



Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина

Роль дорипенема в лечении тяжелых госпитальных инфекций

И.Н. Петухова, Н.В. Дмитриева

Адрес для переписки: Ирина Николаевна Петухова, irinapet@list.ru

Дорипенем – антибиотик группы карбапенемов. Применяется в лечении тяжелых госпитальных инфекций, а также инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами. У онкологических больных он используется для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, осложненных инфекций мочевыводящих путей, нозокомиальной пневмонии, включая вентилятор-ассоциированную. В статье представлены данные глобальных *in vitro* исследований чувствительности микроорганизмов, включая синегнойную палочку (*Pseudomonas aeruginosa*), ацинетобактер *Acinetobacter* и др., к дорипенему и результаты клинических испытаний препарата. Обсуждаются подходы к преодолению резистентности микроорганизмов с использованием пролонгированной инфузии дорипенема, а также переносимость антибиотика и фармакоэкономические данные.

Ключевые слова: госпитальные инфекции, мультирезистентные микроорганизмы, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, дорипенем

Онкологические больные представляют группу риска в отношении развития тяжелых госпитальных инфекций, в том числе инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами. Для лечения подобных инфекций используют препараты группы карбапенемов. Дорипенем – новый парентеральный 1-бета-метил-карбапенем. Он появился на фармацевтическом рынке России в 2008 г. Препарат обладает высокой *in vitro*

и *in vivo* активностью в отношении широкого спектра аэробных грамположительных (Грам (+)) и грамотрицательных (Грам (-)) микроорганизмов и анаэробов. В настоящее время наблюдается рост потребности в карбапенемах в связи с увеличением количества энтеробактерий, резистентных к цефалоспорином третьего поколения в результате продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) [1]. Активность карбапенемов в отно-

шении БЛРС-продуцирующих микроорганизмов позволяет существенно улучшить результаты лечения больных с подобными инфекциями. Известно, что при бактериемиях, вызванных БЛРС-продуцентами, смертность в результате неадекватной терапии в 1,85 раза превосходит таковую у пациентов с бактериемиями, вызванными энтеробактериями, не продуцирующими БЛРС [2].

Исследования антимикробной активности дорипенема *in vitro*

Глобальные исследования активности дорипенема *in vitro* (2003–2007), проведенные на более чем 130 000 штаммах микроорганизмов, включая 80 485 Грам (+) изолятов, продемонстрировали высокую активность препарата в отношении метициллинчувствительных золотистых и коагулазонегативных стафилококков, пневмококков, бета-гемолитических и зеленящих стрептококков и умеренную активность в отношении *Enterococcus faecalis* [3]. При этом минимальные ингибирующие концентрации (МИК) дорипенема для Грам (+) кокков были в два – четыре раза ниже таковых меропенема. Кроме того, подобно имипенему и в отличие от меропенема дорипенем был активен в отношении *E. faecalis*. В работе R.N. Jones и соавт. (2009) также была показана активность дорипенема в отноше-



Онкология

нии редко выделяемых Грам (+) бактерий (*Aerococcus* spp., *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Micrococcus* spp. и др.), которые могут вызывать инфекции у иммунокомпрометированных больных [4].

При этом активность дорипенема (так же как и других карбапенемов) не распространяется на метициллинрезистентные стафилококки и *E. faecium*.

Высокой активностью обладает дорипенем в отношении Грам (-) микроорганизмов, включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и другие энтеробактерии. На материале 36 614 штаммов энтеробактерий, выделенных в 60 медицинских центрах в 2000–2007 гг., чувствительность к дорипенему *in vitro* составляла 98,7%, а среди БЛРС-продуцирующих *K. pneumoniae*, *E. coli* и *Proteus mirabilis* – 94,3% [5].

Исследование М. Castanheira и соавт. (2009) подтвердило высокую активность дорипенема в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и умеренную активность в отношении *Acinetobacter* и других редких неферментирующих Грам (-) микроорганизмов (*Alcaligenes* spp., *Achromobacter* spp., *Burkholderia* spp. и др.). При этом дорипенем был в два раза активнее имипенема: в 77,2% случаев было показано воздействие на *Pseudomonas aeruginosa* при значениях МИК ≤ 2 мкг/мл [6].

