

Использование карбапенемов в педиатрии: эффективность и безопасность

А.С.Колбин¹, А.К.Хаджидис¹, Н.П.Шабалов¹, О.И.Карпов²

¹Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия;

²Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова

Целью настоящего обзора литературы явился анализ данных по эффективности и безопасности использования карбапенемов у детей, в том числе и новорожденных, на основе принципов доказательной медицины. Анализируя использование карбапенемов у детей, мы опирались на исследовательскую стратегию «Medline» (с 1980 по апрель 2004 гг.), а также данные Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на апрель 2004 г.), Red Book (2003 г.), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001, 2003 гг.), Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001, 2003 гг.) и обзоров литературы. В результате обнаружено, что к апрелю 2004 г. опубликовано 16 исследований: 9 рандомизированных контролируемых клинических; 15 – проспективных либо ретроспективных описательных. Четыре статьи посвящены изучению фармакокинетических параметров карбапенемов у детей и новорожденных. Шесть сообщений представлены в виде крупных обзорных статей. Не было обнаружено ни одного систематического обзора литературы – мета-анализа. На основе проведенного анализа литературы можно сформулировать следующие показания для использования монотерапии карбапенемами у детей: эмпирическая монотерапия фебрильной нейтропении; госпитальные инфекции; сепсис (у новорожденных только тиенам); постоперативный перитонит; бактериальный менингит (только меропенем). В настоящее время нет убедительных данных за целесообразность стартовой эмпирической антибактериальной терапии карбапенемами у детей: при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей и неосложненных «внегоспитальных» инфекциях нижних дыхательных путей и мягких тканей.

Ключевые слова: карбапенемы, имипенем, циластатин, меропенем, дети, клинические исследования

Use of carbapenems in pediatrics: Efficacy and safety

A.S.Kolbin¹, A.K.Khadzhidis¹, N.P.Shabalov¹, O.I.Karpov²

¹St.Petersburg State Pediatric Medical Academy;

²I.P.Pavlov Institute of Pharmacology, St.Petersburg State Medical University

The objective of the present review of literature was to analyze data on the efficacy and safety of using carbapenems in children, including newborns, based on the principles of demonstrative medicine. In analyzing of the use of carbapenems in children, we were guided by the research strategy «Medline» (from 1980 to April 2004), and also by the data of Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (at April 2004), Red Book (2003), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001, 2003), Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001, 2003) and reviews of literature. As a result, it was found that by April 2004 16 studies had been published, among which 9 randomized controlled clinical studies; 15 prospective or retrospective descriptive studies. Four papers dealt with research in pharmacokinetic parameters of carbapenems in children and newborns. Six reports were presented as comprehensive reviews. No systematic review of literature – meta-analysis – was found. Based of the analysis of literature, the following indications for using a carbapenems monotherapy in children might be formulated: empirical monotherapy of febrile neutropenia; hospital infections; sepsis (in newborns only tienam); postoperative peritonitis; bacterial meningitis (only meropenem). At present, there are no convincing data in favor of expediency of starting empirical antibacterial therapy with carbapenems in children in uncomplicated urinary tract infections; uncomplicated «outhospital» infections of the lower respiratory tract and soft tissues.

Key words: carbapenems, imipenem, cylastatin, meropenem, children, clinical studies

Появление в начале 80-х гг. первого представителя группы карбапенемных антибиотиков – имипенема – положило начало практической реализации нового направления в антимикробной химиотерапии тяжелых госпитальных инфекций, а именно – монотерапии [1–3]. Действительно, карбапенемы обладают, пожалуй, самым широким спек-

тром действия, охватывающим большинство патогенных и условно-патогенных микроорганизмов от грамположительных кокков до анаэробов. Кроме того, по отношению к ним до сих пор сохраняется низкий уровень приобретенной резистентности [4–6]. Карбапенемы обладают важной клинико-фармакологической характеристикой – являются бактерицидными антибиотиками, особенно предпочтительными для пациентов с различными проявлениями иммунодефицита. Первоначально монотерапия карбапенемами применялась только у взрослых. В настоящее время данная практика достаточно широко используется и у детей [7–10]. В России разрешены для применения в педиатрии два представителя карбапенемов – имипенем/циластатин и меропенем. Следует отметить, что как Food and Drug Administration

Для корреспонденции:

Колбин Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры аллергологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Фдрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Телефон: (812) 135-4981

Статья поступила 19.07.2004 г., принята к печати 21.12.2004 г.

