

Особенности применения карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии

✉ Л.Л. Штейнберг, А.А. Упницкий, Ю.Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

В статье рассмотрены вопросы лечения нозокомиальной пневмонии, в частности особенности применения антисинегнойных карбапенемов. Особое внимание уделено фармакодинамике меропенема, имипенема и дорипенема, проблемам микробной устойчивости к антибиотикам, а также представлены результаты сравнительных исследований клинической и бактериологической эффективности карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, карбапенемы, меропенем, имипенем, дорипенем.

Нозокомиальная пневмония (НП) занимает 3-е место (15–18%) в структуре нозокомиальных инфекций после инфекций мягких тканей и инфекций мочевыводящих путей, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии является самой частой нозокомиальной инфекцией. Смертность при НП, по разным данным, составляет от 30 до 70%. При **НП, связанной с искусственной вентиляцией легких (НПИВЛ)**, летальность составляет 24–50% и увеличивается до 76% при наличии полирезистентной микрофлоры.

Определение и классификация НП

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония – это пневмония, развивающаяся через 48 ч и более после госпитализации при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар. Нозокомиальная пневмония, связанная с **искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)**, – это пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации и начала проведения ИВЛ при отсутствии признаков легочной

инфекции на момент интубации. Учитывая сроки развития НП, выделяют раннюю НП, возникающую в первые 5 дней с момента госпитализации, для которой характерны возбудители, чувствительные к традиционно используемым антибактериальным препаратам, и позднюю НП, развивающуюся не ранее 5-го дня госпитализации, которая характеризуется высокой вероятностью наличия полирезистентных бактерий и менее благоприятным прогнозом. Факторами, способствующими развитию НП в отделении реанимации и интенсивной терапии, являются: длительность ИВЛ, реинтубация, профилактическое применение антибиотиков, тяжесть состояния больного, сопутствующие заболевания дыхательной системы, ожоги, нейрохирургические и кардиохирургические операции, травмы, острый респираторный дистресс-синдром, миоплегия, энтеральное питание.

Выбор антибактериальной терапии при НП

Уровень летальности зависит от выбора стартового антибактериального режима и времени начала **антибактериальной терапии (АБТ)**. Результаты исследований

Контактная информация: Штейнберг Людмила Львовна, shteinbergl@gmail.com

послужили основанием для включения в международные и национальные клинические руководства по лечению НП и других тяжелых инфекций рекомендаций о незамедлительном назначении АБТ после установления диагноза инфекции или даже при подозрении на ее наличие. Неадекватная АБТ является наиболее значимым фактором риска смертности. Результаты многих клинических исследований свидетельствуют о том, что назначение неадекватной стартовой терапии приводит к достоверному повышению смертности пациентов с тяжелыми инфекциями (в том числе с НП) в 1,5–3 раза. Для выбора стартовой АБТ имеет значение наличие факторов риска появления **полирезистентных возбудителей** (ПРВ): высокий уровень локальной устойчивости возбудителей (в данном лечебном учреждении или отделении); развитие НП через 5 дней и более от начала госпитализации; прием иммуносупрессоров и/или наличие у пациента иммунодепрессивного состояния; прием антибиотиков в последние 90 дней; стационарное лечение более 2 дней в последние 90 дней; нахождение в доме престарелых; инфузионная терапия в домашних условиях; хронический диализ в последние 30 дней; наличие члена семьи с заболеваниями, вызванными ПРВ. Антибактериальная терапия НП подразумевает раннюю адекватную эмпирическую терапию рекомендованной продолжительности и деэскалацию, основанную на результатах посева и ответа на терапию (правило 4D: drug, dose, duration, de-escalation). При выборе эмпирической АБТ широкого спектра необходимо учитывать наличие у пациента факторов риска полирезистентной микрофлоры и локальные данные по резистентности.

Этиологическая структура ранней НП и/или НП без факторов риска ПРВ близка к таковой внебольничной пневмонии, поэтому рекомендовано назначение антибактериальных препаратов без антисинегнойной и анти-MRSA-активности (MRSA — метициллинрезистентный *S. aureus*), таких

как цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), или пиперациллин/тазобактам, или так называемые “респираторные” фторхинолоны — моксифлоксацин, левофлоксацин (при аллергии на β -лактамы), или карбапенем без антисинегнойной активности — эртапенем.