Совокупный анализ чувствительности анаэробных микроорганизмов к дорипенему не выявил различий его активности в отношении анаэробов в сравнении с активностью меропенема, имипенема и эртапенема [7].

Однако следует отметить, что не все анаэробные микроорганизмы чувствительны к карбапенемам, к таким исключениям, например, относятся *Stenotrophomonas maltophilia* и *Chryseobacterium* spp. Кроме того, увеличивается количество Грам (-) аэробных микроорганизмов с пониженной чувствительностью к препаратам этой группы, включая дорипенем.

Активность дорипенема в отношении *P. aeruginosa* и ее мультирезистентных вариантов

В последние годы наблюдается рост числа штаммов мультирезистентной *P. aeruginosa*. Так, в США 36% изолятов, полученных при вентилятор-ассоциированных пневмониях (ВАП), и 45% изолятов, полученных при катетер-ассоциированных инфекциях мочевыводящих путей (ИМП), являются мультирезистентными [8].

В Бразилии было проведено исследование *in vitro* карбапенемов. Его результаты показали высокую частоту резистентности *P. aeruginosa* к имипенему (53,1%) и меропенему (44,5%). Дорипенем продемонстрировал МИК₅₀, равные 16 мкг/мл, в отношении имипенемрезистентных *P. aeruginosa* и ингибировал большее число имипенемрезистентных *P. aeruginosa* (10,5%) при МИК ≤ 4 мкг/мл, чем меропенем (0,0%), то есть сохранял активность против имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* [9].

В работе S. Mushtaq и соавт. отмечено, что чувствительность имипенем- и меропенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* (МИК ≥ 8 мкг/мл) к дорипенему при МИК дорипенема ≤ 4 мкг/мл сохранялась у 32,4 и 48,7% штаммов соответственно [10].

В Японии Т. Fujimura и соавт. провели исследование *in vitro*, которое продемонстрировало способность дорипенема предотвращать появление резистентных мутантов *P. aeruginosa* на материале 694 штаммов, выделенных из дыхательных (48,6%) и мочевых (22,5%) путей. Работа проводилась в 23 медицинских учреждениях с 1992 по 2004 г. Частота выделения резистентных штаммов *P. aeruginosa* в среднем составляла для дорипенема 7,1%, меропенема 11,7%, имипенема 19,9%, цефтазида 16,7%, цефепима 12,8%, пиперациллина-тазобактама 13,4%, тобрамицина 13,8%, амикацина 5,8% и ципрофлоксацина 21,2%. При этом частота выделения имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* варьировала от

8,8 (1992) до 34,4% (2002), меропенемрезистентных штаммов – от 6,9 до 15,6% соответственно. Резистентность *P. aeruginosa* к дорипенему в течение 12 лет не превышала 10% [11].

Этими же авторами был проведен анализ активности дорипенема в отношении цефтазидимрезистентных (МИК ≥ 32 мкг/мл, n = 116) и имипенемрезистентных (МИК ≥ 16 мкг/мл, n = 138) штаммов *P. aeruginosa*. От 44,0 до 50,8% цефтазидимрезистентных штаммов были чувствительны к трем карбапенемам. При этом чувствительность к дорипенему была наибольшей (50,8%). В то же время 44,2–51,4% имипенемрезистентных штаммов были чувствительны к дорипенему, цефтазидиму и цефепиму. К меропенему были чувствительны лишь 25,4% имипенемрезистентных штаммов, что являлось наихудшим показателем среди протестированных препаратов [11].

Различия в резистентности синегнойной палочки к трем карбапенемам могут быть объяснены пониженной чувствительностью штаммов *P. aeruginosa* к имипенему и меропенему. К дорипенему штаммы *P. aeruginosa* могут быть резистентны только при наличии двух (а не одного!) факторов: потеря порина OprD и нарушение работы эффлюксных помп. Это уменьшает вероятность возникновения резистентности при терапии дорипенемом [10, 12].

