

**Гордеев
Владимир Ильич**

**НА СТАРТЕ –
МЕРОНЕМ!
«Астра-Зенека»
(Великобритания)**

**Кафедра анестезиологии-
реаниматологии и
неотложной педиатрии
СПбГПМА**

В настоящее время в эпоху глобального роста резистентности госпитальной микрофлоры к АМП проблема нозокомиальной инфекции, особенно, в ОАРИТ остро стоит перед клиницистами. Эффективное этиотропное лечение нозокомиальных инфекций в этих отделениях, несмотря на наличие большого количества препаратов с различными механизмами действия, является одной из трудно решаемых проблем современной медицины.

Несовершенство современных медицинских технологий и практики антимикробной терапии стало причиной появления и распространения антибиотикоустойчивых нозокомиальных инфекций. Одной из важнейших характеристик, определяющих неэффективность АБТ, является резистентность флоры.

Учитывая тяжесть состояния больных и невозможность на практике достаточно быстро получать лабораторные данные по этиологии инфекционного процесса и антибиотикочувствительности, проведение эмпирической терапии антибактериальными препаратами максимально широкого спектра действия является вполне обоснованным.

В течение длительного времени основу такой терапии составляли комбинации цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов. Однако появление среди грамотрицательных микроорганизмов продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), широкое распространение аминогликозидмодифицирующих ферментов существенно образом ограничивает эффективность указанной терапии.

В качестве альтернативы комбинациям цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов используют фторхинолоны и карбапенемы. Однако и эти препараты не являются исключением из общего правила, т. к. к ним также формируется резистентность, хотя и гораздо реже. Как правило, ее распространение ограничивается отдельными видами микроорганизмов.

Первый из карбапенемных антибиотиков – ИМИПЕНЕМ используется в медицинской практике уже более 30 лет, тем не менее, штаммы с приобретенной к нему резистентностью обнаружены в основном среди *Pseudomonas aeruginosa* и крайне редко среди других микроорганизмов.

20 лет назад в СССР зарегистрирован карбапенемный антибиотик МЕРОПЕНЕМ, обладающий некоторыми отличиями и преимуществами в сравнении с ИМИПЕНЕМОМ: бóльший уровень активности в отношении Г (–) микрофлоры при меньшей активности к Г (+); бóльшая активность в отношении некоторых резистентных к ИМИПЕНЕМУ штаммов *P.aeruginosa*, меньшая нейротоксичность и устойчивость к почечной дегидропептидазе.

Итогом многих исследований по антибиотикорезистентности явились следующие выводы:

1. карбапенемные антибиотики, в частности, МЕРОПЕНЕМ, по спектру действия и уровню антимикробной активности являются на сегодня самыми мощными средствами как для эмпирической терапии, так и для лечения инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями;

2. однако это не исключает необходимости микробиологической диагностики инфекций, так как существуют микроорганизмы, обладающие к ним природной резистентностью; известны также, хотя и редкие, но случаи формирования приобретенной устойчивости.

Устойчивость клинически значимых микроорганизмов к антимикробным препаратам требует проведения мониторинга внебольничной и нозокомиальной флоры. Чрезвычайно важны результаты изучения локальной чувствительности флоры в отдельных ЛПУ, а потому получение точных и достоверных данных остается основной задачей клинической микробиологии и эпидемиологии.

Основным критерием роста резистентности микрофлоры, как это не странно для клиницистов, считаются не клинические данные, а минимальная подавляющая концентрация (МПК), которую определяют в микробиологическом исследовании *in vitro*, но что, к сожалению, ещё не доступно большинству ЛПУ, хотя к этому надо стремиться.

Идеальная доза антибиотика должна обеспечивать наиболее высокую вероятность киллинга бактерий. Следовательно, положительный клинический и бактериологический эффект может быть достигнут без создания необоснованно высоких концентраций препарата, способных вызывать токсические реакции.