Наиболее частые возбудители поздней НП и/или НП при наличии факторов риска ПРВ — *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae (продуцирующие **β -лактамазы расширенного спектра** (БЛРС)), *Acinetobacter* spp., MRSA, чувствительный только к ванкомицину и линезолиду. Предполагаемые режимы АБТ должны обладать антисинегнойной и антистафилококковой активностью, а также действовать на штаммы энтеробактерий, продуцирующих БЛРС: цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефтазидим или цефепим), антисинегнойные карбапенемы (меропенем, имипенем, дорипенем) или антисинегнойный β -лактамаз + ингибитор β -лактамаз (пиперациллин/тазобактам). До получения результатов посевов к терапии может быть добавлен “респираторный” фторхинолон (левофлоксацин) для дополнительной активности против устойчивых грамотрицательных бактерий.

Если предполагается наличие продуцентов БЛРС или β -лактамаз AmpC (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. или *Enterobacter* spp.), препаратами выбора должны быть карбапенемы. Если предполагается наличие MRSA, к лечению необходимо добавить ванкомицин или линезолид. Назначение антисинегнойных карбапенемов (меропенем, дорипенем или имипенем) в качестве стартовой АБТ в сочетании с препаратами, активными против MRSA (линезолид, ванкомицин), оправданно при тяжелой НПИВЛ, у больных, находящихся в критическом состоянии в результате развития полиорганной недостаточности или септического шока. Вопрос о длительности АБТ при НП до сих пор дискутируется. В большинстве руководств рекомендуемая длительность АБТ состав-

Таблица 1. Фармакокинетические параметры карбапенемов

Карбапенем	Доза внутривенно, г	C_{max} , мкг/мл	Объем распределения, л	AUC, мг ч/л	Связь с белками, %	Элиминация
Имипенем	0,5/1,0	21–58/41–83	16,4 ± 3,6	42,2–186,0	20	70–76% почками
Циластатин	0,5/1,0	31–49/56–80	16,4 ± 3,6	42,2–186,0	40	70–76% почками
Меропенем (болюс/капельно)	0,5	23/45	25,0 ± 4,1	27,2–32,4	2	70% в неизменном виде почками
	1,0 (болюс/капельно)	49/112	25,0 ± 4,1	66,9–77,5	2	70% в неизменном виде почками
Дорипенем (инфузия 1 ч)	0,5	23,0 ± 6,6	16,8	36,3 ± 8,8	8,1	70–80% в неизменном виде почками

Примечание. Период полувыведения равен 1 ч.

Обозначения: AUC – площадь под кривой концентрация–время, C_{max} – максимальная концентрация препарата в плазме крови.

ляет 14–21 день, однако данные исследований последних лет свидетельствуют о том, что более короткие курсы АБТ (7–10 дней) клинически и фармакоэкономически эффективнее; кроме того, меньше риск развития резистентности к антибиотикам. Тем не менее при выявлении *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* рекомендованы длительные курсы АБТ, при бактериемии – до 14 дней.

Клиническая фармакология карбапенемов

Карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем) являются одними из самых эффективных препаратов для лечения НП. Они обладают высокой активностью в отношении большинства возбудителей НП, в том числе ПРВ. Карбапенемы относятся к β-лактамным антибиотикам, но по сравнению с пенициллинами и цефалоспорины они более устойчивы к β-лактамазам и обладают более широким спектром активности. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы эртапенем, имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем. Эртапенем применяется в основном для лечения тяжелых внебольничных инфекций, так как он не обладает актив-

ностью в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий. Имипенем – первый карбапенемовый антибиотик, применяемый в клинической практике с 1985 г. Он разрушается почечным ферментом дегидропептидазой-1, поэтому применяется в лекарственной форме с ингибитором дегидропептидазы циластатином в соотношении 1 : 1. Меропенем устойчив к дегидропептидазе, поэтому применяется без ингибитора. Дорипенем – новый карбапенем, впервые появившийся в Японии в 2005 г., в России официально зарегистрирован в 2008 г. под торговым названием дорипрекс. Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) к настоящему времени не одобрило применение дорипенема для лечения НП.

Фармакокинетика

Карбапенемы применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации во многих тканях и средах. Сравнительная фармакокинетика имипенема/циластатина, меропенема и дорипенема представлена в табл. 1. Бактерицидная активность карбапенемов в большей степени зависит от кратности введения, чем от пиковой концентрации. Важнейшим фармакодина-

мическим показателем карбапенемов является отношение времени (Т), в течение которого концентрация препарата превышает **минимальную подавляющую концентрацию (МПК)**, ко времени между введениями препарата, этот показатель выражается в процентах ($T > \text{МПК}, \%$). Для достижения максимального бактерицидного эффекта карбапенемов необходимо, чтобы этот показатель составлял $\geq 40\%$. Это оказало влияние на режимы внутривенного дозирования карбапенемов. Было выявлено, что для меропенема и имипенема для достижения целевого $T > \text{МПК}, \%$ достаточно продолженной инфузии 30–60 мин. Дорипенем отличается большей стабильностью при комнатной температуре, что позволяет использовать пролонгированную 4-часовую инфузию для лечения НП и поддерживать концентрации дорипенема выше МПК в отношении возбудителей со сниженной чувствительностью к нему. Это свойство дорипенема является важным преимуществом по сравнению с другими карбапенемами (см. табл. 1).