(FDA), так и в ряде российских руководств, имипенем одобрен для использования у новорожденных (в том числе недоношенных) и у детей до 3 мес, в то время как меропенем – только после 3-месячного возраста [10, 11]. Цель настоящего обзора – анализ имеющейся литературы по эффективности и безопасности применения карбапенемов у детей, в том числе и у новорожденных, на основе принципов доказательной медицины.

Метод

Анализируя использование карбапенемов у детей, мы опирались на исследовательскую стратегию «Medline» (с 1980 по апрель 2004 гг.), а также данные Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на апрель 2004 г.), Red Book (2003), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001, 2003), Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001, 2003) и обзоров литературы. При поиске информации использовались следующие ключевые слова: random; control; blind; clinical-trial; placebo; carbapenems; imipenem; meropenem; pediatric; children; infant. Для оценки надежности доказательств полученной информации нами использовались категории, предложенные M.Eccles et al. (1998): Ia – результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований; Ib – результаты одного рандомизированного контролируемого исследования; II – результаты одного нерандомизированного контролируемого исследования; III – результаты сравнительного исследования и описания отдельных клинических случаев; IV – результаты отчета комитета экспертов или мнение известных специалистов [12].

Результаты

К апрелю 2004 г. в доступной нам литературе обнаружено 16 статей, в которых представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности использования карбапенемов у детей (табл. 1) [13–28]. Всего карбапенемы анализировались в 9 рандомизированных контроли-

Таблица 1. Клинические исследования карбапенемов у детей в период с 1986 по 2003 гг.

Показания к использованию	Дизайн клинического исследования / препарат / авторы	
	Рандомизированные	Не рандомизированные
Фебрильная нейтропения	I [15]	I и M [26]
	M [23]	M [27]
	M [28]	
Бактериальный менингит*	M [17]	I [16]
	M [21]	I [19]
		M [20]
Хирургический сепсис/перитонит		I [22]
		M [25]
		M [18]
Генерализованная инфекция у новорожденных	M [18]	I [14]
		I [31]
		M [24]
Инфекции нижних дыхательных путей	M [18]	I [19]
		M [20]
Инфекции мочевыводящих путей	M [18]	M [20]
	M [18]	M [20]

I – имипенем; M – меропенем; * – имипенем не имеет разрешенного показания к применению при бактериальном менингите.

Таблица 2. Карбапенемы для новорожденных: их дозы (мг/кг или ЕД/кг) и ритм введения согласно рекомендациям Американской академии педиатрии [39]

Антибиотик	Путь введения	Возраст (дни) / масса (г)				
		0–4	0–7	8–28	29–36	37–56
Имипенем/циластатин	в/в	< 1200	1200–2000	> 2000	1200–2000	> 2000
		25 мг/кг каждые 12 ч	25 мг/кг каждые 12 ч	25 мг/кг каждые 12 ч	25 мг/кг каждые 8 ч	25 мг/кг каждые 8 ч

В/в – внутривенный путь введения.

руемых клинических и в 15 – проспективных либо ретроспективных описательных или аналитических исследованиях. Четыре работы были посвящены изучению фармакокинетических параметров карбапенемов у детей и новорожденных [29–32]. Шесть исследований представлены в виде крупных обзорных статей по использованию карбапенемов в педиатрии [8, 9, 33–36]. За анализируемый нами период не было обнаружено ни одного систематического обзора литературы (мета-анализа).

По данным нашего поиска, рандомизированные клинические исследования у детей и новорожденных чаще проводились с использованием меропенема, причем ни в одном из них не было группы плацебо. Во всех исследованиях карбапенемы использовались в виде монотерапии. Результаты сравнивались со стандартными схемами лечения (табл. 2 и 3). Основным показанием при назначении карбапенемов у детей являлась фебрильная нейтропения, наблюдавшаяся при различных патологических состояниях, подробно охарактеризованных ниже.

Онкологические, онкогематологические и пациенты после пересадки костного мозга

В настоящее время достаточным основанием для начала антибактериальной терапии у больных с нейтропенией является фебрильная лихорадка. Этиологическая структура микроорганизмов, вызывающих это осложнение, меняется, прежде всего, в зависимости от политики применения противомикробных средств в конкретном онкологическом/онкогематологическом стационаре. Учитывая низкую частоту выделения инфекционных агентов (10–30%), антибактериальные средства, используемые у данной категории больных, должны обладать максимальным спектром действия [37]. Первоначально при фебрильной нейтропении у детей с онкогематологическими заболеваниями карбапенемы использовались в комбинации с аминогликозидами [13]. Одно из первых проспективных рандомизированных исследо-

Таблица 3. Карбапенемы для пациентов детского возраста по окончании периода новорожденности [39]

Препарат	Способ применения	Доза на кг/сут	
		легкие или среднетяжелые инфекции	тяжелые инфекции
Имипенем	в/в, в/м	40–60 мг в 4 инъекциях	60 мг в 4 инъекциях
Меропенем	в/в	60 мг в 3 инъекциях	60–120 мг в 3 инъекциях

В/в – внутривенный путь введения; в/м – внутримышечный путь введения в России официально зарегистрирован только для взрослых пациентов.

ваний, в котором карбапенемы применялись в виде монотерапии, было проведено в Финляндии в 1991 г. на 89 детях [15]. Авторы анализировали использование монотерапии имипенемом и комбинацию цефтазидима с ванкомицином. Терапия имипенемами была эффективна в 82% случаев, а при комбинации беталактама с гликопептидом 59%. Следующее проспективное рандомизированное сравнительное исследование было проведено практически через 10 лет в Турции у 73 детей с онкогематологическими заболеваниями, у которых наблюдалось 87 фебрильных эпизодов на фоне нейтропении [23]. Были сформированы три группы пациентов, получающих: I группа цефепим в комбинации с нетилимицином ($n = 28$); II – цефтазидим с амикацином ($n = 29$); III – меропенем ($n = 30$). Терапия была успешной в 78,5% случаев в I группе; в 79,3% во II и у 73,3% детей, леченных меропенемом. В 2002 г. в США был проведен проспективный анализ историй болезни 16 детей с пересадкой костного мозга [26]. Общий период наблюдения составил около 2 лет. Авторы анализировали клинко-экономическую эффективность монотерапии карбапенемами (имипенем и меропенем) фебрильной нейтропении у данной категории пациентов. В результате было показано, что клинко-микробиологической разницы между двумя карбапенемами нет, однако у детей, получивших меропенем, реже наблюдалась тошнота. В 2003 г. (на Тайване) было проведено рандомизированное сравнительное исследование монотерапии меропенемом или цефтазидимом в комбинации с амикацином у 54 детей с опухолями различной локализации, у которых, в общей сложности, было 100 эпизодов фебрильной нейтропении. Результаты лечения меропенемом были достоверно лучше, чем комбинацией цефалоспоринов и амикацина (эффект достигнут в 72 и 57% случаев соответственно). Частота нежелательных реакций была аналогичной [28]. Несколько позднее были опубликованы результаты ретроспективного исследования эффективности и безопасности меропенема при фебрильной нейтропении у 55 детей (средний возраст – 10,5 лет) с онкогематологическими заболеваниями [27]. Меропенем использовался в средней дозе 60,8 (30–120) мг/кг/сут в среднем в течение 9,3 (2–24) дней. Терапия была успешной в 72,9% случаев. Тяжелых нежелательных побочных явлений отмечено не было.

