



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>

Обзор

КОНТРОЛЬ ПРИМЕНЕНИЯ КАРБАПЕНЕМОВ: ВЛИЯЕТ ЛИ ЭРТАПЕНЕМ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *PSEUDOMONAS SPP.* К ДРУГИМ КАРБАПЕНЕМАМ? АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ

DAVID P. NICOLAU^{a,*}, YEHUDA CARMELI^b, CHRISTOPHER W. CRANK^c, DEBRA A. GOFF^d,
CHRISTOPHER J. GRABER^e, ANA LUCIA L. LIMA^f, ELLIE J.C. GOLDSTEIN^{g,h}

^a Center for Anti-Infective Research & Development, Hartford Hospital, 80 Seymour Street, Hartford, CT 06102, USA

^b Division of Epidemiology, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

^c Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA

^d College of Pharmacy, The Ohio State University Medical Center, Department of Pharmacy, Columbus, OH, USA

^e Infectious Diseases Section, VA Greater Los Angeles Healthcare System, and David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA

^f Institute of Orthopaedics and Traumatology, Hospital das Clinicas, University of Sao Paulo School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

^g Department of Infectious Diseases, St John's Health Center, Santa Monica, CA, USA

^h David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

История:

Получена 4 августа 2010 г.

Принята в печать 26 января 2011 г.

Ключевые слова:

Карбапенемы

Экология

Эртапенем

Pseudomonas spp.

Система контроля антимикробной терапии

Чувствительность

РЕФЕРАТ

Карбапенемы 2-й группы (имипенем, меропенем и, в последнее время, дорипенем) стали основой лечения серьезных нозокомиальных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактериями и другими грамотрицательными возбудителями, трудно поддающихся терапии, а также инфекций смешанной (аэробно-анаэробной) этиологии. Когда эртапенем (карбапенем 1-й группы) был внедрен в клиническую практику, появились опасения по поводу селекции под его влиянием штаммов *Pseudomonas spp.*, резистентных к имипенему и меропенему. Результаты всех 10 клинических исследований, в которых оценивали влияние эртапенема на чувствительность *Pseudomonas spp.* к карбапенемам, показали, что эртапенем не снижает чувствительность *Pseudomonas spp.* к антисинегнойным карбапенемам. В данной статье приведен обзор этих исследований, проанализирована информация о влиянии эртапенема на *P. aeruginosa*, а также рассмотрены вопросы применения эртапенема в контексте мероприятий по контролю антимикробной терапии в лечебных учреждениях.

© 2011 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

1. Введение

Использование антибиотиков имеет как ожидаемые (излечение инфекций), так и незапланированные последствия (например, селекция устойчивых возбудителей или размножение *Clostridium difficile*)[1]. Надлежащее применение карбапенемов стало особо сложной проблемой, т. к. эти антибиотики часто используются в качестве

«последней линии защиты» от все более тяжело поддающихся лечению инфекций, вызванных такими грамотрицательными возбудителями, как *Pseudomonas aeruginosa*. Этой проблеме придавалось большее значение в крупном европейском исследовании сепсиса, которое показало, что инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), вызванные *P. aeruginosa*, отличались

* Автор, ответственный за переписку. Tel.: +1 860 545 3941; fax: +1 860 545 3992.
E-mail: dnicola@harthosp.org (D.P. Nicolau).

более неблагоприятными клиническими исходами, предположительно из-за повышенной фенотипической резистентности этого возбудителя [2].

Эртапенем – карбапенем 1-й группы, который показан при инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами (кроме *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*), в т. ч. резистентными к другим классам антибиотиков. Напротив, карбапенемы 2-й группы (например, до-рипенем, имипенем, меропенем) показаны в тех случаях, когда возбудителем инфекции является *Pseudomonas spp.* Отсутствие у эртапенема клинически значимой активности против указанных бактерий породило опасения по поводу его способности к селекции резистентных к карбапенемам штаммов *Pseudomonas spp.* [3]. До сих пор сохраняется беспокойство по поводу того, что широкое применение эртапенема может уменьшить чувствительность *P. aeruginosa* к карбапенемам 2-й группы; аналогичное явление наблюдалось при нерациональном использовании цефалоспоринов и хинолонов [4]. В то же время сохраняется потребность в препаратах широкого спектра, таких как карбапенемы 1-й группы, которые обладают активностью в отношении энтеробактерий, особенно продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), грамположительных микроорганизмов, анаэробов и полирезистентных возбудителей.

