилось в сравнении с левофлоксацином, применяемым в дозе 250 мг каждые 24 ч в/в при лечении осложненных ИМП у 753 взрослых пациентов. Пациенты, получившие 9 и более доз антибиотика в/в (т.е. не менее 3 полных дней парентеральной АБ терапии), могли переводиться на терапию левофлоксацином внутрь в дозе 250 мг в сутки с общей продолжительностью антибактериальной терапии 10 дней. Клиническая и микробиологическая оценка проводилась на 6–9-й день после окончания лечения. Наиболее часто выделяемыми патогенами были *E. coli*, *P. mirabilis* и *K. pneumoniae*. Клиническая и микробиологическая эффективность были сопоставимы между сравниваемыми группами. Так, частота клиниче-

ского излечения составила 95,1% в группе дорипенема и 90,2% – в группе левофлоксацина. Среди пациентов, пригодных для проведения микробиологической оценки, частота микробиологического излечения отмечалась у 82,1% пациентов в группе дорипенема и 83,4% – в группе левофлоксацина [54]. Данные о микробиологической эффективности дорипенема при осложненных ИМП представлены в табл. 9 [48].

Осложненные интраабдоминальные инфекции (ОИАИ)

В рамках 47-й ИСААС были представлены объединенные результаты 2 клинических исследований III фазы [55, 56], в которые были включены, в общей сложности, данные по 962 пациентам с ОИАИ, рандомизированных на терапию либо дорипенемом, либо меропенемом [57]. Дорипенем назначался в/в в дозе 500 мг каждые 8 ч ($n=486$), меропенем ($n=476$) – по 1 г каждые 8 ч в/в. После получения не менее 9 доз парентерального антибиотика пациенты могли быть переведены на терапию амоксициллином/клавуланатом внутрь в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки, при этом общая продолжительность АБ терапии составила от 5 до 14 дней. Оценка клинического ответа на лечение осуществлялась на визите последующего наблюдения, который проводился через 21–60 дней после завершения лечения. Наиболее часто выделяемыми патогенами были *Streptococcus* spp., *E. faecalis*, представители *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*), *P. aeruginosa*, *Bacteroides* spp. и грамположительные анаэробы. Среди популяции пациентов, пригодных для проведения микробиологической оценки, частота клинического излечения составила 84,6% в группе дорипенема и 84,1% в группе меропенема; микробиологическая эффективность терапии отмечалась у 84,3% пациентов в группе дорипенема и у 84,5% – в группе меропенема. Данные о микробио-

Таблица 9. Эрадикация возбудителей осложненных ИМП при лечении дорипенемом и левофлоксацином [48]

Микроорганизмы	Дорипенем ¹			Левофлоксацин		
	<i>n</i> ^{**}	<i>n</i> ^{***}	%	<i>n</i> ^{**}	<i>n</i> ^{***}	%
<i>Escherichia coli</i>	357	313	87,7	211	184	87,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33	26	78,8	8	5	62,5
<i>Proteus mirabilis</i>	30	22	73,3	15	13	86,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	8	80,0	1	0	0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	19	70,4	7	5	71,4
Другие НФБ	38	27	71,1	8	5	62,5

Примечание. * – данные сравнительных и несравнительных исследований; ** – исходное количество микроорганизмов; *** – количество эрадицированных микроорганизмов.

логической эффективности дорипенема при ОИАИ представлены в табл. 10 [48].

Нозокомиальная пневмония и ранняя вентилятор-ассоциированная пневмония

В крупномасштабном рандомизированном открытом исследовании III фазы по оценке эффективности дорипенема по сравнению с пиперациллином/тазобактамом при нозокомиальной пневмонии или ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии (развившейся ранее 5 сут нахождения на ИВЛ) приняли участие 448 пациентов, рандомизированных на получение либо дорипенема в/в в дозе 500 мг каждые 8 ч, либо пиперациллина/тазобактама в/в в дозе 4,5 г каждые 6 ч. Пациенты могли переводиться на терапию левофлоксацином внутрь в дозе 750 мг в сутки по прошествии ≥ 72 ч терапии парентеральным антибиотиком. Частота клинического излечения в популяции пациентов, пригодных для клинической оценки, составила 81,3% в группе дорипенема и 79,8% – в группе пиперациллина/тазобактама (оценка проводилась через 7–14 дней после окончания лечения). Резистентность возбудителей к дорипенему отмечалась реже, чем к пиперациллину/тазобактаму (*P. aeruginosa* – 4 и

27%, соответственно, *K. pneumoniae* – 0 и 43% соответственно) [58].

