

# Антибактериальные препараты группы карбапенемов

**составитель:**  
**д.м.н., доцент**

*С.В. Дьяченко*

**Хабаровск, 2016**

**Сбыт противомикробных лекарств – это  
не просто вопрос денег; это также и  
вопрос этики.**

**Эндрю Четли. Проблемные лекарства.**

# Спектр активности бета-лактамов

---

*Природные → уреидопенициллины*

∅ **Значительное расширение Грам (-) активности**

∅ **Некоторое снижение Грам (+)**

*Цефалоспорины I → III поколение*

∅ **Значительное расширение Грам (-) активности**

∅ **Некоторое снижение Грам (+)**

*Цефалоспорины IV поколения*

∅ **Повышение Грам (+) активности**

*Карбапенемы*

∅ **Активны практически в отношении всех бактерий**

# Карбапенемы – антибактериальная активность

- ∅ Наиболее широкий спектр антимикробной активности
  - Грам(+)
  - Грам(-)
  - Анаэробы
- ∅ Наиболее высокая и стабильная активность *in vitro* против Грам(-) микроорганизмов
  - Enterobacteriaceae
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Acinetobacter* spp.
- ∅ Сохраняют активность в отношении микробов, резистентных к защищенным пенициллинам, цефалоспорином III-IV, фторхинолонам.

# Карбапенемы: проблемные возбудители

## ∅ Природная устойчивость

- MRSA

- *Enterococcus faecium*

- *Stenotrophomonas maltophilia*

## ∅ Низкая природная активность

- *Enterococcus faecalis*

*Возможен неуспех терапии*

# Классификация карбапенемов

## ∅ Группа 1 – антипсевдомонадные

- Имипенем (1986)
- Меропенем (1995)
- Дорипенем (2008)

## ∅ Группа 2 – без антипсевдомонадной активности

- Эртапенем (2002)
- Фаропенем

# Карбапенемы

ИМИПЕНЕМ/ЦИЛАСТАТИН (*Тиенам*);

МЕРОПЕНЕМ (Меронем)

ДОРИПЕНЕМ (Дорипрекс)

## Спектр активности

- Ø Грам(+) кокки: стрептококки, включая большинство пенициллинорезистентных пневмококков; *E.faecalis* (но не действует на *S.faecium*); стафилококки (кроме MRSA).
- Ø Грам(-) кокки: менингококки, гонококки, *M.catarrhalis*.
- Ø Грам(-) палочки: *E.coli*, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры, серрации, провиденции, протей, цитробактеры.
- Ø Грам(-) палочки: ацинетобактеры, *P. aeruginosa*.
- Ø Анаэробы: спорообразующие (клостридии, кроме *C.difficile*) и неспорообразующие, включая *B.fragilis*.

# Карбапенемы

## Эртапенем (Инванз)

- ∅ Не антипсевдомонадный карбапенем.
  - *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* природно устойчивы.
- ∅ Природная активность против Грам(+), Enterobacteriaceae и анаэробов сходна с имипенемом.
  - Уступает меропенему и имипенему по активности против БЛРС-продуцентов.
  - Слабая активность против энтерококков.
- ∅ Позиционирование:
  - Не ОРИТ.
  - Тяжелые внебольничные и ранние послеоперационные нозокомиальные абдоминальные инфекции.
  - Нозокомиальная пневмония (= цефепим+метро).
  - Диабетическая стопа (= пип/тазо).
- ∅ Режим дозирования: 1 раз в сутки (1 г).



# МПК<sub>90</sub> , (мкг/мл) ДОРИПРЕКСА и карбапенемов сравнения\*

| Микроорганизм  | Дорипенем        | Меропенем | Имипенем | Эртапенем |
|--|------------------|-----------|----------|-----------|
| Чувствительный к метициллину <i>S aureus</i> (n=498) <sup>1</sup>    | 0,06             | 0,12      | 0,03     | 0,5       |
| <i>Klebsiella</i> , БЛШС-продуцирующие (n=34) <sup>2</sup>           | 0,06             | 0,12      | 0,25     | 0,25      |
| <i>Enterobacter</i> , цефтазидим-резистентные (n=33) <sup>2</sup>    | 0,12             | 0,25      | 1        | 4         |
| <i>Bacteroides fragilis</i> (n=81) <sup>3</sup>                      | 1<br>(n=116)     | 0,5       | 0,5      | 0,5       |
| Другие виды группы <i>Bacteroides fragilis</i> * (n=85) <sup>3</sup> | 1 – 2<br>(n=110) | 0,5       | 0,5 – 1  | 1 - 2     |

\* Активность in vitro не всегда коррелирует с клиническими результатами.