МЕРОПЕНЕМ даже в высоких дозах (6 г/сут \approx 90 мг/кг) у больных с инфекциями нервной системы сравнительно редко вызывает неврологические расстройства и нежелательные явления со стороны ЖКТ. Кроме того, эффективность МЕРОПЕНЕМА можно повысить путем увеличения дозы, кратности применения (3-4 раза в сутки) и/или продолжительности инфузии.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что клиническая эффективность β -лактамов при концентрациях в крови, в 2-3 раза превышающих МПК для определенного возбудителя, зависит не только от максимальной концентрации антибиотика, но и от соотношения между периодом времени, когда концентрация препарата в среде превышает МПК, и с интервалом дозирования – %T>МПК:

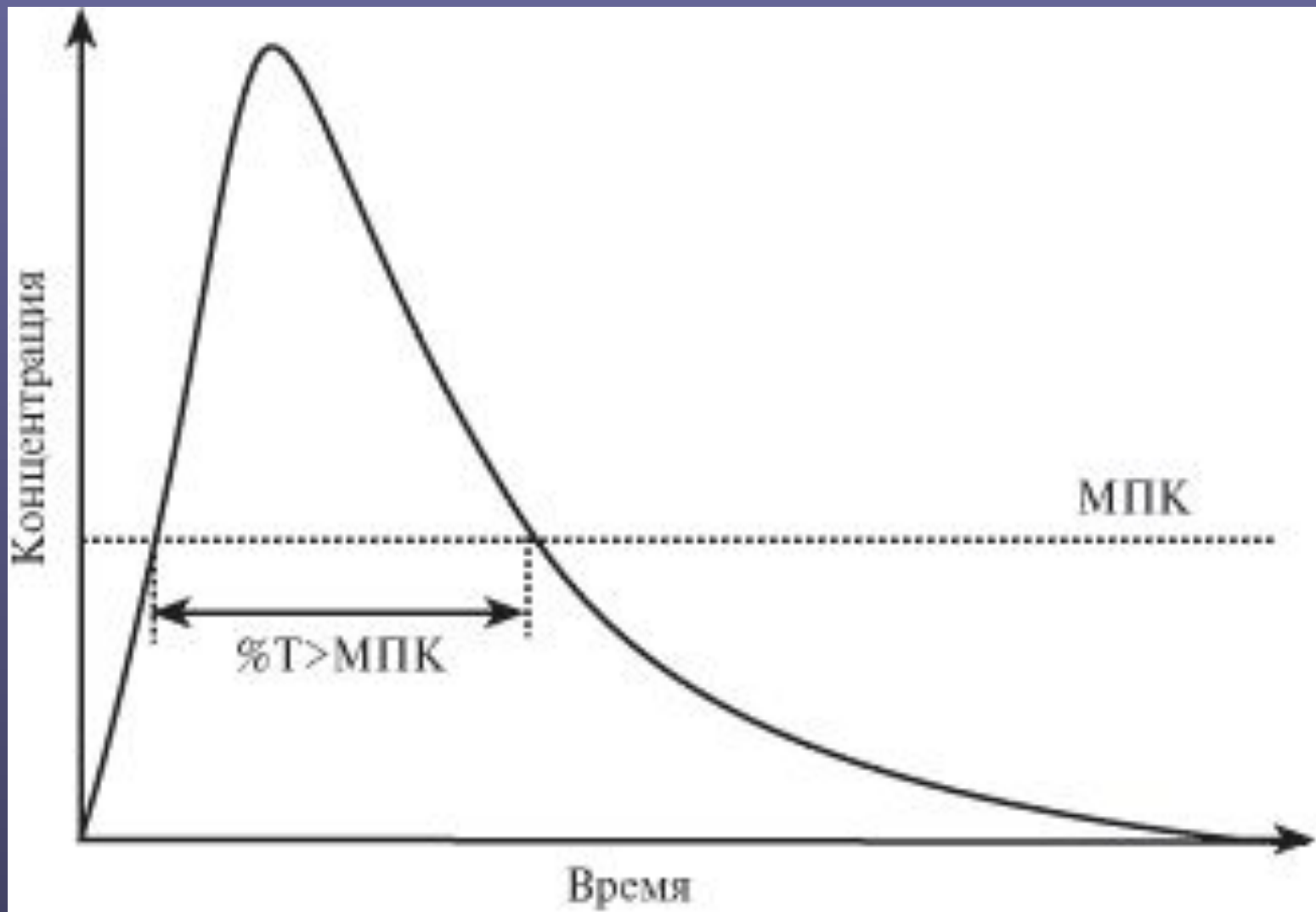


Рис. 1. $\%T>МПК$ - отношение длительности периода превышения МПК к интервалу дозирования (в %) при введении бета-лактамовых антибиотиков