В условиях повсеместного распространения резистентности к часто используемым антибиотикам приоритетными задачами становятся предупреждение непреднамеренного формирования резистентности микроорганизмов и сохранение эффективности класса карбапенемов [1, 4, 5]. В последнее время проведено несколько одно- и многоцентровых экологических исследований, в которых пытались установить, влияет ли эртапенем на экологию стационара [6–16]. Имеется достаточно данных многолетних наблюдений, чтобы выяснить, привело ли использование эртапенема к изменению доли штаммов *Pseudomonas spp.*, чувствительных к карбапенемам, или к другим сопутствующим изменениям чувствительности к ним. В настоящем обзоре анализируются результаты клинических исследований, чтобы ответить на вопрос, сопровождается ли использование эртапенема формированием резистентности у *P. aeruginosa*.

2. Экологические данные, полученные в клинических исследованиях

Для того чтобы оценить, повлияло ли включение эртапенема в больничные формуляры на чувствительность грамотрицательных бактерий к карбапенемам и другим антибиотикам, в различных центрах США и других стран были проведены соответствующие исследования [6–12, 14–16]. В центре внимания были, как правило, количество использованных установленных суточных доз (defi neddaily doses, DDD) антибиотика и изменения чувствительности *P. aeruginosa* (в некоторых случаях – энтеробактерий) до и после включения эртапенема в формуляр. Исследования различались по длительности (от 2 до 9 лет), а также по количеству центров-участников (от 1 до 25). Они также варьировали по строгости анализа данных, обязательности использования эртапенема, ограничению применения других карбапенемов, изучаемым антибиотикам и другим факторам. Краткое описание дизайна исследований, DDD антибиотиков и влияния эртапенема на чувствительность к карбапенемам представлено ниже.

В июле 2005 г. эртапенем был включен в формуляр Клиники ветеранов – специализированного медицинского центра (300 койек)на Западе США (табл. 1) [16]. Чтобы оценить, повлияло ли применение этого препарата на использование других антибиотиков широкого спектра и чувствительность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.* до (с марта 2004 г.

по июнь 2005 г.) и после включения эртапенема в формуляр (с июля 2005 г. по декабрь 2008 г.), проведен анализ прерывистых временных рядов. Имипенем и меропенем применяли только по следующим показаниям: эмпирическая терапия нозокомиальной пневмонии у пациентовв ОРИТ, специфическая терапия инфекций, вызванных чувствительными грамотрицательными возбудителями, резистентными к другим препаратам, и лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами *Pseudomonas spp.*, резистентными к другим β-лактамам антибиотикам. После включения в формуляр эртапенем стал использоваться широко [58,4 DDD на 1000 человеко-дней (PD)], а применение пиперациллина/тазобактама ($p = 0,0013$) и ампициллина/сульбактама ($p = 0,035$) снизилось. Средняя доля штаммов энтеробактерий, чувствительных к цiproфлорксацину ($p = 0,016$) и пиперациллину/тазобактаму ($p = 0,038$), увеличилась. У энтеробактерий отмечена линейная тенденция к повышению чувствительности к цефепиму ($p = 0,012$) и к снижению чувствительности к цефтриаксону ($p = 0,0032$). Средняя доля штаммов *P. aeruginosa*, чувствительных к цефепиму ($p = 0,011$) и пиперациллину/тазобактаму ($p = 0,028$), выросла; отмечена аналогичная линейная тенденция в отношении чувствительности к цiproфлорксацину ($p = 0,028$). Статистически значимых изменений чувствительности к карбапенемам у этих микроорганизмов не выявлено. Авторы сделали вывод, что широкое использование эртапенема снизило применение пиперациллина/тазобактама и ампициллина/сульбактама, не повлияв на чувствительность *P. aeruginosa* и энтеробактерий к карбапенемам.

