

ПРИМЕНЕНИЕ ДОРИПЕНЕМА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.А. Обухова, Ш.Р. Кашия

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о возможностях применения дорипенема в клинической практике, в том числе и в лечении онкологических больных.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Описаны возможности использования дорипенема, антибиотика группы карбапенемов, разрешенного к применению в Российской Федерации в 2008 г. Этот препарат не уступает по эффективности другим антибиотикам при лечении тяжелых инфекционных поражений брюшной полости, урологических инфекциях, а также при лечении тяжелых нозокомальных и вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП).

Заключение. За годы использования дорипенема доказаны не только его высокая эффективность, но также его безопасность и хорошая переносимость. Это открывает новые возможности для использования препарата в более высоких дозах или в различных комбинациях при лечении тяжелых полирезистентных инфекций. Однако клинические исследования в этом направлении стоит продолжать, чтобы расширить возможности применения дорипенема.

Ключевые слова: карбапенемы, дорипенем, пневмония, ВАП, бактериальная инфекция, брюшная полость, мочевыделительная система.

THE USE OF DORIPENEM IN CLINICAL PRACTICE

O.A. Obukhova, Sh.R. Kashiya

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data, available in current literature, on the possibilities of the use of Doripenem in clinical practice and specifically in the treatment of cancer patients.

Materials and Methods. The review includes the data from foreign and Russian articles found in Pubmed on this subject having been published over the past 10 years.

Results. The work covers the possibilities of the use of Doripenem, antibiotic of the group of Carbapenems, approved for the use in the Russian Federation in 2008. This preparation is not inferior in the effectiveness to other antibiotics in the treatment of severe infections of the abdomen, urological infections as well as in the treatment of severe nosocomial and ventilator-associated pneumonias.

Conclusion. Over the years, not only high efficiency of Doripenem has been proved, but its safety and good tolerability as well. This provides new opportunities for the use of this preparation in higher doses or in various combinations in the treatment of severe poly-resistant infections. However, in order to expand the possibilities of its use clinical research in this direction should be continued.

Key words: Carbapenems, Doripenem, pneumonia, VAP (ventilator-associated pneumonia), bacterial infection, abdominal cavity, urinary system.

Антибиотики из класса карбапенемов играют значительную роль в лечении бактериальной инфекции. Одним из последних парентеральных карбапенемов, появившихся на мировом рынке, стал дорипенем. Он обладает широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий,

включая полирезистентные микроорганизмы, которые достоверно повышают летальность. Препарат разрешен к применению в Японии, странах Северной и Южной Америки, в Европе и в России. В США дорипенем является последним из разрешенных к применению карбапенемов для лечения больных с осложненной

интраабдоминальной инфекцией, инфекцией мочеполовых путей и пиелонефритом. В европейских странах, помимо перечисленного, дорипенем разрешен для использования при нозокомиальной пневмонии, в том числе и при ВАП. В нашей стране препарат разрешен к использованию при пневмонии без уточнения возбудителя, перитоните, нефритическом синдроме, остром тубулоинтерстициальном нефрите как остром, так и хроническом.

По спектру антимикробного действия дорипенем сравним с меропенемом и имипенемом/циластатином, однако он позиционируется как препарат, имеющий высокую активность *in vitro* в отношении *P. aeruginosa*. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) препарата для этого микроорганизма в несколько раз меньше, чем у меропенема и имипенема/циластатина (в 2–4 и в 4–8 раз, соответственно) [17]. Строение молекулы дорипенема обеспечивает его подавляющую способность в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий и позволяет избежать расщепления препарата дигидропептидазой-1 в почках. В этом состоит его принципиальное отличие от имипенема, молекула которого гидролизуетсся этим ферментом, и для обеспечения эффективности препарата имипенем используется в комбинации с циластатином.

Спектр активности дорипенема достаточно широк, но особый интерес вызывает способность препарата подавлять рост полирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий, продуцирующих β -лактамазы, в том числе β -лактамазы расширенного спектра, а также его активность против пенициллинорезистентных стрептококков, которая в условиях *in vitro* превосходит таковую меропенема и сравнима с имипенемом/циластатином [40].

