

Особенности применения эртапенема у пациентов в критических состояниях

В. Б. БЕЛОБОРОДОВ

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Characteristics of Ertapenem Use in Critical State Patients

V. B. BELOBORODOV

Russian Academy of Postgraduate Medical Training, Moscow

В статье обсуждаются особенности применения эртапенема, бета-лактама антибиотика, относящегося к группе карбапенемов.

Ключевые слова: инфекции, антибиотикотерапия, эртапенем.

Characteristics of the use of ertapenem, a beta-lactam antibiotic of the carbapenem group, are discussed.

Key words: infection, antibiotic therapy, ertapenem.

Введение

Эмпирическая антибиотикотерапия (АБТ) является одним из важнейших аспектов лечения пациентов с бактериальными инфекциями. В случае неуспеха эмпирической терапии становится необходимой её оптимизация на основе данных о чувствительности возбудителя и пенетрационной способности препарата. Целью такой оптимизации АБТ является создание концентрации препарата в крови, превышающей его минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в отношении возбудителя в течение определенного интервала дозирования [1]. Это утверждение справедливо в случаях, когда имеется инфекция кровотока или органов, характеризующихся высокими показателями кровоснабжения (лёгких, сердца, брюшной полости). При локализованных или тканевых инфекциях концентрация препарата в интерстициальном пространстве является более важной для излечения, чем в крови [2, 3]. Это касается инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ), которые возникают при контаминации ран, в результате травм, у пациентов с диабетом, при тяжёлых некротизирующих и жизнеугрожающих инфекциях [4–6].

Клиническая эффективность АБ определяет фармакологически активной, не связанной с белками, тканевой концентрацией, достаточной для эрадикации возбудителей [7, 8]. Поэтому ин-

формация о новых препаратах считается недостаточной, если она не содержит сведений о их фармакокинетических и фармакодинамических свойствах, необходимых для обеспечения эффективного применения препарата.

В настоящей публикации обсуждаются особенности применения эртапенема, относящегося к классу β -лактамов антибиотиков, группе карбапенемов. Препарат был внедрен в клиническую практику в 2001 году, одновременно в США и РФ, а в начале 2002 года — в Европе. Этот уникальный карбапенем обладает высокой активностью в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных микробов, факультативных анаэробных бактерий, которые обычно являются возбудителями внебольничных инфекций, однако при этом он имеет низкую активность против *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и энтерококков, которые бывают возбудителями в основном нозокомиальных инфекций [9, 10]. Широкий спектр активности и высокая клиническая эффективность, показанная в крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, позволяют рекомендовать его для лечения среднетяжёлых и тяжёлых инфекций различной локализации, в том числе полимикробных [11, 12].

Обычно карбапенемы устойчивы к гидролизу наиболее актуальными хромосомными и плазмидными β -лактамазами, в том числе — бета-лактамазами расширенного спектра — БЛРС (ESBLs) [13].

Эртапенем структурно отличается от других карбапенемов. Наличие метильной группы в по-

© В. Б. Белобородов, 2011

Адрес для корреспонденции: 123995 Москва, Баррикадная ул., 2/1, РМАПО

ложении Ib повышает его стабильность к дегидропептидазе-1 (ДНР-I). Боковая положительно заряженная цепь способствует его высокому связыванию с белками плазмы и увеличению периода полувыведения до 3,8 ч [14]. Фармакокинетические данные указывают на возможность однократного в течение суток введения 1 г АБ внутривенно [14, 15]. Около 84—96% эртапенема связывается с плазменными белками и если концентрация белков снижается, то плазменная концентрация эртапенема повышается [15]. Если в ткани проникает только несвязанная фракция эртапенема, которая составляет 4—16% плазменной концентрации, то именно она будет обеспечивать антимикробную активность в тканях. С фармакодинамической точки зрения, тканевая концентрации эртапенема должна превышать МПК₉₀ для актуальных возбудителей инфекций.

Имеется очень небольшое количество данных по пенетрации и тканевым концентрациям эртапенема [16, 17], особенно у пациентов в критических состояниях [18].

Пенетрация и тканевые концентрации эртапенема

Кожа и мягкие ткани. Имеется несколько исследований, посвящённых проблеме пенетрации эртапенема у добровольцев и пациентов с ИКМТ. Пенетрация в кожу оценивалась по концентрации препарата в жидкости пузыря после повторного введения препарата 12 взрослым пациентам. После введения 1 г эртапенема средняя концентрация составила 24,4 мг/л, после 24 часов — 7,8 мг/л, при этом обе концентрации превышали МПК₉₀ для чувствительных штаммов [19].