В ретроспективном исследовании, проведенном в муниципальной больнице (344 койки) в Южной Калифорнии, изучали применение антибиотиков и чувствительность *P. aeruginosa* с января 2002 г. по декабрь 2005 г. [6]. Эртапенем был включен в формуляр в сентябре 2002 г., а в июле 2003 г. в больнице было решено использовать этот препарат вместо ампициллина/сульбактама. Наблюдалась тенденция к увеличению чувствительности *P. aeruginosa* к имипенему. Эта тенденция наметилась до включения эртапенема в формуляр и отмечалась на протяжении приблизительно 3 лет; однако после включения в формуляр эртапенема скорость изменения чувствительности значимо не изменилась. Также наблюдалось повышение чувствительности *P. aeruginosa* к цефепиму ($p = 0,006$) и пиперациллину/тазобактаму, что, возможно, связано с более частым применением эртапенема и более редким – имипенема. Согласно заключению авторов, «на каждую единицу снижения месячных DDD имипенема отмечен рост чувствительности *P. aeruginosa* к имипенему на 0,38% ($p = 0,008$) за тот же месяц». Чувствительность *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter cloacae* не изменилась, все возбудители остались на 100% чувствительными к эртапенему. Ограничения этой работы включали недостатки, характерные для всех исследований, проводимых на уровне группы, а также использование в качестве основного оцениваемого показателя долей, а не частоты.

В мае 2003 г. эртапенем был включен в формуляр университетской клиники (770 койек) на Западе США [7]. Чувствительность *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *E. coli* и *Serratia marcescens* оценивалась с 2002 по 2007 г. Доля чувствительных к имипенему возбудителей не изменилась за период до включения эртапенема в формуляр и через 5 лет после этого. Распространенность БЛРС-продуцирующих внебольничных штаммов *K. pneumoniae* увеличилась. Применение эртапенема (с 3,4 до 8,9 DDD/1000 PD) и имипенема (с 21,5 до 31,1 DDD/1000 PD) выросло статистически значимо ($p < 0,001$), как и использование пиперациллина/тазо-

Таблица 1 – Клинические исследования, оценивающие чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* и энтеробактерий к карбапенемам 2-й группы до и после включения эртапенема в больничный формуляр

Условия	Период исследования (внедрение эртапенема)	Применение эртапенема (DDD)	Применение карбапенемов 2-й группы (DDD до/после ^a)	Чувствительность к карбапенемам (%) до и после внедрения эртапенема
Одноцентровое исследование, около 300 коек, специализированный медицинский центр/ университетская клиника; США [16] ^b	Март 2004 г. – декабрь 2008 г. (июль 2005 г.)	58,4/1000 PD	37,5–21,0/1000 PD	<i>Pseudomonas</i> spp.: 62,2 vs 70,4 ($p = \text{H3}$) <i>Enterobacteriaceae</i> : 82,5 vs 88,6 ($p = \text{H3}$)
Одноцентровое исследование, 344 койки, университетская клиника; США [6] ^c	Январь 2002 г. – декабрь 2005 г. (июль 2003 г.)	44/1000 PD (среднее)	30–25/1000 PD (среднее)	<i>Pseudomonas</i> spp.: 69 vs 88 <i>Enterobacteriaceae</i> : без изменений
Одноцентровое исследование, 770 коек, университетская клиника; США [7]	Январь 2002 г. – декабрь 2007 г. (май 2003 г.)	3,4–8,9/1000 PD	21,5–31,1/1000 PD	<i>Pseudomonas</i> spp.: 69 vs 88 <i>Enterobacteriaceae</i> : без изменений
Одноцентровое исследование, 770 коек, университетская клиника; США [14]	Январь 2003 г. – декабрь 2008 г. (май 2003 г.)			
Ретроспективное лонгитудинальное исследование больничной базы данных, 9 терапевтических отделений (400 коек, 139 185 госпитализаций, 504 отделения/месяца); Израиль [15] ^d	2001–2005 гг. (2001 г.)	2130	4637	<i>Pseudomonas</i> spp.: ежегодный рост резистентности к имипенему на 3,8 % ($p = 0,001$), связь с использованием только карбапенемов 2-й группы ($p = 0,0014$)
Одноцентровое исследование, аптечная документация о закупках и микробиологические отчеты; США [13]	2000–2007 гг. (2003 г.)	1670 (2003–2007 гг.)	1650–2295	<i>Pseudomonas</i> spp.: 73,2 vs 71,9 ($p = \text{H3}$) (имипенем); 76,6 vs 71,9 ($p = 0,0001$) (меропенем)
Одноцентровое исследование, специализированный медицинский центр, 200 коек; Бразилия [10, 11]	Март 2005 г. – март 2007 г. (март 2006 г.)	42,6 /1000 PD	46,3–16,1/1000 PD	<i>Pseudomonas</i> spp.: 20–0 ($p = \text{H3}$)
Одноцентровое исследование, специализированный медицинский центр, 200 коек; Бразилия [12]	Апрель 2006 г. – март 2008 г. (2006 г.)	31,5/1000 PD	61,1–48,7/1000 PD	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> : без изменений
Многоцентровое (25 многопрофильных стационаров и университетских клиник) ретроспективное исследование, анализ данных; США [8, 9]	Январь 2000 г. – декабрь 2008 г.	7,3–15,9 ^e	10,4–15,3 ^e	<i>Pseudomonas</i> spp.: 85,4–81,0 ($p = \text{H3}$)