Несмотря на это, к дорипенему, как и к другим карбапенемам, в последние годы развивается резистентность, обусловленная продукцией бактериями специфических ферментов карбапенемаз, которые способны разрушать молекулы антибиотиков. Карбапенемазы продуцируются как *P. aeruginosa*, так и другими грамотрицательными микробами, например, бактериями семейства *Enterobacteriaceae*. Эти ферменты разрушают все карбапенемы, однако у дорипенема устойчивость к ним во много раз

выше, чем у имипенема/циластатина. Помимо этого, резистентность обусловлена изменением точки приложения антибиотика и нарушением проницаемости наружной клеточной стенки бактерии, вследствие чего происходит активный обратный выброс препарата из клетки микроорганизма (например, у *P. aeruginosa*).

Тем не менее существуют современные данные, подтверждающие высокую активность дорипенема в отношении грамотрицательной микрофлоры. Так, в 2012 г. были опубликованы результаты многоцентрового проспективного исследования по сравнительному анализу активности карбапенемов в отношении *Pseudomonas spp.*, *Enterobacteriaceae* и *Acinetobacter baumannii*. В исследование было включено 596 изолятов. Было показано, что МПК₉₀ дорипенема, меропенема и имипенема/циластатина в отношении *Pseudomonas spp.* составила, соответственно, 32, ≥ 64 и ≥ 64 мг/л, в отношении *Enterobacteriaceae* — 0,12, 0,12 и 0,5 мг/л, в отношении *Acinetobacter baumannii* — ≥ 64 мг/л для всех карбапенемов. Таким образом, дорипенем показал несколько лучшую активность в отношении *Pseudomonas spp.*, *Enterobacteriaceae*, чем меропенем, и значительно лучшую активность по сравнению с имипенемом/циластатином [22]. Высокая активность дорипенема в отношении *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa* показана и в других работах, в том числе у больных с нейтропенией. Интересно, что при сравнимой частоте развития резистентности ко всем карбапенемам при рецидивах инфекции некоторые штаммы, устойчивые к имипенему/циластатину, остаются чувствительными к дорипенему и меропенему [12, 25, 31].

Развитие нозокомиальных инфекционных осложнений, вызванных внутрибольничной антибиотикорезистентной микрофлорой, представляет собой большую проблему в комплексном противоопухолевом лечении. Так, по данным Н.В. Дмитриевой, анализ результатов аутопсий в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России показал, что в 75% случаев причиной смерти больных были инфекционные осложнения [3].

Известно, что онкологические больные представляют собой особую группу пациентов. Как правило, это люди среднего и пожилого возраста, имеющие ряд сопутствующих заболеваний,

в том числе хронические инфекционные болезни, нередко — длительный стаж курения. Агрессивное противоопухолевое лечение (хирургическое, лекарственное, радиологическое) провоцирует возникновение различных нарушений в иммунной системе, которые приводят к развитию аутоиммунных, аллергических и инфекционных осложнений. Их возникновение, в свою очередь, становится проблемой для проведения специализированной противоопухолевой терапии, и больной попадает в замкнутый круг.

Собственно, эта проблема существования полирезистентной больничной микрофлоры актуальна не только для онкологических стационаров, поскольку нозокомиальные инфекции являются одной из самых распространенных причин больничной летальности в мире (до 70% госпитальной летальности) [13]. В стационарах нашей страны наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций являются энтеробактерии (34%), *P. aeruginosa* (20%) и *Acinetobacter spp.* (15%). Подавляющее число энтеробактерий не чувствительны к оксимино-β-лактамам: цефотаксиму (83,8%), цефтазидиму (81,3%), цефепиму (79,1%) и азтреонаму (80,6%), при этом резистентность к карбапенемам отмечалась значительно реже и не превышала 14% [9]. Большинство выделенных штаммов *P. Aeruginosa* резистентны к антисинегнойным цефалоспорином, цефепиму и цефтазидиму (около 60%), к пиперациллину/тазобактаму (67,1%), карбопенемам: меропенему и имипенему/циластатину (66,8 и 88%, соответственно), фторхинолонам (около 70%) и аминогликозидам (около 60%). Наибольшую активность в отношении синегнойной палочки *invitro* проявляли полимиксины [10]. Проблемным остается лечение инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.* Обнаружено отсутствие чувствительности большинства образцов *Acinetobacter spp.* к карбопенемам (меропенему и имепенему), в том числе и *A. baumannii*, которое составило 67,5 и 90,6%, соответственно, что на 28,9 и 90,9% больше аналогичных показателей 2006–2007 гг. Почти у половины изолятов *A. baumannii* найдены гены приобретенных карбапенемаз. Эти бактерии резистентны к фторхинолонам, аминогликозидам, триметоприм/сульфаметоксазолу, а единственным антибиотиком, имеющим высокую активность

invitro в отношении *Acinetobacter spp.*, оказался колистин (1,6% резистентных изолятов) [8].