Концентрация несвязанного препарата в плазме и интерстициальной жидкости скелетных мышц и подкожной жировой клетчатки не соответствуют друг другу. Предполагается, что это связано с различием кровотока в этих тканях [20]. Другой стороной этой проблемы является концентрация не связанной с белками фракции эртапенема и её достаточность для эффективного подавления бактерий именно в интерстициальной жидкости мышц и подкожной жировой клетчатки.

Как и другие β-лактамы АБ, карбапенемы обладают время-зависимым киллингом [1, 21], поэтому увеличение концентрации выше 4—5 МПК пропорционально не повышает эффект киллинга. Следовательно, максимальный киллинг наблюдается при максимальном увеличении периода времени, когда концентрация препарата выше МПК. Основным фармакокинетическим/фармакодинамическим (ФК/ФД) параметром для β-лактамов является пропорция времени в интервале дозирования, при которой концентрация препарата пре-

вышает его МПК (Т > МПК). Этот показатель для карбапенемов составляет 30—40% от интервала дозирования и обеспечивает быструю бактерицидную активность [22].

По данным *in vitro*, эртапенем подавляет 90% (МПК₉₀) чувствительных к метициллину штаммов *Staphylococcus aureus* при концентрации 0,25 мг/л [9, 10]. МПК₉₀ для *Streptococcus* spp. составляет 0,5 мг/л, для энтеробактерий — продуцентов БЛРС — 0,03—0,06 мг/л [9, 10, 23]. Показатель МПК₉₀ для *Bacteroides fragilis* и других анаэробов составляет ≤1,0 мг/л [20]. При исследовании не связанного с белками эртапенема через 12 часов после однократного внутривенного введения 1 г его концентрация составила 1,13—0,68 мг/л в мышцах и 0,31—0,16 мг/л в подкожной жировой клетчатке [24]. Следовательно, 1 г препарата в день создает концентрацию в мышцах выше, чем его МПК в отношении наиболее частых возбудителей ИКМТ, которая поддерживается в течение периода времени, составляющего не менее чем 50% интервала дозирования. Средняя концентрация в подкожной жировой клетчатке превышала МПК₉₀ для возбудителей ИКМТ в период времени не менее чем 30% интервала дозирования.

Эти данные позволяют сделать вывод, что концентрация не связанной с белками фракции препарата в неинфицированной интерстициальной жидкости мышц и подкожной жировой клетчатки достаточна, что подтверждается описанной ранее эффективностью эртапенема в лечении ИКМТ.

Органы брюшной полости и малого таза. Проведены исследования по изучению концентрации эртапенема в ткани жёлчного пузыря, толстого и тонкого кишечника, печени и поджелудочной железы у оперированных пациентов. Концентрация эртапенема была выше его МПК₉₀ для чувствительных бактерий — возбудителей абдоминальных инфекций, таких как *Escherichia coli*, зеленящих стрептококков, Enterobacteriaceae, *Klebsiella* spp. и *Bacteroides fragilis*. Наименьшая средняя тканевая концентрация после 6 ч (25% интервала дозирования) была в поджелудочной железе (3,3 мг/кг) и печени (3,1 мг/кг).

Необходимо напомнить, что период, когда концентрации препарата в плазме выше его МПК, является показателем, который наиболее надёжно коррелирует с клинической эффективностью карбапенемов [25—27]. В экспериментах на мышцах показано, что период превышения МПК, необходимый для достижения бактериостатического эффекта эртапенема, составляет 24—48% для общей концентрации препарата и 6—25% для концентрации не связанного с белками плазмы препарата [27]. В одном исследовании показано, что концентрация эртапенема в тканях органов брюшной полости в течение 25% интервала дози-