Фармакодинамика

Карбапенемы обладают мощным бактерицидным действием, обусловленным нарушением образования клеточной стенки бактерий. По сравнению с другими β -лактамами карбапенемы быстрее проникают через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и оказывают выраженный постантибиотический эффект. Они обладают широким спектром антимикробной активности в отношении аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также анаэробов. Практически отсутствует активность в отношении MRSA, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

В современных практических рекомендациях по лечению НП предлагается использовать любой из антисинегнойных карбапенемов, подразумевается их одинаковая клиническая эффективность. В то же время в сравнительных исследованиях бак-

териологической (*in vitro*) и клинической эффективности карбапенемов обнаружены различия между препаратами.

В целом имипенем проявляет большую активность *in vitro* против чувствительных штаммов грамположительных бактерий, тогда как меропенем демонстрирует большую активность против грамотрицательных бактерий. Эти различия обусловлены большей связывающей способностью меропенема с пенициллинсвязывающими белками. Имипенем и меропенем проявляют активность в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* Также они активны против продуцентов β -лактамаз AmpC, таких как *Enterobacter spp.*, и продуцентов БЛРС.

По данным исследований *in vitro*, в отношении Enterobacteriaceae природная активность меропенема наиболее высокая (меропенем > дорипенем >> имипенем), в отношении *P. aeruginosa* имеется небольшое преимущество дорипенема (дорипенем > меропенем >> имипенем). Активность дорипенема против грамположительных и грамотрицательных бактерий такая же, как у меропенема, или незначительно выше. Дорипенем в 2–4 раза активнее имипенема, в том числе в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий, таких как *P. aeruginosa*. По данным нескольких исследований, дорипенем был активен в отношении 11 из 49 карбапенем-резистентных штаммов *P. aeruginosa* (МПК ≥ 16 мкг/мл у имипенема и меропенема). Также дорипенем продемонстрировал активность в отношении 5 из 24 карбапенем-резистентных штаммов *Acinetobacter spp.* при уровне МПК ≤ 4 –8 мкг/мл. Дорипенем проявлял бактерицидную активность в отношении большинства патогенов и стабильность против большого числа β -лактамаз, включая БЛРС и β -лактамазы AmpC. В концентрации ≤ 4 мкг/мл дорипенем подавлял более 99,7% энтеробактерий, продуцирующих БЛРС и β -лактамазы AmpC. Как и имипенем, дорипенем обла-

Таблица 2. Сравнение МПК для имипенема, меропенема и дорипенема (в мкг/мл)

Возбудитель	Имипенем		Меропенем		Дорипенем	
	МПК	МПК ₉₀	МПК	МПК ₉₀	МПК	МПК ₉₀
MSSA	≤0,5–4,0	≤0,5	0,016–4,0	0,12	<0,008–4,0	0,06
<i>K. pneumoniae</i>						
не продуцирующая БЛРС	0,12–1,0	1,0	≤0,015–1,12	0,06	0,03–0,25	0,12
продуцент БЛРС	0,06–1,0	1,0	≤0,015–0,12	0,06	0,015–0,25	0,12
<i>Escherichia coli</i> , не продуцирующая БЛРС	0,06–0,5	0,5	≤0,015–0,03	≤0,015	≤0,015–0,06	0,03
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤0,5–<8,0	2,0	≤0,016–>16,0	8,0	0,016–>16,0	4,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤0,5–>8,0	>8,0	0,016–>16,0	>16,0	0,03–>16,0	8,0

Обозначения: МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация для 90% исследованных штаммов. MSSA – methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительный *Staphylococcus aureus*).

дает постантибиотическим эффектом в отношении *P. aeruginosa*. Также в исследованиях *in vitro* было показано, что дорипенем по сравнению с меропенемом и имипенемом имеет самый низкий потенциал к появлению устойчивых мутантных штаммов *P. aeruginosa* (табл. 2).

Несмотря на то что карбапенемы стабильны к действию практически всех β-лактамаз (включая AmpC и БЛРС), некоторые микроорганизмы обладают механизмами резистентности к ним, особенно *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, у которых во всем мире отмечается повышение устойчивости к карбапенемам.

