

А.С. Колбин¹, А.Б. Иванюк², В.А. Любименко³, Н.П. Шабалов²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

³ Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

Фармакоэпидемиология применения карбапенемов у недоношенных новорожденных в Санкт-Петербурге. Мировой опыт в неонатологии

НЕДОНОШЕННЫЕ НОВОРОЖДЕННЫЕ ЯВЛЯЮТСЯ ГРУППОЙ ВЫСОКОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ. ПОЭТОМУ КРАЙНЕ АКТУАЛЕН ВЫБОР ЭФФЕКТИВНЫХ И БЕЗОПАСНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ДАННОЙ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ. АВТОРЫ ПРОВЕЛИ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КАРБАПЕНЕМОВ У 353 НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ, А ТАКЖЕ АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЭТОЙ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПРИНЦИПОВ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. В РЕЗУЛЬТАТЕ БЫЛО ПОКАЗАНО, ЧТО ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ КАРБАПЕНЕМОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 8 ЛЕТ УВЕЛИЧИЛАСЬ — С 10 ДО 52%. СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНО ЧАЩЕ ПРИМЕНЯЛИ ИМИПЕНЕМ/ЦИЛАСТАТИН В ДОЗЕ 25 МГ/КГ 2 РАЗА В СУТКИ. В 71% СЛУЧАЕВ КАРБАПЕНЕМЫ ПРИМЕНЯЛИ В ВИДЕ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ В КОМБИНАЦИИ С ВАНКОМИЦИНОМ И/ИЛИ МЕТРОНИДАЗОЛОМ. АНТИБИОТИКИ БЫЛИ БЕЗОПАСНЫ. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ ПОКАЗАЛ, ЧТО В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ДАННЫХ, ПОЗВОЛЯЮЩИХ СРАВНИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРБАПЕНЕМОВ С ДРУГИМИ АНТИБИОТИКАМИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ОСНОВАННЫХ НА РЕЗУЛЬТАТАХ МЕТААНАЛИЗОВ И РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, НЕТ. В ТО ЖЕ ВРЕМЯ В НЕБОЛЬШИХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯХ КАРБАПЕНЕМЫ ПОКАЗАЛИ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КАРБАПЕНЕМЫ, ИМИПЕНЕМ, МЕРОПЕНЕМ, НОВОРОЖДЕННЫЕ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ.

58

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич,
доктор медицинских наук,
руководитель лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета
Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21 линия, д. 8а, тел. (812) 326-0-326
Статья поступила 08.04.2008 г., принята к печати 24.07.2008 г.

Одной из групп высокого риска развития бактериальных инфекций являются новорожденные с очень низкой массой тела при рождении (НОНМТ, масса тела при рождении менее 1500 г). К основным причинам этого относят незрелость у НОНМТ механизмов противоинфекционной защиты и высокую частоту проведения инвазивных процедур в отделениях реанимации и интенсивной терапии [1]. Распространенность бактериемии, генерализованной бактериальной инфекции и сепсиса у НОНМТ в разных медицинских центрах находится в диапазоне от 10 до 50% [2]. При этом этиологические агенты различаются в зависимости от времени развития инфекции. Так, при сепсисе с ранним началом (развивается в первые 4 дня жизни) ведущими возбудителями являются стрептококки группы В, коагулазонегативные стафилококки и кишечная палочка, при сепсисе с поздним началом

A.S. Kolbin¹, A.B. Ivaniuk², V.A. Liubimenko³, N.P. Shabalov²

¹ Saint Petersburg State University

² Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

³ First Children's City Hospital, Saint Petersburg

Pharmacoepidemiology of carbapenems application among the premature newborns in Saint Petersburg. World experience in neonatology

PREMATURE NEWBORNS ARE A HIGH RISK GROUP IN TERMS OF THE INFECTION COMPLICATIONS GROWTH. THEREFORE, IT IS HIGHLY URGENT TO CHOOSE THE EFFICIENT AND SAFE ANTIBACTERIAL MEDICATIONS FOR THE GIVEN CATEGORY OF PATIENTS. THE AUTHORS CARRIED OUT A PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THE CARBAPENEMS APPLICATION AMONG 353 NEWBORNS WITH VERY LOW BODY WEIGHT AT BIRTH, AS WELL AS THE LITERATURE ANALYSIS ON THE USE OF THIS MEDICATIONS GROUP IN COMPLIANCE WITH THE EVIDENCE-BASED MEDICINE. AS A RESULT, THEY SHOWED THAT FOR THE LAST 8 YEARS THE FREQUENCY OF THE CARBAPENEMS APPLICATION IN SAINT PETERSBURG AMONG THE NEWBORNS HAS GROWN FROM 10 TO 52%. IT IS STATISTICALLY ACCURATE THAT IMIPENEM/CILASTATIN WAS MORE OFTEN USED TO THE AMOUNT OF 25 MG/KG TWICE A DAY. IN 71% OF CASES, CARBAPENEMS WERE APPLIED IN THE FORM OF THE EMPIRIC THERAPY AGAINST THE GENERAL BACTERIAL INFECTION IN COMBINATION WITH VANCOMYCIN AND/OR METRONIDAZOLE. ANTIBIOTICS PROVED TO BE SAFE. THE LITERATURE ANALYSIS SHOWED THAT THERE IS NO DATA, WHICH WOULD ALLOW ONE TO COMPARE THE EFFICIENCY OF CARBAPENEMS WITH OTHER ANTIBIOTICS AMONG THE NEWBORNS BASED ON THE RESULTS OF THE META-ANALYSES AND RANDOMIZED CLINICAL STUDIES. NOWADAYS, CARBAPENEMS DEMONSTRATED HIGH EFFICIENCY AND SAFETY IN THE SMALL CLINICAL OBSERVATIONS.