J. Chastre с соавт. [59] в рандомизированном открытом исследовании III фазы проанализировали эффективность дорипенема в сравнении с имипенемом/циластатитом у пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией. В исследование был включен 531 пациент. Пациенты стратифицировались по длительности нахождения на ИВЛ (<5 сут vs ≥ 5 сут), тяжести заболевания (оценка по шкале APACHE II < 15 vs ≥ 15) и географическому региону. Исследуемый препарат (дорипенем 500 мг каждые 8 ч в/в или имипенем/циластатин 500 мг каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч в/в) назначался в течение 7–14 дней. На протяжении исследования не разрешалось использование других антимикробных препаратов. При анализе клинической эффективности через 7–14 дней после окончания лечения частота клинического излечения у пациентов, пригодных для клинической оценки, составила 68,3% в группе дорипенема и 64,2% в группе имипенема. У пациентов с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa*, клиническая эффективность отмечалась у 80% пациентов в группе дорипенема и 42,9% – в группе имипенема (различия статистически недостовер-

Таблица 10. Эрадикация возбудителей ОИАИ при лечении дорипенемом и меропенемом [48]

Микроорганизмы	Дорипенем			Меропенем		
	<i>n</i> *	<i>n</i> **	%	<i>n</i> *	<i>N</i> **	%
Грамположительные аэробы						
<i>Streptococcus constellatus</i>	10	9	90,0	7	5	71,4
<i>Streptococcus intermedius</i>	36	30	83,3	29	21	72,4
Грамположительные анаэробы						
<i>Peptostreptococcus micros</i>	13	11	84,6	14	11	78,6
Грамотрицательные аэробы						
<i>Enterobacteriaceae</i> , в т. ч.:	315	271	86,0	274	234	85,4
<i>Escherichia coli</i>	216	189	87,5	199	168	84,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	25	78,1	20	19	95,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	34	85,0	32	24	75,0
Другие НФБ	51	44	86,3	39	28	71,8
Грамотрицательные анаэробы						
Группа <i>Bacteroides fragilis</i> :	173	152	87,9	181	152	84,0
<i>B. caccae</i>	25	23	92,0	19	18	94,7
<i>B. fragilis</i>	67	56	83,6	68	54	79,4
<i>B. thetaiotaomicron</i>	34	30	88,2	36	32	88,9
<i>B. uniformis</i>	22	19	86,4	18	15	83,3
<i>Bacteroides non-fragilis</i>	14	13	92,9	13	9	69,2
<i>B. vulgatus</i>	11	11	100,0	8	6	75,0

Примечание. * – исходное количество микроорганизмов; ** – количество эрадицированных микроорганизмов

ны), эрадикация возбудителя была достигнута в 65% случаев при применении дорипенема и у 37,5% на фоне терапии имипенемом. Частота клинического излечения была выше в группе дорипенема по сравнению с имипенемом у пациентов с более тяжелым состоянием (согласно оценке по шкале APACHE II) и у пациентов более старшего возраста. Резистентность штаммов *P. aeruginosa* к дорипенему отмечалась значительно реже, чем к имипенему: так, только 5 изолятов из 28 (18%) были исходно устойчивы к дорипенему или приобрели резистентность к нему во время терапии, в то время как 16 из 25 штаммов (64%) были устойчивы к имипенему ($p=0,001$) [59].

Основные аспекты безопасности и переносимости дорипенема

К настоящему времени во всем мире лечение дорипенемом получили около 235 000 пациентов [48]. По данным клинических исследований, дорипенем, в целом, характеризуется благоприятным профилем безопасности. Наиболее частыми *нежелательными явлениями* (НЯ), возникавшими с частотой $\geq 5\%$ и расцененными исследователями как связанные с назначением исследуемого препарата, отмечавшимися у пациентов, получавших дорипенем для лечения осложненных ИМП и ОИАИ, были тошнота, диарея и флебиты [54–57]. Головная боль также была одним из часто регистрируемых НЯ, отмечавшихся у пациентов, которые получали лечение по поводу осложненных ИМП [48, 59]. Другие НЯ, которые возникали у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы, включали повышение уровня печеночных ферментов, сыпь, кожный зуд и грибковые инфекции [54, 57, 59]. В ходе клинических исследований НЯ, которые привели к отмене дорипенема, включали тошноту (0,2%), грибковую инфекцию влагалища (0,1%) и сыпь (0,1%) [48].