Бактериальный менингит

Бактериальные инфекции ЦНС у новорожденных и детей более старшего возраста относятся к одним из наиболее тяжелых и неблагоприятных по своим последствиям заболеваниям. Структура этиологических агентов меняется в зависимости от возраста: от *Streptococcus group B* и *E. coli* у новорожденных, до *S. pneumoniae* и *Meningococcus* у детей более старшего возраста [7, 10, 38, 39]. Основным требованием, предъявляемым к антибиотику выбора при менингите, помимо спектральной характеристики, является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Следует сразу отметить, что имипенем не рекомендован компанией-производителем для лечения менингита и не имеет такого зарегистрированного показания к применению. В начале 90-х гг. было опубликовано первое сообщение об использовании имипенема у 21 ребенка в возрасте от 3 до 48 мес жизни, с бактериальным менингитом

[16]. Исследование было проспективным, не рандомизированным. Эрадикация бактериальных возбудителей была отмечена уже на 2 сут терапии. У 2 пациентов с высевом из ликвора *Haemophilus influenzae type b* санация была зафиксирована только после 3 сут терапии. В рандомизированном проспективном сравнительном исследовании у 190 детей с бактериальным менингитом была показана схожая эффективность меропенема и цефотаксима, а именно в 79 и 83% случаев соответственно [17]. Е.Кос и соавт. сообщили об одном наблюдении, в котором описывается новорожденный с менингитом, вызванным *Salmonella*. Ребенок получил лечение имипенемом с санацией ликвора [19]. Не рандомизированное сравнительное клиническое исследование было проведено у 184 детей с бактериальным менингитом. Препаратом выбора были либо меропенем, либо цефотаксим, либо цефтриаксон. В группе пациентов, получавших меропенем, положительный результат был достигнут приблизительно в 90% случаев, а в группе сравнения – в 92% [20]. С.М.Одио et al. (1999) провели многоцентровое проспективное рандомизированное сравнительное исследование использования меропенема и цефотаксима при бактериальном менингите у новорожденных и младенцев, всего у 258 детей. Клиническая эффективность на фоне эрадикации возбудителей была отмечена у 97% пациентов, получавших меропенем и у 96% леченных цефотаксимом. При лечении бета-лактамами антибиотиками у 37 детей были отмечены судороги, у 15 из них при применении меропенема и у 22 – цефотаксима [21].

Новорожденные

В настоящее время инфекционная патология остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности новорожденных. Следовательно, современная интенсивная помощь этой категории пациентов невозможна без использования у них системных противомикробных средств [38, 40]. Как уже было сказано, структура этиологических агентов меняется в зависимости от возраста: от *Streptococcus group B*, *E. coli* и *Klebsiella spp.* у новорожденных 1-ой нед жизни, до любых представителей как условно-патогенной, так и госпитальной флоры, если ребенок находится в условиях отделения интенсивной терапии [7, 39]. Данные об использовании и безопасности карбапенемов у новорожденных с позиций доказательной медицины очень ограничены [10, 19, 21, 31, 38, 40]. Так, S.Azagami et al. (1988) указывали на высокую эффективность использования имипенема у 14 новорожденных [14]. В 2001 г. отечественные авторы провели достаточно крупный ретроспективный анализ использования меропенема у 79 недоношенных новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями, который показал высокую эффективность препарата. Каких-либо значимых нежелательных явлений отмечено не было [24]. В настоящее время применение имипенема в России разрешено у новорожденных и детей до 3 мес, меропенема – после 3 мес жизни [10, 11].

Хирургия

Особую проблему в детской хирургии занимают гнойно-инфекционные осложнения после оперативных вмешательств на желудочно-кишечном тракте [22]. Тяжесть тече-

ния генерализованной хирургической инфекции у детей, реальная опасность новой ее вспышки с непредсказуемой этиологией (от грамотрицательных бактерий до анаэробов), требует использования у данной категории больных антибиотиков с максимальным спектром действия. В 2000 г. отечественные авторы опубликовали анализ использования имипенема при хирургическом сепсисе. Под наблюдением было 142 ребенка, у которых имипенем был применен в качестве стартовой монотерапии. Авторы отмечают высокую эффективность лечения [22]. В детской больнице Сан-Диего (США) наблюдали группу из 87 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с генерализованным перитонитом или внутрибрюшным абсцессом, получавших меропенем. Эффективность терапии составила около 93% [25]. Ранее, те же авторы провели не рандомизированное сравнительное клиническое исследование у 22 детей с абдоминальной инфекцией. Препаратами выбора были либо меропенем, либо цефотаксим в сочетании с метронидазолом и амикацином. В группе пациентов, получавших меропенем, эффективность была около 91%, а в группе сравнения – 92% [8].