Кроме того, есть данные, что карбапенемы в разной степени способны предотвращать рост карбапенемрезистентных мутантов *P. aeruginosa*. Так, при добавлении в агар дорипенема в концентрации 1/2 или 1/4 МИК рост мутантных колоний *P. aeruginosa* в каждой клеточной генерации составлял 10^{-9} в отличие от имипенема и меропенема, для которых этот показатель был в 10–100 раз выше (от 10^{-7} до 10^{-9}) [12].

Эти данные подтверждаются клиническим исследованием, в котором оценивалась эффективность дорипенема в лечении ИМП. Было показано, что неэффективность



лечения (отсутствие эрадикации возбудителя инфекции) чаще была связана с заменой первоначально-го изолята другим микроорганизмом (в 65% случаев), нежели с развитием резистентности [13].

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, за три года (2011–2013) частота выявления штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к меропенему и имипенему, составила 26 и 39% соответственно (неопубликованные данные). Учитывая, что дорипенем в клинике практически не использовался, можно предположить, что частота выделения резистентных к дорипенему синегнойных палочек не будет превышать (а скорее будет ниже) указанных выше показателей.

Активность дорипенема в отношении *A. baumannii* и других мультирезистентных микроорганизмов

В последние десять лет *A. baumannii* стал одним из ведущих возбудителей нозокомиальной инфекции [14].

Как и другие карбапенемы, дорипенем обладает лишь умеренной активностью в отношении этого микроорганизма. Так, в исследовании М. Castanheira и соавт. (2009) имипенем проявлял более высокую активность по сравнению с меропенемом и дорипенемом (в 69,4% случаев для *Acinetobacter* spp. и 64,1% для *A. baumannii* МИК₅₀ имипенема составлял 1 мкг/мл). МИК₅₀ для дорипенема и меропенема были эквивалентны и составляли 2 мкг/мл [3]. В то же время в исследовании *in vitro*, проведенном S.X. Dong и соавт. (2012), активность этих трех карбапенемов была одинаковой: чувствительны к дорипенему, имипенему и меропенему были 56, 60 и 60% штаммов соответственно при МИК₅₀ меньше 0,5 мкг/мл [15].

Как показывает статистика, среди *Acinetobacter* наблюдается увеличение числа мультирезистентных штаммов. Причиной резистентности к карбапенемам, как правило, является продукция металло-бета-лактамаз группы VIM,

карбапенемаз групп KPC и OXA [1]. Однако дорипенем может обладать активностью в отношении некоторых мультирезистентных штаммов *Acinetobacter* из-за его относительной стабильности под действием некоторых карбапенемаз.

В частности, в исследовании А.М. Somily и соавт. (2012) у мультирезистентных штаммов *A. baumannii* резистентность к дорипенему была наименьшей по сравнению с имипенемом и меропенемом – 77,4 против 90,5 и 90,5% соответственно [16]. А в исследовании S. Marti и соавт. (2009) было показано, что 19 мультирезистентных *A. baumannii* изолятов, имеющих ген bla_{OXA-24}, были резистентны к этим трем карбапенемам (МИК ≥ 8 мкг/мл), среди 12 изолятов *A. baumannii*, имеющих ген bla_{OXA-58} и резистентных к дорипенему, было 33%, а резистентных к имипенему и меропенему – 100% [17].

Способы преодоления резистентности микроорганизмов при лечении дорипенемом

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования показали, что доза дорипенема 500 мг три раза в сутки у больных с нормальной функцией почек эффективна в отношении Грам (-) бактерий при МИК ≤ 1 мкг/мл. Для лечения инфекций, вызванных возбудителями с более высокими значениями МИК (2–8 мкг/мл), необходимы пролонгированные инфузии препарата [18].

Так, четырехчасовая инфузия дорипенема увеличивает время, в течение которого концентрация препарата в крови превосходит значение МИК – критический параметр для бета-лактамов антибиотиков. Это способствует повышению терапевтических возможностей дорипенема в отношении мультирезистентных Грам (-) бактерий.

Еще одним способом преодоления резистентности является комбинированная терапия. В условиях *in vitro* у животных в отношении

P. aeruginosa была продемонстрирована эффективность комбинации дорипенема с другими препаратами, такими как левофлоксацин, амикацин и колистиметат натрия (препарат Колистин). Е-тест показал, что комбинация дорипенема с амикацином, Колистином или левофлоксацином имела синергичный или аддитивный эффект в 67, 31 и 21% случаев соответственно [19].