KEY WORDS: CARBAPENEMS, IMIPENEM, MEROPENEM, NEWBORNS WITH VERY LOW BODY WEIGHT AT BIRTH.

(5-й день и позднее) — коагулазонегативные стафилококки, при нозокомиальных инфекционных процессах («приобретенный» сепсис) — грамотрицательные бактерии [3, 4]. Такая высокая частота бактериальной инфекции приводит к увеличению длительности пребывания пациента в стационаре, а следовательно — к увеличению койко-дней и финансовых расходов, прежде всего на лекарственные средства. При этом по-прежнему остается высокой летальность от генерализованных форм бактериальных инфекций — от 9 до 41% [3, 4]. Таким образом, крайне актуальным является выбор у НОНМТ эффективных и безопасных (данный аспект особенно важен в неонатологии) антибактериальных средств. В настоящее время существует целый ряд отечественных и зарубежных рекомендаций по применению противомикробных средств у новорожденных, в том числе и у НОНМТ [1, 5–8]. К препаратам выбора, в том числе и в качестве монотерапии, относят карбапенемы. В России к использованию в педиатрии разрешены два представителя карбапенемов — имипенем/циластатин (Тиенам, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) и меропенем (Меронем, Астра Зенека, Великобритания). Следует отметить, что как в Food and Drug Administration (FDA), так и в ряде российских руководств имипенем одобрен к использованию у новорожденных (в том числе у недоношенных) и у детей до 3-х месяцев, в то время как меропенем — только у детей после 3-месячного возраста [5–7].

Целью настоящего исследования был фармакоэпидемиологический анализ реальной клинической практики применения карбапенемов в неонатологии, а также литературных данных по использованию этой группы лекарственных средств на основе принципов доказательной медицины.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Фармакоэпидемиологическое исследование было проведено в отделении реанимации новорожденных детской городской больницы № 1 (ДГБ) Санкт-Петербурга. По дизайну исследование было неэкспериментальным; по характеру получаемой информации — аналитическим контролируемым, по соотношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития — ретроспективным [9]. Для оценки динамики применения противомикробных средств в неонатологии были выделены две группы: исследования (А) — 104 НОНМТ, получивших лечение в отделении реанимации новорожденных ДГБ № 1 в период с апреля 2005 по апрель 2007 г.; контроля (К) — 249 НОНМТ, которым проводилось лечение в отделении реанимации новорожденных ДГБ № 1 в период с 1999 по 2002 г. Критерии включения в исследование: новорожденные с массой тела менее 1500 граммов при рождении вне зависимости от пола; новорожденные со сроком гестации менее 32 недель. При изучении клинико-микробиологической эффективности применения карбапенемов выявляли:

- улучшение состояния (купирование гипертермии, клинических и лабораторных признаков воспалительной реакции, отсутствие необходимости проводить смену антибактериальной терапии, санацию крови или другого стерильного в норме биосубстрата);
- стабилизацию состояния (купирование гипертермии, санацию крови или другого стерильного в норме биосубстрата);
- ухудшение состояния (гипертермия не была купирована, нарастали клинические и лабораторные признаки воспалительной реакции, необходимость смены антибактериальной терапии, не достигнута санация крови или другого стерильного в норме биосубстрата, новые очаги инфекции).

Анализа бактериологической эффективности и чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам не проводили, так как исследование было ретроспективным.

Анализируя применение карбапенемов у детей, использовали базы данных Medline (с 1980 по май 2008 г.), Cochrane Review (опубликованных на май 2008 г.), Food and Drug Administration (www.fda.gov), Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора (www.regmed.ru); данные Red Book (2006), Neofax (2006), Nelsons Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy (2006–2007); Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (2008) [6, 8, 10, 11].

При поиске информации использовались следующие ключевые слова: random; control; blind; clinical-trial; placebo; carbapenems; imipenem; meropenem; pediatric; children; infant; very-low-birth-weight infants. Критериями включения были только сообщения и клинические исследования по применению карбапенемов у новорожденных и НОНМТ.