DDD – установленная суточная доза; PD – человеко-день; H3 – незначимо.

^a DDD до/после – установленная суточная доза до и после включения эртапенема в больничный формуляр.

^b Для определения изменений линейной тенденции применения каждого антибиотика использовался анализ прерывистых временных рядов.

^c Эртапенем был доступен до принятия политики автоматической замены; приведено среднее значение чувствительности после принятия политики.

^d Использовался анализ длительных временных рядов.

^e Опубликована медиана индекса плотности применения (количество закупленных граммов препарата/DDD) на 1000 PD.

бактама (с 55,8 до 100 DDD/1000 PD) и цефепима (с 18,8 до 63 DDD/1000 PD). В качестве дополнения к этому исследованию изучена чувствительность *P. aeruginosa* с 2003 по 2008 г. [14]. Чувствительность *P. aeruginosa* к имипенему, пиперациллину/тазобактаму и тобрамицину оставалась неизменной на протяжении 5 лет, но повысилась за 6-й год исследования (2008 г.). Доля чувствительных к имипенему штаммов увеличилась со временем статистически значимо ($p = 0,010$, тест χ^2 ; $p = 0,04$, тест Мантеля–Хэнзеля); 91% БЛРС-продуцирующих штаммов

K. pneumonia, 100% штаммов *E. coli* и 100% штаммов *K. oxytoca* были чувствительными (минимальная подавляющая концентрация до 2 мкг/мл). Суммарное применение карбапенемов с 2002 г. (28 DDD/1000 PD) по 2008 г. (42,4 DDD/1000 PD) статистически значимо выросло (относительный риск 1,08; 95%-й доверительный интервал 1,01–1,15; $p = 0,017$). Использование эртапенема не влияло на чувствительность *P. aeruginosa* к имипенему, пиперациллину/тазобактаму, цефепиму и тобрамицину. В этих двух исследованиях постоянное и увеличившееся

применение эртапенема, а также возросшее суммарное использование карбапенемов не сопровождались селекцией резистентных к ним штаммов *P. aeruginosa*. В ретроспективном лонгитудинальном исследовании с использованием базы данных одной из больниц Израиля (9 терапевтических отделений, 400 коек) изучали резистентность *P. aeruginosa* к карбапенемам 1-й и 2-й групп с 2001 по 2005 гг. [15]. На 139 185 госпитализаций назначено 541 150 DDD антибиотиков, 4637 DDD карбапенемов 2-й группы и 2130 DDD эртапенема. Многофакторный анализ показал, что распространенность резистентных к имипенему штаммов *P. aeruginosa* увеличилась ежегодно на 3,8% ($p < 0,001$). Применение карбапенемов 2-й группы было связано с повышенной распространенностью резистентных к имипенему штаммов *P. aeruginosa* при однофакторном анализе ($p = 0,001$) и 20%-м увеличением частоты резистентности *P. aeruginosa* к имипенему на каждые 100 DDD при многофакторном анализе ($p = 0,0014$). Использование эртапенема не сопровождалось увеличением резистентности *P. aeruginosa* к имипенему ни при однофакторном ($p = 0,2$), ни при многофакторном ($p = 0,88$) анализе. Однофакторный анализ показал, что применение аминогликозидов и пенициллинов сопровождалось повышением резистентности *P. aeruginosa* к имипенему.