Судороги были нечасто сообщаемым НЯ при клинических исследованиях дорипенема [60]. В исследованиях у животных был продемонстрирован низкий риск возникновения судорог на фоне использования дорипенема [38]. В исследовании дорипенема при вентилятор-ассоциированной пневмонии частота судорог составила 1,1% в группе дорипенема и 3,8% – в группе имипенема/циластатина. Только в одном случае развития судорог они были расценены исследователями как связанные с использованием имипенема/циластатина [59].

Дорипенем противопоказан пациентам с известными тяжелыми реакциями гиперчувствительности на дорипенем или другие карбапенемы, а также пациентам, у которых в анамнезе имеются указания

на анафилактические реакции на бета-лактамы антибиотиков [48].

Режим дозирования дорипенема

Рекомендуемый режим дозирования дорипенема в/в для лечения осложненных ИМП и ОИАИ у пациентов без выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина >50 мл/мин) составляет 500 мг каждые 8 ч. Доза препарата должна вводиться в течение 1 ч. Длительность терапии пациентов с осложненными ИМП составляет 5–14 дней, пациентов с ОИАИ – 10 дней. Пациентам с нарушением функции почек рекомендуется коррекция дозы. Так, при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин дорипенем вводится по 250 мг каждые 8 ч, при 11–29 мл/мин – по 250 мг каждые 12 ч. Несмотря на то что дорипенем удаляется во время процедуры диализа, на настоящий момент недостаточно данных для определения оптимального режима дозирования препарата у данной популяции пациентов.

По сравнению с другими карбапенемами дорипенем отличается большей стабильностью при комнатной температуре после разведения в 0,9% растворе хлорида натрия (8 ч для дорипенема, 4 ч для имипенема/циластатина и меропенема и 6 ч для эртапенема) [25, 48–50, 61, 62]. Стабильность в течение достаточно длительного времени позволяет вводить дорипенем путем пролонгированной инфузии, которая обеспечивает целый ряд фармакодинамических преимуществ при терапии инфекций, вызванных различными возбудителями, включая штаммы со сниженной чувствительностью к карбапенемам.

Заключение

За последнее десятилетие было отмечено драматическое нарастание антибиотикорезистентности возбудителей инфекций, как в стационарах, так и во внебольничной среде, что значительно осложняет выбор адекватной антибактериальной терапии и оказывает серьезное негативное влияние на исходы лечения у пациентов с инфекциями. Карбапенемы являются одними из наиболее эффективных антибиотиков, сохраняющих свою активность даже в отношении полирезистентных возбудителей. Преимущества нового карбапенемного антибиотика дорипенема, а именно: широкий спектр активности и бактерицидное действие в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных патогенов, стабильность к гидролизу различными β -лактамазами (включая БЛРС), повышенная активность в отношении НФБ (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), благоприятные фармакокинетические пара-

метры и профиль безопасности, доказанная клиническая и микробиологическая эффективность при лечении тяжелых, в том числе нозокомиальных, инфекций респираторного тракта, ИМП и ОИАИ –

делают дорипенем перспективным препаратом, как для эмпирической, так и для этиотропной терапии тяжелых инфекций в стационаре.