Для оценки надежности доказательств полученной информации использовались категории, предложенные М. Eccles и соавт. (1998): Ia — результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований; Ib — результаты одного рандомизированного контролируемого исследования; II — результаты одного нерандомизированного контролируемого исследования; III — результаты описательного исследования типа сравнительного и описание отдельных клинических случаев; IV — результаты отчета комитета экспертов или мнение известных специалистов [12].

Для оценки полученных результатов применяли следующие вычислительные методы и критерии значимости различий: отношение шансов (OR) к отношению шансов событий в одной группе к таковым в другой; 95% доверительный интервал (ДИ); значение полученной величины лежало в пределах 95% вероятности; величина *p* свидетельствовала о статистической значимости различий; непараметрический критерий — угловое преобразование Фишера (метод ϕ) — определение p_f для одностороннего и двустороннего критериев; медиана (*Me*) — центральное значение признака в выборке; атрибутивная летальность: отношение числа умерших от исходного количества к количеству больных в группе [9, 13, 14]. Весь материал был обработан методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Excel).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакоэпидемиологическое исследование. Характеристика обследованных пациентов. Демографические параметры, постнатальные факторы риска развития инфекционных осложнений и данные по основным нозологическим формам в исследованных группах представлены в табл. 1 и 2. Не было выявлено статистически значимой разницы в демографических параметрах и основных нозологических формах между группами А и К. НОНМТ обычно поступали в отделение реанимации новорожденных в первые сутки жизни. Медиана гестационного возраста составила от 28 до 29 нед, а массы тела — от 1200 до 1330 г. Соотношение мальчиков и девочек достоверно не различалось. По большинству постнатальных факторов риска не было статистически значимого различия между группами А и К. Все НОНМТ имели центральный венозный катетер, получали парентеральное питание с одинаковой длительностью. Не было статистически значимых различий в длительности эндотрахеальной интубации.

Основными клиническими диагнозами у обследованных НОНМТ были: тяжелое постгипоксическое поражение центральной нервной системы (диапазон — от 34 до 35%) и синдром дыхательных расстройств I типа (30–38%). Во всех группах обследованных НОНМТ основным сопутствующим диагнозом была глубокая незрелость (от 48 до 55%).

Таким образом, в целом в группах сравнения (А и К) не было существенных различий в демографических показателях, факторах риска и клинической характеристике больных.

Таблица 1. Демографические параметры и постнатальные факторы риска развития инфекционных осложнений у НОНМТ

| Параметры / факторы | Группа К (n = 249) | Группа А (n = 104) | p |
|--|--------------------|--------------------|-------|
| Демографические параметры | | | |
| Вес при рождении — граммы (Me) | 600–1500 (1330) | 740–1500 (1250) | 0,80 |
| Гестационный возраст — недели (Me) | 24–32 (29) | 26–32 (29) | 0,99 |
| Шкала Апгар | | | |
| 1-я минута | 4 ± 3 | 5 ± 2 | 0,69 |
| 5-я минута | 6 ± 2 | 6 ± 1 | 0,99 |
| Возраст при поступлении в отделение — сутки (Me) | 1–2 (1) | 1–2 (1) | 0,99 |
| Пол — мальчики, n (%) | 136 (54) | 22 (44) | 0,11 |
| Паритет (Me) | 1–10 (2) | 1–7 (2) | 0,99 |
| Роды — по счету (Me) | 1–4 (1) | 1–6 (1) | 0,99 |
| Угроза прерывания беременности — да (%) | 32 | 27 | 0,36 |
| Кесарево сечение и наркоз — да (%) | 29 | 29 | 0,86 |
| Факторы риска | | | |
| Длительность пребывания в отделении (Me), дни | 10–99 (45) | 13–18 (53) | 0,087 |
| Длительность катетеризации ЦВК* (Me), дни | 14–146 (42) | 18–76 (34) | 0,081 |
| Длительность парентерального питания (Me), дни | 7–41 (22) | 6–52 (18) | 0,40 |
| Длительность эндотрахеальной интубации (Me), дни | 1–70 (8) | 1–30 (5) | 0,29 |
| Использование глюкокортикоидов, % | 55% | 54% | 0,87 |

Примечание:

* — Центральный венозный катетер.

Таблица 2. Сводные данные по основным нозологическим формам у обследованных пациентов

| Нозологические формы | Основной клинический диагноз | | | Сопутствующий клинический диагноз | | |
|--|------------------------------|-----------|------|-----------------------------------|-----------|------|
| | группы | | p | группы | | p |
| | К | А | | К | А | |
| Тяжелое постгипоксическое поражение ЦНС* | 84 (34) | 36 (35) | 0,85 | 29 (11) | 9 (9) | 0,51 |
| Синдром дыхательных расстройств I типа | 77 (30) | 38 (36) | 0,28 | 62 (25) | 25 (24) | 0,86 |
| Глубокая незрелость | 49 (20) | 27 (26) | 0,23 | 120 (48) | 56 (54) | 0,33 |
| Тяжелая сочетанная гипоксия | 20 (8) | 0 | – | 0 | 0 | – |
| Внутрижелудочковое кровоизлияние II–IV степени | 12 (5) | 3 (3) | 0,34 | 37 (15) | 13 (12) | 0,54 |
| Внутриутробная инфекция | 7 (3) | 0 | – | 0 | 1 (1) | – |
| Всего, n (%) | 249 (100) | 104 (100) | | 249 (100) | 104 (100) | |

Примечание:

* — Центральная нервная система.