Появление мультирезистентных, карбапенемрезистентных *K. pneumoniae* побудило к изучению эффективности терапии сразу двумя карбапенемами. Примером подобного подхода является сочетанное использование четырехчасовой инфузии высоких доз дорипенема (по 2 г три раза в сутки) (фармакодинамически оптимизированный режим) и стандартной часовой инфузии эртапенема в дозе 1 г один раз в сутки. Эффективность данного подхода была продемонстрирована *in vitro* и у иммунокомпрометированных мышей [20].

Клиническая эффективность дорипенема

Широкий спектр применения и активность дорипенема были показаны в ряде клинических исследований III фазы при интраабдоминальной инфекции (ИАИ), госпитальной (нозокомиальной) пневмонии (включая ВАП) и осложненных ИМП [21–26] (таблица).

С. Lucasti и соавт. (2008) сравнили эффективность дорипенема (часовая инфузия) и меропенема (стандартный режим) при ИАИ. Длительность лечения составила 5–14 дней. По его окончании пациентов перевели на пероральную терапию амоксициллином-клавуланатом. Частота клинического излечения в группах дорипенема и меропенема составила 85,9 и 85,3% соответственно. Смертность больных была невысокой – 2,1 против 3,0% соответственно [21].

Аналогичные результаты были получены в 2006 г. О. Malafaia и соавт. Как и в работе С. Lucasti и соавт.,



Таблица. Исследования дорипенема в клинических испытаниях III фазы

Исследование	Вид инфекции	Дорипенем	Препарат сравнения	Кол-во больных в группах дорипенема/препарата сравнения
К. Naber и соавт. (2007)	Осложненные ИМП	В дозе 500 мг каждые 8 часов, часовая инфузия	Левифлоксацин в дозе 250 мг внутривенно один раз в сутки	286/266
О. Malafaia и соавт. (2006)	Осложненные ИАИ	В дозе 500 мг каждые 8 часов, часовая инфузия	Меропенем в дозе 1 г три раза в сутки	192/192
С. Lucasti и соавт. (2008)	Осложненные ИАИ	В дозе 500 мг каждые 8 часов, часовая инфузия	Меропенем в дозе 1 г три раза в сутки	163/156
А. Rea-Neto и соавт. (2008)	Госпитальная пневмония	В дозе 500 мг каждые 8 часов, часовая инфузия	Пиперациллин-тазобактам в дозе 4,5 г четыре раза в сутки	134/119
J. Chastre и соавт. (2008)	ВАП	В дозе 500 мг каждые 8 часов, четырехчасовая инфузия	Имипенем в дозе 500 мг четыре раза в сутки или 1 г три раза в сутки	126/122
М.Н. Kollef и соавт. (2012)	ВАП	В дозе 1000 мг каждые 8 часов, четырехчасовая инфузия (фиксированный семидневный курс)	Имипенем в дозе 1 г три раза в сутки, часовая инфузия (фиксированный десятидневный курс)	115/112

дорипенем показал большую эффективность, нежели меропенем. Клинический эффект наблюдался у 83,3 против 83,0% больных при применении дорипенема и меропенема соответственно. Смертность также была невысокой – 3,3 и 4,7% соответственно [22].

Эффективность действия дорипенема и левифлоксацина при осложненных ИМП и пиелонефрите исследовал К. Naber и соавт. (2007). После внутривенного введения девяти доз препарата больные в обеих группах переводили на пероральный прием левифлоксацина. Длительность лечения в общем составляла десять дней. Эффективность терапии дорипенемом и левифлоксацином – 95,1 против 90,2% соответственно [23]. В исследовании А. Rea-Neto и соавт. (2008) сравнивалась эффективность дорипенема и пиперациллина-тазобактама у больных госпитальной (нозокомиальной) пневмонией. В соответствии с протоколом при выделении у больных метициллинрезистентного стафилококка добавлялся ванкомицин, а при выделении *P. aeruginosa* – амикацин. Эффективность лечения в группах дорипенема и пиперациллина-тазобактама составила 81,3 и 79,8% соответственно. Умерли по разным причинам 13,8 и 14,6% больных соответственно [24].