В одном из медицинских центров США оценивали применение карбапенемов и чувствительность *P. aeruginosa* на основе анализа аптечной документации о закупках и микробиологических отчетов до (2000–2003 гг.) и после (2004–2007 гг.) включения эртапенема в больничный формуляр [13]. Применение эртапенема увеличилось с 0 DDD в 2000 г. до 1670 DDD в 2007 г., использование карбапенемов в целом – с 1650 до 3965 DDD, карбапенемов 2-й группы – с 1650 до 2295 DDD. Существенный рост применения эртапенема не повлиял на долю чувствительных к имипенему штаммов *P. aeruginosa*, хотя доля чувствительных к меропенему штаммов повысилась (с 76,6 до 71,9%; $p = 0,0001$). Авторы сделали вывод, что значимый рост применения эртапенема сопровождался статистически значимым увеличением доли чувствительных к карбапенемам штаммов *P. aeruginosa*.

В марте 2006 г. в одном из специализированных медицинских центров (200 коек) Бразилии было решено использовать эртапенем для лечения инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, при отсутствии в качестве возбудителя грамотрицательных неферментирующих палочек; одновременно ограничено применение имипенема (другие карбапенемы 2-й группы не использовали). DDD карбапенемов и чувствительность *P. aeruginosa* оценивали с марта 2005 г. по февраль 2007 г. [10, 11]. Никаких изменений чувствительности *Pseudomonas spp.* к имипенему после внедрения в практику эртапенема не наблюдалось. До ограничения применения имипенема 4 из 20 выделенных штаммов были резистентными к этому препарату, а после принятия указанной выше политики резистентных к имипенему штаммов не выделялось. Применение имипенема снизилось с 46,3 до 16,1 DDD/1000 PD. В последующем исследовании оценивались DDD карбапенемов и чувствительности энтеробактерий, *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa* с апреля 2006 г. по март 2008 г. [12]. Применение карбапенемов 2-й группы сократилось с 61,1 до 48,7 DDD/1000 PD ($p = 0,027$). Среднее применение эртапенема после введения ограничения составляло 31,5 DDD/1000 PD. Изменений чувствительности *P. aeruginosa* к карбапенемам не выявлено. Авторы предположили, что эртапенем может играть важную роль в лечении инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, учитывая их быстрорастущее распространение.

Исторически связь между применением эртапенема и его влиянием на чувствительность *P. aeruginosa* к карбапенемам оценивали только в отдельных лечебных учреждениях. Данные, полученные в этих отдельных учреждениях, позволяют уверенно говорить о том, что эртапенем не снижает чувствительность к карбапенемам у этого важного нозокомиального возбудителя. Однако по-прежнему остается вопрос, будет ли это утверждение верным для стационаров с разными условиями (т. е. многопрофильные или специализированные, с разным количеством коек и т. д.), отличающихся по объему применения эртапенема и карбапенемов 2-й группы. В попытке ответить на этот вопрос проведено многоцентровое ретроспективное исследование в 25 больницах, представляющих собой многопрофильные стационары (64%) и университетские клиники (36%) [8]. Индекс интенсивности применения рассчитывали для антисинегнойных карбапенемов (имипенем и меропенем) и для эртапенема за 3 года до внедрения в практику в данном учреждении и за 3 года после этого. Индекс интенсивности применения – это ежегодно закупаемое количество граммов препарата, деленное на DDD этого препарата (установлены Всемирной организацией здравоохранения; www.WHO.org); полученное значение делили на 1000 PD. Используя общую линейную модель, оценили связь между изменением чувствительности *P. aeruginosa* к антисинегнойным карбапенемам и ежегодным применением эртапенема за 6-летний период. Применение эртапенема увеличилось после его внедрения в практику учреждения, что наблюдалось и у других антисинегнойных карбапенемов. Несмотря на увеличившееся использование эртапенема в этом исследовании, повышенный индекс интенсивности применения этого препарата не сопровождался изменением чувствительности к антисинегнойным карбапенемам. В попытке оценить дальнейшее влияние применения эртапенема на чувствительность *Pseudomonas spp.* к карбапенемам это многоцентровое обсервационное исследование продлили еще на 3 года [9]. Несмотря на растущее использование эртапенема (равное индексу интенсивности применения антисинегнойных карбапенемов за последние 3 года) на протяжении 9 лет в 25 учреждениях, участвовавших в исследовании, связи между применением эртапенема и изменением чувствительности к антисинегнойным карбапенемам не выявлено. Данный факт отмечен на фоне контроля использования всех других классов антибиотиков.