Это позволило нам в некоторых фрагментах исследования использовать общие результаты либо проводить их сопоставление.

Частота применения противомикробных средств. Частота применения противомикробных средств представлена в табл. 3. Все НОНМТ получали антибактериальные препараты. Не было статистически значимых различий между группами К и А в частоте назначения аминогликозидных и цефалоспориновых антибиотиков, а также нитроимидазолов (метронидазол). В группе К чаще, чем в группе А, назначали аминопенициллины ($p < 0,05$), но реже — гликопептиды (ванкомицин, $p < 0,05$) и карбапенемы ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание возросшая в последние годы частота применения фторхинолонов (ципрофлоксацин,

$p < 0,05$). Статистически достоверно чаще в период 1999–2002 гг. НОНМТ получали противовирусные лекарственные средства (ацикловир и ганцикловир, $p < 0,05$). В группе А увеличилась частота применения противогрибковых средств (амфотерицин В и флуконазол, $p < 0,05$). Таким образом, частота применения карбапенемов в неонатологии за 8 лет увеличилась. В то же время, если ранее применяли только имипенем, то в последние 2 года появилась тенденция к применению меропенема.

Клинико-фармакологические показатели. Основные клинико-фармакологические показатели применяемых карбапенемов представлены в табл. 4.

Показания. Как видно из представленных в табл. 4 данных, основным показанием к назначению карбапенемов

Таблица 3. Противоиnфекционные средства у обследованных НОНМТ

| Средства | Группа К (n = 249) | Группа А (n = 104) | p | OR (95% ДИ) |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------|
| Антибактериальные средства, % | 100 | 100 | – | – |
| Аминогликозидные антибиотики, % | 93 | 96 | 0,71 | 0,55 (0,16–1,95) |
| Длительность, дни (Me) | 2–42 (10) | 3–30 (7) | – | – |
| Цефалоспориновые антибиотики, % | 88 | 92 | 0,27 | 0,64 (0,25–1,63) |
| Длительность, дни (Me) | 3–34 (10) | 4–25 (8) | – | – |
| Аминопенициллины, % | 85 | 75 | 0,015* 0,031** | 1,89 (0,92–3,85) |
| Длительность, дни (Me) | 2–15 (9) | 3–14 (5) | – | – |
| Нитроимидазолы, % | 31 | 36 | 0,63 | 0,79 (0,44–1,44) |
| Длительность, дни (Me) | 3–29 (10) | 3–32 (8) | – | – |
| Гликопептиды, % | 25 | 55 | < 0,001 | 0,27 (0,15–0,49) |
| Длительность, дни (Me) | 4–21 (14) | 10–23 (12) | – | – |
| Карбапенемы, n (%) | 25 (10) | 54 (52) | < 0,001 | 0,10 (0,06–0,18) |
| Имипенем, n (%) | 25 (100) | 36 (67) | < 0,001 | |
| Меропенем, n (%) | 0 | 18 (13) | < 0,001 | |
| Длительность, дни (Me) | 5–34 (11) | 6–23 (11) | – | – |
| Фторхинолоны, % | 8 | 26 | < 0,001 | 0,24 (0,11–0,58) |
| Длительность, дни (Me) | 4–32 (11) | 7–15 (10) | – | – |
| Противовирусные средства, % | 25 | 5 | < 0,001 | 6,33 (2,31 – 17,33) |
| Длительность, дни (Me) | 15 | 18 | – | – |
| Противогрибковые средства, % | 25 | 100 | < 0,001 | – |
| Длительность, дни (Me) | 16 | 30 | – | – |

Примечание:

* — рф для одностороннего критерия; ** — рф для двустороннего критерия.

Таблица 4. Клинико-фармакологические показатели применяемых карбапенемов у обследованных НОНМТ

| Карбапенем | Группа К (n = 25) | | Группа А (n = 54) | |
|----------------------------|--------------------------|--------------|-------------------------|--------------|
| | ГНЭ | Направл. | ГНЭ | Направл. |
| Имипенем, n = 61 | 18 | 7 | 31 | 5 |
| Меропенем, n = 18 | 0 | 0 | 7 | 11 |
| Вид терапии** | Моно | Комб. | Моно | Комб. |
| Имипенем, n = 61 | 3 | 22 | 6 | 30 |
| Меропенем, n = 18 | 0 | 0 | 3 | 15 |
| Дозы и кратность*** | В первую неделю | | Со второй недели | |
| Имипенем, n = 61 | 25 мг/кг каждые 12 часов | | 25 мг/кг каждые 8 часов | |
| Меропенем, n = 18 | 20 мг/кг каждые 12 часов | | 20 мг/кг каждые 8 часов | |

Примечание:

* ГНЭ — гипертермии неуточненной этиологии; направл. — направленная терапия инфекции;

** Моно — монотерапия; комб. — комбинированная терапия;

*** — Дозы имипенема/циластатина указаны в рекомендациях Комиссии по антибиотикополитике МЗ РФ и РАМН и рекомендованы Американской академией педиатрии [5, 6], дозы меропенема официально не одобрены на территории РФ, данные из различных публикаций [7–10].