Фармакокинетика

Фармакокинетика всех лекарственных средств, используемых в педиатрии, особенно в неонатологии, имеет ряд важных и зачастую определяющих особенностей. Это обусловлено следующими причинами:

- биодоступность лекарственных средств у детей непредсказуема;
- объем распределения больше, так как у них меньше жировой и мышечной тканей, но больше внеклеточной жидкости;
- связь с белками плазмы крови меньше, следовательно, возможно повышение свободной фракции;
- биотрансформация также непредсказуема, так как не все ферментативные системы окончательно сформированы;
- экскреция всех лекарственных средств почками, как правило, снижена [41].

При анализе фармакокинетических показателей карбапенемов обращает внимание существенное различие в путях введения этих лекарственных средств: у имипенема существует как форма для внутривенного, так и для внутримышечного применения, а меропенем – только для внутривенного. Кроме того, внутривенное введение имипенема необходимо проводить в виде инфузии (в зависимости от разовой дозы – в течение от 30 до 60 мин) в то время как меропенем можно вводить как в виде внутривенных инфузий, так и болюсно (в течение 5 мин).

Одно из первых исследований фармакокинетических параметров имипенема было проведено в 1988 г. [14]. Препарат использовали в дозе 20 мг/кг с 60-минутной инфузией у детей, начиная с первых 3-х дней жизни. Затем M. Boswald et al. (1999) провели фармакокинетическое исследование имипенема у 104 новорожденных. Инфузии препарата проводили в дозе 50 мг/кг. Оказалось, период полужизни имипенема в 1-ю нед жизни в 2–3 раза, а циластатина в 11 раз превышает таковой у взрослых (1 ч) [31]. В 1995 г. было проведено исследование фармакокинетики меропенема у 65 новорожденных и детей более старшего возраста (от 2 мес до 12 лет с массой тела от 3,7 до 46 кг) [29]. В 2001 г. было про-

ведено фармакокинетическое исследование меропенема у новорожденных [32]. Препарат вводился 7 детям (средний вес при рождении 925 г, средний возраст 21 день) в дозе 15 мг/кг 2 раза в сут. На основании этих двух исследований установлено, что период полувыведения меропенема у детей первых 2 лет жизни составляет около 2 ч, то есть в 2 раза больше, чем у взрослых.

По другим фармакокинетическим параметрам имипенем и меропенем существенно не различаются. Оба препарата хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах, в том числе – в желчевыводящих путях. Имипенем несколько хуже, чем меропенем, проникает через гематоэнцефалический барьер (8,5 и 21% от концентрации препарата в плазме крови соответственно) при отсутствии воспаления. Однако при этом для большинства возбудителей создается достаточная минимальная ингибирующая концентрация препаратов [7]. В чистом виде имипенем не применяют, используя в клинической практике препарат Тиенам, представляющий собой комбинацию имипенема и циластатина в соотношении 1 : 1. Циластатин является специфическим ферментом-ингибитором, тормозящим метаболизм имипенема в почках и значительно увеличивающим концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях. Меропенем устойчив к действию почечных ферментов, следовательно, назначается без циластатина. Карбапенемы не подвергаются метаболизму в организме, выводятся в основном почками (до 98%) путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление их элиминации. Небольшая часть меропенема (до 3%) в активной форме выводится через желчные пути [1, 7].

Безопасность

Практически 24-летний опыт использования карбапенемов в клинической практике показал достаточно низкую частоту нежелательных явлений [1, 7, 11, 26, 32, 42]. Особенного внимания заслуживает влияние карбапенемов на ЦНС. Механизм возникновения судорог у карбапенемов тот же, что и у всех бета-лактамов, а именно связывание с GABA_A рецепторами в ЦНС (GABA_A рецепторы тормозят передачу нервных импульсов в ЦНС после активации их ГАМК).