Таким образом, изменение режимов дозирования препаратов позволяет добиваться максимального подавления флоры и снижения количества бактерий, способных к мутациям и продолжению инфекционного процесса. Эти принципы применимы не только к карбапенемам, но и к другим β -лактамам, а также аминогликозидам и фторхинолонам.

Максимальное значение $\%T > \text{МПК}$ может быть достигнуто путем уменьшения интервала дозирования (более частое введение) или увеличения продолжительности внутривенной инфузии без изменения суточной дозы препарата. Карбапенемы можно вводить в виде продленной инфузии (около 3 часов), в то время как для достижения максимального бактериального киллинга цефалоспорины следует применять в виде постоянной инфузии.

Таблица 1. Вероятность достижения бактерицидного эффекта (%T>МПК более 40%) при различных дозах и времени инфузии меропенема при лечении инфекций, вызванных *P. Aeruginosa*:

Продолжительность инфузии	Вероятность достижения цели при изменении дозы (%)		
	500 мг (≈7 мг/кг/8ч)	1000 мг (≈14 мг/кг/8ч)	2000 мг (≈28 мг/кг/8ч)
0,5 часа	72,5	82,5	89,4
1 час	76,0	85,1	91,2
2 часа	82,6	89,1	94,4
3 часа	87,9	93,4	96,7