(в 71% случаев) была гипертермия неуточненной этиологии — повышение температуры тела более 38°C на фоне клинико-лабораторных признаков генерализованной инфекции без выделения этиологического агента из стерильного в норме биосубстрата (кровь, ликвор). Статистиче-

ски достоверно чаще применяли имипенем, чем меропенем ($p < 0,05$; OR — 0,15 с 95% ДИ 0,05–0,49).

Статистически достоверно реже (29%, $p < 0,05$) карбапенемы применяли при направленной терапии. При генерализованной инфекции и сепсисе 8 НОНМТ получили имипенем и

3 — меропенем; при менингите все 7 НОНМТ получили меропенем; при пневмонии 2 НОНМТ получили имипенем и 1 — меропенем; при перитоните оба НОНМТ получили имипенем. Основными возбудителями инфекций были *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, *Serratia sp.* Статистически достоверных различий не было. Однако при менингите применяли только меропенем, а при сепсисе, пневмонии и перитоните — чаще имипенем.

Вид терапии. Как видно из представленных в табл. 4 данных, статистически достоверно чаще карбапенемы применяли в виде комбинированной терапии (в 85% случаев, $p < 0,05$). Средствами выбора в качестве комбинации к имипенему или меропенему были ванкомицин и метронидазол, реже — цiproфлоксацин.

Только в 15% случаев карбапенемы применяли в виде монотерапии.

Дозы и кратность. Как видно из представленных в табл. 4 данных, имипенем применяли в дозе 25 мг/кг 2 или 3 раза в сутки, согласно отечественным и международным рекомендациям. Доза меропенема была 20 мг/кг, с той же частотой применения.

Клиническая и микробиологическая эффективность. Основные показатели клинической эффективности применяемых карбапенемов по принятым ранее критериям представлены в табл. 5. При лечении гипертермии неуточненной этиологии улучшение и стабилизация клинического состояния (эффективная терапия) были достигнуты у 90% НОНМТ из группы получивших имипенем и у 86% — меропенем. Различия были статистически недостоверными. При направленном лечении сепсиса, пневмонии и перитонита терапия была эффективной у 88% НОНМТ из группы имипенема и у 82% — меропенема.

Безопасность. Не было отмечено значимого увеличения содержания АЛТ и АСТ в сыворотке крови: показатели АЛТ не превышали уровень 60 ЕД/л, показатели АСТ — 110 ЕД/л (возрастные нормы у новорожденных до 6 мес жизни). Статистически значимых различий между группами А и К по данным показателям выявлено не было. Отмены карбапенемов в связи с развитием нежелательных явлений, в том числе судорог или судорожной готовности, не было. На фоне приема карбапенемов достоверно чаще развивается инвазивный кандидоз [14].

Таким образом, карбапенемы чаще применяли в виде эмпирической терапии в комбинации с гликопептидами и/или метронидазолом. Эффективность лечения была высокой (от 80 до 90%) и не различалась между группами пациентов, получивших имипенем и меропенем.

Данные анализа литературы. При поиске информации путем введения ключевого слова carbapenems была обна-

ружена 5371 публикация, при включении таких критериев, как infants и very-low-birth-weight infants, — 192 публикации. Карбапенемы с момента своего появления считались антибиотиками глубокого резерва, и активных исследований у новорожденных не проводилось. Но в последнее время их роль меняется в связи с ростом нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра и класса AmpC, в том числе у данной группы пациентов [16]. К сожалению, большинство опубликованных в области применения карбапенемов у новорожденных статей описывают не столько клинические исследования, сколько накопленный в соответствующих клиниках опыт.

Самый большой опыт накоплен по применению у новорожденных имипенема. Действительно, исследования имипенема у новорожденных обладают более чем 20-летней историей. Так, еще в апреле 1985 г. были опубликованы результаты двух первых исследований фармакокинетики имипенема/циластатина у новорожденных в США. Одно из них включало 10 детей, которым был однократно введен препарат в дозе 15 мг/кг с последующим измерением его концентрации в крови, моче и спинномозговой жидкости [17]. Во втором участвовали 30 новорожденных, из которых 15 получили одну дозу (от 10 до 20 мг/кг) препарата и еще 15 — от 5 до 8 инъекций с частотой 2 раза в день по 20 мг/кг [18]. Фармакокинетика препарата была весьма вариабельна и характеризовалась более длительным периодом полувыведения имипенема и в большей степени циластатина (по сравнению со взрослыми), однако кумуляции препарата не наблюдалось. Побочных эффектов отмечено не было [17, 18].