рования составляла $\geq 1,5$ МПК₉₀ для чувствительной микрофлоры, 3 МПК₉₀ — для *B.fragilis* и 10 МПК₉₀ — для *E.coli* [28]. В другом исследовании была обнаружена достоверно более высокая концентрация эртапенема в ткани жёлчного пузыря по сравнению с концентрацией в печени и поджелудочной железе, что указывает на органоспецифическую тканевую концентрацию эртапенема с наиболее высоким содержанием в жёлчном пузыре, толстом и тонком кишечнике. Пенетрация в органы брюшной полости составляла 8,8—19,1%, но была ниже, чем в лёгких [26]. На степень пенетрации, как уже указывалось ранее, существенное влияние оказывает степень связывания препарата с белками крови. Статистически выше пенетрация оказалась в ткани толстого кишечника по сравнению с печенью и поджелудочной железой. Одинаковая пенетрация была обнаружена в ткани толстой кишки, жёлчном пузыре и ткани тонкого кишечника. При определении концентрации в жёлчи и плазме была выявлена значительная вариабельность. Эти результаты сложно интерпретировать, так как концентрация широко варьировала (от 1,2 до 49,8 мг/кг), так же как и их соотношение (от 0,6 до 41%). Причина таких результатов непонятна. Одним из возможных объяснений является разнородность пациентов по возрасту, полу и массе тела. Необходимы дальнейшие исследования концентрации препарата в жёлчи. Следует отметить, что только в 2 из 13 образцов концентрация препарата была ниже МПК₉₀, а показатель медианы был в 5 раз выше МПК₉₀ для чувствительных бактерий. Поэтому, основываясь на совокупных данных разных исследований, можно утверждать, что эртапенем является препаратом, подходящим для лечения абдоминальных инфекций [28, 29].

Лёгкие. Подобно другим АБ наибольшее количество информации о фармакокинетике эртапенема получено из исследований на добровольцах [15, 30, 31]. Однако популяция пациентов в критическом состоянии по ряду физиологических признаков существенно отличается от здоровых лиц. При исследовании пенетрации эртапенема в различные отделы лёгких у пациентов ($n=12$) после операции на лёгких средняя тканевая концентрация составила 7,60—4,85 мг/кг, а пенетрация — 23,6—12,3% [26]. У пациентов с нозокомиальной пневмонией, обусловленной с проведением искусственной вентиляции лёгких (НП_{ивл}), эртапенем имел другой фармакодинамический профиль с существенно более низкой максимальной концентрацией (C_{max}) и площадью под фармакокинетической кривой (AUC_{0-1}), большим объёмом распределения (V_z, V_{ss}), общим (CLTOT) и почечным клиренсом (CLR) по сравнению с добровольцами или нетяжёлыми пациентами [31]. Причинами отличия фармакокине-

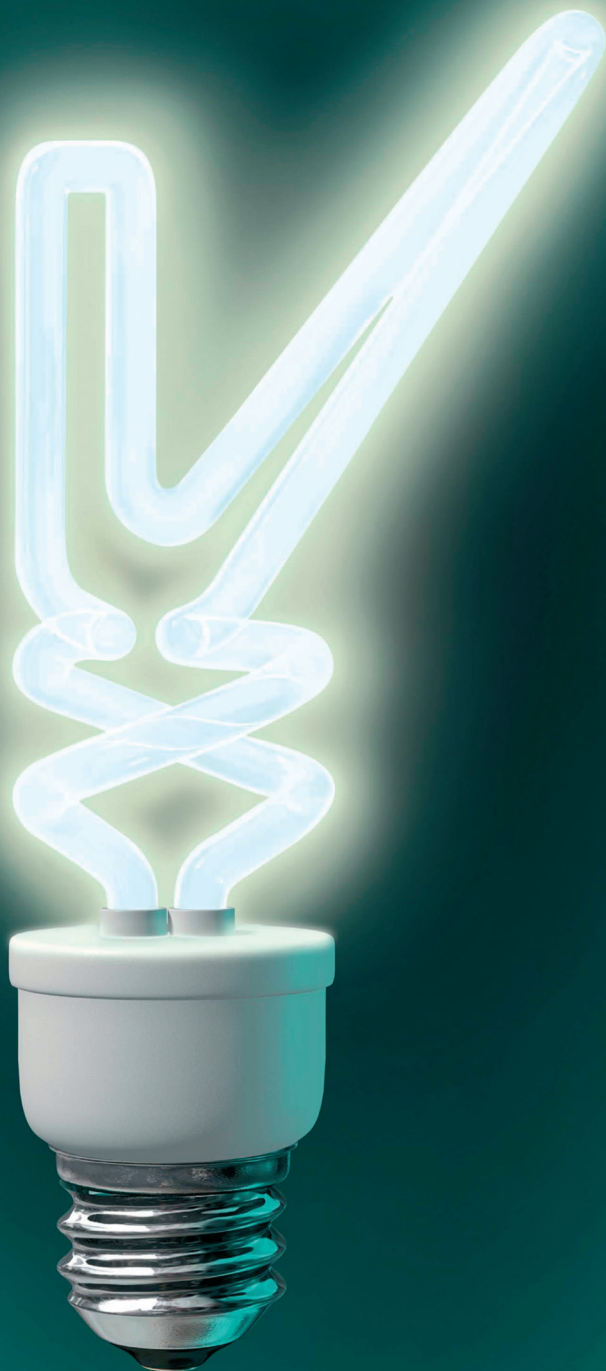
тических данных у пациентов в критическом состоянии являются сами по себе патофизиологические и ятрогенные нарушения, оказывающие значительное влияние на распределение и элиминацию АБ [32, 33]. Основными причинами увеличения объёма распределения АБ являются: отёк, плевральный выпот, асцит, выделения через послеоперационные дренажи и увеличение клиренса вследствие ожогов, гипердинамии при септическом шоке или применении гемодинамически активных препаратов.