Таким образом, проблема контроля нозокомиальных инфекций стоит достаточно остро. Считается, что факторами риска развития антибиотикорезистентности являются появление поздней (возникшей после 5 дней госпитализации) внутрибольничной инфекции, антибактериальное лечение в течение предыдущих 3 месяцев, наличие антибиотикорезистентности в стационаре, острый респираторный дистресс-синдром, госпитализация более 2 дней в предыдущие 3 месяца, программный гемодиализ, иммунодефицит, иммуносупрессивная терапия [11]. У онкологических больных хирургического профиля дополнительными факторами риска становятся длительность оперативного вмешательства и искусственной вентиляции легких, объем оперативного вмешательства, кровопотери и лимфодиссекции, наличие в анамнезе мочеполовых инфекций (у мужчин старше 65 лет), а также проведение парентерального питания [27, 37]. В раннем послеоперационном периоде в онкохирургии риск развития инфекционных осложнений почти в 3 раза выше, чем у больных общего профиля (74,1 против 25,9%) [23].

У онкологических больных, получающих лекарственное или лучевое противоопухолевое лечение, фактором риска становится развитие миелосупрессии (после проведения цитостатической химиотерапии), а также развитие постлучевых поражений легких (например, пневмонита). У этих пациентов спектр возбудителей принципиально не отличается от такового в отделениях общего профиля. Среди грамотрицательной флоры преобладают бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие бактерии *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, из грамположительной флоры — *Staphylococcus coagulase-negative*, *Enterococcus spp.*, метиллинорезистентного *S. aureus*. Развитие у таких больных фебрильной нейтропении требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии с использованием в качестве монотерапии антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины III–IV поколения или карбопенемы) или комбинации 2–3 препаратов с упором на использование антибиотиков, направленных против грамотрицательной флоры [2, 4–6].

Таким образом, иммуносупрессия, наличие факторов риска развития молниеносной нозокомиальной инфекции, которая чаще всего вызывается полирезистентными микроорганизмами, определяет эмпирическое назначение комбинации антибиотиков широкого спектра действия. При наличии тяжелой инфекции, особенно на фоне нейтропении, дескалационная эмпирическая терапия, в состав которой входят карбапенемы, имеет больше шансов на успех. В дальнейшем, после выделения патогенного микроорганизма, возможен переход на антибиотики с более узким спектром активности, однако успешная стартовая терапия позволяет выиграть драгоценное время. Общепринято, что карбапенемы, как антибиотики широкого спектра действия, назначаются при осложненных инфекциях брюшной полости, мочевыделительной системы, в том числе при пиелонефрите, а также при нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмонии, сепсисе и развитии фебрильной нейтропении, и дорипенем занимает в этом ряду не последнее место [18].

За последние 10 лет накоплен большой опыт применения дорипенема при различных инфекционных катастрофах. Особый интерес уделялся применению дорипенема при лечении нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмонии. Классическими считаются две большие рандомизированные работы. В 2008 г. Rea-Neto A. и соавт. опубликовали результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, в котором они сравнивали применение дорипенема и пиперациллина/тазобактама у больных с нозокомиальной и ранней вентилятор-ассоциированной пневмонией. В исследование было включено 448 человек. Отмечено, что переносимость обоих препаратов была сопоставимой. В ходе исследования было обнаружено, что эффективность дорипенема не отличалась от пиперациллина/тазобактама. В популяции «clinically evaluable» (группе больных, у которых пневмония была обнаружена в соответствии с определением в протоколе, соблюдалась приверженность лечению исследуемым препаратом, имелось достаточно данных для оценки клинического исхода и не было интервентных факторов, влияющих на эту оценку, $n = 253$) частота клинического излечения составила для дорипенема 81,3%, для пиперацилли-