3. Обсуждение

3.1. Применение эртапенема и чувствительность *Pseudomonas spp.* к карбапенемам 2-й группы

Хотя существует беспокойство по поводу того, что применение эртапенема может неблагоприятно влиять на чувствительность *Pseudomonas spp.* к другим карбапенемам, опубликованные данные по этому вопросу не подтверждают указанное предположение, несмотря на растущее применение эртапенема в каждом из проанализированных исследований. Напротив, надлежащее использование эртапенема в контексте локальной политики применения антибиотиков в некоторых случаях позволяет улучшить экологию стационара в целом [6, 10, 12, 13, 16]. В нескольких исследованиях зарегистрировано увеличение чувствительности *Pseudomonas spp.* к имипенему, предположительно обусловленное снижением применения карбапенемов 2-й группы [6, 10, 13]. Эти результаты были повторены в самом длительном из проведенных до настоящего времени исследований, в котором, несмотря на растущее применение эртапенема за 9-летний период, не обнаружено связи между использованием данного препарата и изменениями чувствительности *Pseudomonas spp.* к карбапенемам [9].

Селекция резистентных микроорганизмов требует наличия природной чувствительности; учитывая это условие, маловероятно, что эртапенем может изменять экологию *P. aeruginosa*, т. к. штаммы, чувствительные к этому препарату, встречаются редко. Данная гипотеза подтверждается описанными выше клиническими работами, а также исследованиями колонизации кишечника, которые показали, что селекция резистентных к карбапенемам штаммов *P. aeruginosa* редко встречается у пациентов, которым требуется операция по поводу осложненной инфекции брюшной полости (эти больные получали эртапенем и либо пиперациллин/тазобактам, либо цефтриаксон + метронидазол) [17, 18].

Хотя в клинических исследованиях получена масса данных о том, что применение эртапенема не сопровождается ростом резистентности, недавно высказано мнение о недостаточном качестве этих доказательств [3]. Указанные авторы согласны, что использование эртапенема не приводит к селекции резистентных к имипенему штаммов *P. aeruginosa*, но считают, что улучшение чувствительности пока не доказано [3]. Другие сомнения касались методов, использовавшихся для интерпретации данных; однако исследования, описанные в настоящем обзоре, включают в себя анализ прерывистых и длительных временных рядов, а также сегментированный регрессионный анализ, которые являются полезными инструментами для понимания влияния формулярных изменений на уровень чувствительности и картину потребления антибиотиков [6, 15, 16].

Независимо от того, улучшает эртапенем экологию стационара или нет, он остается важным вариантом антибактериальной терапии для многих пациентов, а 9-летнее многоцентровое обсервационное исследование показало, что этот препарат не влиял на чувствительность к антисинегнойным карбапенемам даже тогда, когда суммарное количество использованного эртапенема приближалось к таковому других карбапенемов [9]. В то время как увеличившееся потребление карбапенемов 2-й группы привело к появлению резистентных к имипенему штаммов *P. aeruginosa*, растущее применение эртапенема в лечебных учреждениях не вызывает этого феномена. Таким образом, при условии контроля антимикробной терапии и отбора подходящих пациентов полученные данные свидетельствуют в пользу эртапенема, а не карбапенемов 2-й группы в тех ситуациях, когда это оправдано с клинической точки зрения [12, 15].

3.2. Надлежащее использование эртапенема и его роль в контроле антимикробной терапии

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что использование эртапенема не ухудшает экологию стационара [6–12, 14–16], а в двух публикациях даже продемонстрирована его роль в улучшении чувствительности *P. aeruginosa* [6, 13]. Для этого эффективного и хорошо переносимого карбапенема 1-й группы, несомненно, есть место в терапии инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, особенно резистентными (например, продуцентами БЛРС), а также в монотерапии инфекций полимикробной или смешанной (аэробно-анаэробной) этиологии. Ключевой момент при этом – отбор пациентов, наиболее подходящих для назначения эртапенема, чтобы оптимизировать клинические исходы и в то же время минимизировать вероятность селекции резистентности и вытекающего из нее «параллельного экологического ущерба».

Основываясь на клинических данных, рекомендация и одобренных показаниях к применению, мы считаем, что эртапенем лучше всего использовать в качестве эмпирической или специфической терапии инфекций, вызванных грамотрицательными аэробами и смешанной анаэробной

флорой, при которых воздействие на неферментирующие грамотрицательные бактерии, включая *Pseudomonas spp.*, обычно не требуется. Типичные ситуации для применения эртапенема следующие: подозрение на инфекции, вызванные БЛРС-продуцирующими бактериями; полимикробные осложненные инфекции брюшной полости, при которых наличие *Pseudomonas spp.* в качестве возбудителя маловероятно, исходя из сведений анамнеза, клинического течения заболевания и демографических данных пациента.

На использование эртапенема также влияет система контроля антимикробной терапии. Применение антибиотиков коррелирует с резистентностью [1]. Контроль применения карбапенемов предполагает назначение карбапенемов 2-й группы в тех ситуациях, когда высока вероятность присутствия неферментирующих грамотрицательных бактерий. Вероятность наличия *P. aeruginosa* в качестве возбудителя инфекции помогает определить, будет ли эртапенем адекватным вариантом терапии в конкретном случае. Использование эртапенема может помочь пациентам с инфекциями, вызванными внебольничными резистентными грамотрицательными возбудителями (не *P. aeruginosa*), и улучшить экологию стационара. Наконец, в определенных случаях возможен деэскалационный или ступенчатый подход, т. е. замена карбапенема антибиотиком узкого спектра (если это необходимо) после получения результатов микробиологического исследования. Это особенно важно, когда пациенту с подтвержденной или предполагаемой бактериальной инфекцией назначается эмпирическая терапия, чтобы обеспечить эффективное лечение с широким спектром активности. Микробиологические данные могут использоваться для выбора адекватной специфической терапии; при наличии показаний возможен переход с карбапенемов на другие антибиотики [19]. Такой подход поможет обеспечить адекватную эмпирическую терапию и при этом минимизировать вероятность развития резистентности у целевых возбудителей, а также «параллельный экологический ущерб» у тех видов бактерий, на которые не направлено лечение.

Благодарности

Помощь в написании обзора предоставлена Wendy Horn, PhD (Insight Communications Group), ее услуги оплачены компанией Merck.

Финансирование. Без финансирования.

Конфликты интересов. УС входил в группы лекторов, научные экспертные советы и/или получал исследовательские гранты от Achaogen Inc., Basilea Pharmaceutica, BioLine Therapeutics, Cempra Pharmaceuticals Inc., Intercell AG, Johnson and Johnson Pharmaceuticals и Merck. DAG входила в группы лекторов и/или получала исследовательские гранты от Cubist, Merck и Ortho Pharmaceuticals. EJCJG входила в экспертные советы Merck, Optimer Pharmaceuticals, Bayer Pharmaceuticals, Theravance Inc., BioK+, ViroPharma и Kindred Healthcare Corp., в группы лекторов Bayer Inc., Merck, Sanofi Pasteur и Forest Labs, получала исследовательские гранты от Merck, ScheringPlough Pharmaceuticals, Optimer Pharmaceuticals, Theravance Inc., Cubist, Pfizer Inc., Astellas Inc., Cerexa Inc., Impex Pharmaceuticals, Novexel, Novartis, Clinical Microbiology Institute, Genzyme, NanoPacifica Holdings Inc., Romark Laboratories LC, ViroXis Corp., Warner Chilcott, Avid-Biotics Corp., GLSynthesis Inc., Immunome Inc. и Toltec Pharma LLC. CJG получил исследовательский грант от Merck и неограниченный образовательный грант от Ortho-McNeil-Janssen, входил в комиссию экспертов Pfizer. ALLL входила в группы лекторов и/или получала исследовательские гранты от Merck, Sanofi-Aventis и Bayer-Schering Pharma.

