Антибактериальные препараты. Карбапенемы.

Рогожкина А. ИБ 17-07.

Группа карбапенемов

- Карбапенемы (имипенем и меропенем) относятся к β-лактамам. По сравнению с пенициллинами и цефалоспоринами, они более устойчивы к гидролизующему действию бактериальных β-лактамаз, и обладают более широким спектром активности. Применяются при тяжелых инфекциях различной локализации, включая нозокомиальные, чаще как препараты резерва, но при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве первоочередной эмпирической терапии.

Механизм действия

- Карбапенемы оказывают мощное бактерицидное действие, обусловленное нарушением образования клеточной стенки бактерий. По сравнению с другими β-лактамами карбапенемы способны быстрее проникать через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и, кроме того, оказывать в отношении них выраженный ПАЭ.

Спектр активности

- Карбапенемы действуют на многие грамположительные, грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы.
- К карбапенемам чувствительны стафилококки (кроме MRSA), стрептококки, включая *S.pneumoniae* (по активности в отношении АРП карбапенемы уступают ванкомицину), гонококки, менингококки. Имипенем действует на *E.faecalis*.
- Карбапенемы высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактер, цитробактер, ацинетобактер, морганелла), в том числе в отношении штаммов, резистентных к цефалоспоринам III-IV поколения и ингибиторозащищенным пенициллинам. Несколько ниже активность в отношении протея, серрации, *H.influenzae*. Большинство штаммов *P.aeruginosa* изначально чувствительны, но в процессе применения карбапенемов отмечается нарастание резистентности. Так, по данным многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного в России в 1998-1999 гг., резистентность к имипенему нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* в ОРИТ составила 18,8%.
- Карбапенемы относительно слабо действуют на *B.cepacia*, устойчивым является *S.maltophilia*.
- Карбапенемы высокоактивны в отношении спорообразующих (кроме *C.difficile*) и неспорообразующих (включая *B. fragilis*) анаэробов.
- Вторичная устойчивость микроорганизмов (кроме *P.aeruginosa*) к карбапенемам развивается редко. Для устойчивых возбудителей

Фармакокинетика

- Карбапенемы применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах. При воспалении оболочек мозга проникают через ГЭБ, создавая концентрации в СМЖ, равные 15-20% уровня в плазме крови. Карбапенемы не метаболизируются, выводятся преимущественно почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление их элиминации.
- В связи с тем, что имипенем инактивируется в почечных канальцах ферментом дегидропептидазой I и при этом не создается терапевтических концентраций в моче, он используется в комбинации с циластатином, который является селективным ингибитором дегидропептидазы I.
- При проведении гемодиализа карбапенемы и циластатин быстро удаляются из крови.

Нежелательные реакции

- *Аллергические реакции:* сыпь, крапивница, отек Квинке, лихорадка, бронхоспазм, анафилактический шок.
- *Местные реакции:* флебит, тромбофлебит.
- *ЖКТ:* глоссит, гиперсаливация, тошнота, рвота, в редких случаях антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит. Меры помощи: при появлении тошноты или рвоты следует уменьшить скорость введения; при развитии диареи - применять каолин- или аттапульгитсодержащие антидиарейные препараты; при подозрении на псевдомембранозный колит - отмена карбапенемов, восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости - назначение метронидазола или ванкомицина внутрь.
- *ЦНС:* головокружение, нарушения сознания, тремор, судороги (как правило, только при использовании имипенема). Меры помощи: при развитии выраженного тремора или судорог необходимо уменьшить дозу имипенема или отменить его, в качестве противосудорожных препаратов следует использовать бензодиазепины (диазепам).
- *Другие:* гипотензия (чаще при быстром внутривенном введении).

Показания

- Тяжелые инфекции, преимущественно нозокомиальные, вызванные полирезистентной и смешанной микрофлорой:
- инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- осложненные инфекции МВП;
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- сепсис;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов (только имипенем);
- эндокардит (только имипенем).
- Бактериальные инфекции у пациентов с нейтропенией.
- Менингит (только меропенем).