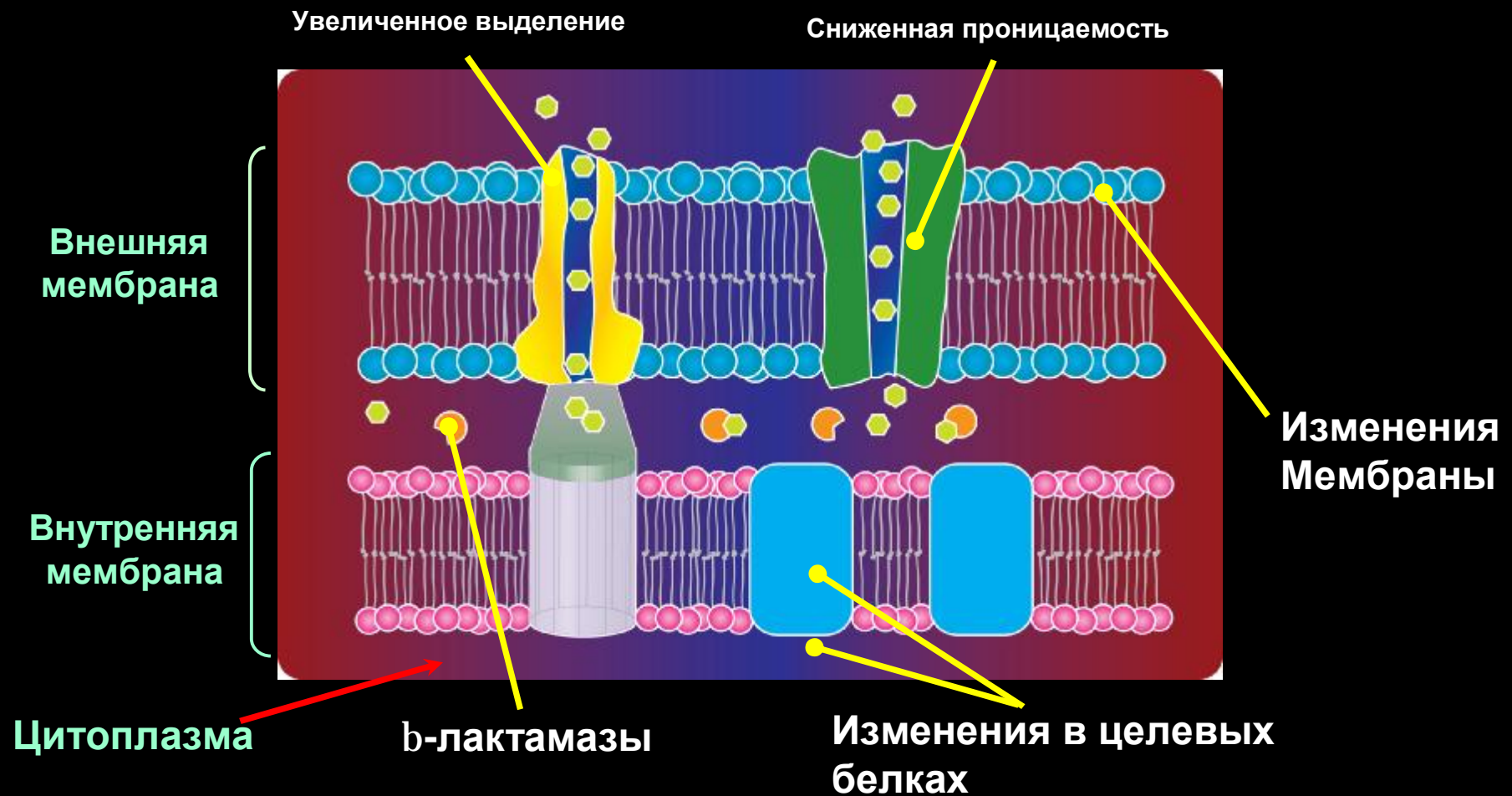
1. Jones ME et al. Presented at: 46th ICAAC; Sept 27-30, 2006; San Francisco, CA. Poster E-0220.