на/тазобактама — 79,8%, разница между результатами — 1,5%, 95% доверительный интервал (ДИ): от -9,1% до 12,1%. В популяции «clinicalmodifiedintent-to-treatment» (группа, в которой пневмония диагностирована в соответствии с ее клиническим определением и пациенты получили как минимум 1 дозу исследуемого препарата) частота клинического излечения для дорипенема составила 69,5% и 64,1% для пиперациллина/тазобактама. Разница между результатами терапии была 5,4%, 95% ДИ: от 4,1% до 14,8%. Исходная устойчивость к пиперациллину/тазобактаму *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* отмечена в 44% и 26,9%, соответственно. К дорипенему резистентности со стороны *K. pneumoniae* не отмечено, к *P. aeruginosa* резистентность выявлена в 7,7% случаев. В целом дорипенем был несколько эффективнее в отношении граммотрицательных микроорганизмов, однако различие с группой пиперациллина/тазобактама было недостоверным. Таким образом, авторы делают вывод, что дорипенем был клинически и микробиологически эффективен на ранних этапах лечения нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмонии [33]. Похожие результаты получили S.J. Jenkins и соавт., изучая возможность применения дорипенема при развитии синегнойной инфекции [21].

Еще одна работа, в которой рассматривалась эффективность применения дорипенема в сравнении с имипенемом при лечении ВАП, была опубликована в 2008 г. В это многоцентровое рандомизированное исследование были включены 531 пациент, половина из которых получали дорипенем, а половина — имипенем/циластатин в стандартных дозах в течение 7–14 дней. Было обнаружено, что клинического излечения удалось достичь у 68,2% больных в группе дорипенема и у 64,2% больных в группе имипенема/циластатина, нижняя граница 95% ДИ для различий между группами $\geq (-20\%)$. Резистентные к дорипенему изоляты *P. Aeruginosa* выявлялись значительно реже, чем изоляты, устойчивые к имипенему/циластатину (18% и 64%, соответственно, $p = 0,01$). Обнаружено, что при наличии синегнойной инфекции клиническая эффективность дорипенема была значительно выше, чем у имипенема/циластатина (80% и 42,9%, соответственно, $p > 0,05$). По частоте эрадикации результаты не имели статистически значимого

различия, однако больные, имевшие более высокую оценку по шкале APACHE II, и больные старшего возраста лучше отвечали на терапию дорипенемом, нежели на лечение имипенемом/циластатином [15]. В другой работе было показано, что больные, получавшие дорипенем по поводу ВАП, имели более короткий период нахождения на ИВЛ и менее длительный срок госпитализации, нежели больные, получавшие имипенем/циластатин [30].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о клинической эффективности дорипенема при лечении нозокомиальной пневмонии и ВАП. В исследованиях *in vitro* препарат показал достаточно высокую активность в отношении *P. aeruginosa* *Enterobacteriaceae*, а в клинических исследованиях — более высокую частоту клинического выздоровления и микробиологической эрадикации по сравнению с имипенемом/циластатином и пиперациллином/тазобактамом.

Еще одной насущной проблемой остаются внутрибольничные инфекции мочевыводящих путей, важную роль в распространении которых играют катетеризация мочевого пузыря (особенно на фоне бактериурии), наличие постоянного стента, мочекаменной болезни, а также сопутствующий сахарный диабет и последствия иммуносупрессивной терапии. Чаще всего возбудителем является *E. coli*, реже — другие грамотрицательные бактерии и кокки. В этом случае эмпирическая антибактериальная терапия предполагает назначение антибиотиков широкого спектра, обладающих высокой активностью в отношении грамотрицательной микрофлоры. Карбапенемы чаще назначаются как препараты второй линии терапии или при развитии уросепсиса.

Дорипенем активно используется для лечения уроинфекций. Исследования, посвященные анализу его эффективности и безопасности при лечении инфекционных поражений мочевыводящих путей, показали, что препарат не уступает в эффективности левофлоксацину и имипенему/циластатино и может быть использован при развитии резистентности к фторхинолонам. Эти данные были получены К.Р. Сигх и соавт. в 2013 г. на основании анализа оригинальных работ, посвященных оценке эффективности различных антибиотиков при лечении тяжелых инфекций мочевыводящих путей. Авторы показали, что ча-

стота эрадикации возбудителя составила для дорипенема 81%, 95% ДИ: от 77,7% до 84,2%, для левофлоксацина и имипенема/циластатино — 79%, 95% ДИ: от 75,9% до 82,2% и 80,5%, 95% ДИ: от 71,9% до 89,1%, соответственно [36].