DPN входил в группы лекторов и/или получал исследовательские гранты от AstraZeneca, Cereха, Cubist, Forest, Johnson & Johnson, Merck и Pfizer. CWC заявил об отсутствии конфликтов интересов.

Этическое одобрение. Не требуется.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Weber D. Collateral damage and what the future might hold. The need to balance prudent antibiotic utilization and stewardship with effective patient management. *Int J Infect Dis* 2005;10(Suppl. 2):S17–24.
- [2] Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323–9.
- [3] Pires dos Santos R, Jacoby T, Zubaran Goldani L. Antimicrobial stewardship lessons: do Pseudomonas-sparing agents, such as ertapenem, effectively improve bacterial resistance? *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3076–7.
- [4] Paterson D. 'Collateral damage' from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl. 4):S341–5.
- [5] Paterson D, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657–86.
- [6] Goldstein E, Citron DM, Peraino V, Elgourt T, Meibohm AR, Lu S. Introduction of ertapenem into a hospital formulary: effect on antimicrobial usage and improved in vitro susceptibility of Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5122–6.
- [7] Goff D, Mangino JE. Ertapenem: no effect on aerobic Gram-negative susceptibilities to imipenem. *J Infect* 2008;57:123–7.
- [8] Eagye K, Nicolau DP. Absence of association between use of ertapenem and change in anti-pseudomonal carbapenem susceptibility rates in 25 hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:485–90.
- [9] Eagye KJ, Nicolau DP. Change in anti-pseudomonal carbapenem susceptibility in 25 hospitals over 9 years is not associated with the use of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1392–5.
- [10] Lima A, Oliveira PR, Paula AP, Dal-Paz K, Rossi F, Zumotti A. The impact of ertapenem use on the susceptibility of Pseudomonas aeruginosa to imipenem: a hospital case study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:487–90.
- [11] Lima A, Oliveira PR, Paula AP, Zumotti A. Influence of ertapenem administration on the incidence of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa. *Braz J Infect Dis* 2008;12:105–6.
- [12] Lima A, Oliveira PR, de Paula AP, Dal-Paz K, de Almeida Jr JN, da Silva Felix C, et al. Carbapenem stewardship: positive impact on hospital ecology. *Braz J Infect Dis* 2011;15:1–5.
- [13] Crank C, Hota B, Segreti J. Effect of ertapenem utilization on Pseudomonas aeruginosa susceptibility to imipenem. In: 44th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America. Arlington, CA: IDSA; 2006 [Poster 285].
- [14] Goff D, Mangino JE. Effect of ertapenem on susceptibility of imipenem to Pseudomonas aeruginosa six years later. In: 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Basel, Switzerland: ESCMID; 2010 [Abstract O482].
- [15] Carmeli Y, Klarfeld Lidji S, Navon-Venezia S, Schwaber MJ. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa: an ecological study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:367–72.
- [16] Graber CJ, Hutchings C, Dong F, Lee W, Chung JK, Tran T. Changes in antibiotic usage and susceptibility among nosocomial Enterobacteriaceae and Pseudomonas isolates following the introduction of ertapenem to hospital formulary. *Epidemiol Infect* 2011;1–11, doi:10.1017/S0950268811000082 [Epub ahead of print].
- [17] DiNubile M, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, et al. Bowel colonization with resistant Gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:443–9.
- [18] DiNubile MJ, Chow JW, Satishchandran V, Polis A, Motyl MR, Abramson MA, et al. Acquisition of resistant bowel flora during a double-blind randomized clinical trial of ertapenem versus piperacillin-tazobactam therapy for intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3127–221.
- [19] Carmeli Y. Strategies for managing today's infections. *Clin Microbiol Infect Dis* 2010;14(Suppl. 3):22–31.

Переиздано из International Journal of Antimicrobial Agents 39, David P. Nicolau, Yehuda Carmeli, Christopher W. Crank, Debra A. Goff, Christopher J. Graber, Ana Lucia L. Lima, Ellie J.C. Goldstein «Carbapenem stewardship: does ertapenem affect Pseudomonas susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence», 1-15 (2012), с разрешения от Издательства Э Elsevier.