

ДОРИПЕНЕМ — современный карбапенемовый антибиотик для эффективного безопасного и экономичного лечения нозокомиальных инфекций

Нозокомиальные инфекции (НКИ) развиваются у пациентов в ходе оказания медицинской помощи с частотой 2,5–14,8% [1, 2] и представляют собой грозную проблему, приводя к высоким показателям смертности и значительной стоимости оказываемых медицинских услуг. Возбудители НКИ хорошо изучены, но борьба с ними затруднена по причине множественной резистентности патогенной микрофлоры к существующим антибактериальным препаратам. Поэтому поиск новых антибиотиков для лечения НКИ является одной из приоритетных задач здравоохранения.

НКИ диагностируют у пациентов через 48 ч после госпитализации [3]. К наиболее распространённым НКИ относят осложнённые интраабдоминальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (в том числе, катетер-ассоциированные), на долю которых в структуре НКИ приходится 8–35% [4], а также нозокомиальные пневмонии (НП), в том числе, пневмонии, связанные с искусственной вентиляцией лёгких (НП-ИВЛ), диагностируемые с частотой 8–28% при ИВЛ [4, 5].

В США каждый год из 2 млн пациентов с НКИ умирают 90 тыс человек [4]. При НП-ИВЛ частота случаев смерти достигает 24–76% [5]. Эти данные обусловлены тем, что для современного этапа характерна мультирезистентность (множественная устойчивость) патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, находящимся в обращении [6].

При назначении лечения НКИ руководствуются правилом 4D [6]: drug (лекарство), dose (доза), duration (длительность), de-escalation (деэскалационная стратегия). Антибактериальная терапия НП подразумевает раннюю и адекватную эмпирическую терапию с адекватными дозами и длительностью, и де-эскалацию, основанную на результатах посева (микробиологической информации о возбудителе) и ответа на терапию [7, 8].

Не удивительно, что НКИ у пациентов приводят к удлинению периода их госпитализации и росту расходов на их лечение [6]. В Германии каждый год терапия НКИ обходится в 2,4 млрд € [4]. В США и странах Европы стоимость одного эпизода НП, обусловленного мультирезистентными к антибиотикам штаммами возбудителей, может составлять от \$10 тыс до \$40 тыс [7].

Неадекватная антимикробная терапия является наиболее значимым фактором риска смертности [6]. Если стартовая эмпирическая терапия НКИ неадекватна, то показатели смертности пациентов повышаются в 1,5–3,0 раза [6].

В течение более 20 лет для проведения стартовой эмпирической и этиотропной терапии НКИ у различных категорий пациентов используют карбапенемы (бета-лактамы антибиотиков), активные в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, в том числе, мультирезистентных [9, 10]. Поэтому для медицины важно появление перспективных (с точки зрения эффективности, безопасности и экономичности лечения) препаратов этой группы.

К таким препаратам можно отнести **ДОРИПЕНЕМ** (Дорипрекс®) — оригинальный синтетический карбапенемовый антибиотик широкого спектра действия для лечения таких тяжёлых НКИ, как внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая НП-ИВЛ; осложнённые интраабдоминальные инфекции; инфекции мочевыводящей системы, в том числе осложнённый и неосложнённый пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией [10].

К настоящему времени проведены крупные рандомизированные исследования эффективности и безопасности **ДОРИПЕНЕМА** [11]. Этот препарат устойчив к гидролизу со стороны большинства бета-лактамаз (включая пенициллиназы и цефалоспорины), вырабатываемых микроорганизмами, и оказывает бактерицидное действие посредством ингибирования синтеза пенициллин-связывающих белков в клеточной стенке бактерий, что приводит к их последующей гибели [12]. **ДОРИПЕНЕМ** занимает важное место в группе карбапенемов по своему фармакологическому профилю, эффективности и безопасности для лечения нозокомиальной пневмонии, осложнённых интраабдоминальных инфекций, осложнённых инфекций мочевыводящей системы [10–12].

ДОРИПЕНЕМ можно вводить только внутривенно [13]. Высокая стабильность раствора **ДОРИПЕНЕМА** (12 ч) при комнатной температуре после разведения позволяет пролонгировать время инфузий при лечении нозокомиальной пневмонии до 4 ч [13].

Указанный эффект может привести к воздействию даже на штаммы со сниженной чувствительностью к карбапенемам [10].

Благодаря своему фармакологическому профилю ДОРИПЕНЕМ активен в отношении метициллиночувствительных стафилококков, пневмококков (пенициллинорезистентных), микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Clostridium* spp. [14, 15], бактерий, продуцирующих β -лактамазы широкого спектра: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* [13, 16].

ДОРИПЕНЕМ в 2–4 раза превосходит имипенем и меропенем по степени активности в отношении синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) *in vitro* [13, 17], а также обладает минимальным показателем индукции мультирезистентных штаммов этого микроорганизма [18–21]. В США указанные штаммы *P. aeruginosa* регистрируют в 36% случаев среди всех возбудителей НП-ИВЛ [22].

Согласно результатам мета-анализа Х. Qu и соавт. (2015), ДОРИПЕНЕМ обладает низким сродством к рецепторам гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе [11], поэтому ДОРИПЕНЕМ, в отличие от других карбапенемов, обладает низким потенциалом индукции эпилептических приступов [11, 23, 24].