Эффективность дорипенема при ВАП исследовали J. Chastre и соавт. (2008). В отличие от имипенема дорипенем вводился больным в течение 4 часов. Клиническая эффективность при применении дорипенема составила 68,3 против 64,2%, а при выделении *P. aeruginosa* – 80,0% для дорипенема и 42,9% для имипенема соответственно. Смертность составила 10,8 и 9,5% в группах дорипенема и имипенема соответственно [25]. Таким образом, два крупных рандомизированных клинических исследования госпитальной пневмонии (включая ВАП) продемонстрировали эффективность дорипенема, не уступающую эффективности препарата сравнения.

Позднее было проведено несколько исследований дорипенема, включавших в том числе больных госпитальной пневмонией. Так, в исследовании PROUD (Prospective study on the Usage patterns of Doripenem in the Asia-Pacific region – проспективное исследование характера применения дорипенема в Азиатско-Тихоокеанском регионе) 216 больных госпитальной пневмонией, включая ВАП, а также с осложненными ИАИ и осложненными ИМП получали дорипенем. У 39 больных (27,7%) исходно была диагностирована бактериемия. Основными возбудителями

были *A. baumannii* (30,5%), *E. coli* (21,3%), *K. pneumoniae* (21,3%), *P. aeruginosa* (20,6%). Некоторые больные имели более одного возбудителя. В 86,6% случаев дорипенем использовался в монотерапии. В 62% случаев дорипенем являлся второй линией лечения. Средняя продолжительность лечения дорипенемом составляла 7,9 дня. Клиническое излечение отмечено у 86,7 из 165 оцениваемых больных. Эффект был наилучшим при ИАИ (93,9%) и наихудшим при ВАП (79,6%). Смертность от разных причин составила 22,7% [27].

Фармакокинетическое и фармакодинамическое исследование дорипенема у больных ВАП было проведено J. Suter и соавт. (2012). Условием включения пациентов в исследование являлось проведение искусственной вентиляции легких более 48 часов и клиническое подозрение на ВАП. Сравнивалась эффективность однократной и четырехчасовой инфузии дорипенема в дозе 0,5 г каждые 8 часов. Препарат вводился в течение десяти дней. Было отмечено, что первичной детерминантой терапевтической эффективности является концентрация препарата в жидкости эпителиальной выстилки легких. Часовая инфузия дорипенема в дозе 0,5 г каждые 8 часов оказывала эффект в отношении Грам (-) бактерий,



для которых МИК дорипенема не превышал 1 мкг/мл. А при инфекциях, вызванных возбудителями, требующими более высоких МИК (до 8 мкг/мл), активна была только четырехчасовая инфузия препарата в дозе 1 г каждые 8 часов [28].

Однако клиническое исследование, изучавшее эффективность высоких разовых доз (1000 мг) дорипенема, вводимых в течение 4 часов (7 дней), у больных ВАП по сравнению со стандартной инфузией имипенема в дозе 3 г в сутки (10 дней), было досрочно прекращено, так как промежуточный анализ выявил более низкую эффективность (45,6 против 56,8%) и более высокую смертность от разных причин (21,5 против 14,8%) в группе дорипенема, хотя различия были статистически недостоверны в обоих случаях [26]. Скорее всего такой результат был получен из-за дисбаланса в характеристиках больных в двух группах (несмотря на рандомизацию) в пользу имипенема, повышенного почечного клиренса у некоторых пациентов, более короткого (фиксированная длительность) курса лечения дорипенемом (7 против 10 дней), недостаточного для лечения инфекции, вызванной синегнойной палочкой и ацинетобактером. Авторы сделали вывод, что лечение ВАП, вызванной неферментирующими Грам (-) микроорганизмами, должно быть более длительным. Дополнительного изучения требует также использование пролонгированной инфузии антибиотиков при ВАП [28].