Результаты других работ также подтверждают эффективность дорипенема при лечении тяжелых уроинфекций, показывают отсутствие резистентности к дорипенему большинства бактерий, вызывающих эти инфекции, и демонстрируют сопоставимые результаты при сравнении его с меропенемом [28, 32, 35]. Таким образом, дорипенем выступает как антибиотик, обладающий достаточной эффективностью при лечении тяжелых урологических инфекций, на фоне все возрастающей резистентности микроорганизмов к традиционным антибиотикам.

Не менее остро на сегодняшний день стоит проблема лечения тяжелых инфекционных поражений брюшной полости, основными возбудителями которых выступают *Enterobacteriaceae*, чаще — *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, псевдомонады (*P. aeruginosa*), многочисленные анаэробы. На долю грамположительных бактерий приходится не более 30% всех случаев. Как правило, это полирезистентные микроорганизмы, добиться эрадикации которых бывает чрезвычайно тяжело. Летальность при тяжелых перитонитах может достигать 60% [1, 7].

Существует несколько больших многоцентровых исследований, в которых рассматривались эффективность и безопасность применения дорипенема при развитии осложненных инфекций брюшной полости. С. Lucasti и соавт. и О. Malafaia и соавт. на большой выборке больных (476 и 486 пациентов, соответственно) показали, что при сравнении дорипенема и меропенема в стандартных дозах клиническая эффективность дорипенема и частота эрадикации возбудителей не отличались от таковых меропенема. Частота побочных эффектов также была сопоставима [24, 26].

Дорипенем оказался эффективным при лечении холангитов среднего и тяжелого течения, требовавшего дренирования желчных протоков. Частота клинического ответа составила 95% (57/60) при лечении холангита, 93,2% (41/44) при лечении холецистита и 80% (12/15) при лечении осложненного холангита. При этом была высокой и степень эрадикации возбудителя, которая

составила 87% при лечении холангита, 100% — при холецистите и 85,7% — при осложненном холангите. Тяжелых побочных эффектов терапии дорипенемом отмечено не было [39]. В дальнейшем были опубликованы данные мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования по сравнению эффективности дорипенема и имипенема/циластатина при инфекционных поражениях желчевыводящих путей. Как оказалось, при сравнении стандартных протоколов назначения дорипенема и имипенема/циластатина клиническая эффективность дорипенема не уступала таковой имипенема/циластатина (93,1% против 93,8%), а переносимость препаратов сравнения достоверно не различалась [38]. По мнению авторов, дорипенем может активно использоваться при лечении осложненных инфекционных поражений билиарного тракта.

За прошедшие годы активного использования дорипенема в клинической практике изучалась не только эффективность препарата — тщательно и скрупулезно оценивалась безопасность его применения. В большинстве своем исследователи сходятся в одном: препарат хорошо переносим, характеризуется безопасным профилем введения и сопоставим с другими карбапенемами. Случаев летальности не отмечено, чаще всего больных беспокоили тошнота, рвота, диарея и анемия [14, 24, 26, 34].

Одним из опасных осложнений терапии карбапенемами являются судорожные припадки, причиной которых является ингибирование рецепторов γ -аминомасляной кислоты (GABA-рецепторов). Данные доклинических и клинических исследований показывают, что риск возникновения судорог при использовании дорипенема был крайне низким. Дорипенем *invitro* демонстрировал низкий аффинитет к GABA-рецепторам, а в экспериментальных исследованиях при введении его в желудочки мозга животных судороги у них развивались гораздо реже, чем при введении других карбапенемов. В клинических исследованиях риск возникновения судорожного синдрома на фоне терапии дорипенемом не превышал 0,3%, при этом частота развития судорог при использовании других карбапенемов, а также левофлоксацина и пиперациллина/тазобактама составляла 1,3% [19]. Также не обнаружена зависимость между скоростью введения препарата (в течение

часа или 4 часов) и количеством побочных явлений. При любом режиме введения дорипенем показывал стабильность концентрации вещества в плазме пациентов [16, 20].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования по переносимости дорипенема подтверждают его безопасность и позволяют в случае необходимости эскалировать дозы препарата. Так, К. Yatera и соавт. показали, что применение высоких доз дорипенема (3 грамма в сутки) является эффективным и относительно безопасным методом лечения при тяжелых пневмониях. Из побочных эффектов авторы отметили наличие диспепсических явлений и повышение концентрации трансаминаз. Неврологических осложнений или развития почечной недостаточности отмечено не было. Больные, получавшие дорипенем в эскалированных дозах, были успешно излечены от пневмонии [41].