2. Jones RN et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3136-3140.

3. Wexler HM et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4413-4417.

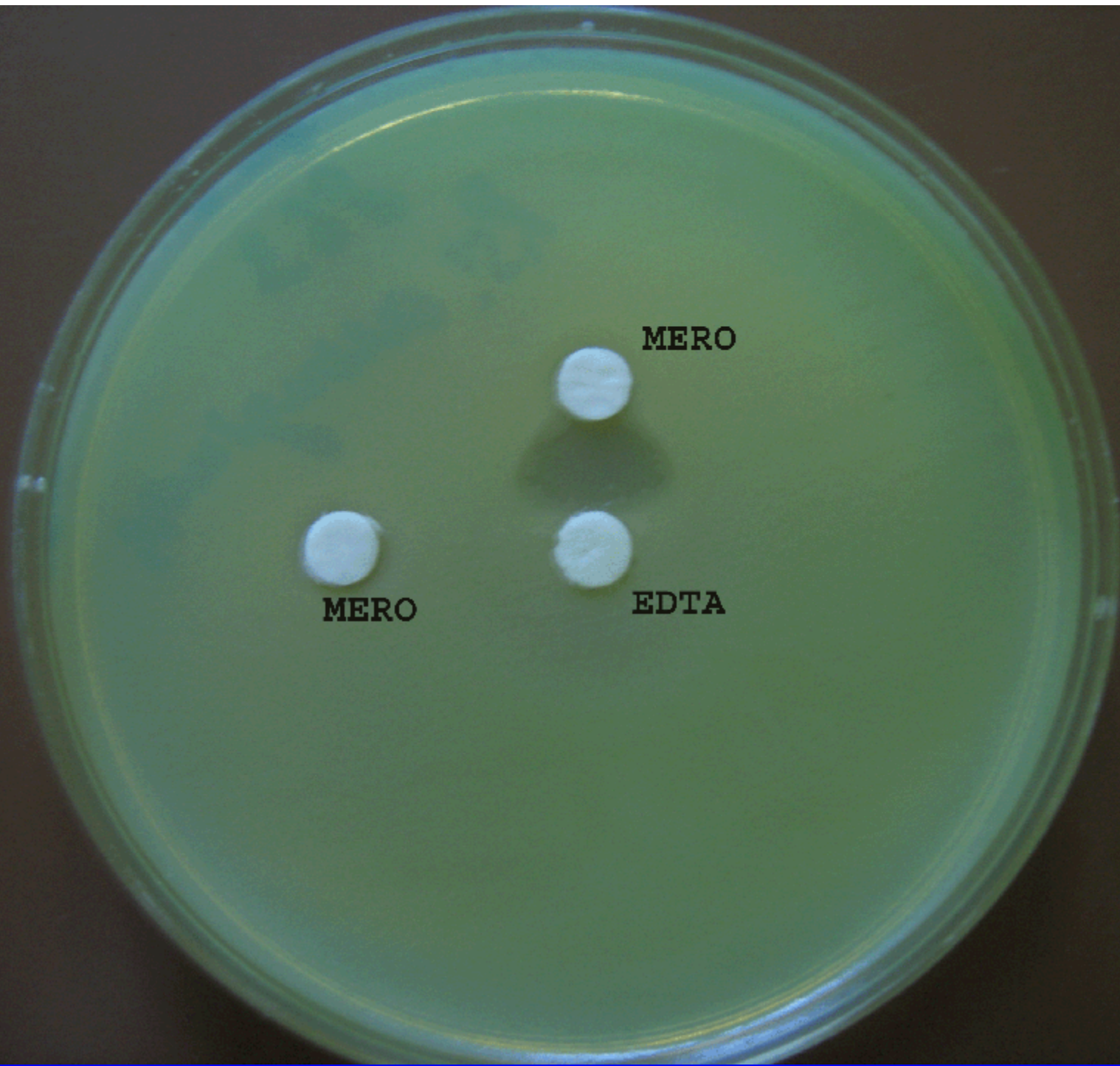
Включает *B ovatus*, *B thetaiotaomicron* и другие представители группы *B fragilis*.

# Механизмы резистентности грамотрицательных патогенов



## Наиболее распространенные $\beta$ -лактамазы и их свойства

| Ферменты   | Характеристика  |
|--|---|
| Плазмидные $\beta$ -лактамазы класса А стафилококков                                   | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>           |
| Плазмидные $\beta$ -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий     | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>               |
| Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий                     | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>            |
| Плазмидные $\beta$ -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>            |
| Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий                     | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u> |
| Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий                     | Эффективно гидролизуют практически все $\beta$ -лактамы, включая карбапенемы. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>         |



MERO

MERO

EDTA

# Резистентность к карбапенемам

- ∅ Длительное использование в медицине не привело к появлению клинически значимой устойчивости госпитальных штаммов, за исключением *P.aeruginosa*
- ∅ Карбапенемы сохраняют активность против мультирезистентных штаммов энтеробактерий:
  - Продуцентов БЛРС
  - Гиперпродуцентов хромосомных бета-лактамаз класса C (AmpC)

# Устойчивость к имипенему и меропенему

Грам(+)

∅ Перекрестная

Грам(-)

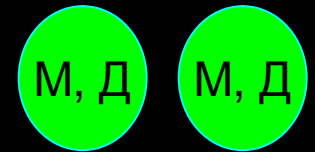
∅ Enterobacteriaceae, *Acinetobacter* - перекрестная

∅ *P.aeruginosa*: разные механизмы – разный уровень.

# PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

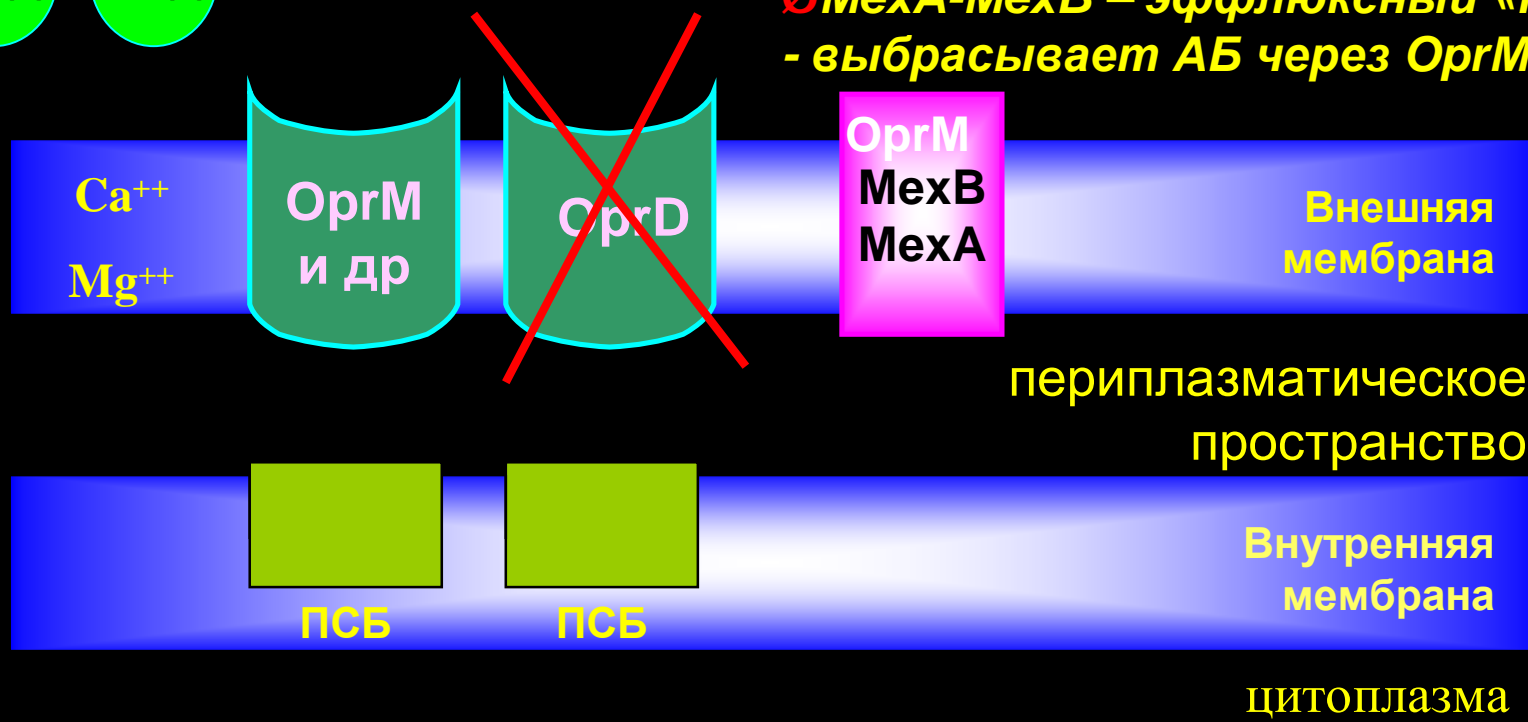
Дорипенем

Меронем



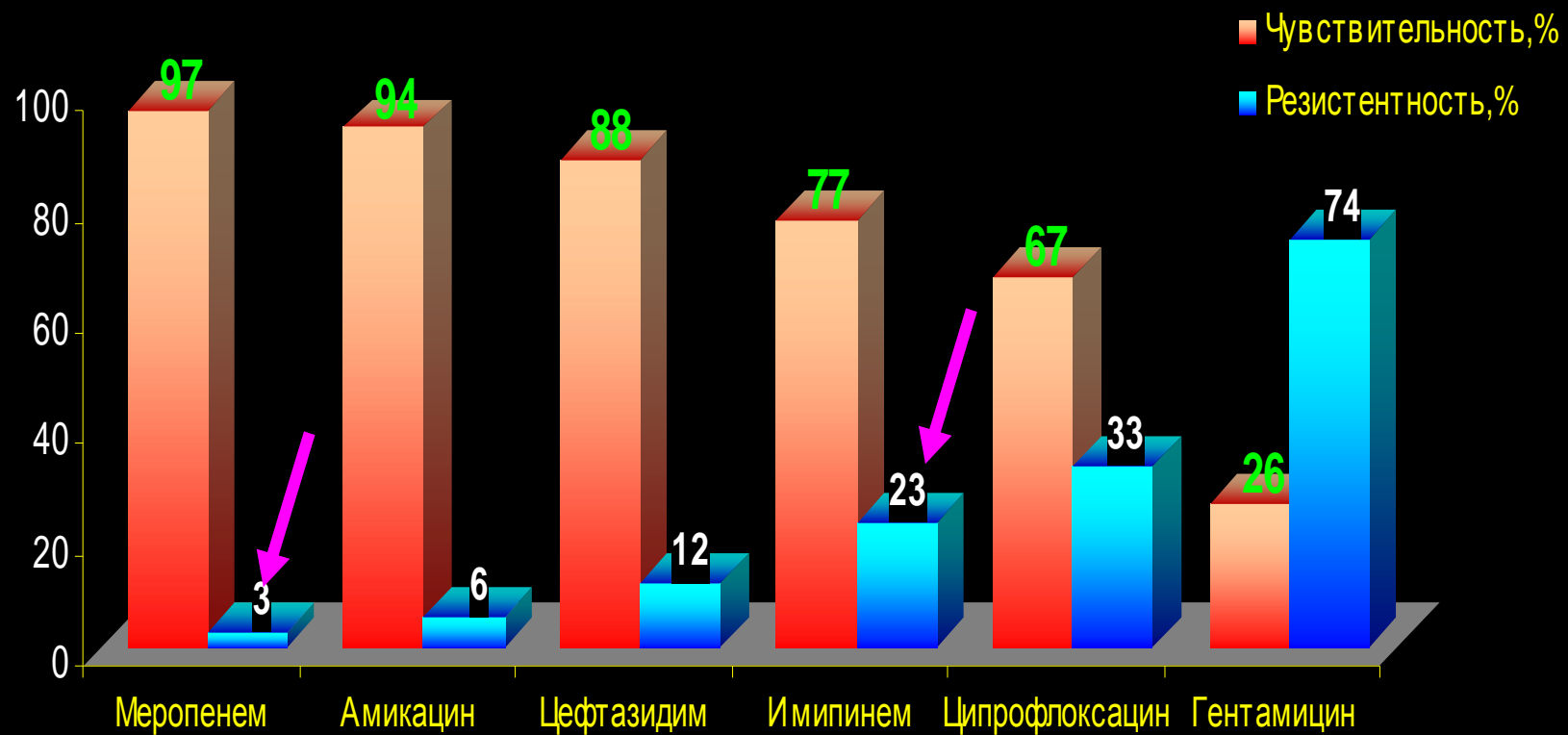
Основным механизмом устойчивости ~~ИМИПЕНЕМ~~ палочки к карбапенемам является утрата поринового белка OprD.