Метаанализ четырех клинических исследований дорипенема III фазы в сравнении с другими препаратами при ИАИ и госпитальной пневмонии, включая ВАП, вызванных *P. aeruginosa*, показал, что частота клинического эффекта при ИАИ была сходной и составляла 78,7 и 74,3% соответственно, а при лечении госпитальной пневмонии и ВАП дорипенемом лучшие результаты лечения были показаны в группе препаратов сравнения (59,6 против 32,8%, $p < 0,05$). Взвешенные различия

в частоте достижения клинического эффекта среди всех больных были в пользу дорипенема –16% (95%-ный доверительный интервал -3,1– -29) [29].

Безопасность дорипенема

Исследования III фазы клинических испытаний показали, что наиболее распространенные побочные эффекты дорипенема наблюдаются со стороны ЖКТ (тошнота – 1,1–12% случаев, диарея – 1,0–11%, рвота –1,5–6,6%), печени – повышение активности печеночных ферментов (1,0–4,6%), также возможны развитие аллергических реакций (1–5% случаев), головные боли (2,1–16,0%), анемия (2,0–10,0%), флебиты (1,3–8%), бессонница (3,7%) [7].

Судороги, которые могут осложнять лечение любым карбапенемом, в пяти исследованиях дорипенема III фазы наблюдались лишь у трех больных, причем у пациентов, имевших факторы риска (субарахноидальное кровоизлияние, наличие эпилепсии в анамнезе) [7]. Однако ранее в исследовании *in vivo* при сравнении судорожной активности различных бета-лактамов дорипенем в дозе 400 мг/кг не вызывал изменений у крыс при электроэнцефалографии [30]. Все это позволяет утверждать, что дорипенем обладает более слабым проконвульсивным действием по сравнению с имипенемом или меропенемом.

Дозирование дорипенема

Стандартная доза дорипенема составляет 0,5 г три раза в сутки, вводится внутривенно в течение часа. Как уже отмечалось, в случае с резистентными микроорганизмами у ряда больных предпочтительно использовать четырехчасовую инфузию более высоких разовых доз препарата (1 г три раза в сутки). Федеральное агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration – FDA) США не рекомендовало увеличивать дозы дорипенема. Однако Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines

Agency – ЕМА) в письме от 21 июня 2012 г. сделало заключение, согласно которому положительный эффект при применении дорипенема перевешивает риск осложнений [31]. Подробно остановившись на досрочно прерванном исследовании препарата при ВАП, ЕМА сделало вывод, что, по-видимому, меньшая длительность лечения дорипенемом (7 против 10 дней) была главным фактором, обусловившим худшие результаты (разница статистически недостоверна) лечения дорипенемом у такого тяжелого контингента больных, в том числе имевших инфекции, вызванные мультирезистентными микроорганизмами. Надо отметить, что ранее безопасность более высокой дозы дорипенема была подтверждена данными исследований примерно у 500 больных [31].

Было сделано также заключение, что введение дорипенема 1 г каждые 8 часов в виде четырехчасовой инфузии может рассматриваться как вариант лечения у пациентов с повышенным почечным клиренсом (при котором возможна неэффективность антибиотика в связи с субтерапевтическими концентрациями) и/или с инфекциями, вызванными резистентными Грам (-) возбудителями, такими как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Кроме того, 10–14-дневное лечение дорипенемом обычно требуется пациентам с госпитальной пневмонией, а у больных с синегнойной или ацинетобактерной инфекцией длительность лечения должна приближаться к верхнему значению данного временного интервала. У больных с инфекциями, вызванными неферментирующими Грам (-) микроорганизмами, необходимо рассмотреть включение в схему лечения аминогликозида [31].

Фармакоэкономическое обоснование использования дорипенема

На основании совокупного анализа двух проспективных рандомизированных многоцентровых исследований дорипенема у пациентов с ВАП T. Kongnakorn



и соавт. (2010) разработали фармакоэкономическую модель из расчета на 10 000 пациентов. При этом оценивались ответ на лечение, смертность больных, длительность стационарного лечения и нахождения в отделениях реанимации и интенсивной терапии, длительность искусственной вентиляции легких, частота развития резистентности *P. aeruginosa*. Показано, что в группе дорипенема затраты на лечение были меньше таковых в группе имипенема в среднем на 7 000 долл. США в основном за счет сокращения длительности стационарного лечения [32]. В российском фармакоэкономическом исследовании сравнивали дорипенем с имипенемом и меропенемом в лечении ВАП [33].