Предупреждения

- *Аллергия*. Аллергические реакции являются перекрестными ко всем карбапенемам, а у 50% пациентов возможна перекрестная аллергия с пенициллинами.
- *Нейротоксичность*. Имипенем (но не меропенем) проявляет конкурентный антагонизм с ГАМК, поэтому может оказывать дозозависимое стимулирующее действие на ЦНС, следствием которого являются тремор или судороги. Риск судорог возрастает у пациентов с черепномозговой травмой, инсультом, эпилепсией, почечной недостаточностью и у людей пожилого возраста. Имипенем не применяется для лечения менингита.
- *Беременность*. Клинические исследования безопасности карбапенемов при беременности не проводили. Их применение у беременных женщин допускается лишь в тех случаях, когда, по мнению врача, возможная польза от применения превышает потенциальный риск.
- *Кормление грудью*. Карбапенемы проникают в грудное молоко в незначительных количествах, однако их применение у кормящих женщин нежелательно, за исключением случаев абсолютной необходимости.
- *Педиатрия*. У новорожденных величина периода полувыведения имипенема и циластатина выше, чем у взрослых (1,5-2,5 ч и 4,0-8,5 ч соответственно). Эффективность и безопасность меропенема у детей до 3 мес не установлена, поэтому его нельзя использовать в этой возрастной группе.
- *Гериатрия*. У пациентов старше 60-65 лет возрастает риск просудорожной активности имипенема, поэтому требуется соответствующий контроль.
- *Нарушение функции почек*. Поскольку карбапенемы выводятся из организма почками, у пациентов с нарушением функции почек необходимо корригировать режимы дозирования.
- *Нарушение функции печени*. Дозы карбапенемов не требуют корректировки у пациентов с патологией печени, но при этом необходим соответствующий клинический и лабораторный контроль.
- *Изменения лабораторных показателей*. Во время применения карбапенемов возможно временное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, а также увеличение содержания билирубина, мочевины, креатинина в сыворотке крови и, наоборот, уменьшение уровня гемоглобина и гематокрита.
- *Внутривенное введение*. В/в введение имипенема необходимо проводить в виде медленной инфузии. Дозы 0,125-0,5 г должны вводиться в течение 20-30 мин, 0,75-1,0 г - в течение 40-60 мин. При более быстром введении возрастает риск развития тошноты, рвоты, гипотензии, флебита, тромбофлебита. В случае появления тошноты следует уменьшить скорость введения. Меропенем можно вводить как в виде инфузии, так и болюсно (в течение 5 мин).

Лекарственные взаимодействия

- Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими β-лактамами (пенициллинами, цефалоспоринами или мон обактамами) ввиду их антагонизма. Не рекомендуется смешивать карбапенемы в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.

МНН	Лекформа ЛС	$T_{1/2}$, ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
Имипенем/ циластатин	Пор. д/инф. 0,5 г во флак. Пор.д/в/м ин. 0,5 г во флак.	1	*В/в* Взрослые: 0,5-1,0 г каждые 6-8 ч (но не более 4,0 г/сут) Дети: до 3 мес: см. раздел «Применение АМП у детей»; старше 3 мес при массе тела: менее 40 кг - 15-25 мг/кг каждые 6 ч; более 40 кг - как у взрослых (но не более 2,0 г/сут) *В/м* Взрослые: 0,5-0,75 г каждые 12 ч	По сравнению с меропенемом более активен в отношении грамположительных кокков, но менее активен в отношении грамотрицательных палочек. Имеет более широкие показания, но не применяется при менингите.
Меропенем	Пор. д/инф. 0,5 г; 1,0 г во флак.	1	*В/в* Взрослые: 0,5-1,0 г каждые 8 ч; при менингите 2,0 г каждые 8 ч Дети старше 3 мес: 10-20 мг/кг каждые 8 ч; при менингите, муковисцидозе - 40 мг/кг каждые 8 ч (но не более 6 г/сут)	*Отличия от имипенема:* - более активен в отношении грамотрицательных бактерий; - менее активен в отношении стафилококков и стрептококков; - не инактивируется в почках; - не обладает просудорожной активностью; - реже вызывает тошноту и рвоту; - не применяется при инфекциях костей и суставов, бактериальном эндокардите;