Анализируя приведенные данные, становится очевидным, что в большинстве клинических ситуаций дорипенем не уступает по эффективности и безопасности другим карбапенемам, имея некоторые преимущества. В частности, стандартная суточная доза дорипенема, необходимая для достижения клинического улучшения и эрадикации возбудителей, составляет 1,5 грамма, что эквивалентно 3 граммам меропенема или 2–3 граммам имипенема/циластатина в сутки. Возникающая при этом максимальная концентрация препарата в плазме превышает таковую имипенема/циластатина и меропенема [40]. Кроме того, в исследованиях *invitro* было показано, что дорипенем более активен, чем его аналоги, в отношении *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*. По результатам исследований, дорипенем и меропенем обладали наибольшей активностью в отношении этих микроорганизмов по сравнению с имипенемом/циластатином. Лечение дорипенемом показало лучшее микробиологическое излечение. Как следствие, при использовании дорипенема возможность селектирования резистентных штаммов по сравнению с имипенемом/циластатином намного меньше [29]. Имеющиеся данные говорят о том, что дорипенем обладает высокой эффективностью в отношении грамотрицательных микробов, в том числе *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*.

Еще одно преимущество дорипенема — безопасность его применения. Дорипенем обладает

хорошей переносимостью. В цитируемых работах не отмечено серьезных осложнений от проводимой терапии, тем не менее не стоит забывать, что все карбопенемы могут спровоцировать появление неврологических осложнений, в том числе судорожных припадков. Из своей группы антибиотиков дорипенем обладает самым низким аффинитетом в отношении GABA-рецепторов, поэтому риск возникновения судорог при его использовании наименьший.

Таким образом, дорипенем зарекомендовал себя как препарат, который по эффектив-

ности не уступает или превосходит другие антибиотики при лечении тяжелых инфекционных поражений брюшной полости, при урологических инфекциях, а также при лечении тяжелых нозокомиальных и вентилятор-ассоциированных пневмоний. За годы использования доказаны его безопасность и хорошая переносимость. Это открывает новые возможности для использования дорипенема в более высоких дозах или в различных комбинациях при лечении тяжелых полирезистентных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б.Р. Интраабдоминальные инфекции // В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М.: НИИХ СГМА, 2002. — С. 586.
2. Григорьевская З.В. Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической клинике // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2013. — (24);3-4:46-49.
3. Дмитриева Н.В. Применение клиндамицина при профилактике и лечении инфекционных осложнений в онкологической клинике // Антибиотики и химиотерапия. — 1994. — 2-3:52-56.
4. Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение: дис. ... д.м.н. — М., 2009. — 291 с.
5. Правосудова Н.А., Мельников В.Л., Итяева Л.Н., соавт. Наука в центральной России. — 2013. — 125:1-64.
6. Птушкин В.В., Миненко С.В. Пневмония у больных с опухолевыми заболеваниями // В кн: А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский. Пневмония. — М.: МИА, 2006. — 464 с.
7. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., соавт. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации. — М., 2011. — С. 100.
8. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2014. — 16(4):266–72.
9. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2014. — 16(4):254–65.
10. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2014. — 16(4):273–79.
11. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых (национальные рекомендации) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2009. — 11(2):100–41.
12. Akiyama N., Kanamaru A., Tamura K. et al. Efficacy and safety of doripenem for sepsis with neutropenia in Japanese patients with hematologic diseases. *Jpn J Antibiot.* — 2012. — 65(4): 251–62.
13. American Thoracic Society & Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health care associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* — 2005. — 171:388–416.
14. Cannon L.P., Lee T.A., Clark N.M. et al. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* — 2014. — 69(8):2043–55.
15. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., Lee M. et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med.* — 2008. — 36(4):1089–96.
16. Cirillo I., Vaccaro N., Turner K. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of doripenem after 0,5-, 1- and 4-hour infusions in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* — 2009. — 49(7):798–806.
17. Choi S.H., Ahn M.Y., Chung J.W., Lee M.K. In vitro antibacterial activity of doripenem against gram-negative blood isolates in a Korean Tertiary Care Center. *Infect Chemother.* — 2015. — 47(3):175–80.
18. Giamarello-Bourboulis E.J., Mega A., Pavleas I. et al. Impact of carbapenem administration of systemic endotoxemia in patients with severe sepsis and Gram-negative bacteremia. *J Chemother.* — 2006. — 18(5):502–6.
19. 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. — 222:114–24.
20. Hsaiky L., Murray K.P., Kokoska L. et al. Standart vs prolonged doripenem infusion for treatment of gram-negative infections. *Ann Pharmacother.* — 2013. — 47(7-8):999–1006.