Фармакоэкономический анализ был проведен с использованием метода минимизации затрат. Было выявлено, что суммарные затраты на лечение в группе дорипенема были в 1,2–1,4 раза ниже, чем затраты на лечение в группе меропенема. Экономия составляет от 1,7 до 3,5 млн руб. на 100 пролеченных пациентов независимо от стоимости меропенема в регионах.

Вывод

Во многих странах, в том числе в России, дорипенем одобрен для лечения не только осложненных ИАИ и ИМП, но и госпитальной пневмонии, включая ВАП. В клинических исследованиях при назначении по этим показаниям

дорипенем продемонстрировал безопасность и эффективность. Дорипенем обладает высокой *in vitro* активностью против большинства Грам (+) и Грам (-) возбудителей инфекции, низким потенциалом селекции резистентных микроорганизмов, хорошей переносимостью и низким судорожным потенциалом. Дорипенем может использоваться как в эмпирической терапии указанных состояний, так и для целенаправленной эрадикации мультирезистентных возбудителей. Препарат показан пациентам с тяжелыми госпитальными инфекциями, полимикробными и резистентными инфекциями, которые часто отмечаются у онкологических больных. ☺

Литература

1. Livermore D.M. Doripenem: antimicrobial profile and clinical potential // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. Vol. 63. № 4. P. 455–458.
2. Schwaber M.J., Carmely Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemother.* 2007. Vol. 60. № 5. P. 913–920.
3. Fritsche T.R., Sader H.S., Stillwell M.G., Jones R.N. Antimicrobial activity of doripenem tested against prevalent Gram-positive pathogens: results from a global surveillance study (2003–2007) // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. Vol. 63. № 4. P. 440–446.
4. Jones R.N., Bell J.M., Sader H.S. *et al.* In vitro potency of doripenem tested against an international collection of rarely isolated bacterial pathogens // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. Vol. 63. № 4. P. 434–439.
5. Mendes R.E., Rhomberg P.R., Bell J.M. *et al.* Doripenem activity tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including isolates resistant to other extended-spectrum agents // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. Vol. 63. № 4. P. 415–425.
6. Castanheira M., Jones R.N., Livermore D.M. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. Vol. 63. № 4. P. 426–433.
7. Matthews S.J., Lancaster J.W. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic // *Clin. Ther.* 2009. Vol. 31. № 1. P. 42–63.
8. Kallen A.J., Hidron A.I., Patel J., Srinivasan A. Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006–2008 // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010. Vol. 31. № 5. P. 528–531.
9. Gales A.C., Azevedo H.D., Cereda R.F. *et al.* Antimicrobial activity of doripenem against Gram-negative pathogens: results from INVITA-A-DORI Brazilian study // *Braz. J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 15. № 6. P. 513–520.
10. Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. Vol. 48. № 8. P. 3086–3092.
11. Fujimura T., Anan N., Sugimori G. *et al.* Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan to doripenem and other antipseudomonal agents // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009. Vol. 34. № 6. P. 523–528.
12. Sakyō S., Tomita H., Tanimoto K. *et al.* Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: the high potency of a new carbapenem doripenem // *J. Antibiot. (Tokyo).* 2006. Vol. 59. № 4. P. 220–228.
13. Davies T.A., Shang W., Redman R. *et al.* Genotyping of gram-negative uropathogens isolated pre- and post-treatment from subjects in a doripenem clinical trial for complicated urinary tract infections. WPCCID, 2008.
14. Григорьевская З.В., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А. Особенности течения инфекционных осложнений, вызванных панрезистентными *Acinetobacter baumannii*, у онкологических больных // *Сибирский онкологический журнал.* 2011. № 6. С. 14–18.
15. Dong S.X., Wang J.T., Chang S.C. Activities of doripenem against nosocomial bacteremic drug-resistant Gram-negative bacteria in a medical center in Taiwan // *J. Microbiol. Immunol. Infection.* 2012. Vol. 45. № 6. P. 459–464.
16. Somily A.M., Absar M.M., Arshad M.Z. *et al.* Antimicrobial susceptibility patterns of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* against