В 1987 г. были опубликованы результаты первого открытого многоцентрового несравнительного клинического исследования эффективности и безопасности имипенема/циластатина у недоношенных детей от 1 дня до 6 мес с тяжелыми инфекциями, проведенного в США исследовательской лабораторией Merck Sharp & Dohme. Проводился отдельный анализ детей с массой менее 1500 г (НОНМТ, 14 детей) и более 1500 г (47 детей). Суточная доза в первой группе варьировала от 50 до 101,4 мг/кг, длительность лечения — от 2-х до 35 сут (в среднем — 10,8 сут); во второй группе суточная доза варьировала от 39,7 до 103 мг/кг, а длительность лечения — от 1 до 41 сут (в среднем — 11,2); суточная доза вводилась в 2 (у 27 детей) или в 3 приема (у 34 детей). В первой группе все дети страдали инфекциями нижних дыхательных путей (пневмонии), во второй — инфекциями кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, сепсисом, менингитом, инфекциями дыхательных путей. На фоне лечения у 3-х детей развились следующие побоч-

Таблица 5. Клиническая эффективность лечения инфекций карбапенемами у НОНМТ

| Показание к назначению* | Клиническая эффективность, n (%) | | | | | |
|-------------------------|----------------------------------|--------------|-----------|--------------------|--------------|-----------|
| | Имипенем (n = 61) | | | Меропенем (n = 18) | | |
| | улучшение | стабилизация | ухудшение | улучшение | стабилизация | ухудшение |
| ГНЭ (n = 56) | 20 (41) | 24 (49) | 5 (10) | 3 (43) | 3 (43) | 1 (14) |
| Направ. (n = 23) | 5 (42) | 5 (42) | 2 (16) | 5 (45) | 4 (37) | 2 (18) |
| Перитонит (n = 2) | 1 | 1 | – | – | – | – |
| Пневмония (n = 3) | 1 | 1 | – | – | 1 | – |
| Менингит (n = 7) | – | – | – | 4 | 2 | 1 |
| Сепсис (n = 11) | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 |

Примечание:

* ГНЭ — гипертермия неуточненной этиологии; направ. — направленная терапия инфекции.

ные эффекты: сыпь, олигурия, местная реакция. Переносимость лечения была признана удовлетворительной, а эффективность — сравнимой с таковой других методов антибактериальной монотерапии и комбинированной терапии [19].

В 1990 г. были опубликованы результаты проведенного в США исследования, призванного оценить фармакокинетику имипенема/циластатина у недоношенных детей на первой неделе жизни. По результатам исследования был сделан вывод о высокой вариабельности фармакокинетики имипенема у новорожденных и целесообразности дозирования препарата по массе тела в дозе 20 мг/кг 2 раза в день у детей со сроком после зачатия не более 36 нед [29].

С этого времени имипенем начинает входить в повседневную клиническую практику. Так, в 1990 г. имипенем/циластатин был предложен как один из вариантов лечения у новорожденных анаэробных инфекций, вызванных продуцирующими бета-лактамазу бактериями рода *Bacteroides* [30]. Исследование в Китае эпидемиологии нозокомиальной пневмонии у новорожденных, перенесших операцию на сердце, показало, что основные продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (в основном *K. pneumoniae* и *E. coli*, вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра в 42,9 и 33,3% случаев соответственно) в 100% случаев сохраняли чувствительность к имипенему [31].

В 1999 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования фармакокинетики и эффективности имипенема/циластатина у 104 недоношенных и новорожденных высокого риска: с глубокой степенью недоношенности, перинатальной асфиксией, инфицированием амниона, различными пороками развития. Имипенем вводился 2 раза в сутки в суточной дозе 50 мг/кг. Лечение показало высокую эффективность. Судороги были отмечены у 8,9% детей, получавших имипенем, тогда как частота возникновения судорог в целом по отделению реанимации новорожденных составила 5,8% [32].

Израильские врачи в 1993 г. сообщили об успешном применении имипенема/циластатина у новорожденных при менингите, вызванном *Citrobacter diversus*, который характеризуется высоким риском развития абсцессов мозга [33]. В 1997 г. вышло сообщение о случае сальмонеллезного менингита у новорожденного, не реагировавшего на цефотаксим в течение 4-х недель и полностью излеченного после перехода на имипенем [34].

Эффективность имипенема при сепсисе новорожденных, вызванном *K. pneumoniae*, была исследована турецкими врачами у 45 НОНМТ; группа контроля составила 39 детей, получавших обычное лечение. В первой группе лечение оказалось неэффективным у 11%, тогда как в контрольной — у 69%, различие было статистически значимым. Количество выздоровевших составило в группе, получавшей имипенем, 73%, а в группе контроля — 28% со статистически значимым различием; количество выздоровевших без рецидива также было статистически значимо выше в группе имипенема. Имипенем был признан обоснованной альтернативой при лечении сепсиса новорожденных, вызванного *K. pneumoniae*, хотя авторы исследования указали на необходимость помнить о повышении риска наложения инвазивного кандидоза [35].