При проведении специального исследования было показано значительное увеличение объёма распределения и клиренса АБ и связанное с этим снижение уровня C_{max} и AUC_{0-1} . В свою очередь, это связано со снижением сывороточной концентрации альбумина (9,2—25,6 г/л) в результате возрастания водной нагрузки и положительного суточного баланса жидкости (средний объём $\pm m = 1,8 \pm 1,0$ л/сутки) [18].

Увеличение объёма распределения и клиренса антибиотиков, связанное с гипоальбуминемией у пациентов в критическом состоянии, было обнаружено ранее при применении цефтриаксона и тейкопланина у пациентов после трансплантации почек при развитии септического шока [34]. При моделировании смешанного эффекта было показано, что функция почек (по данным клиренса креатинина) является другим важным фактором, оказывающим влияние на индивидуальную вариабельность системного клиренса эртапенема. Были получены данные, что клиренс креатинина может значительно варьировать (от 32,7 до 209,9 мл/мин), что отчасти объясняет фармакокинетические изменения у пациентов в критическом состоянии [18].

Еще одной особенностью является влияние изменения концентрации белка на концентрацию свободной фракции эртапенема. Фактически только свободная фракция АБ ответственна за антимикробную активность: именно она осуществляет киллинг микробов в очаге инфекции [2, 24]. Следовательно, более важно определять концентрацию именно этой части, а не всей концентрации препарата (связанную с белками и свободную), как это описывается в большинстве публикаций, посвящённых эртапенему [17, 31]. Как было сказано ранее, гипоальбуминемия приводит к возрастанию не связанной с белками (свободной) фракции эртапенема, которая распределяется в тканях и быстро элиминируется.

Необходимо помнить, что для эртапенема характерен время-зависимый киллинг [1] и основной фармакодинамической целью является достижение показателя $T > \text{МПК}$, составляющего 30—40% интервала дозирования [22]. В отношении лабораторных исследований возбудителей инфекций дыхательных путей показано, что эрта-



ЗАДУМАЙТЕСЬ

ИНВАНЗ[†]

(эртапенем, MSD) ВВ/ВМ

Карбапенем стартовой терапии

ИНВАНЗ показан для лечения пациентов с инфекциями средней степени тяжести и с тяжёлыми инфекциями, вызванными чувствительными штаммами микроорганизмов, а также для начала эмпирической терапии до момента определения микроорганизмов, вызвавших инфекционные воспаления, такие как:

- ✓ Осложнённые интраабдоминальные инфекции
- ✓ Инфекции кожи и подкожной клетчатки, включая инфекции нижних конечностей при сахарном диабете («диабетическая стопа»)
- ✓ Внегоспитальная пневмония
- ✓ Инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит
- ✓ Острые инфекции органов малого таза, включая послеродовой эндометрит, септический аборт и постхирургические гинекологические инфекции
- ✓ Бактериальная септицемия