- carbapenems, colistin, and tigecycline // Saudi Med. J. 2012. Vol. 33. № 7. P. 750–755.
17. Marti S., Sanchez-Céspedes J., Alba V., Vila J. In vitro activity of doripenem against Acinetobacter baumannii clinical isolates // Int. J. Antimicrob. Agents 2009. Vol. 33. № 2. P. 181–182.
 18. Van Wart S.A., Andes D.R., Ambrose P.G., Bhavnani S.M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2009. Vol. 63. № 4. P. 409–414.
 19. He W., Kaniga K., Lynch A.S. et al. In vitro Etest synergy of doripenem with amikacin, colistin, and levofloxacin against Pseudomonas aeruginosa with defined carbapenem resistance mechanisms as determined by the Etest method // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2012. Vol. 74. № 4. P. 417–419.
 20. Wiskirchen D.E., Crandon J.L., Nicolau D.P. Impact of various conditions on the efficacy of dual carbapenem therapy against KPC-producing Klebsiella pneumoniae // Int. J. Antimicrob. Agents. 2013. Vol. 41. № 6. P. 582–585.
 21. Lucasti C., Jasovich A., Umeh O. et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. № 5. P. 868–883.
 22. Malafaia O., Umeh O., Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of complicated intra-abdominal infections // Presented at: 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 2006.
 23. Naber K., Redman R., Kotey P. et al. Intravenous therapy with doripenem versus levofloxacin with an option for oral step-down therapy in the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis // Clin. Microbiol. Infect. 2007. Vol. 13. Suppl. 1.
 24. Rea-Neto A., Niederman M., Lobo S.M. et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study // Curr. Med. Res. Opin. 2008. Vol. 24. № 7. P. 2113–2126.
 25. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P. et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study // Crit. Care Med. 2008. Vol. 36. № 4. P. 1089–1096.
 26. Kollef M.H., Chastre J., Clavel M. et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia // Crit. Care. 2012. Vol. 16. № 6.
 27. Mustafa M., Chan W.M., Lee C. et al. A PROspective study on the Usage patterns of Doripenem in the Asia-Pacific region (PROUD study) // Int. J. Antimicrob. Agents. 2014. Vol. 43. № 4. P. 353–360.
 28. Jaruratanasirikul S., Wongpoowarak W., Kositpantawong N. et al. Pharmacodynamics of doripenem in critically ill patients with ventilator-associated Gram-negative bacilli pneumonia // Int. J. Antimicrob. Agents. 2012. Vol. 40. № 5. P. 434–439.
 29. Jenkins S.G., Fisher A.C., Peterson J.A. et al. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with pseudomonas infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 12. P. 3029–3036.
 30. Horiuchi M., Kimura M., Tokumura M. et al. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics // Toxicology. 2006. Vol. 222. № 1–2. P. 114–124.
 31. www.ema.europa.eu.
 32. Kongnakorn T., Mwamburi M., Merchant S. et al. Economic evaluation of doripenem for the treatment of nosocomial pneumonia in the US: discrete event simulation // Curr. Med. Res. Opin. 2010. Vol. 26. № 1. P. 17–24.
 33. 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. С. 15–20.

Doripenem in severe hospital infections

I.N. Petukhova, N.V. Dmitriyeva

N.N. Blokhin Russian cancer research center

Contact person: Irina Nikolayevna Petukhova, irinapet@list.ru

Doripenem, a carbapenem antibiotic, is approved for treatment of severe hospital infections including infections induced by multi-resistant microorganisms. In oncologic patients, doripenem is administrated in cases of complicated intra-abdominal and urinary tract infections, nosocomial pneumonia (including ventilator-associated pneumonia). The article presents the results of global in vitro testing of doripenem susceptibility patterns of microorganisms including Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, etc. along with clinical studies data. The authors discuss a new strategy to overcome drug resistance by using prolonged doripenem i.v. infusions, tolerability of doripenem and related pharmaco-economic benefits.

Key words: hospital infections, multi-resistant microorganisms, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, doripenem

Онкология