

Антибактериальные препараты. Карбапенемы.

Рогожкина А. ИБ 17-07.

A decorative graphic element consisting of several horizontal lines of varying lengths and colors (teal, white, and light blue) extending from the right side of the slide towards the center.

Группа карбапенемов

- Карбапенемы (имипенем и меропенем) относятся к β -лактамам. По сравнению с пенициллинами и цефалоспоридами, 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 цефалоспорином III-IV поколения и ингибиторозащищенным пенициллинам. Несколько ниже активность в отношении протей, 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.cereacia*, 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 неизменном 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 черепно мозговой 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 корректировать 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 -лактонами (пенициллинами, цефалоспорины или монобактамы) 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	<i>В/в</i> 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) <i>В/м</i> 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	<i>В/в</i> 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)	<i>Отличия от имипенема:</i> - 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;