В результате были сформированы общепринятые показания для применения имипенема/циластатина у новорожденных: эмпирическая терапия нозокомиальных пневмонии и сепсиса; инфекции брюшной полости, кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей [6–8].

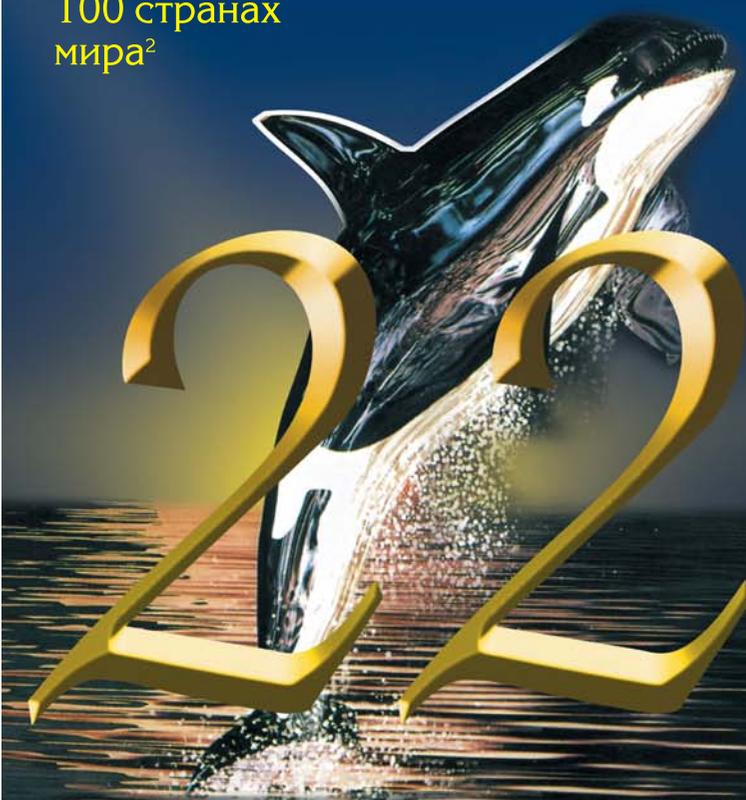
Меропенем начал использоваться в клинической практике через десять лет после имипенема — в 1994 г. Обзор меропенема, сделанный в 1995 г., подчеркивал его высокую эффективность, низкую частоту побочных эффектов, отсутствие повышения риска судорог при менингите [36].

Опыт, которому нет равных

31 год исследований¹

22 года клинического опыта²

31 миллион пациентов
в более чем
100 странах
мира²



Назначайте с уверенностью

(имипенем/циластатин натрия, MSD)

ТИЕНАМ

антибиотик группы карбапенемов

1. New HC. Clinical perspectives on imipenem. J Antimicrob Chemother 1983;12(Suppl D): 149-153
2. Данные компании MSD

Перед назначением препарата, пожалуйста ознакомьтесь с полной инструкцией по применению для врачей



† Де-Эскалационная Терапия и символ ветряного колеса являются торговой маркой Merck & Co./, Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

† ТИЕНАМ® (имипенем/циластатин) зарегистрированная торговая марка Merck & Co./, Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

121059, Москва, пл. Европы, 2, гостиница "Славянская-Радиссон"
Тел.: (495) 941-82-75, Факс: (495) 941-82-76.



Авторские права принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Все права защищены. 12-08-TEN-2006-RUCB-060-J(rev 0)

В 1995 г. в многоцентровом рандомизированном исследовании у 170 детей с тяжелыми бактериальными инфекциями меропенем показал такую же эффективность и переносимость, как цефотаксим в монотерапии либо в комбинации с амикацином или метронидазолом [37, 38].

В 1997 г. сравнение меропенема с другими применяющимися в детской практике антибиотиками в контролируемых и рандомизированных исследованиях показало, где в педиатрической практике возможно его применение: инфекции дыхательных путей, мочевыводящих путей, брюшной полости, кожи, сепсис, фебрильная нейтропения и муковисцидоз [39]. Меропенем продолжает оставаться лекарственным средством, не разрешенным FDA для применения у детей до 3-х месяцев, что ограничивает возможности проведения его клинических исследований у новорожденных. При этом фармакокинетика препарата подробно изучена у новорожденных и недоношенных и, как в случае с имипенемом, характеризуется более длительным периодом полувыведения [40]. В странах, где это ограничение отсутствует, к настоящему времени накоплен немалый опыт применения меропенема у недоношенных и новорожденных.

Меропенем используется в качестве эмпирической терапии при широком круге тяжелых инфекционных заболеваний. В США он одобрен FDA в возрасте от 3-х месяцев для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, осложненных инфекций кожи и мягких тканей, гнойного менингита; в большинстве других стран — для лечения нозокомиальной пневмонии, осложненных интраабдоминальных инфекций, сепсиса, фебрильной нейтропении, осложненных инфекций кожи и мягких тканей, гнойного менингита, осложненных инфекций мочевыводящих путей, инфекций в акушерстве и гинекологии, легочных гнойных осложнений муковисцидоза, а также тяжелой внебольничной пневмонии [40].