~~МехА-МехВ~~ – эффлюксный «насос» - выбрасывает АБ через OprM.



Утрата поринового канала  
Эффлюкс

# Сравнительная активность АМП в отношении *P. aeruginosa* в России



Л.С. Страчунский с соавт., (2003)



# Карбапенемы

## *Фармакокинетика.*

- ∅ Карбапенемы применяются только парентерально.
- ∅ Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах.
- ∅ При воспалении оболочек мозга проникают через ГЭБ, создавая концентрации в СМЖ, равные 15-20% уровня плазмы крови.
- ∅ Имипенем не метаболизируется, меропенем – незначительно, эртапенем метаболизируется до неактивного метаболита, выводятся преимущественно почками в неизменном виде.

# Карбапенемы

## *Фармакокинетика.*

- ∅ Имипенем инактивируется в почечных канальцах ферментом дегидропептидазой I и при этом не создает терапевтических концентраций в моче, он используется в комбинации с циластатином, являющимся селективным ингибитором дегидропептидазы I.
- ∅ Меропенем, эртапенем и дорипенем стабильны к почечной дегидропептидазе и применяется без циластатина.
- ∅ При проведении гемодиализа карбапенемы и циластатин быстро удаляются из крови.

## Карбапенемы

q Фармакокинетика.

*Период полувыведения:*

Ø Имипенема у взрослых при в/в введении составляет 1 ч, при в/м – 2-3 ч,

Ø Меропенема – около 1 ч,

Ø Эртапенема – 4,5 ч, что позволяет вводить препарат один раз в сутки.

# Сравнительная характеристика карбапенемов

| ИМИПЕНЕМ  | МЕРОПЕНЕМ  | ЭРТАПЕНЕМ  |
|---|--|--|
| Инактивируется в почках дегидропептидазой I и применяется в фиксированной комбинации с циластатином                                       | Стабилен к дегидропептидазе I и применяется без ингибитора                                       | Стабилен к дегидропептидазе I и применяется без ингибитора   |
| Более активен <i>in vitro</i> в отношении стафилококков и энтерококков  | Более активен <i>in vitro</i> в отношении Enterobacteriaceae и P.aeruginosa                      | Сопоставим с имипенемом в отношении Enterobacteriaceae. Не обладает достаточной эффективностью в отношении P.aeruginosa и Acinetobacter spp. |
| Вводится в виде медленной в/в инфузии и в/м   | Вводится в/в в виде болюса в течение 5 минут и инфузии   | Вводится один раз в сутки в/в и в/м  |
| Не применяется при менингите  | Не обладает просудорожной активностью; применяется при менингите                                 | Не обладает просудорожной активностью  |
| Дозирование: по 0,5 г каждые 6-8 ч, P.aeruginosa — по 1 г каждые 6-8 ч  | Дозирование: по 0,5 г каждые 8 ч; P.aeruginosa — по 1 г каждые 8 ч; менингит — по 2 г каждые 8 ч | Дозирование: по 1,0 г каждые 24 часа   |
| Применяют с периода новорожденности   | Не применять у детей до 3 месяцев  | Не применять у детей до 3 месяцев  |
| В контролируемых сравнительных клинических исследованиях показана одинаковая эффективность имипенема и меропенема в равных суточных дозах |  |  |

# Дорипенем (дорипрекс)

## Фармакокинетика

- ∅ **Параметры ФК у человека**
  - ∅ Срок полувыведения: ~1 час
  - ∅ Результирующие концентрации почти дозо-пропорциональны (250-1000 мг)
- ∅ **Распределение**
  - ∅ Объем для распределения ~ объем внеклеточной жидкости
  - ∅ Низкое связывание белками (8%)
- ∅ **Метаболизм**
  - ∅ Отсутствие индукции или ингибирования CYP450
  - ∅ Стабилен по отношению к дегидропептидазе-I
  - ∅ Один основной неактивный метаболит (открытое β-лактамное кольцо)
- ∅ **Выведение**
  - ∅ Выведение через почки
    - ∅ 85% исходного препарата и первичного метаболита обнаруживаются в моче (24 часа)
    - ∅ При почечной недостаточности требуется снижение дозы
  - ∅ Минимальное выведение с желчью.