Механизмы резистентности к карбапенемам:

- разрушение карбапенемазами, вырабатываемыми некоторыми грамотрицательными микроорганизмами (например, *P. aeruginosa*);
- снижение проницаемости клеточной мембраны для антибиотика или активное выведение антибиотика из бактериальной клетки (порины и эффлюкс);
- изменение мишени действия, т.е. модификация пенициллинсвязывающих белков (свойственно MRSA).

Карбапенемазы способны гидролизовать большинство β-лактамных антибиотиков.

Существует несколько международных программ по контролю чувствительности возбудителей нозокомиальных инфекций к карбапенемам (*in vitro*). В исследовании MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program, 1999–2008) проводился мониторинг чувствительности возбудителей госпитальных инфекций к меропенему в сравнении с 11 антибиотиками широкого спектра действия. В исследовании COMPACT (COMParative Activity of Carbapenem Testing, 2008–2012) сравнивалась чувствительность возбудителей тяжелых госпитальных инфекций к дорипенему, имипенему и меропенему. Активность дорипенема в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий и *Aeromonas spp.* исследовалась в рамках программы контроля чувствительности к дорипенему (Global Doripenem Surveillance Program, 2003–2007). По данным исследования A. Vitkauskienė et al. (2010), в котором изучалась чувствительность *P. aeruginosa* к карбапенемам в течение 5 лет (2003–2008), количество штаммов, резистентных к карбапенемам, увеличилось за этот срок с 53,3 до 87,8% ($p = 0,01$). В отечественных исследованиях (Иванов Д.В. и соавт., 2009) изучалась антибиотикочувствительность 128 внутрибольничных штаммов – потен-

циальных продуцентов β -лактамаз AmpC семейства Enterobacteriaceae, выделенных у больных, находившихся на стационарном лечении в 30 медицинских центрах 15 различных регионов России. Самыми активными антимикробными препаратами в отношении клинических штаммов оставались карбапенемы (имипенем и меропенем). Несмотря на это, более половины культур *P. aeruginosa* (56,4% для имипенема и 58,1% для меропенема) имели промежуточный или высокий уровень устойчивости к карбапенемам.

Сравнение клинической эффективности карбапенемов в лечении НП

Клиническая эффективность карбапенемов в лечении НП и НПИВЛ изучалась в нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Однако данные сравнительных исследований карбапенемов между собой противоречивы. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях сравнивались клиническая и бактериологическая эффективность меропенема и имипенема в лечении НП, причем статистически значимых различий найдено не было. В 2005 г. был опубликован метаанализ, в котором сравнивались имипенем и меропенем для лечения тяжелых нозокомиальных инфекций (в том числе НП). В анализ было включено 27 рандомизированных клинических исследований. Применение меропенема сопровождалось более высокой клинической и бактериологической эффективностью, меньшей частотой развития нежелательных явлений (различия были статистически значимы). Снижение летальности при

применении меропенема статистической значимости не достигло. В другом рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы (Chastre J. et al., 2008) сравнивали эффективность и безопасность дорипенема и имипенема/циластатина в лечении НПИВЛ. Оказалось, что дорипенем не менее эффективен, чем имипенем, однако резистентность *P. aeruginosa* была статистически значимо ниже для дорипенема. В 2012 г. M.H. Kollef et al. опубликовали результаты рандомизированного проспективного двойного слепого исследования, в котором сравнивались эффективность и безопасность дорипенема и имипенема/циластатина в лечении поздней НПИВЛ. Исследование было прекращено досрочно по результатам промежуточного анализа на момент включения 274 пациентов (было запланировано 524 пациента), так как был выявлен значительно более высокий уровень смертности и более низкая частота клинического выздоровления в группе дорипенема. Крупных сравнительных исследований дорипенема с меропенемом в лечении НП не проводилось.

Таким образом, лечение НП остается сложной проблемой для клиницистов. Несмотря на то что карбапенемы являются одними из самых эффективных антибактериальных препаратов для лечения НП, во всем мире наблюдается повышение микробной устойчивости к ним. Данные сравнительных исследований клинической и бактериологической эффективности карбапенемов противоречивы, что еще больше осложняет выбор антибактериальной терапии НП.

*С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Carbapenems for the Treatment of Nosocomial Pneumonia

L.L. Shteinberg, A.A. Upnitsky, and Yu.B. Belousov

The article deals with the treatment of nosocomial pneumonia with antipseudomonal carbapenems. Pharmacodynamics of meropenem, imipenem, doripenem and the problem of antibiotic resistance are discussed. The authors also provide the results of comparative studies of clinical and bacteriological efficacy of carbapenems.

Key words: nosocomial pneumonia, carbapenems, meropenem, imipenem, doripenem.