Затем (по частоте) следуют реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, это, прежде всего тошнота, рвота и диарея. Здесь «лидером» является меропенем. Так, по обобщенным данным, частота тошноты/рвоты при приеме меропенема составляет от 3 до 4%, а имипенема – 2%. Такая же тенденция прослеживается при анализе частоты диареи – в группе получавших меропенем от 5 до 6% пациентов, а при приеме имипенема – 2%. Как при использовании имипенема, так и меропенема, возможно повышение уровня печеночных ферментов (от 3 до 4% пациентов) [7, 25, 42]. В одном исследовании у 8% пациентов при использовании меропенема была отмечена тромбоцитопения [25].

Карбапенемы, обладающие одним из самых широких спектров действия, потенциально могут вызывать такие биологические реакции, как снижение колонизационной ре-

зистентности или развитие диссеминированной инфекции. В частности, у недоношенных новорожденных использование карбапенемов является достоверным фактором риска развития инвазивного кандидоза [43].

Кроме того, Американская академия педиатрии обращает внимание на то, что безопасность карбапенемов для грудных детей окончательно не установлена.

Обсуждение

На стадии разработки или клинических исследований находятся следующие парентеральные карбапенемы – биапенем, панипенем, ленапенем, E-1010, S-4661 и BMS-181139. Один из представителей этой группы – эртапенем, был зарегистрирован в 2002 г. в России. Существует еще ряд карбапенемов с энтеральным путем введения – санфетринем, DZ-2640, CS-834 и GV-129606 [44, 45]. В России, как и в большинстве стран мира, разрешены к использованию у детей только два карбапенема – имипенем и меропенем [10, 11, 39].

В основе положений доказательной медицины заложена идеология использования лучших и достоверных результатов клинических исследований. Большинство авторов сходятся во мнении, что их «золотым стандартом» являются рандомизированные плацебо-контролируемые исследования. При анализе доступной нам литературы было обнаружено 9 рандомизированных контролируемых исследований, которые можно отнести к Ib степени надежности доказательств [12]. Известно, что наилучшим источником информации (Ia степень) являются систематические обзоры, а точнее – количественный систематический обзор – мета-анализ результатов нескольких рандомизированных исследований. Однако ни одного мета-анализа, посвященного использованию карбапенемов у детей, мы не обнаружили. Таким образом, полученные нами данные имеют некие ограничения в степени надежности.

Используемые в педиатрии два представителя группы карбапенемов – имипенем и меропенем по многим клинко-фармакологическим показателям не отличаются друг от друга. Безусловно, с микробиологической точки зрения имипенем более активен в отношении грамположительных, а меропенем – грамотрицательных микроорганизмов [7]. В то же время, по мнению большинства авторов, данные различия не имеют столь уж значимого приоритета при выборе между этими двумя антибиотиками в реальной клинической практике [1, 2]. К обоим препаратам имеется первичная резистентность *Staph. aureus* MRSA, *C. jeikeium*, *S. (X.) maltophilia*, *Legionella* sp., *Chlamydia* sp., *M. pneumoniae*, *Clostridium difficile* [7]. Как к имипенему, так и к меропенему приобретенная резистентность развивается достаточно медленно [4–6]. Существует мнение, что при развитии вторичной устойчивости к имипенему некоторые микроорганизмы сохраняют чувствительность к меропенему. Однако, пока что эти данные не подтверждены с позиций доказательной медицины.

При анализе фармакокинетических показателей карбапенемов значимым является одно различие между ними – путь введения. Так, имипенем можно вводить как внутривенно в виде инфузий, так и внутримышечно, меропенем – только внутривенно, но в том числе и болюсно.

В педиатрической практике основополагающим является безопасность используемых лекарственных средств. Однако, профиль безопасности карбапенемов в педиатрии изучен не совсем достаточно. При использовании карбапенемов, особенно у пациентов с проявлениями иммунодефицита, возможно возникновение потенциального дисбиоза вплоть до «перекрестной» инфекции, вызываемой *Enterococcus* spp. и *Candida* spp.

Показания к использованию карбапенемов в педиатрии в виде монотерапии все еще формируются. Достаточно широко используемая у взрослых так называемая де-эскалационная терапия (стратегия лечения, когда у пациентов с тяжелыми госпитальными инфекциями эмпирическая терапия начинается с антибиотиков с максимально широким спектром действия), в педиатрии пока что применяется мало [3].