Литература

- Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thompson K., Rubinstein E., Hoban D.J., et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67(7):1027-52.
- Галкин Д.В. Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2007; 9 (2):133-52.
- Hagerman J.K., Knechtel S.A., Klepser M.E. Doripenem: a new extended-spectrum carbapenem antibiotic. *Formulary* 2007; 42:676-88.
- FDA approves new drug to treat complicated urinary tract and intra-abdominal infections. *FDA news* (October, 17, 2007). Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01728.html>
- Norrby S.R. Carbapenems. *Med Clin North Am* 1995; 79:745-59.
- Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and trans-conjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother* 2004; 48:1313-19.
- Tsuji M., Ishii Y., Ohno A., Miyazaki S., Yamaguchi K. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:94-9.
- Iso Y., Irie T., Nishino Y., Motokawa K., Nishitani Y. A novel 1-beta-methylcarbapenem antibiotic, S-4661. Synthesis and structure-activity relationships of 2-(5-substituted pyrrolidine-3-ylthio)-1 beta-methylcarbapenems. *J Antibiot* 1996; 49:199-209.
- Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3136-40.
- Birnbaum J., Kahan F.M., Kropp H. et al. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 78:3-21.
- Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): A global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:974-84.
- Wexler H.M., Engel A.E., Glass D., Li C. *In vitro* activities of doripenem and comparator agents against 364 anaerobic clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4413-17.
- Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J., Fritsche T.R., Sader H.S. Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: Comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary *in vitro* methods evaluations. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:144-54.
- Bell J.M., Fritsche T.R., Jones R.N., Turnidge J.D. Doripenem activity tested against gram-negative pathogens in the Asia-Pacific (APAC) region: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006). In: Program and Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
- Goldstein E.J.C., Citron D.M., Merriam C.V., Warren Y.A., Tyrrell K.L., Fernandez H.T. *In vitro* activity of doripenem against aerobic and anaerobic bacteria isolated from infected diabetic foot wounds. In: Program and Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
- Pillar C.M., Aranza-Torres M.K., Shah D., Sahn D.F. Analysis of doripenem activity, relative to other carbapenems, against target gram-negative pathogens isolated from specific infection sites. In: Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
- Jones R.N., Sader H.S., Fritsche T.R. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:71-4.
- Traczewski M.M., Brown S.D. *In vitro* activity of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* isolates from both cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:819-21.
- Chen Y., Garber E., Zhao Q., et al. *In vitro* activity of doripenem (S-4661) against multidrug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2510-11.
- Aranza-Torres M.K., Pillar C.M., Shah D., Sahn D. Stratified analysis of doripenem activity against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* according to patient location: Inpatients and ICU patients. In: Program and Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
- Queenan A.M., Shang W., Bush K., Flamm R. Hydrolysis parameters for doripenem, meropenem, and imipenem tested with β -lactamases of molecular classes A to D. In: Program and Abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 19-22, 2008, Barcelona, Spain,
- Shimada J., Yamaguchi K., Shiba T., Saito A., Shuden S., et al. A new carbapenem antibiotic for injection: characteristics of doripenem. *Jpn J Antibiot* 2005; 58:489-506.
- Huynh H.K., Biedenbach D.J., Jones R.N. Delayed

- resistance selection for doripenem when passaging *Pseudomonas aeruginosa* isolates with doripenem plus an aminoglycoside. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55:241-3.
24. Biedenbach D.J., Moet G.J., Jones R.N. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50:59-69.
 25. Anderson D.L. Doripenem. *Drugs Today* 2006; 42:399-404.
 26. Brown N.P., Jones M.E., Draghi D.C., Crites E., et al. Profile of doripenem activity against gram-positive pathogens: results of a 2005-2006 surveillance initiative. In: Program and abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2006.
 27. Sasaki S., Murakami K., Nishitani Y., Kuwahara S. S-4661, a new carbapenem: I. *In vitro* antibacterial activity. Abstr. F33. In: Program and Abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 1994.
 28. Inoue K., Hamana Y., Iyobe S., Mitsuhashi S. Antibacterial activity of new carbapenem S-4661, and its stability to β -lactamase. Abstr. F112. In: Program and Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 1996.
 29. El Amin N., Giske C.G., Jalal S., et al. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: alterations of porin OprD and efflux proteins do not fully explain resistance patterns observed in clinical isolates. *APMIS* 2005; 113:187-96.
 30. Kim A., Banevicius M.A., Nicolau D.P. *In vivo* efficacy of doripenem human-simulated exposures against *Pseudomonas aeruginosa*. In: Program and Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
 31. Bhavnani S.M., Hammel J.P., Cirincione B.B., Wikler M.A., Ambrose P.G. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analyses to support phase 2 and 3 dosing strategies for doripenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3944-47.
 32. Nishino T., Otsuki M., Izawa M. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of S-4661, a new carbapenem antibiotic. Abstr. F115. In: Program and Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 1996.
 33. Totsuka K., Shiseki M., Uchiyama T., Shimizu K. *In vitro* postantibiotic effect and *in vivo* antibacterial activity of novel carbapenem, S-4661. Abstr. F113. In: Program and Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 1996.
 34. Kobayashi Y., Kizaki M., Mutou A., Synergy with S-4661 and vancomycin or teicoplanin against imipenem-resistant MRSA identified by the PCR method. Abstr. F216. In: Program and Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 1997.
 35. Mushtaq S., Warner M., Ge Y., Kaniga K., Livermore D.M. *In vitro* interactions of doripenem with other antibacterial agents. In: Program and Abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2005.
 36. Mikamo H., Izumi K., Hua Y.H., Hayasaki Y., Sato Y., Tamaya T. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new injectable carbapenem, S-4661 against gynaecological pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(3):471-4.
 37. Miwa H., Sasaki S., Shimada J., Kuwahara S. S-4661, a new carbapenem: II. *In vivo* antibacterial activity. Abstr. F35. In: Program and Abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 1994.
 38. Horiuchi M., Kimura M., Tokumura M., Hasebe N., et al. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with β -lactam antibiotics. *Toxicology* 2006; 222:114-24.
 39. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. CLSI document M100-S17. 2007.
 40. CLSI. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard – ninth edition, CLSI document M2-A9. 2006.
 41. CLSI. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard – seventh edition. CLSI document M7-A7. 2006.
 42. CLSI. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; approved standard – seventh edition. CLSI document M11-A7. 2007.
 43. Floren L.C., Wikler M.A., Kilfoil T., Ge Y. A phase 1 open-label controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of doripenem (DOR) administered intravenously to subjects with renal impairment. In: Program and Abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2004.
 44. Thye D., Kilfoil T., Leighton A., Wikler M. Doripenem: A phase 1 study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics in a western healthy volunteer population. Abstr. A-21. In: Program and Abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2003.
 45. Floren L.C., Wikler M.A., Kilfoil T., Ge Y. A phase I, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK)