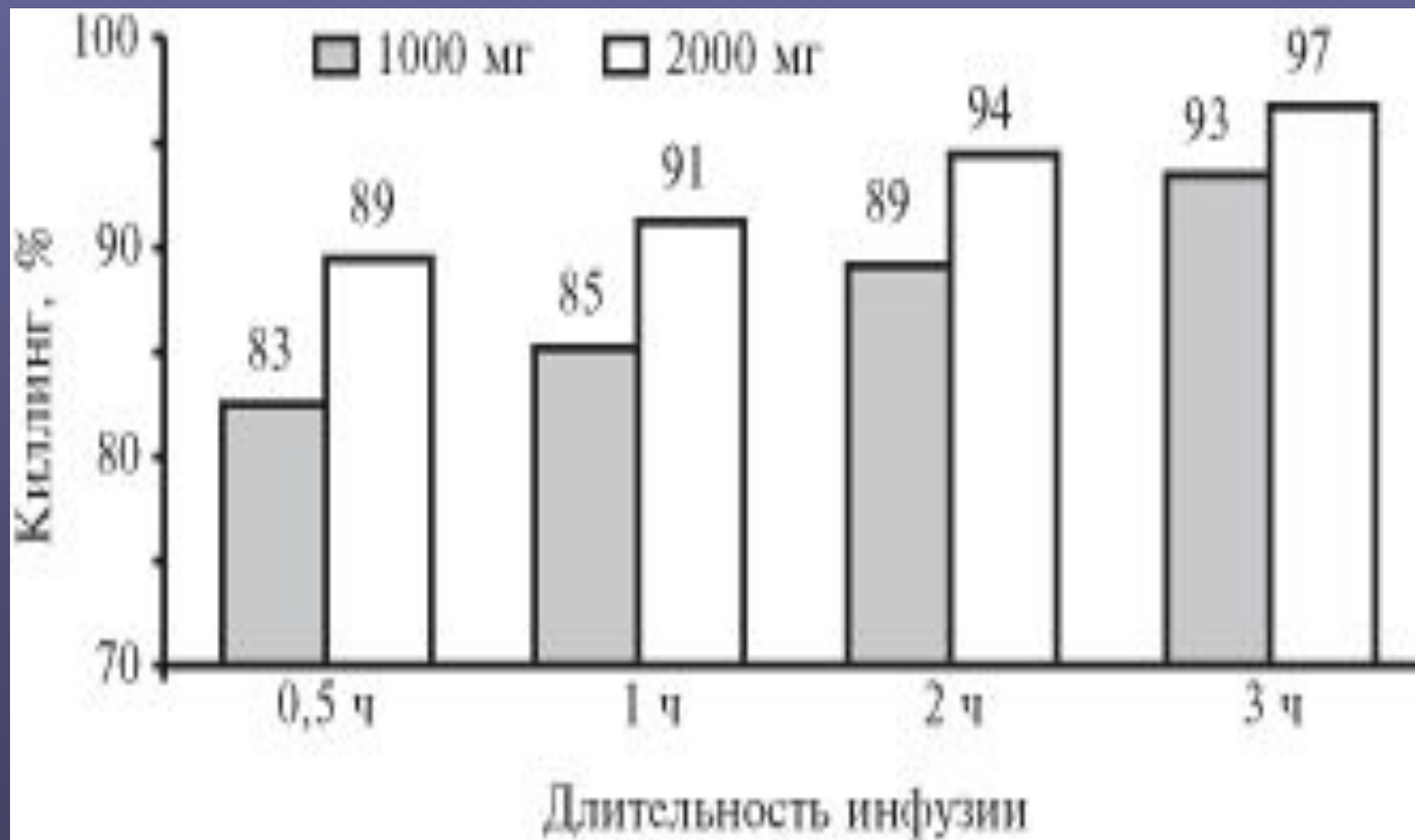


Рис. 2. Вероятность достижения бактерицидного эффекта в отношении P. aeruginosa

Постоянная инфузия бета-лактамов применяется в сложных клинических ситуациях, например, у больных ОАРИТ, у пациентов с нейтропенией и муковисцидозом. Она позволяет поддерживать $\%T > \text{МПК}$ на уровне 100% в течение всего периода введения препарата, что важно для пациентов с серьезными нарушениями функции иммунной системы и у крайне тяжелых больных.

Этот метод экономичен, быстро обеспечивает терапевтические уровни препарата в крови. Однако могут возникать проблемы со стабильностью препарата. При комнатной температуре МЕРОПЕНЕМ стабилен 8 часов, при температуре ниже 4°C – 48 часов. Следовательно, постоянная инфузия возможна, если часто производить смену инфузионных упаковок препарата или применять систему с поддержанием низкой температуры раствора.

При наличии наиболее резистентных возбудителей может потребоваться комбинированное применение карбапенемов с аминогликозидами, по крайней мере, в течение короткого периода времени для профилактики развития резистентности. Показано, что комбинированная терапия с низкими дозами ТОБРАМИЦИНА способствует подавлению резистентности при экспериментальных инфекциях, вызванных *P. Aeruginosa*.

Непременным условием успешного долговременного использования АБТ является разумное его применение. С этой целью важным является правильное позиционирование МЕРОПЕНЕМА, т.е. определение его места при лечении серьезных инфекций. МЕРОПЕНЕМ следует применять только при тяжелых инфекциях, в основном госпитальных (исключение – менингит).

МЕРОПЕНЕМ эффективен в режиме монотерапии при лечении госпитальных инфекций различной локализации: пневмония, осложненные инфекции мочевыводящих путей, послеоперационная раневая инфекция, интраабдоминальная инфекция, воспалительные заболевания малого таза, сепсис, инфекции у больных с нейтропенией, легочные инфекции у больных с муковисцидозом, гнойный менингит.

В большинстве случаев препарат используется как резервное средство в случае неэффективности начальной терапии. Однако необходимо особо выделить состояния, при которых МЕРОПЕНЕМ должен рассматриваться как препарат 1-го выбора. Это прежде всего – жизнеугрожающие инфекции:

1. При эмпирической терапии:

- инфекции у больных в критическом состоянии
- поздняя (свыше 5 сут) ВАП
- инфекционные осложнения при панкреонекрозе.
- посттравматический или послеоперационный гнойный менингит.
- легочные инфекции у больных муковисцидозом.
- документированная инфекция у больных с нейтропенией.
- легочные нагноения (абсцесс, эмпиема) у больных с иммунодефицитом.

2. При этиотропной терапии:

- тяжелые инфекции, вызванные *P.Aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Burkholderia cepacia*,
- выделение штаммов *Enterobacteriaceae* продуцирующих БЛРС
- менингит, вызванный *P.Aeruginosa* или устойчивыми к цефалоспорином энтеробактериями.

Дозирование МЕРОПЕНЕМА: в большинстве случаев адекватной является доза 1,5 г \approx 20 мг/кг/сутки (0,5 г \approx 7 мг/кг с интервалом 8 ч). В случае инфекции, вызванной *P.Aeruginosa*, или при ее высоком риске (поздняя ВАП, нейтропеническая лихорадка) – увеличение дозы до 3 г \approx 40 мг/кг в сутки. При инфекции, вызванной *V.Serasia*, а также при гнойном менингите следует применять максимальные дозы меропенема – 6 г \approx 80 мг/кг в сутки.

В отделении недоношенных детей НИИ педиатрии РАМН накоплен опыт по клиническому применению МЕРОПЕНЕМА (МЕРОНЕМ – "Астра-Зенека"// Великобритания) при лечении новорожденных детей с тяжелой инфекционной патологией.

Препарат вводился парентерально из расчета 15-20 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема. У детей с массой тела при рождении менее 1500 г использовалось 2-кратное введение. Препарат вводился с помощью инфузионного насоса через периферическую канюлю. Средняя продолжительность курса терапии составляла 5–7 дней.

Показаниями к назначению МЕРОПЕНЕМА были: генерализованный инфекционный процесс (сепсис); локализованные формы инфекционно-воспалительных заболеваний (пневмония, менингит, перитонит, энтероколит и др.); отсутствие положительной динамики на фоне стандартизированной АБТ; клиническая необходимость в переходе на моноАБТ.

При проведении бактериологического мониторинга различных биологических образцов, полученных от новорожденных детей, основными возбудителями инфекционного процесса были следующие: стафилококк, стрептококк, энтеробактер, серрация, клебсиелла и грибы рода *Candida*.

Клинический эффект при использовании МЕРОПЕНЕМА оценивался как «удовлетворительный» и «неудовлетворительный».

Фактически, во всех случаях он признан «удовлетворительным». Кроме того, проводился анализ параклинических критериев до и после использования антибиотика

Ни в гемограмме, ни в биохимических критериях гепатотоксичности при динамическом контроле на фоне использования МЕРОПЕНЕМА, кроме снижения абсолютного числа лейкоцитов, не найдено достоверных различий с контролем, что позволяет предположить отсутствие гемо- и гепатотоксичности препарата у новорожденных.

- Помимо вышеуказанного, велся пролонгированный мониторинг за пациентами и наблюдение за ними в катамнезе до 6-месячного возраста с целью отсроченной оценки отдаленных последствий проведенной терапии.
- Ни в одном случае не было отмечено явлений дисбактериоза кишечника, что, безусловно, является положительным моментом при лечении новорожденных детей, у которых антибактериальная терапия обычно сопровождается глубокими изменениями микробного пейзажа кишечника.