Разрешен к применению у детей с 3-х месяцев

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: ИНВАНЗ противопоказан больным с известной гиперчувствительностью к любому из его компонентов или к другим препаратам того же класса, а также больным, имевшим анафилактические реакции на другие бета-лактамы антибиотики. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ:** Достаточного клинического опыта по применению препарата у беременных женщин не имеется. ИНВАНЗ следует применять во время беременности только если возможная польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода. **ПРИМЕНЕНИЕ У ДЕТЕЙ:** Применение у пациентов в возрасте младше 3 месяцев не рекомендуется. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** *Взрослые:* Большинство нежелательных явлений, о которых сообщалось в ходе клинических исследований, по степени тяжести описывались как легкие или умеренные. В связи с нежелательными явлениями, которые предположительно могли быть связаны с препаратом, эртапенем отменяли у 1,3 % пациентов. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с применением эртапенема при его парентеральном применении, включали диарею (4,3 %), местные постинфузионные венозные осложнения (3,9 %), тошноту (2,9 %) и головную боль (2,1 %).

Перед назначением ИНВАНЗа, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»,
119049, Москва, ул. Павловская, 7, БЦ Павловский,
Тел. +7 (495) 916 71 00, Факс +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

пенем подавляет 90% (МПК₉₀) чувствительных к метициллину *S.aureus* и *Klebsiella pneumoniae* — продуцентов БЛРС, для которых МПК составляет $\leq 0,5$ мг/л [35—37]. Показатели МПК₉₀ для чувствительных, промежуточнорезистентных и резистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* составили соответственно 0,03, 0,5, и 2,0 мг/л. Для большинства анаэробов МПК эртапенема составляет $\leq 1,0$ мг/л, а для большинства представителей Enterobacteriaceae (без учёта продуцентов плазмидных и хромосомных β -лактамаз) показатели МПК₉₀ составляют 0,03—0,06 мг/л.

Через 12 часов после однократного внутривенного введения 1 г эртапенема плазменная концентрация составляла $0,87 \pm 0,76$ мг/л, а через 24 часа — $0,24 \pm 0,43$ мг/л [18]. Следовательно, доза 1 г в сутки у пациентов в критическом состоянии приводила к плазменной концентрации препарата выше МПК₉₀ для большинства возбудителей «ранней» НП_{ивл} (МПК₉₀ $\leq 0,5$ мг/л), по крайней мере, в течение 50% интервала дозирования. С другой стороны, свободная концентрация эртапенема превышала МПК₉₀ для резистентных к пенициллину пневмококков только в течение 6 часов (примерно 25% интервала дозирования) после начала инфузии. Концентрация эртапенема в лёгких может быть ниже плазменной концентрации, которая часто оказывалась выше тканевой [2]. Поэтому правильный выбор дозы препаратов, обладающих высоким связыванием с белками крови, к которым относится эртапенем, может существенно зависеть от концентрации альбумина крови. В связи с этим концентрация альбумина должна быть одним из параметров, которые необходимо учитывать при выборе эртапенема в качестве препарата для лечения тяжёлых инфекций у пациентов в критическом состоянии.

С учётом указанных выше данных, по-видимому, фармакокинетические/фармакодинамические параметры эртапенема у пациентов в критическом состоянии нуждаются в оптимизации с помощью укорочения периода между введением препарата (деление суточной дозы на несколько введений, увеличение суточной дозы) или применения постоянной инфузии эртапенема для создания оптимальной концентрации свободного препарата, особенно при тяжёлой гипоальбуминемии и нормальной функции почек. Возможно, в будущем, с целью повышения фармакодинамических параметров препарата будет разрешено введение более высокой суточной дозы препарата (> 1 г в сутки).

Избыток массы тела. Фармакокинетика и фармакодинамика эртапенема исследованы у лиц трёх весовых категорий: с нормальной массой тела (средний индекс массы тела — $22,5$ кг/м²), избытком массы I—II степени (средний индекс массы

тела = $33,4$ кг/м²) и III степени (средний индекс массы тела — $43,4$ кг/м²) [38]. Объём распределения эртапенема увеличивался на 17% у лиц с I—II степенью ожирения и на 39% — у лиц с III степенью. Клиренс препарата не зависел от площади поверхности или массы тела. При введении 1 г эртапенема площадь под фармакокинетической кривой (AUC) оказалась на 14% меньше у пациентов I—II степени ожирения и на 21% ниже — у пациентов III степени ожирения. Фармакодинамическое моделирование вероятного достижения оптимального времени превышения МПК свободной концентрацией препарата показало, что ожирение нарушает достижение необходимых фармакодинамических целей. Поэтому актуальной является определение оптимальной дозировки препарата у пациентов с различной степенью ожирения. Более высокие дозы могут потребоваться для подавления возбудителей с более высокими показателями МПК, особенно у пациентов с нормальной гломерулярной фильтрацией.