# Карбапенемы

## Нежелательные реакции

- ∅ **Со стороны пищеварительной системы:** часто - тошнота, диарея; иногда - колит, вызванный *Clostridium difficile*.
- ∅ **Нейротоксичность:** судороги (при быстром внутривенном введении у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЦНС, почечной недостаточностью, для тиенама).
- ∅ **Гематотоксичность:** тромбоцитопения с увеличением риска кровотечения (меропенем); тромбоцитоз, эозинофилия (эртапенем).
- ∅ **Флебит.**
- ∅ **Повышение печеночных ферментов.**
- ∅ **Прочие:** часто - кандидоз полости рта, микозы вульвы.

## Побочные реакции

- ∅ У 50% пациентов с положительными КП на пенициллин определяются положительные КП на имипенем, что подтверждает наличие высокого уровня перекрестного реагирования между этими группами антибиотиков.
- ∅ Поэтому назначение карбапенемов противопоказано при положительных КП с пенициллином.

# Карбапенемы

## *Противопоказаны*

- ∅ Пациентам с тяжелой документированной гиперчувствительностью к дорипенему или другим карбапенемам, а также пациентам с анафилактической реакцией на бета-лактамы антибиотики.
- ∅ Дорипенем - детский возраст до 18 лет.



# Карбапенемы

## *Беременность:*

- Ø Клинические исследования безопасности карбапенемов при беременности не проводились.
- Ø Их применение допускается лишь в тех случаях, когда врач решает, что возможная польза от применения превышает потенциальный риск.
- Ø Для имипенем /циластатина категория риска С по критериям FDA (есть данные о тератогенном действии у животных).
- Ø Для меропенема – В.

## Карбапенемы

### *Дорипенем.*

- ∅ Данные, касающиеся применения дорипенема у небольшого числа беременных женщин, свидетельствуют о том, что препарат не оказывает негативного влияния на беременность, а также на здоровье плода и новорожденного.
- ∅ Необходимо соблюдать осторожность при лечении дорипенемом беременных женщин.

# Карбапенемы

## *Кормление грудью:*

- Ø Карбапенемы проникают в грудное молоко в незначительных количествах, однако их применение у кормящих женщин нежелательно, за исключением случаев абсолютной необходимости. Нет данных о безопасности использования. При необходимости применения дорипенема в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

## *Педиатрия:*

- Ø У новорожденных величина периода полувыведения имипенема и циластатина выше, чем у взрослых (1,5-2,5 ч и 4,0-8,5 ч соответственно).
- Ø Эффективность и безопасность меропенема у детей до 3 мес. не установлена, поэтому его нельзя использовать в этой возрастной группе.
- Ø Дорипенем противопоказан детям до 18 лет.

## Карбапенемы

- Ø У пациентов старше 60-65 лет возрастает риск просудорожной активности имипенема.
- Ø Использование дорипенема у пациентов пожилого возраста, функция почек которых соответствует их возрасту, коррекции дозы не требуется.
- Ø В связи с тем, что карбапенемы не метаболизируются и выводятся преимущественно почками в неизменном виде пожилым пациентам с нарушением выводящей функции почек может потребоваться коррекция режима дозирования.
- Ø При клиренсе креатинина  $> 50$  мл/мин - 100% дозы каждые 6-8 часов; 10-50 мл/мин имипенем 50% каждые 12 ч, меропенем 50-100% каждые 12 часов;  $< 10$  мл/мин имипенем 25-50% каждые 12 ч, меропенем 50-100% каждые 12 часов.

# Экономическая целесообразность

Показания к применению  
карбапенемов



**Карбапенемы (имипенем и меропенем) могут применяться в качестве средств 1-го ряда эмпирической терапии при следующих заболеваниях:**

- Ø инфекции у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии, находящихся в критическом состоянии (APACHE II > 15 баллов);
- Ø тяжелая госпитальная пневмония, в том числе связанная с ИВЛ;
- Ø послеоперационный перитонит (вторичный или третичный);
- Ø инфицированный панкреонекроз;
- Ø послеоперационный или посттравматический менингит неуточненной этиологии или вызванный резистентными к цефалоспорином грамотрицательными микроорганизмами (только меропенем);
- Ø документированная инфекция при фебрильной нейтропении;
- Ø инфекции в ОРИТ, вызванные *P.aeruginosa*, устойчивой к цефтазидиму или цефепиму (преимущественно меропенем);
- Ø госпитальные инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями (прежде всего, *Klebsiella spp.*, *E.coli*) с документированной продукцией бета-лактамаз расширенного спектра.

## Лекарственные взаимодействия

- ⊘ Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими  $\beta$ -лактамами ввиду их антагонизма.
- ⊘ Не рекомендуется смешивать карбапенемы в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.
- ⊘ Карбапенемы могут снижать сывороточные концентрации вальпроевой кислоты.

# Карбапенемы

## ИМИПЕНЕМ/ЦИЛАСТАТИН (Тиенам)

### Дозировка

#### В/в

∅ Взрослые: 0,5-1,0 каждые 6-8 часов (не более 4,0 в сутки)

∅ Дети:

∅ До 3 месяцев исходя из массы тела ребенка

∅ Старше 3 месяцев при массе тела:

∅ Менее 40 кг – 15-25 мг/кг каждые 6 часов;

∅ Более 40 кг – взрослая дозировка, но не более 2,0 г в сутки.

#### В/м

∅ Взрослые: 0,5-0,75 каждые 12 часов.

∅ Форма выпуска: порошок для инфузий 0,5 во флаконе. Порошок для в/м инъекций 0,5 во флаконе.