- Таким образом, использование меропенема в неонатологической практике позволяет отказаться от комбинированного антибактериального лечения и перейти на монотерапию.
- (В настоящее время актуальным является фармакоэкономический анализ предлагаемых стандартов действий и средств. В бюджете многопрофильного ЛПУ на антибактериальные препараты (АБП) приходится от 30 до 40% расходов, что диктует крайнюю необходимость фармакоэкономического анализа различных режимов АБТ нозокомиальных инфекций.

В одном из ретроспективных фармакоэкономических исследований сравнивались две схемы АБТ нозокомиальной инфекции у пациентов в ОРИТ: МЕРОПИНЕМ (МЕРОНЕМ) в дозе 1,5–3 г/24ч (20–40 мг/кг/24ч) и комбинация β -лактамов и фторхинолонов с аминогликозидами и/или метронидазолом.

Сравнение проводилось методом «затраты–эффективность».

Показателем клинической эффективности был процент выздоровления больных. В группе, получавшей МЕРОНЕМ, выздоровление достигнуто в 80,6% случаев, а в группе стандартной АБТ в 46,6% ($p < 0,01$).

Общие затраты складывались из стоимости основной АБТ, дополнительной АБТ, которая назначалась при неэффективности основной, и стоимости пребывания пациентов в ОРИТ.

Хотя стоимость курса основной АБТ в группе МЕРОНЕМА была на 80% выше, чем в стандарте, общие затраты в этой группе оказались ниже, чем в группе стандартной АБТ, в результате чего коэффициент «затраты—эффективность» в группе с МЕРОНЕМОМ оказался почти на 50% ниже, чем в стандартной, по следующим причинам:

- стоимость дополнительной АБТ в группе стандартной АБТ в сумме с основной АБТ на 15% превысила таковую в группе с МЕРОНЕМОМ, где дополнительные АБП не назначались;
- превышение затрат на пребывание пациентов в ОРИТ в группе стандартной терапии (из-за менее эффективного лечения) составило более 45%.

Таким образом, в группе, получавшей МЕРОНЕМ, итоговые затраты оказались на 30% ниже, чем в группе стандартной АБ терапии (55907 руб. против 71349 руб.), а эффективность выше – 80,6 и 46,6% соответственно:



Рис.3. Структура затрат в группе пациентов, получавших Меронем, и в группе, получавшей стандартную АБ терапию (размер круговой диаграммы отражает размер прямых медицинских затрат)

