

Карбапенеми в клінічній практиці

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2019;7(2):57-62. doi: 10.22141/2312-413x.7.2.2019.161149

Резюме. Збільшення частоти інфекцій, викликаних мікроорганізмами з множинною лікарською стійкістю, спостерігається в даний час серед дорослого населення і дітей. Клініцист зобов'язаний використовувати антибіотики широкого спектра дії, коли це необхідно, коли потрібно таке потужне лікування. Карбапенеми є найбільш ефективними бета-лактамами, особливо щодо грамнегативних бактерій, і найбільш захищені від резистентності. У цьому огляді узагальнено мікробіологічні, фармакокінетичні й фармакодинамічні характеристики доступних на даний час карбапенемів. На основі опублікованих даних обговорюється клінічне використання карбапенемів у різних педіатричних умовах. Серед доступних карбапенемів меропенем має кращі фармакокінетичні й фармакодинамічні властивості, більш високу переносимість, його легше використовувати в педіатричній популяції.

Ключові слова: меропенем; карбапенеми; інфекція; діти

Карбапенеми посідають дуже важливе місце серед засобів антибактеріальної терапії. Серед багатьох со-
те-нь різних β-лактамів карбапенеми мають найшир-
ший спектр активності й відзначаються найбільшою
активністю щодо грампозитивних і грамнегативних
бактерій. Завдяки цьому вони часто використовують-
ся як препарати другої лінії або резерву в пацієнтів із
прогресуючим перебігом захворювання або при підоз-
рі на резистентність збудника. На жаль, останніми
роками намітилась тенденція до появи мікробних
штамів із множинною лікарською стійкістю, у тому
числі резистентних до даного класу антибіотиків.
З огляду на цю загрозову тенденцію важливо розу-
міти, як найкраще використовувати дані препарати в
клінічній практиці.

Історія появи карбапенемів почалась з кінця
1960-х років, коли у зв'язку з поширенням резис-
тентності бактерій до пеніциліну стартували пошуки
інгібіторів β-лактамаз. Перші інгібітори, оливанові
кислоти, були виявлені в 1976 році. Оливанові кис-
лоти мали в структурі карбапенемовий каркас (вуг-
лець у положенні 1 заміщений на С-2, С-6-етокси
і sp²-гібридизований С-3) і діяли як β-лактамний
антибіотик широкого спектра дії. Перший інгібітор

β-лактамаз був хімічно нестабільним і не отримав клі-
нічного впровадження, проте невдовзі були виявлені
два кращі інгібітори β-лактамази: клавуланова кисло-
та й тіенаміцин. Саме тіенаміцин був першим карба-
пенемом, а в подальшому став основою для створен-
ня всього класу даних препаратів [1]. На сьогодні для
парентерального застосування доступні чотири кар-
бапенеми: іміпенем, меропенем, ертапенем і дорипе-
нем [2]. Іміпенем у препаратах зазвичай комбінується
з циластатином для зниження гідролізу іміпенему за
допомогою ниркової дегідропептидази.

Механізм дії

Карбапенеми проникають всередину грамнегатив-
них бактерій через порини, спеціальні білки зовнішньої
мембрани (OMP). Після перетину периплазматичного
простору карбапенеми, подібно до інших β-лактамів,
з'єднуються з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP).
Особливістю даного класу антибіотиків є їх здатність
зв'язуватися одразу з декількома різними PBP. Карба-
пенеми інгібують пептидазну активність PBP, порушу-
ючи утворення ними пептидоглікану клітинної стінки.
Зрештою, пептидоглікан слабшає, а бактеріальні клі-
тини руйнуються через осмотичний тиск [3].

Протимікробна активність

Карбапенеми порівняно з іншими β-лактамами мають більш широкий антимікробний спектр, що включає грампозитивні й грамнегативні бактерії. Серед аеробних патогенів він охоплює: ентеробактерії, стрептококи (включно з пеніцилін-резистентними *S.pneumoniae*), ентерококи (за винятком *E.faecium* і пеніцилін-резистентних штамів, що не продукують бета-лактамазу), чутливі до метициліну стафілококи (MSSA), *H.influenzae*, *Listeria* та більшість штамів *Pseudomonas* і *Acinetobacter*. Є декілька важливих аеробних патогенів, що мають природну стійкість до карбапенемів, зокрема *S.maltophilia*, метицилін-резистентні стафілококи (MRSA) й *E.faecium*. Препарати даної групи також мають високу активність проти анаеробів, включаючи навіть такі традиційно полірезистентні штами, як *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp. та ентерококи [4, 5].