Таким образом, проведенный анализ литературы позволяет сформулировать следующие показания для монотерапии карбапенемами у детей на основе принципов доказательной медицины: фебрильная нейтропения; госпитальные инфекции; сепсис; послеоперационный перитонит; бактериальный менингит (только меропенем).

Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия карбапенемами у детей при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей и «внегоспитальных» инфекциях нижних дыхательных путей и мягких тканей в настоящее время, по-видимому, нецелесообразна.

Литература

1. Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Стецюк О.У., Розенсон О.Л. Проблемы выбора карбапенемных антибиотиков в конце 90-х гг. Клиническая фармакология и терапия. 1997; 6(4): 59–62.
2. Белобородов В.Б. Роль карбапенемных антибиотиков в клинической практике. Русский медицинский журнал. Репринт. 2003; 11(18).
3. Micek S.T., Shah R.A., Kollef M.H. Management of severe sepsis: integration of multiple pharmacologic interventions. Pharmacother 2003; 23(11): 1486–96.
4. Pfaller M.A., Jones R.N. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from the Americas: resistance implications in the treatment of serious infections. MYSTIC Study Group (Americas). J Antimicrob Chemother 2000; 46(Suppl T2): 25–37.
5. Goossens H. MYSTIC Study Group (Europe). MYSTIC program: summary of European data from 1997 to 2000. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 41(4): 183–9.
6. Rhombert P.R., Jones R.N. MYSTIC Program (USA) Study Group. Antimicrobial spectrum of activity for meropenem and nine broad spectrum antimicrobials: report for Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 47(1): 365–72.
7. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-third edition). USA. 2003; 150.
8. Bradley J.S., Garau J., Lode H., et al. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. Int J Antimicrob Agents 1999; 11(2): 93–100.
9. Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н. Карбапенемы в педиатрии. Антибиотики и химиотерапия 2001; 46(12): 8–16.
10. Самсыгина Г.А. Антибактериальная терапия сепсиса у детей (пособие для врачей). Комиссия по антибиотикополитике МЗ РФ и РАМН. «Consilium medicum». Педиатрия 2003; (2 прилож.).
11. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. М., 2002; 381.