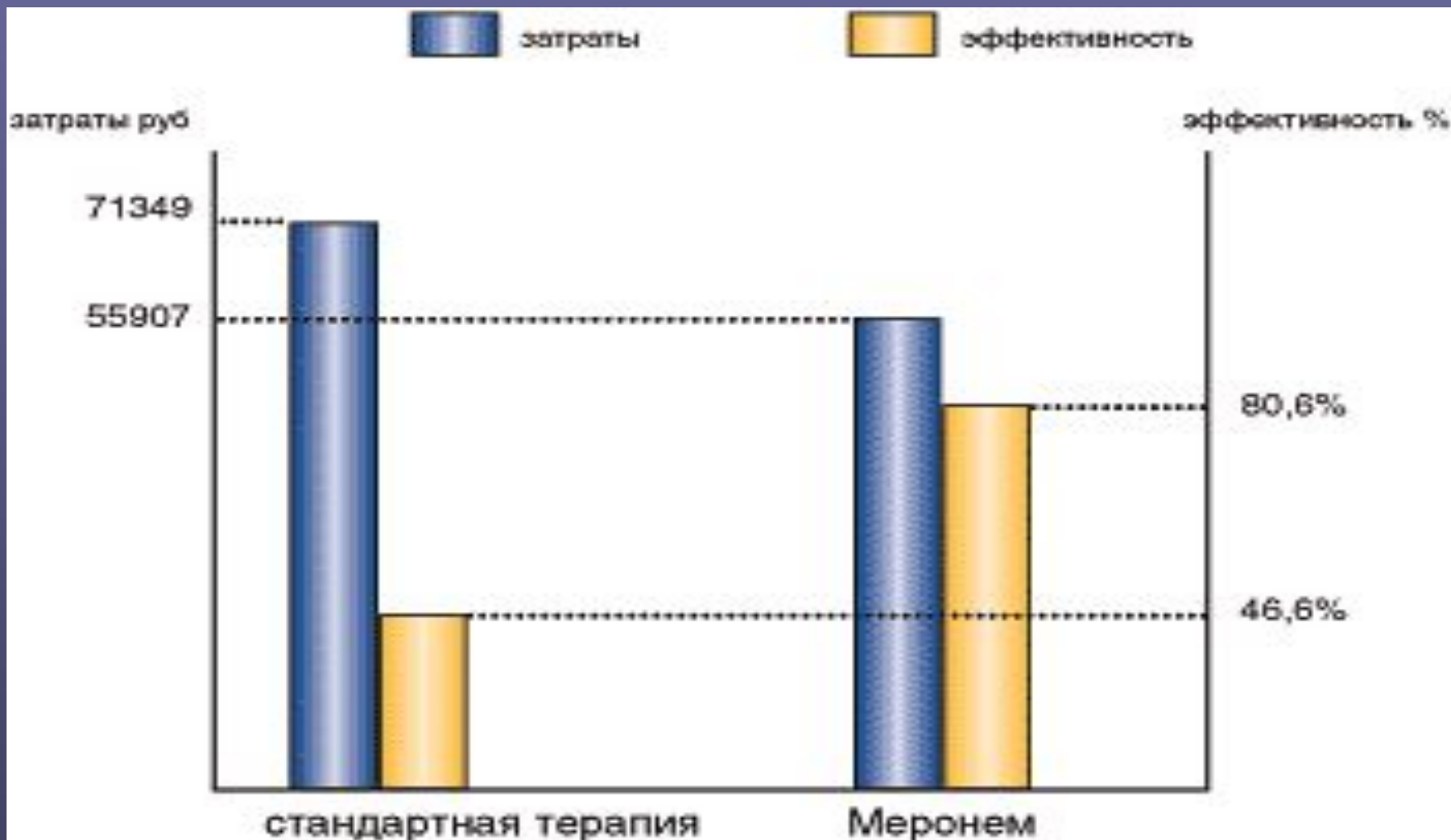


Рис. 4. Соотношение «затраты–эффективность» при проведении стандартной терапии и с использованием Меронема

Антибиотикорезистентность — неизбежное биологическое явление, предотвратить ее практически невозможно. Действие АМП приводит к гибели чувствительных микробов, но резистентные виды выживают, происходит их селекция, а затем — распространение.

- Растущая резистентность связана не только и не столько с увеличением применения АМП. Главная причина роста резистентности – в нерациональном использовании антибиотиков.
- Фармакоэпидемиологические исследования показали, что для России характерен невысокий уровень общего использования АМП, но и необычный по сравнению с большинством европейских стран профиль потребления.

Это заключается в существенно более высоком удельном весе относительно дешевых, нередко устаревших препаратов с неблагоприятным профилем безопасности (тетрациклины, ко-тримоксазол, хлорамфеникол и др.). Проблемой является также применение АМП без соответствующих показаний. Например, при респираторных инфекциях необоснованное назначение АМП доходит до 25–50% случаев.

- Почему АМП используют нерационально? Проблема, прежде всего, в недостатке знаний, неправильных представлениях и ошибочных выводах.
- Возможным путём решения проблемы резистентности может быть разработка новых АМП. Но в последние годы отмечается дефицит новых препаратов. Поэтому рассчитывать на то, что потерявшие свою активность АМП всегда можно будет заменить новыми лекарственными средствами, не придется. Нужно умело использовать «старые», но активные, а значит эффективные препараты, которые есть в наших руках сейчас.

Антимикробные препараты —
невосстановимые ресурсы. Если
человечество не сможет защитить это
величайшее достижение медицинской
науки, оно вступит в доантибиотическую
эру. Резистентность создается
человеком, и только человек может
решить эту проблему.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!