Різні карбапенеми мають відносно схожий спектр активності проти різних бактеріальних патогенів. Проте існують деякі розбіжності, які слід враховувати при виборі антибактеріальної терапії. Зокрема, меропенем порівняно з іміпенемом має вищу активність щодо грамнегативних бактерій, таких як *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp. і *Pseudomonas aeruginosa*, проте іміпенем має вищу активність щодо метицилін-чутливих стафілококів і пеніцилін-чутливих пневмококів. Меропенем є єдиним карбапенемом, рекомендованим для застосування при менінгітах, через його здатність створювати високу концентрацію в цереброспінальній рідині. Дорипенем порівняно з іміпенемом і меропенемом має дещо вищу хімічну стабільність і сильнішу активність проти грамнегативних організмів. Ертапенем відрізняється тривалим періодом напіввиведення, що дозволяє застосовувати його один раз на день. Водночас, на відміну від іміпенему, меропенему й дорипенему, ертапенем неактивний щодо *P.aeruginosa* [3].

Механізми резистентності до карбапенемів

Багато неферментуючих грамнегативних бактерій (наприклад, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. і *Stenotrophomonas* spp.), а також *Enterobacteriaceae* (наприклад, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli* та *Enterobacter* spp.) і грампозитивних бактерій (наприклад, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. і *Nocardia* spp.) мають резистентність до більшості клінічно доступних карбапенемів або набувають її. Механізми резистентності до карбапенемів включають продукцію β-лактамаз, активне виведення антибіотиків і мутації, що змінюють функцію поринів і РВР. Поєднуючись, ці механізми можуть формувати високий рівень стійкості до карбапенемів у деяких видів бактерій, таких як *Klebsiella pneumoniae*, *P.aeruginosa* та *A.baumannii* [6].

Розвиток стійкості до карбапенемів може бути обумовлений як природними, так і набутими меха-

нізмами. До природних механізмів резистентності належить, наприклад, здатність грамнегативних мікроорганізмів зменшувати захоплення β-лактамних препаратів за рахунок зміни проникності поринових каналів клітинної мембрани. Набуті механізми резистентності бактерій включають ферментативну інактивацію, мутацію ділянок-мішеней і активне виведення антибіотиків. Серед названих механізмів найбільш рано була помічена поява інактивуючих ферментів. Із часом спектр активності ферментів, які гідролізують β-лактами, розширювався, починаючи з пеніцилінази, потім до нього увійшли цефалоспориноми, далі — β-лактамази широкого спектра, а останнім часом — метало-β-лактамази та інші карбапенемази. Багато з вивчених карбапенемаз, виявлених в ентеробактерій, опосередковуються плазмідами й можуть передаватися між різними бактеріями. Останнім часом було виявлено, що навіть карбапенеми, які є стійкими до гідролізу, можуть бути зруйновані в присутності плазміди AmpCs у поєднанні з β-лактамазами широкого спектра. Встановлено, що більшість генів β-лактамаз широкого спектра також може передаватися між мікроорганізмами [6].

Клінічне застосування

Завдяки наявності дуже широкого спектра антибактеріальної активності карбапенемів сферою їх призначення як емпіричної монотерапії можуть бути тяжкі інфекції, зокрема в пацієнтів, які перебувають на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії, особливо з госпітальними інфекціями нижніх відділів дихальних шляхів; пацієнтів із менінгітом або сепсисом, викликаним внутрішньочеревною інфекцією; хворих із нейтропенією й лихоманкою. Окрім цього, активність карбапенемів проти мікроорганізмів, стійких до бета-лактамів або інших класів антибіотиків, означає, що ці препарати можна застосовувати для терапії другої лінії.

Бактеріальний менінгіт

Бактеріальний менінгіт являє собою тяжке запалення мозкових оболонок, що може бути викликане різними бактеріальними збудниками. Серед різноманіття патогенних мікроорганізмів найчастішими збудниками бактеріальних менінгітів як у дітей, так і в дорослого населення є *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* і *Haemophilus influenzae* type b (Hib). У новонароджених суттєву роль в етіологічній структурі, окрім названих патогенів, можуть відігравати стрептококи групи В (*Streptococcus agalactiae*), бактерії *Listeria monocytogenes* і кишкова паличка (*Escherichia coli*) [7]. Бактерії потрапляють в центральну нервову систему шляхом гематогенного поширення (найбільш поширений маршрут) або прямого потрапляння із суміжної ділянки (травма, гнійне запалення лор-органів). Бактерії, потрапляючи в субарахноїдальний простір, швидко розмножуються й індукують продукцію різних медіаторів запалення, які у свою чергу посилюють приплив лейкоцитів до спинномозкової рідини. Запальний каскад веде до набряку мозку й підвищеного

внутрішньочерепного тиску, що викликає неврологічне пошкодження й навіть смерть.

При бактеріальних менінгітах антибактеріальна терапія відіграє головну роль у лікуванні. Сучасні рекомендації пропонують обирати емпіричну терапію антибіотиками залежно від віку пацієнта й місцевих даних щодо поширеності резистентності *S.pneumoniae* до пеніциліну й цефалоспоринів третього покоління. З урахуванням специфічності спектра збудників у новонароджених у даній віковій групі рекомендується застосовувати для лікування комбінацію ампіциліну з цефотаксимом або ампіциліну з аміноглікозидом. Для дітей старшого віку при позагоспітальному зараженні емпірична терапія базується на цефалоспорилах 3-го покоління (цефотаксим, цефтріаксон) або комбінації цефалоспоринів 3-го покоління з ванкоміцином у випадках високого ризику циркуляції малочутливих штамів *S.pneumoniae*. У пацієнтів з імуносупресією з огляду на можливість лістеріозної інфекції до комбінованої терапії також додається ампіцилін. Меропенем рекомендується використовувати як препарат другого ряду [8, 9]. У випадках госпітального інфікування серед можливих етіологічних чинників зростає роль резистентних грамнегативних бактерій і стафілококів. У зв'язку з цим емпірична терапія бактеріального менінгіту, що розвинувся в умовах стаціонарного лікування, повинна включати ванкоміцин і антипсевдомонадний антибіотик, зокрема меропенем [10]. Меропенем при бактеріальних менінгітах призначається внутрішньовенно в дозі 120 мг/кг/добу (максимальна добова доза — 6 г). Зазвичай препарат вводиться з інтервалом 8 годин. Тривалість антибактеріальної терапії залежить від етіологічного фактора, динаміки захворювання й супутньої патології й у середньому становить 10–14 днів.

Сепсис

Сепсис — це небезпечна для життя дисфункція внутрішніх органів, викликана порушенням регуляції відповіді організму на інфекцію. Якщо сепсис не розпізнати на ранній стадії й не забезпечити своєчасне лікування, він може викликати септичний шок, поліорганну недостатність і смерть. Сепсис може бути викликаний будь-яким типом інфекційного патогену. У дитячому віці *Streptococcus pneumoniae* залишається основною причиною інвазивних бактеріальних захворювань. *S.aureus* і стрептококи групи А також можуть викликати тяжкий сепсис у дітей без сутньої патології. *H.influenzae* типу b також є важливою причиною сепсису в усьому світі, але після впровадження вакцинації зустрічається рідко. При госпітальному інфікуванні причина сепсису буде обумовлюватись характером місцевої бактеріальної епідеміології. Коагулазонегативні стафілококи зазвичай пов'язані з інфікуванням судинного катетера. Аспленія (анатомічна чи функціональна) часто асоціюється із сальмонельозним сепсисом, а сальмонельозний остеомієліт — із серпоподібно-клітинною анемією. Іншими збудниками можуть бути мети-

цилін-резистентний *S.aureus*, грамнегативні бактерії, такі як *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *E.coli* й *Acinetobacter*, та інкапсульовані організми (наприклад, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*) [11].

Пацієнти із сепсисом, як правило, потребують госпіталізації й стаціонарного лікування, часто — госпіталізації у відділення інтенсивної терапії для забезпечення моніторингу й лікування. Показання до направлення у відділення інтенсивної терапії залежать від тяжкості септичного процесу й ступеня дисфункції органів. Наступним кроком є визначення ймовірного джерела інфекції й внутрішньовенне застосування емпіричної антимікробної терапії. Після проведення бактеріологічного дослідження за його результатами можлива корекція антибактеріальної терапії із застосуванням засобів із більш вузьким спектром дії. Вибір емпіричної антимікробної терапії обумовлюється необхідністю охоплення бактерій, ймовірно асоційованих із септичним процесом. Інколи підказкою може бути виявлене джерело інфекції, пов'язане з якимось органом чи системою. При проведенні емпіричної терапії перевага завжди надається препаратам широкого спектра дії. Карбапенеми, зокрема меропенем, пропонуються як препарати першого ряду для лікування сепсису. Меропенем можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з азтреонамом або аміноглікозидами [12, 13].

Госпітальна й вентилятор-асоційована пневмонія

Госпітальна пневмонія являє собою запалення легень, що виникло через 48 год після госпіталізації в пацієнта без інтубації на момент надходження. Вентилятор-асоційована пневмонія — це запалення легень, яке виникає через ≥ 48 год після ендотрахеальної інтубації й проведення штучної вентиляції легень. На відміну від позагоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів, інфікування в закладах охорони здоров'я характеризується своєрідним спектром етіологічних факторів. Бактеріальна флора та її резистентність до антибіотиків у різних лікарнях відрізняється, тому кожна лікарня повинна опрацювати власний профіль мікроорганізмів, що викликають нозокоміальні інфекції, і визначити їх чутливість до лікарських засобів. Зараження пацієнта в закладах охорони здоров'я може відбуватись при контакті з інфікованими приладами, через воду, повітря, обладнання, одяг.

Етіологія госпітальної пневмонії може залежати від часу появи захворювання. Вважається, що при розвитку пневмонії протягом перших 4 днів госпіталізації збудником захворювання можуть бути ті ж мікроби, які викликають негоспітальні пневмонії, і грамнегативні бактерії, такі як *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus* і *Serratia*. Зазвичай при такому варіанті бактерії зберігають чутливість до антибіотиків. При розвитку пневмонії після 5-го дня госпіталізації серед етіологічних чинників переважають полірезистентні штами, переважно аеробних грамнегативних паличок: *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*,

Acinetobacter spp. і *L.pneumophila*, а серед грампозитивних бактерій — насамперед *S.aureus*, госпітальні штами якого можуть бути навіть метицилін-резистентними [14].

З огляду на такий широкий спектр можливих збудників і високий ризик наявності резистентності вибір антибактеріальної терапії при даних захворюваннях є складним завданням. Розглядаються як варіанти монотерапії, так і застосування комбінації лікарських засобів. За результатами нещодавнього огляду, серед різних груп препаратів і їх комбінацій кращі результати лікування вентилятор-асоційованої пневмонії були отримані при призначенні карбапенемів [15]. Сучасні рекомендації пропонують обирати лікарські засоби для емпіричної терапії нозокоміальної й вентилятор-асоційованої пневмонії залежно від початку захворювання. Зокрема, при ранньому початку пневмонії рекомендується використовувати меропенем або цефалоспорины 2–3-го покоління. А у випадку пізнього початку захворювання рекомендується комбінувати меропенем з аміноглікозидами й ванкоміцином [16, 17]. Меропенем при даній патології зазвичай призначається в дозі 60 мг/кг/добу та вводиться внутрішньовенно з інтервалом 8 годин.

Інтраабдомінальні інфекції

Інтраабдомінальні інфекції включають широкий спектр патологічних станів. Більшість із них розвиваються через потрапляння мікроорганізмів із шлунково-кишкового тракту в стерильні ділянки черевної порожнини. Це може статися в разі пошкодження стінки шлунково-кишкового тракту внаслідок спонтанної перфорації (апендицит, перфоративна виразка чи дивертикуліт), травми або хірургічного втручання. Більшість даних інфекцій стають ускладненням апендициту (34,2 %) й холециститу (18,5 %). Серед інших причин слід назвати хірургічні процедури (8,5 %), перфорацію товстого кишечника (5,9 %), дивертикуліт (5,2 %) [18, 19]. Розвиток інтраабдомінальних інфекцій є однією з основних причин смерті й ускладнень у хворих хірургічного профілю. Більшість даних захворювань мають поліетіологічну природу. Позагоспітальні інтраабдомінальні інфекції, як правило, викликаються грамнегативними бактеріями, представниками кишкової флори, включно з *Enterobacteriaceae*, *Streptococci* й деякими анаеробами (зокрема, *Bacteroides fragilis*), і зазвичай є чутливими до антибактеріальних препаратів. З іншого боку, захворювання, що стали ускладненням, наприклад, хірургічного втручання, серед етіологічних чинників часто містять принаймні один штам полірезистентної бактерії [20]. Нозокоміальними внутрішньочеревними інфекціями називають госпітальні інфекції, що розвиваються через ≥ 48 год після початкової хірургічної обробки джерела інфекції. Госпітальне зараження зазвичай викликається більш стійкою флорою. Стійкі бактерії можуть включати неферментуючі грамнегативні *Pseudomonas aeruginosa*, які

дуже небезпечні як в абдомінальній, так і в гепатобіліарній хірургії, і *Acinetobacter* spp., *K.pneumonia*, які продукують бета-лактамази широкого спектра (*E.coli* та ванкоміцин-стійкі ентерококи).

Лікування внутрішньочеревної інфекції відбувається за двома напрямками: місцеве втручання й ефективна антимікробна терапія. Місцеве лікування джерела інфекції зазвичай забезпечується хірургічним або черезшкірним дренажем для евакуації вмісту з ураженої ділянки. Інколи ситуація потребує проведення подальшого хірургічного лікування. Не менш важливу роль у комплексному лікуванні даної категорії пацієнтів відіграє антибактеріальна терапія. Антимікробну терапію слід починати одразу після встановлення діагнозу внутрішньочеревної інфекції або тоді, коли така інфекція вважається вірогідною. Для пацієнтів, у яких відмічаються також симптоми септичного шоку, антибіотики слід вводити якомога швидше [21].

Початкова антибіотикотерапія при інтраабдомінальних інфекціях зазвичай емпірична, оскільки пацієнт із даним захворюванням потребує негайного лікування, а мікробіологічні дані (результати культури й чутливість до антибіотиків) можуть бути доступні для більш детального аналізу тільки через 48–72 год. Вибір відповідної емпіричної антибіотикотерапії є критичним для запобігання ускладненням і смерті від даної патології. Меропенем належить до препаратів вибору при інтраабдомінальних інфекціях і може призначатись як монотерапія або в комплексі з іншими лікарськими засобами. Препарат при даній патології призначається в дозі 60 мг/кг/добу та вводиться внутрішньовенно з інтервалом 8 годин.

Нейтропенічна гарячка

Нейтропенічною гарячкою називається підвищення температури тіла в пацієнтів із нейтропенією (кількість нейтрофілів менше від $0,5 \times 10^9$ /л), обумовленою захворюванням або проведенням хіміо- або променевої терапії. Лихоманка в пацієнтів із нейтропенією у 80 % випадків пов'язана з розвитком інфекції. У 40 % вдається отримати мікробіологічні підтвердження інфекції, у 20 % діагноз заснований на клінічних даних, і ще у 20 % не виключається можливість інфекційного захворювання. Визначальним моментом у розвитку інфекційних ускладнень є не тільки рівень, але і тривалість нейтропенії. Ознаки локального інфекційного процесу у хворих із нейтропенією часто відсутні, і єдиним симптомом інфекції найчастіше є лише лихоманка: температура тіла понад 38 °С, що зберігається протягом 2–3 год, не пов'язана з введенням пірогенних препаратів або умовами навколишнього середовища. Найбільш частими бактеріальними збудниками інфекції в пацієнтів із нейтропенією є аеробні грампозитивні коки (*S.aureus*, *S.epidermidis*, стрептококи, ентерококи) і грамнегативні палички (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*). У пацієнтів, які отримували антимікробні препарати широкого спектра дії, частими збудниками вторинних і, меншою мірою, первинних інфекцій є гриби (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) [22, 23].

Антибактеріальна терапія відіграє провідну роль у лікуванні пацієнтів із нейтропенією. Пацієнти з високим ризиком ускладнень потребують госпіталізації для проведення внутрішньовенної емпіричної антибактеріальної терапії. Меропенем, згідно із сучасними рекомендаціями, пропонується використовувати у вигляді монотерапії. Інші антимікробні засоби (аміноглікозиди, ванкоміцин) можуть додаватись до початкової схеми лікування при розвитку ускладнень або у випадку, коли підозрюється або доведена мікробна резистентність. Тривалість курсу антибактеріальної терапії рекомендується визначати індивідуально. Зазвичай антибактеріальну терапію слід продовжувати принаймні до ліквідації нейтропенії, поки кількість нейтрофілів не перевищить 500 клітин/мм³ [24].

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Nov;55(11):4943-60. doi: 10.1128/AAC.00296-11.
2. List of Carbapenems. Available from: <https://www.drugs.com/drug-class/carbapenems.html>. Accessed: March 16, 2019.
3. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Aug 1;6(8). pii: a025247. doi: 10.1101/cshperspect.a025247.
4. Brook I, Wexler HM, Goldstein EJC. Antianaerobic antimicrobials: spectrum and susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jul;26(3):526-46. doi: 10.1128/CMR.00086-12.
5. Wanger A, Chavez V, Huang RSP, Wahed A, Actor JK, Dasgupta A. Antibiotics, Antimicrobial Resistance, Antibiotic Susceptibility Testing, and Therapeutic Drug Monitoring for Selected Drugs. *Microbiol Mol Diagn Pathol*. 2017;119-153. doi:10.1016/B978-0-12-805351-5.00007-7.
6. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci (Basel)*. 2017 Dec 21;6(1). pii: E1. doi: 10.3390/medsci6010001.
7. Tutu van Furth AM, El Tahir O. Bacterial meningitis. *BMJ Best Pract*. 2018. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/539>. Accessed: March 20, 2019.
8. Le Saux N, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Guidelines for the management of suspected and confirmed bacterial meningitis in Canadian children older than one month of age. *Paediatr Child Health*. 2014 Mar;19(3):141-52.
9. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.
10. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):701-706. doi:10.1093/cid/cix152.
11. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):686-693. doi:10.1097/PCC.0b013e3182917fad.
12. Ellison RM. Monotherapy for Patients with Severe Sepsis? *NEJM J Watch*. 2012;2012. doi: 10.1056/ID201205300000003.
13. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg*. 2015 Aug 12;10:35. doi: 10.1186/s13017-015-0032-7.
14. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov;17 Suppl 6:E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
15. Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 20;10:CD004267. doi:10.1002/14651858.CD004267.pub4.
16. Kalanuria AA, Ziai W, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2014;18(2):208. doi:10.1186/cc13775.
17. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353.
18. Kumar RR, Kim JT, Haukoos JS, et al. Factors Affecting the Successful Management of Intra-Abdominal Abscesses With Antibiotics and the Need for Percutaneous Drainage. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(2):183-189. doi:10.1007/s10350-005-0274-7.
19. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017;12:29. doi:10.1186/s13017-017-0141-6.
20. Shirah GR, O'Neill PJ. Intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am*. 2014;94(6):1319-1333. doi:10.1016/j.suc.2014.08.005.
21. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):133-164. doi:10.1086/649554.
22. Karimi F, Ashrafi F, Moghaddas A, Derakhshandeh A. Management of Febrile Neutropenia: A Description of Clinical and Microbiological Findings by Focusing on Risk Factors and Pitfalls. *J Res Pharm Pract*. 2018;7(3):147-156. doi:10.4103/jrpp.JRPP_18_16.
23. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(6):981-993. doi:10.1016/j.hoc.2017.08.004.
24. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-e93. doi:10.1093/cid/cir073.

Отримано 20.03.2019 ■

Крамарев С.А., Евтушенко В.В.

Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца, г. Киев, Украина

Карбапенемы в клинической практике

Резюме. Увеличение частоты инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, наблюдается в настоящее время среди взрослого населения и детей. Клиницист обязан использовать антибиотики широкого спектра действия, когда это необходимо, когда требуется такое мощное лечение. Карбапенемы являются наиболее эффективными бета-лактамами, особенно против грамотрицательных бактерий, и наиболее защищены от резистентности. В этом обзоре обобщены микробиологические, фармакокинетические и фармакодинамические

характеристики доступных в настоящее время карбапенемов. На основании опубликованных данных обсуждается клиническое использование карбапенемов в различных педиатрических условиях. Среди доступных карбапенемов меропенем обладает превосходными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, более высокой переносимостью, его легче использовать в педиатрической популяции.

Ключевые слова: меропенем; карбапенемы; инфекция; дети

S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Carbapenems in clinical practice

Abstract. Increasing frequency of infections caused by multi-drug resistant organisms is currently observed in the adult and pediatric population. It is the clinician's responsibility to use wide-spectrum antibiotics when appropriate, where such a potent treatment is required. Carbapenems are the most efficient beta-lactams, especially against Gram-negative bacilli, and the most preserved from resistance so far. This review summarizes microbiological,

pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of currently available carbapenems. Their clinical use in different pediatric settings is then discussed, based on published evidence. Among available carbapenems, meropenem has superior pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, higher tolerance and easier use in the pediatric population.

Keywords: meropenem; carbapenems; infection; children