21. 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 clinical trials. *Curr Med Res Opin.* — 2009. — 25(12):3029–36.
22. Leblebicioglu H., Cakir N., Celen M. et al. Comparative activity of carbapenem testing (the COMPACT study) in Turkey. *BMC Infect Dis.* — 2012. — (16)12:42–58.
23. Londe E., Muller S., Luck M. Analysis of risk factors for postoperative infectious complications. In: Abstracts of 18th International Congress of Chemotherapy. — Stockholm, Sweden, 1993. — 728–29.
24. Lucasti C., Jasovich A., Umeh O., Jiang J., Kaniga K., Friedland I. 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. — 30:868–83.
25. Luyt Ch-E., Aubry A., Lu Q. et al. Imipinem, meropenem, or doripenem to treat patients with Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* — 2014. — 58(3):1372–80.
26. Malafaia O., Umeh O., Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of complication intra-abdominal infections. Abstracts of 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, USA. — 2006. — No L-1564b.
27. Manafu E., Jari I., Filimon R.M., Manole A. Retrospective epidemiologic research on prevalence of infections in surgically treated oncologic patients. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* — 2015. — 119(2):522–8.
28. Mehta M., Sharma J., Bhardwa S. Susceptibility of urinary tract bacteria to newer antimicrobial drugs. *Open Access Maced J Med Sci.* — 2016. — 4(1): 22–4.
29. 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. — 63:415–25.
30. Merchant S., Gast C., Nathwani D. et al. Hospital resource utilization with doripenem versus imipinem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Ther.* — 2008. — (4):717–33.
31. 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 Agent.* — 2014. — 43(4):353–60.
32. Naber K.G., Llorens L., Kaniga K. et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams vs levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother.* — 2009. — 53(9):3782–92.
33. Rea-Neto A., Niederman Lobo S.M., Schroeder E. et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin.* — 2008. — 24(7):2113–26.
34. Redman R., File T.M.J. Safety of intravenous infusion of doripenem. *Clin Infect Dis.* — 2009. — 49(1):S28–35.
35. Rice D.A., Kaniga K., Lee M., Redman R. Activity of doripenem vs comparators in subjects with baseline bacteraemia in six pooled phase 3 clinical trials. *Int J Antimicrob Agents.* — 2013. — 41(4):388–92.
36. Singh K.P., Li G., Mitrani-Gold F.S. et al. Systematic review and meta-analysis of antimicrobial treatment effect estimation in complicated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother.* — 2013. — 57(11):5284–90.
37. Smit L.C., Bruins M.J., Patijn G.A., Ruijs G.J. Infectious Complications after Major Abdominal Cancer Surgery: In Search of Improvable Risk Factors. *Surg Infect (Larchmt).* — 2016. — 2:224.
38. Tazuma S., Igarashi Y., Inui K. et al. Clinical efficacy of intravenous doripenem in patients with acute biliary tract infection: a multicenter, randomized, controlled trial with imipenem/cilastatin as comparator. *J Gastroenterol.* — 2015. — 50(2):221–9.
39. Tazuma S., Igarashi Y., Inui K. et al. Clinical efficacy of i.v. doripenem, a new class of carbapenem, in patients with biliary tract infection: A multicenter trial. *Hepatol Res.* — 2011. — 41(4):340–9.
40. Walsh F. Doripenem: a new carbapenem antibiotic. A review of comparative antimicrobial and bactericidal activities. *Ther Clin Risk Manag.* — 2007. — 3:789–94.
41. Yatera K., Naito K., Noguchi S., Akata K. et al. Clinical efficacy and safety of high-dose doripenem in Japanese patients with pneumonia. *J Infect Chemother.* — 2016. — 22(3):137–42.

АВТОРЫ

Кашия Шалва Робертович, кандидат медицинских наук, руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии № 4 отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Kashiya Shalva Robertovich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Head of Intensive Care Unit N 4 of the Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24.

Обухова Ольга Аркадьевна, кандидат медицинских наук, врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 4 отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Obukhova Olga Arkadievna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Intensive Care Unit N 4 of the Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24.