Заключение

Внедрение новых антибактериальных препаратов в клиническую практику является знаковым событием, которое несёт в себе не только новые возможности в лечении пациентов, но и необходимость учёта фармакодинамических особенностей их использования в клинических условиях. Согласно современным рекомендациям по применению антибактериальных препаратов, их выбор в каждой конкретной ситуации должен быть сопряжён с оценкой тяжести состояния пациента, характером инфекции, предполагаемым возбудителем и его резистентностью к обычно применяемым антибиотикам. Однако исследования возбудителей *in vitro* с определением МПК — одной из важнейших характеристик микробов с точки зрения антибактериальной терапии — не позволяют с высокой степенью вероятности прогнозировать эффективность применения препаратов, которые обладают *in vitro* высокой активностью против выделенной микрофлоры. Поэтому в последние 5—7 лет такое большое значение приобрели методы фармакокинетической /фармакодинамической оценки существующих антибактериальных препаратов. Всё более понятной становится идея, что необходимо не просто введение тем или иным способом, активного против предполагаемой микрофлоры, но и создание условий для пенетрации препарата в очаг инфекции и подавления там возбудителя — является первостепенной задачей антибактериальной терапии.

Появление β -лактамных препаратов с увеличенной продолжительностью выведения за счёт связывания с белками (цефтриаксон, эртапенем) способствует удобству их применения (бо-

лее редкое дозирование) и повышению комплаентности, что особенно важно для пациентов профильных отделений с различными видами инфекций. Однако широкое применение этих препаратов в ОРИТ потребовало более глубокого изучения их фармакологических свойств, а именно оценки достаточной эффективности свободной (не связанной с белками) фракции препаратов. Как было показано выше, концентрация свободной фракции препарата у большинства пациентов оказывается достаточной для подавления основных возбудителей тяжёлых внебольничных инфекций.

Вопрос о применении эртапенема при доказанных инфекциях, вызванных энтеробактериями-продуцентами БЛРС, является очень актуальным. С точки зрения микробиологической, возражений для применения этого карбапенема нет. Более того, имеются результаты небольших клинических исследований, направленных на определение эффективности эртапенема у пациентов с ранней нозокомиальной пневмонией (без ИВЛ и с ИВЛ), которые показали, в целом, его высокую клиническую и микробиологичес-