# Карбапенемы

Меропенем (меронем)

## Дозировка

*В/в*

- ∅ **Взрослые: 0,5-1,0 каждые 8 часов;**
- ∅ **При менингите 2,0 каждые 8 часов.**
- ∅ **Дети старше 3 месяцев: 10-20 мг/кг каждые 8 часов; при менингите, муковисцидозе – 40 мг/кг каждые 8 часов (не более 6 г/сут).**

*Форма выпуска:*

- ∅ **порошок для инфузий 0,5; 1,0 во флаконах.**



## Карбапенемы

### ЭРТАПЕНЕМ (Инванз)

#### Дозировка

∅ В/в или в/м

∅ Взрослые и дети старше 12 лет: 1,0  
каждые 24 часа.

∅ Дети от 3 мес. до 12 лет – 15 мг/кг/сут  
(не более 1,0/сут) в 2 введения.

# Карбапенемы



Дорипенем (дорипрекс).

- Ø Рекомендуемая доза для ИМП, ОИАИ и НП/ВАП: 500 мг каждые 8 часов в виде 1-часовой инфузии
  - Ø Продолжительные инфузии (до 4 часов) рекомендуются для лечения пациентов из группы риска инфекции резистентными патогенами.
- Ø Более высокая стабильность позволяет использовать более продолжительные в/в инфузии для максимизации % времени > МПК
  - Ø Продолжительные инфузии позволяют оптимизировать уничтожение бактерий без увеличения дозы (т.е. дозовой нагрузки для пациента)<sup>1</sup>
  - Ø Потенциальные выгоды у пациентов с инфекциями, с трудом поддающихся лечению, вызванных менее чувствительными штаммами бактерий

## Дорипенем. Режим дозирования

Препарат вводят в/в.

Рекомендуемый способ применения и дозы для взрослых:

| Доза   | Частота инфузий | Время инфузии (ч) | Длительность терапии** |
|--|-----------------|-------------------|------------------------|
| <i>Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)</i> |                 |                   |                        |
| 500 мг   | каждые 8 ч      | 1 или 4*          | 7 – 14 дней**          |
| <i>Осложненные интраабдоминальные инфекции</i>   |                 |                   |                        |
| 500 мг   | каждые 8 ч      | 1                 | 5 – 14 дней**          |
| <i>Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит</i>                                     |                 |                   |                        |
| 500 мг   | каждые 8 ч      | 1                 | 10 дней**1             |

\*Для лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией рекомендуются инфузии в течение 1 ч. При наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами рекомендуются инфузии в течение 4 ч.

## Дорипенем. Дозирование: Пациенты с нарушенной функцией почек (все показания)

| Клиренс креатинина | Дозировка                     | Частота         | Время в/в инфузии |
|--------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------|
| > 50 мл/мин        | Модификации дозы не требуется |                 |                   |
| > 30 < 50 мл/мин   | 250 мг                        | Каждые 8 часов  | 1 час             |
| > 10 < 30 мл/мин   | 250 мг                        | Каждые 12 часов | 1 час             |

**ДОРИПРЕКС подвергается гемодиализу; однако данных для того, чтобы рекомендовать какие-либо изменения дозы для пациентов на гемодиализе, недостаточно**

ДОРИБАКС™ (дорипенем для инъекций)  
[Основано на инструкциях, одобренных FDA и EMEA].

## Дорипенем. Опции дозирования для лечения инфекций, вызванных резистентными патогенами

- ∅ Более продолжительные инфузии могут увеличить эффективность и ограничить появление резистентности<sup>1</sup>
- ∅ % времени > МПК может быть достигнут путем увеличения времени инфузии<sup>1</sup>
- ∅ Нестабильность других доступных карбапенемов ограничивает возможности увеличения длительности инфузии<sup>2</sup>
  - ∅ Дорипенем (в нормальном физрастворе) остается стабильным при комнатной температуре в течение 8 часов (в сравнении с  $\leq 4$  часов в случае меропенема и имипенема<sup>3,4</sup>).<sup>5</sup>

1. Lodise TP Jr et al. *Clin Infect Dis*. 2007;44:357-363.

2. Lomaestro BM. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:461-463.

3. Merrem® I.V. (meropenem for injection) [Prescribing Information]. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE.

4. Primaxin® I.V. (imipenem and cilastatin for injection) [Prescribing Information]. Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ.

5. Psathas PA et al. Poster 57-E. Presented at: ASHP Summer Meeting; June 24-27, 2007; San Francisco, CA.

# ДОРИПРЕКС: Стабильность позволяет осуществлять более длительные инфузии

ДОРИПРЕКС: обладает благоприятным профилем стабильности после разведения<sup>1-3</sup>

|            | Растворитель          | Длительность стабильности (часов) |                                     |
|------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|            |                       | Комнатная температура             | 2°-8°C<br>(хранение в холодильнике) |
| ДОРИПРЕКС™ | Нормальный физраствор | 8                                 | 24                                  |
| Имипенем   | Нормальный физраствор | 4                                 | 24                                  |
| Меропенем  | Нормальный физраствор | 4                                 | 24                                  |
| ДОРИПРЕКС™ | 5% декстроза          | 4                                 | 24                                  |
| Имипенем   | 5% декстроза          | 4                                 | 24                                  |
| Меропенем  | 5% декстроза          | 1                                 | 4                                   |

После разведения суспензии нормальным физраствором или 5% декстрозой, раствор ДОРИБАКСа™, которые хранятся при контролируемой комнатной температуре или в холодильнике, необходимо использовать в сроки, указанные в таблице выше. †в пластиковых мешках для в/в инфузий.