- of prolonged-infusion regimens of doripenem (DOR) in healthy subjects. In: Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2004.
46. Nakashima M., Kato T., Kimura Y., Sasaki S., Konishi M., Oguma T. S-4661, a new carbapenem: IV. Pharmacokinetics in healthy volunteers. Abstr. F-39. In: Program and Abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 1994.
47. Nakashima M., Umemura K., Murakami M., Kimura Y., Oguma T. Pharmacokinetics of S-4661, new parenteral carbapenem antibiotic, 1000 mg multiple-dose administration in healthy male volunteers. Abstr. F-60. In: Program and Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 1998.
48. Doribax [package insert]. Raritan, NJ: Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc; 2007.
49. Primaxin [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2006.
50. Merrem [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Corp; 2007.
51. Shiba K., Nakashima M., Tanimura H., Okada H., Shimada J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of S-4661, new parenteral carbapenem antibiotic. Abstr. F-217. In: Program and Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 1997.
52. Ikawa K., Morikawa N., Urakawa N., Ikeda K., Ohge H., Sueda T. Peritoneal penetration of doripenem after intravenous administration in abdominal-surgery patients. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1395-97.
53. Nakajima Y., Mizobuchi M., Nakamura M., et al. Mechanism of the drug interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics in monkeys and rats. *Drug Metab Dispos* 2004; 32:1383-91.
54. Naber K., Redman R., Kotey P., Llorens L., Kaniga K. Intravenous therapy with doripenem versus levofloxacin with an option for oral step-down therapy in the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29(suppl 2): S212. Poster P833.
55. Lucasti C., Jasovich A., Umeh O., Jiang J., Kaniga K. Treatment of complicated intra-abdominal infections: doripenem versus meropenem. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29(suppl 2):S212. Poster P834.
56. Malafaia O., Umeh O., Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of complicated intra-abdominal infections. In: Program and Abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2006.
57. Solomkin J., Umeh O., Jiang J., et al. Doripenem versus meropenem with an option for oral step-down therapy in treatment of complicated intra-abdominal infections. In: Program and Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
58. Rea-Neto A., Niederman M., Lee M., Kaniga K., Prokocimer P., Friedland I. Efficacy and safety of intravenous doripenem vs. piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia. In: Program and Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
59. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., Lee M., Kaniga K., Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med* 2008; 36(4):1089-96.
60. Horiuchi M., Kimura M., Tokumura M., Hasebe N., Arai T., Abe K. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics. *Toxicology* 2006; 222:114-24.
61. Psathas P.A., Kuzmission A., Ikeda K., Yasuo S. Stability of doripenem for injection (500 mg) in representative infusion fluids and containers. In: Program and Abstracts of 2007 American Society of Health-System Pharmacists Summer Meeting; June 24-27, 2007; San Francisco, CA.
62. Invanz [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2007.