кую эффективность. Однако в ОРИТ необходимо учитывать особенности, связанные не столько с самим препаратом, сколько с его применением в определенных патофизиологических условиях: гипопроотеинемии, увеличении объема распределения и высокого клиренса. Обычно в таких условиях для повышения фармакодинамических параметров β -лактамов рекомендуется прибегать к увеличению дозы, более частому введению, удлинению времени инфузии или (даже) постоянной инфузии препарата. Однако в отношении эртапенема опыта оптимизации фармакодинамических параметров пока не имеется, разрешенная суточная доза является равной 1 г. Поэтому в условиях ОРИТ для оптимизации фармакодинамики эртапенема рациональным является учет концентрации альбумина как основного транспортного белка, обеспечивающего связывание препарата, контроль объема интерстициальной жидкости (объем распределения) и клиренса креатинина (повышение клиренса препарата). Эти меры позволяют повысить клиническую эффективность эртапенема.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Craig W. A.* Pharmacodynamics of antimicrobials: general concepts and applications. In: Nightingale C., Marakawa T., Ambrose P. G., eds. Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice. New York: Marcel-Dekker, 2002; 1–22.
2. *Liu P., Derendorf H.* Antimicrobial tissue concentrations. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 599–613.
3. *Muller M., dela Pena A., Derendorf H.* Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: distribution in tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1441–1453.
4. *Burke J. P.* Infections control — a problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003; 348: 651–656.
5. *Fung H. B., Chang J. Y., Kuczynski S.* A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Drugs* 2003; 63: 1459–1480.
6. *Giurini J. M., Lyons T. E.* Diabetic foot complications: diagnosis and management. *Int J Low Extrem Wounds* 2005; 4: 171–182.
7. *Kunin C. M., Craig W. A., Kornguth M. et al.* Influence of binding on the pharmacologic activity of antibiotics. *Ann NY Acad Sci* 1973; 226: 214–224.
8. *Merrikin D. J., Briant J., Rolinson G. N.* Effect of protein binding on antibiotic activity *in vivo*. *J Antimicrob Chemother* 1993; 11: 233–238.
9. *Fuchs P. C., Barry A. L., Brown S. D.* *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2001; 45: 1915–1918.
10. *Livermore D. M., Carter M. W., Bagel S. et al.* *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45: 1860–1867.
11. *Roy S., Higareda I., Angel-Muller E., Ismail M., et al.* Results of a phase III randomized, doubleblind study of ertapenem vs piperacillin-tazobactam for acute pelvic infection in women. Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2001. Abstract L-888, p. 456.
12. *Pelak B. A., Citron D. M., Motyll M. et al.* Comparative *in vitro* activities of ertapenem against bacterial pathogens from patients with acute pelvic infection. *Journal of Antimicrob Chemother* 2002; 50: 735–741.
13. *Barker K. F.* Antibiotic resistance: a current perspective. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 109–124.
14. *Cunha B. A.* Ertapenem. A review of its microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects. *Drugs Today* 2002; 38: 195–213.
15. *Majumdar A., Musson D. G., Birk K. L. et al.* Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3506–3511.
16. *Laethem T., De Lepeleire I., McCrea J. et al.* Tissue penetration by ertapenem, a parenteral carbapenem administered once daily, in suction-induced skin blister fluid in healthy young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1439–1442.
17. *Burkhardt O., Majcher-Peszynska J., Borner K. et al.* Penetration of ertapenem into different pulmonary compartments of patients undergoing lung surgery. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 659–665.
18. *Burkhardt O., Kumar , Katterwe D. et al.* Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 59: 277–284.
19. *Nix D. E., Majumdar A. K., DiNubile M. J.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 Suppl 2: ii23–28.
20. *Brunner M., Hollenstein U., Delacher S. et al.* Distribution and antimicrobial activity of ciprofloxacin in human soft tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1307–1309.
21. *Schuck E. L., Derendorf H.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of anti-infective agents. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3: 361–373.
22. *Mouton R. P., Touzw D. J., Horrevorts A. M. et al.* Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 185–201.
23. *Livermore D. M., Oakton K. J., Carter M. W. et al.* Activity of ertapenem (MK-0826) versus Enterobacteriaceae with potent β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2831–29307.
24. *Burkhardt O., Brunner M., Schmidt S. et al.* Penetration of ertapenem into skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in healthy volunteers measured by *in vivo* microdialysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58: 632–636.
25. *Turnidge J. D.* The pharmacodynamics of betalactams. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 10–22.
26. *Friedland I., Mixson L. A., Majumdar A. et al.* *In vitro* activity of ertapenem against common clinical isolates in relation to human pharmacokinetics. *J Chemother* 2002; 14: 483–491.

27. *Craig W. A.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1–10.
28. *Solomkin J. S., Yellin A. E., Rotstein O. D. et al.* Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003; 237: 235–245.
29. *Yellin A. E., Hassett J. M., Fernandez A. et al.* Ertapenem monotherapy versus combined therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intraabdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 165–167.
30. *Musson D. G., Majumdar A., Holland S. et al.* Pharmacokinetics of total and unbound ertapenem in healthy elderly subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 521–524.
31. *Pletz M. W. R., Rau M., Bulitta J. et al.* Ertapenem pharmacokinetics and impact on intestinal microflora, in comparison to those of ceftriaxone, after multiple dosing in male and female volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3765–72. 15 16
32. *Power B. M., Forbes A. M., Van Heerden P. V. et al.* Pharmacokinetics of drugs in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 25–56.
33. *Pea F., Viale P., Furlanut M.* Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1009–1034.
34. *Joynt G. M., Lipman J., Gomersall C. D. et al.* The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 421–429
35. *Wexler H. M.* *In vitro* activity of ertapenem: review of recent studies. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 Suppl. 2: 11–21.
36. *Shah P. M., Isaacs R. D.* Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 538–542.
37. *Livermore D. M., Sefton A. M., Scott G. M.* Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 331–344.
38. *Chen M., Nafziger A. N., Drusano G. L., Ma L., Bertino J. S. Jr.* Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1222–1227.