1. ДОРИБАКС™ (дорипенем для инъекций) [Основано на инструкциях, одобренных FDA и EMEA].
2. Merrem® I.V. (meropenem for injection) [Prescribing Information]. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE.
3. Primaxin® I.V. (imipenem and cilastatin for injection) [Prescribing Information]. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

## Группа монобактамов

- ∅ Из монобактамов, или моноциклических  $\beta$ -лактамов, в клинической практике применяется один антибиотик - *азтреонам*.
- ∅ Он имеет узкий спектр антибактериальной активности и используется для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой.



# Азтреонам

## Спектр активности

- ∅ Своеобразие антимикробного спектра действия азтреонама обусловлено тем, что он устойчив ко многим  $\beta$ -лактамазам, продуцируемым аэробной грамотрицательной флорой, и в то же время разрушается  $\beta$ -лактамазами стафилококков, бактериоидов и БЛРС.
- ∅ Клиническое значение имеет активность азтреонама в отношении многих микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, энтеробактер, клебсиелла, протей, серрация, цитробактер, провиденция, морганелла) и *P.aeruginosa*, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к аминогликозидам, уреидопеницилинам и цефалоспорином.
- ∅ Азтреонам не действует на ацинетобактер, *S.maltophilia*, *B.ceracia*, грамположительные кокки и анаэробы.

# Азтреонам

## *Фармакокинетика*

- ∅ Азтреонам применяется только парентерально.
- ∅ Распределяется во многих тканях и средах организма.
- ∅ Проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга, через плаценту и проникает в грудное молоко.
- ∅ Очень незначительно метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно почками, на 60-75% в неизменном виде.
- ∅ Период полувыведения при нормальной функции почек и печени составляет 1,5-2 ч, при циррозе печени может увеличиваться до 2,5-3,5 ч, при почечной недостаточности - до 6-8 ч.
- ∅ При проведении гемодиализа концентрация азтреонама в крови понижается на 25-60%.

# Азтреонам

## *Нежелательные реакции*

- Ø ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Ø Печень: желтуха, гепатит.
- Ø ЦНС: головная боль, головокружение, спутанность сознания, бессонница.
- Ø Аллергические реакции (значительно реже, чем при использовании других  $\beta$ -лактамов): сыпь, крапивница, анафилактический шок.
- Ø Местные реакции: флебит при в/в введении, боль и отечность в месте инъекции при в/м введении.

# Азтреонам

## *Показания*

- ∅ Азтреонам является препаратом резерва для лечения инфекций различной локализации, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями:
- инфекции НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония);
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- инфекции МВП;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;
- сепсис.

# Азтреонам

## *Показания*

Ø Учитывая узкий антимикробный спектр действия азтреонама, при эмпирической терапии тяжелых инфекций его следует назначать в сочетании с АМП, активными в отношении грамположительных кокков (оксациллин, цефалоспорины, линкозамиды, ванкомицин) и анаэробов (метронидазол).

# Азтреонам

## *Противопоказания*

- ⊘ Аллергические реакции на азтреонам в анамнезе.
- ⊘ Следует соблюдать осторожность у пациентов с аллергией немедленного типа (крапивница, анафилактический шок) на другие β-лактамы. Перекрестная аллергия на пенициллины нехарактерна, однако описаны случаи перекрестной аллергии на цефтазидим.

## *Беременность.*

- ⊘ Азтреонам проходит через плаценту и проникает в системный кровоток плода. Безопасность препарата при беременности не установлена, и его применение в этот период нежелательно.

## *Кормление грудью.*

- ⊘ Азтреонам проникает в грудное молоко в концентрации менее 1% уровня в сыворотке крови матери. Не всасывается в ЖКТ.

## *Педиатрия.*

- ⊘ Нежелательные реакции на азтреонам у детей могут быть сходными с таковыми у взрослых.

# Азтреонам

| Лекформа ЛП                               | Режим дозирования   | Особенности ЛП  |
|---|---|---|
| <p>Пор. д/ин.<br/>0,5; 1,0 г во флак.</p> | <p><i>В/в</i> или <i>в/м</i><br/>Взрослые: 3,0-8,0 г/сут в 3-4 введения;<br/>при синегнойной инфекции - до 12,0 г/сут;<br/>при инфекциях МВП - 1,0-3,0 г/сут в 2-3 введения<br/>Дети:<br/>старше 1 мес.: 30 мг/кг каждые 6-8 ч;<br/>при муковисцидозе - 50 мг/кг каждые 6 ч</p> | <p>∅Препарат резерва при инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательным и бактериями.<br/>∅Доза корректируется при нарушении функции почек.<br/>∅При циррозе печени доза уменьшается на 20-25 %</p> |

Ø Каждому человеку свойственно  
ошибаться, упорствовать в  
заблуждениях может лишь глупец.

Марк Тулий Цицерон