1. Eccles M., Freemantle N., Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ* 1998; 316(7139): 1232-35.
2. Baruchel A., Hartmann O., Andremon A., et al. Severe gram-negative infections in neutropenic children cured by imipenem/cilastatin in combination with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 Suppl E: 167-73.
3. Azagami S., Kusumotom Y., Oikawa T., et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of imipenem/cilastatin sodium in neonates. *Jpn J Antibiot* 1988; 41(11): 1704-14.
4. Riikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(12): 918-23.
5. Wong V.K., Wright H.T. Jr., Ross L.A., et al. Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(2): 122-5.
6. Klugman K.P. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. Meropenem Meningitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1140.
7. Blumer J.L. Carbapenems in paediatrics. *Scand J Infect Dis Suppl* 1995; 96: 38-44.
8. Koc E., Turkyilmaz C., Atalay Y., et al. Imipenem for treatment of relapsing *Salmonella* meningitis in a newborn infant. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39(5): 624-5.
9. Bradley J.S. Pediatric Infection Group. Meropenem versus cefotaxime-based therapy for the initial treatment of infants and children hospitalised with non-CNS infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31: 405-10.
10. Odio C.M., Puig J.R., Feris J.M., et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(7): 581-90.
11. Рокицкий М.П., Гребнев П.Н., Ахунзянов А.А. и др. Хирургический сепсис у детей: клинико-бактериологические аспекты. *Русский медицинский журнал* 2000; 2(1).
12. Agaoglu L., Devocioglu O., Anak S., et al. Cost-effectiveness of cefepime + netilmicin or ceftazidime + amikacin or meropenem monotherapy in febrile neutropenic children with malignancy in Turkey. *J Chemother* 2001; 13(3): 281-7.
13. Дементьева Г.М., Кушнарева М.В., Фролова М.И. и др. Меропенем в комплексном лечении тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей. *Антибиотики и химиотерапия* 2001; 46(12): 17-21.
14. Bradley J.S., Behrendt C.E., Arrieta A.C., et al. Convalescent phase outpatient parenteral anti-infective therapy for children with complicated appendicitis. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 19-24.
15. Nelson W.K., Rayback P.A., Quinones R., et al. Empiric carbapenem monotherapy in pediatric bone marrow transplant recipients. *Ann Pharmacother* 2002; 36(9): 1360-5.
16. Muller J., Kovacs G., Garami M., et al. Meropenem therapy in children with febrile neutropenia. *Orv Hetil*. 2003; 144(43): 2115-20.
17. Hung K.C., Chiu H.H., Tseng Y.C., et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for neutropenic fever in children with malignancy. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36(4): 254-9.
18. Parker E.M., Hutchison M., Blumer J.L. The pharmacokinetics of meropenem in infants and children: a population analysis. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 Suppl A: 63-71.
19. Blumer J.L. Pharmacokinetic determinants of carbapenem therapy in neonates and children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(8): 733-7.
20. Boswald M., Dobig C., Kandler C., et al. Pharmacokinetic and clinical evaluation of serious infections in premature and newborn infants under therapy with imipenem/cilastatin. *Infection*. 1999; 27(4-5): 299-304.
21. van Enk J.G., Touw D.J., Lafeber H.N. Pharmacokinetics of meropenem in preterm neonates. *Ther Drug Monit* 2001; 23(3): 198-201.
22. Aujard Y. Carbapenems in pediatrics. *Arch Pediatr* 1996; 3(Suppl 1): 298s-301s.
23. Arrieta A. Use of meropenem in the treatment of serious infections in children: review of the current literature. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 2): S207-12.
24. Honorato J., Sadaba B., Diaz M. Clinical pharmacology and indications of meropenem in severe pediatric infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15(Suppl 1): 38-44.
25. Ayalew K., Nambiar S., Yasinskaya Y., et al. Carbapenems in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2003; 25(5): 593-9.
26. Птушкин В.В., Сидоренко С.В. Лечение и профилактика инфекций у больных с нейтропенией. Учебно-методическое пособие для врачей. М., 2000; 5-50.
27. Шабалов Н.П. Современная терапия в неонатологии. М.: МЕДпресс, 2000; 261.
28. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003; 927.
29. Шабалов Н.П., Маркова И.В. Антибиотики и витамины в лечении новорожденных. СПб.: Сотис-Технобэлт, 1993; 254.
30. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.: Медицина, 1989; 320.
31. Norrby S.R. Carbapenems in serious infections: a risk-benefit assessment. *Drug Saf* 2000; 22(3): 191-4.
32. Saiman L., Ludington E., Pfaller M., et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(4): 319-24.
33. Bonfiglio G., Russo G., Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11(4): 529-44.
34. Livermore D.M., Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? *Curr Opin Microbiol* 2000; 3(5): 489-95.

За редкостью обрести гармонию
Спасибо Полиоксидонию!
Хранить он будет много лет
В порядке Ваш иммунитет!

НПО Петровакс Фарм
ПОЛИОКСИДОНИЙ
Иммуномодулятор и детоксикант

ПОЛИОКСИДОНИЙ ЭФФЕКТИВЕН
в комплексном лечении:

- острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний бактериальной, вирусной и грибковой природы;
- хронических заболеваний бронхо-легочного аппарата;
- хронических заболеваний урогенитального тракта;
- гинекологических заболеваний;
- аллергических заболеваний;
- хирургических инфекций;
- гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей;
- туберкулеза;
- бронхиальной астмы;
- ревматоидного артрита;
- ВОССТАНАВЛИВАЕТ ИММУНИТЕТ ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТЕ
- ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Государственный научный центр – Институт иммунологии
МЗ РФ, 115478 г. Москва,
Каширское шоссе, 24 корпус 2

НПО Петровакс Фарм
115598, Москва, ул. Загорьевская, д. 10, к. 4
тел./факс: (095) 117-8177, 117-7955, 118-7360,
744-2968 (многоканальный)
e-mail: petrovax@petrovax.ru www.polyoxidonium.ru