ДОРИПЕНЕМ в организме человека не ингибирует основные изоферменты системы цитохрома P450 печени, вероятно, не взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются указанными ферментами печени [13].

Курс лечения ДОРИПЕНЕМОМ в дозе 500 мг (1000 мг — при НП-ИВЛ) составляет от 5 до 14 дней (см. Инструкцию по применению) в виде в/в инфузии, как правило, в течение 1 ч каждые 8 ч (при нозокомиальной пневмонии возможна инфузия продолжительностью 4 ч) [13].

Согласно фармакоэкономической оценке, применение ДОРИПЕНЕМА позволяет уменьшить затраты на госпитализацию пациентов на 9,2% и сократить расходы на закупку основных антибактериальных препаратов в 1,4–1,9 раза [6].

Таким образом, ДОРИПЕНЕМ — это высокоэффективный карбапенемовый антибиотик с выраженной антибактериальной активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, с благоприятными фармакологическими параметрами, профилем безопасности [10] и приемлемой стоимостью лечения, незаменимый для эмпирической терапии НКИ в условиях стационара.

Полная информация о препарате в инструкции по применению.

Противопоказания: гиперчувствительность к дорипенему или к другим карбапенемам, а также бета-лактамам антибиотикам. Детский возраст до 18 лет.

Побочное действие: очень часто или часто головная боль, флебит, тошнота, диарея, зуд, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз.

Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.

Литература

1. Ahoyo T.A. et al. Prevalence of nosocomial infections and anti-infective therapy in Benin: results of the first nationwide survey in 2012. Antimicrobial resistance and infection control. 2014; 3: 1: 1.
2. Petersen M.H. et al. Incidence and prevalence of hospital-acquired infections in a cohort of patients admitted to medical departments. Dan Med Bull. 2010; 57: 11: A4210.
3. Inweregbu K., Dave J., Pittard A. Nosocomial infections. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2005; 5: 1: 14–17.
4. Guggenbichler J.P. et al. Incidence and clinical implication of nosocomial infections associated with implantable biomaterials-catheters, ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections. GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär. 2011; 6: 1.
5. Chastre J., Fagon J. Y. Ventilator-associated pneumonia // American journal of respiratory and critical care medicine. 2002; 165: 7: 867–903.
6. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Штейнберг Л.Л. Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии: современное состояние проблемы. Фарматека 2011; 15: 228.
7. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Штейнберг Л.Л. Фармакоэкономические аспекты применения различных карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии. Земский врач. 2013; 1.
8. Черный В.И., Колесников А.Н., Лунова А.Г., Каспарова О.В., Бойцун И.Н., Кузнецова Е.А., Гавриш М.Н. Новые направления деэскалационной антибактериальной терапии в медицине критических состояний и проблема MRSA-инфекций в отделениях интенсивной терапии. Новости медицины и фармации. Антимикробная терапия 2010; 343.
9. Галкин Д.В. Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты. Клин микробиол антимикроб химиотер 2007; 9: 2.
10. Стецюк О.У. и соавт. Новый карбапенемный антибиотик дорипенем: перспективы применения в клинической практике. Клин микробиол антимикроб химиотер 2008; 10: 3: 245–259.
11. Qu X. Y., Hu T. T., Zhou W. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections. Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2015; 19: 2: 156–162.
12. Богомолова Н.С., Кузнецова С.М., Никода В.В. Дорипенем: микробиологические особенности и клинические аспекты применения у больных нозокомиальной инфекцией (обзор литературы). Фарматека. 2015; 14: 8–18.
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дорипрекс® (Doriprex®)

14. *Wexler H.M. et al.* In vitro activities of doripenem and comparator agents against 364 anaerobic clinical isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005; 49: 10: 4413-4417.
15. *Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N.* Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). *Clinical microbiology and infection*. 2005; 11; 12: 974-984.
16. *Tsuji M. et al.* In vitro and in vivo antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998; 42: 1: 94-99.
17. *Pillar C.M. et al.* In vitro activity of doripenem, a carbapenem for the treatment of challenging infections caused by gram-negative bacteria, against recent clinical isolates from the United States. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008; 52: 12: 4388-4399.
18. Advisory Committee Briefing Book. JNJ-38174942 (Doripenem). NDA 22-171.
19. *Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M.* Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with characterized β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004; 48: 4: 1313-1319.
20. *Sakyo S. et al.* Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of antibiotics*. 2006; 59: 4: 220-228.
21. *Tanimoto K. et al.* Fluoroquinolone enhances the mutation frequency for meropenem-selected carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, but use of the high-potency drug doripenem inhibits mutant formation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008; 52: 10: 3795-3800.
22. *Петухова И.Н., Дмитриева Н.В.* Роль дорипенема в лечении тяжелых госпитальных инфекций. Эффективная фармакотерапия. 2014; 37: 12-19.
23. *Chastre J. et al.* Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter, randomized study. *Critical care medicine*. 2008; 36: 4: 1089-1096.
24. *Horiuchi M. et al.* Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with β -lactam antibiotics. *Toxicology*. 2006; 222: 1: 114-124.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
 119048 Москва, ул. Усачева, 2, стр.1,
 тел. +7(495)9335511
 факс +7(495)5021625
www.takeda.com.ru