В 2001 г. было опубликовано проведенное в Нидерландах небольшое исследование фармакокинетики меропенема у 7 НОНМТ (средняя масса тела — 925 г, возраст — 21 день), которым препарат вводился дважды в день по 15 мг/кг, причем доза вводилась внутривенно в течение одной минуты. Фармакокинетика меропенема среди новорожденных отличалась мало. Кумуляции препарата и побочных эффектов не наблюдалось [41].

Имеется сообщение об опыте применения меропенема в ОРИТ новорожденных одной из больниц Турции, где он вводился 35 новорожденным (в том числе 29 недоношенным) с тяжелыми инфекциями, вызванными мультирезистентными штаммами *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, на фоне неэффективности стартовой терапии. У детей с сепсисом эффективность составила 100%, у детей с нозокомиальной пневмонией — 85%. Переносимость лечения была хорошей, побочные эффекты в большинстве случаев представляли собой небольшое повышение уровня аминотрансфераз [42].

В том же 2007 г. в Италии был проведен обзор литературы о применении меропенема у недоношенных новорожденных с целью оценить его эффективность и безопасность при тяжелых инфекциях в ОРИТ [16]. Авторы обзора применяли меропенем с 2001 по 2004 г. у 26 новорожденных со средним гестационным возрастом 27 нед и средней массой тела 940 г (НОНМТ) как препарат второй линии при тяжелых инфекциях, вызванных грамотрицательными или грамположительными микроорганизмами. Лечение ни в одном случае не вызвало побочных эффектов, а клиническая и бактериологическая эффективность была достигнута у всех, кроме одного из детей. Вывод обзора гласил, что меропенем может считаться эффективным и безопасным антибиотиком для лечения неонатальных инфекций, вызванных устойчи-

вой флорой, и менингита, однако по-прежнему необходимы дальнейшие исследования [16].

В 2000 г. было опубликовано проведенное в Москве исследование по применению имипенема/циластатина в лечении новорожденных с гнойной хирургической патологией. В 1997 г. в связи с резким ростом резистентности нозокомиальной флоры к цефалоспорином и аминогликозидам в ОРИТ ДКБ им. Св. Владимира произошла смена тактики антибактериальной терапии новорожденных: в качестве стартовой терапии начали использоваться имипенем/циластатин и цiproфлоксацин. После этого было проведено исследование клинико-экономической эффективности имипенема/циластатина у новорожденных, проходивших коррекцию гастрошизиса, по сравнению с другими схемами. Количество детей было небольшим, но в результате сделан вывод, что средняя стоимость антибактериальной терапии у новорожденных, получавших имипенем, ниже стоимости антибактериальной терапии, не включавшей его. Кроме того, использование имипенема в качестве препарата первой линии уменьшало длительность искусственной вентилиации легких, противогрибковой терапии, пребывания в ОРИТ и больнице [44].

С другой стороны, в ДГКБ № 13 накоплен немалый опыт применения меропенема у новорожденных академической группой академика РАМН Ю.Ф. Исакова. В статье, вышедшей еще в 1997 г., описывается положительный опыт группы по применению меропенема при тяжелых бактериальных инфекциях более чем у 50 новорожденных [45].

В целом обзор литературы показал, что на данный момент надежные данные, позволяющие сравнить эффективность карбапенемов с другими антибиотиками у новорожденных, весьма скудны. Нет исследований, соответствующих высокой категории доказательности [12]. Так, нет данных мета-анализа и крупных рандомизированных клинических исследований, а есть только небольшие сравнительные или описательные исследования. Там, где сравнение возможно, карбапенемы, за редким исключением, показали не меньшую эффективность, чем любые другие варианты антибиотикотерапии, а безопасность их у детей (кроме высокого риска развития инвазивного кандидоза) любых возрастов пока не подвергло сомнению ни одно исследование [15]. Клинико-экономическая эффективность карбапенемов в сравнении с другими антибиотиками у новорожденных остается малоисследованной проблемой.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Таким образом, в ходе проведенного фармакоэпидемиологического исследования и анализа литературных данных авторами были сделаны следующие заключения и выводы:

- как в качестве эмпирической терапии, так и при лечении генерализованных бактериальных инфекций в Санкт-Петербурге у НОНМТ наиболее часто применяют имипенем, а меропенем — при возможном или доказанном менингите (менингоэнцефалите). В подавляющем большинстве случаев карбапенемы применяют в комбинациях с ванкомицином и/или метронидазолом;
- применение карбапенемов в неонатологии достаточно безопасно, хотя в то же время в большинстве зарубежных и отечественных руководств рекомендуют только имипенем;
- на фоне применения карбапенемов у НОНМТ необходимо проведение первичной профилактики инвазивного кандидоза флуконазолом.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции.