

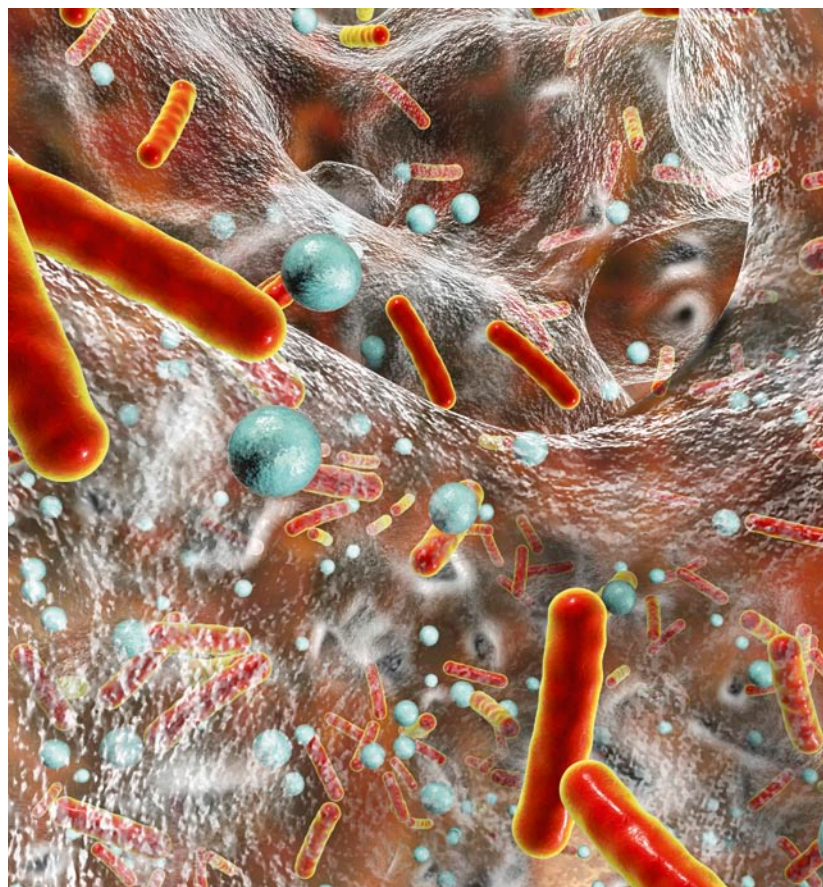
Карбапенеми — антимікробні засоби з виключно широким спектром активності

Карбапенеми — це β-лактамі антибіотики, що поєднують виключно широкий спектр активності, низьку токсичність та сприятливі фармакокінетичні характеристики. Вони мають ширший спектр активності та є більш стійкими до дії бактеріальних β-лактамаз, ніж пеніциліни та цефалоспорини. Карбапенеми частіше застосовують як антимікробні засоби резерву, але при інфекціях, що загрожують життю, їх можна використовувати для першочергової емпіричної терапії

Наприкінці 60-х років минулого століття пеніциліни почали втрачати ефективність через поширення стійкості до них мікроорганізмів. Найчастіше це було зумовлено синтезом бактеріями ферментів β-лактамаз, що руйнували молекулу антибіотика, тому вчені розпочали пошуки інгібіторів β-лактамаз. У 1976 р. була отримана така сполука — оліванова кислота, яку продукує грампозитивна бактерія *Streptomyces clavuligerus*. Виявилося, що оліванова кислота діє не тільки як інгібітор β-лактамаз, а також як антимікробний засіб широкого спектра дії. На жаль, сполука виявилася нестійкою і погано проникала в бактеріальні клітини, але вже незабаром були знайдені інші інгібітори: клавуланова кислота, виділена з *S. clavuligerus*, що досі застосовують як інгібітор β-лактамаз, а також тієнаміцин, виділений з *S. cattleya*, який став першим представником такої групи антимікробних засобів, як карбапенеми. Отже, деякі карбапенеми є одночасно як антибіотиками, так і інгібіторами β-лактамаз.

Відкриття тієнаміцину викликало величезний ентузіазм, але хімічна нестабільність завадила його клінічному використанню. Похідне тієнаміцину — іміпенем — стало першим карбапенемом, який був зареєстрований для лікування складних бактеріальних інфекцій. Іміпенем та паніпенем, синтезований пізніше, виявились значно менш чутливими до лужного гідролізу, демонстрували антимікробну активність та стійкість до β-лактамаз, але мали недолік — деактивувалися ферментом дегідропептидазою I (DHP-I), що знаходиться в щіточній каймі нирок людини. Для вирішення цієї проблеми іміпенем та паніпенем стали застосовувати разом із інгібітором DHP-I — циластатином або бетаміпроном.

Після іміпенему були запропоновані інші карбапенеми, не чутливі до дії DHP-I: меропенем, ертапенем, дорипенем. В Японії у 2001 р. були зареєстровані біапенем, що демонстрував активність відносно анаеробів, а в 2015 р. — перший пероральний карбапенем табіпенем.



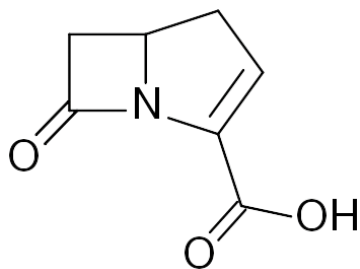
Карбапенеми (окрім табіпенему) вводять виключно парентерально. Вони добре розподіляються в організмі, створюють терапевтичні концентрації в багатьох тканинах та секретах, проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Карбапенеми не метаболізуються, виводяться переважно нирками у незміненому вигляді, тому у хворих з нирковою недостатністю можливе значне уповільнення їхньої елімінації.

МЕХАНІЗМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ

Карбапенеми, як і інші β-лактамі антибіотики, інгібують фермент транспептидазу, яку також називають «пеніцилінзв'язувальний білок» (ПЗБ), і таким чином вони блокують синтез пептидоглікану клітинної стінки бактерії. Порушення структури клітинної стінки призводить до осмотичного лізису та загибелі бактерії. Порівняно з іншими β-лактамними антимікробними засобами карбапенеми здатні швидше проникати через зовнішню мембрану грамотричних бактерій.

СПЕКТР АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ

Карбапенеми характеризуються найширшим спектром активності серед усіх антимікробних препаратів. Вони активні відносно грам-



Загальна структура карбапенемів

позитивних та грамнегативних, аеробних та анаеробних бактерій.

До карбапенемів чутливі стафілококи (крім MRSA), стрептококи, гонококи, менінгококи. Іміпенем діє на *Enterococcus faecalis*. Карбапенеми активні щодо більшості грамнегативних бактерій родини *Enterobacteriaceae* (кишкова паличка, клебсієла, ентеробактер, цитробактер, ацинетобактер, морганела), у тому числі штамів, резистентних до цефалоспоринів III–IV покоління та інгібіторзахищених пеніцилінів. Дещо нижча активність спостерігається щодо протей, серації, *H. influenzae*.

Деякі бактерії є первинно нечутливими до карбапенемів (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Enterococcus faecium*). Серед штамів *Pseudomonas aeruginosa* поширена як первинна, так і вторинна стійкість до карбапенемів.

Карбапенеми призначають для лікування тяжких, переважно госпітальних інфекцій, спричинених полірезистентною та змішаною мікрофлорою. Карбапенеми є антибіотиками резерву при багатьох бактеріальних інфекціях, зокрема *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*.

СТІЙКІСТЬ БАКТЕРІЙ ДО КАРБАПЕНЕМІВ

Особливість хімічної структури карбапенемів забезпечує їхню високу стійкість до дії більшості β-лактамаз, зокрема пеніциліназ та цефалоспориназ. Це тривалий час робило карбапенеми одними з найбільш ефективних антибіотиків сучасності. Однак у 2009 р. було виявлено новий клас β-лактамаз — метало-β-лактамази, або карбапенемази, що потребують для роботи іони цинку або важких металів. Вони не інгібуються клавуланатом або сульбактамом. Найвідомішою є метало-β-лактамаза Нью-Делі (NDM-1), яка надає бактерії стійкості майже до всіх β-лактамних антибіотиків включно з карбапенемами. Бактерії, що несуть ген ферменту NDM-1, вперше зафіксували в Індії, потім — на Балканах, згодом — у госпітальних штамів бактерій по всьому світу. В більшості випадків його носіями є *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Ген NDM-1 розташований в плазміді, тому може бути легко переданий іншим видам мікроорганізмів шляхом горизонтального переносу.

Штами *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, що несуть ген NDM-1, називають супербактеріями (superbugs). Лікування спричинених ними захворювань є одним із найскладніших завдань сучасної інфектології.

Резистентність бактерій до карбапенемів також може бути зумовлена:

- мутаціями в поринових білках, що призводять до порушення транспорту карбапенемів через зовнішню мембрану грамнегативних бактерій всередину клітини. Дефекти поринових каналів впливають на чутливість до карбапенемів *P. aeruginosa* та клебсієл;
- активним виведенням антибіотика з клітини (ефлюкс), характер-

ним для деяких штамів *P. aeruginosa*. Система ефлюкса MexAB-OprM призводить до асоційованої резистентності до антимікробних засобів багатьох груп — карбапенемів, фторхінолонів, пеніцилінів, цефалоспоринов, макролідів.

Нечутливість до карбапенемів *Stenotrophomonas maltophilia* та *Burkholderia cepacia* є первинною і пов'язана з наявністю в них відоспецифічних карбапенемаз, що не передаються іншим видам бактерій. Стійкість MRSA та *E. faecium* до карбапенемів пояснюється недостатнім зв'язуванням їх ПЗБ антибіотиками цієї групи.

НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ*

- Алергічні реакції: висип, кропив'янка, набряк Квінке, гарячка, бронхоспазм, анафілактичний шок.
- Місцеві реакції на ін'єкції: флебіт, тромбофлебіт.
- Розлади з боку травного тракту: глосит, гіперсаливація, нудота, блювання; рідко — діарея, псевдомембранозний коліт.
- Розлади з боку нервової системи: запаморочення, порушення свідомості, тремор, судоми (іміпенем).
- При швидкому внутрішньовенному введенні — артеріальна гіпотензія.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ*

- Алергічні реакції є перехресними до всіх карбапенемів; можлива перехресна алергія з пеніцилінами.
- Нейротоксичність іміпенему зростає у пацієнтів з черепно-мозковою травмою, інсультом, епілепсією, нирковою недостатністю та у людей похилого віку. Іміпенем не застосовують для лікування менінгіту.
- У пацієнтів з порушенням функції нирок необхідно коригувати режими дозування.
- У хворих з патологією печінки не потрібна корекція дози карбапенемів, але під час лікування необхідні відповідний клінічний і лабораторний контроль.
- Під час застосування карбапенемів можливе тимчасове підвищення активності трансаміназ, лужної фосфатази і лактатдегідрогенази, а також підвищення вмісту білірубину, сечовини, креатиніну в сироватці крові і, навпаки, зниження рівня гемоглобіну і гематокрити.
- **Період вагітності та годування груддю.** Клінічні дослідження безпеки карбапенемів у період вагітності не проводили. Їх застосування у вагітних допускається лише у випадках, коли можлива користь перевищує потенційний ризик від застосування. Карбапенеми проникають в грудне молоко в незначній кількості, проте їхнє застосування у жінок в період годування груддю є небажаним за винятком випадків абсолютної необхідності.
- **Педіатрія.** У новонароджених період напіввиведення іміпенему та циластатину вищий, ніж у дорослих. Ефективність та безпека меропенему у дітей віком до 3 міс не встановлена, тому його не можна використовувати в цій віковій групі.

ВЗАЄМОДІЇ*

- Карбапенеми не застосовують у поєднанні з іншими β-лактамами (пеніцилінами, цефалоспоринами, монобактамами).
- Не рекомендовано змішувати карбапенеми в одному шприці або інфузійній системі з іншими препаратами.

Антибактеріальні засоби групи карбапенемів протипоказані пацієнтам із алергічною реакцією на антибіотики цієї групи. Іміпенем/циластатин не застосовують за наявності алергічної реакції на циластатин.

Тетяна Ткаченко, канд. біол. наук

* Повний перелік протипоказань, побічних реакцій та взаємодій див. в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів.