

Naujas karbapenemas komplikuotoms ir polimikrobinėms infekcijoms gydyti

A new carbapenem in the treatment of complicated and polymicrobial infections

Albertas Daukša¹, Antanas Gulbinas², Giedrius Barauskas³

¹ Kauno medicinos universitetas, Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas

² Kauno medicinos universiteto Biomedicininų tyrimų institutas, Eivenių g. 4, LT-50009 Kaunas

³ Kauno medicinos universiteto, Chirurgijos klinika, Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas

El. paštas: a_dauksa@yahoo.com

¹ Kaunas University of Medicine, Mickevičiaus str. 9, LT-44307 Kaunas, Lithuania

² Kaunas University of Medicine, Institute for Biomedical Research, Eivenių g. 4, LT-50009 Kaunas, Lithuania

³ Kaunas University of Medicine, Department of Surgery, Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania

E-mail: a_dauksa@yahoo.com

Ertapenemas – ilgo veikimo karbapenemų grupės antibiotikas, pasižymintis plačiu antibakteriniu poveikiu ir skiriamas vieną kartą per parą. Ertapenemas yra aktyvus prieš daugelį gramteigiamų, gramneigiamų ir anaerobinių bakterijų, išskiriamų sergant įvairiomis infekcijomis (pilvo, odos ir poodžio, mažojo dubens ir šlapimo takų), bet ribotai veikia ligoninės infekcijas sukeliančius patogenus: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, enterokokus ir meticilinui atsparius stafilokokus. Daugiacentrais, kontroliuojamais, dvigubai aklaais atsitiktinių imčių tyrimais nustatyta, kad gydant bakterines infekcijas ertapenemo 1 g dozės efektyvumas nesiskyrė nuo lyginamosiose grupėse vartotų antibakterinių preparatų efektyvumo (piperacilino-tazobaktamo ar ceftriaksono ± metronidazolio). Ertapenemas buvo gerai toleruojamas ligonių, sergančių bakterinėmis infekcijomis, o nepageidaujami reiškiniai buvo lengvi ar vidutinio sunkumo.

Pagrindiniai žodžiai: ertapenemas, karbapenemai, efektyvumas, saugumas

Ertapenem is a long-acting carbapenem antibiotic which has a broad antibacterial spectrum and once-a-day dosing. Ertapenem is active against both Grampositive and Gramnegative bacteria and most species of anaerobic bacteria isolated from a variety of infections (intra-abdominal, skin/soft-tissue, pelvic and urinary tract). It shows restricted activity against nosocomial pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, enterococci and methicillin-resistant staphylococci. Ertapenem 1 g was as effective as comparator antimicrobial agents (piperacillin/tazobactam or ceftriaxone ± metronidazole) in patients with bacterial infections in randomised, double-blind, multicentre clinical trials. Ertapenem was generally well tolerated by patients with bacterial infections, most adverse events being mild to moderate in severity.

Keywords: ertapenem, carbapenems, efficacy, safety

Įvadas

Jau apie 60 metų gydant sunkias infekcijas dėl savo puikių savybių vartojami β -laktaminiai antibiotikai. Karbapenemai iš visų β -laktaminių antibiotikų pasižymi plačiausiu antibakteriniu veikimo spektru. Iki šiol daugelyje pasaulio šalių buvo prieinami tik du šios klasės antibiotikai – imipenemas ir meropenemas, kol 2002 m. balandį Europos Sąjungoje buvo registruotas naujas karbapenemų klasės antibiotikas – ertapenemas [1]. Ertapenemas – baktericidiškai veikiantis antibiotikas, kurio antibakterinės savybės *in vitro* panašios į piperacilino-tazobaktamo (neveikia tik *P. aeruginosa*) ar ceftriaksono. Priešingai nei ceftriaksonas, ertapenemas veikia ir anaerobines bakterijas. Jis taip pat puikiai veikia platų β -laktamazių spektrą produkuojančių gramneigiamų bakterijų štamus (atsparus *E. coli* ir *Klebsiella pneumoniae*), tačiau neveikia *Enterococcus spp.* ir *Acinetobacter spp.* Kaip ir kiti β -laktaminiai antibiotikai, ertapenemas neveikia meticilinui atsparaus *S. aureus* [1–3].

Ertapenemo *in vitro* aktyvumas, geros farmakokinetinės savybės leidžia jį vartoti vieną kartą per parą. Atlikti trimai parodė, kad dėl ilgo eliminacijos pusperiodžio, ertapenemo ≥ 3 mg/L koncentracija išlieka ilgiau nei 18 valandų po intraveninės injekcijos [4]. Šios savybės palengvina ligonių slaugą tiek stacionare ar slaugos namuose, tiek ambulatorinėmis sąlygomis. Kadangi ertapenemo paros dozė skiriama vienkartinai, bendra antibiotikų terapijos kaina mažesnė negu panašaus antibakterinio spektro ir efektyvumo antibiotikų [1, 5].

Per pastaruosius kelerius metus buvo atlikta nemažai bakterijų jautrumo ertapenemui *in vitro* tyrimų ir keli dideli klinikiniai kontroliuojami atsitiktinių imčių tyrimai, kuriais siekta įvertinti ertapenemo veiksmingumą, toleravimą ir nepageidaujamus reiškinius gydant odos ir minkštųjų audinių infekcijas, mažojo dubens uždegimines ligas ir komplikuotas intraabdominalines bei šlapimo takų infekcijas.

In vitro jautrumas ertapenemui

Odos ir minkštųjų audinių infekcijos

Komplikuotos odos ir minkštųjų audinių infekcijos labiausiai būdingos ligoniams, sergantiems cukriniu

diabetu, patyrusiems traumas ar chirurgines intervencijas, vartojantiems švirkščiamuosius vaistus. Šių infekcijų sukėlėjai dažniausiai yra *S. aureus* ir β -hemolizinis streptokokas, taip pat pasitaiko gramteigiamų ir gramneigiamų aerobinių ir anaerobinių bakterijų. Dažniausiai randami anaerobai buvo *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus micros*, *Actinomyces odontolyticus* ir *Veillonella spp.* Vartojusiems švirkščiamuosius preparatus buvo aptikti *S. aureus*, *S. milleri*, *Str. pyogenes*. Išskirtos šios pagrindinės anaerobų grupės: *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.* ir gramteigiamos lazdelės. Įvairovė patogenų, aptiktų sergant komplikuotomis odos ir minkštųjų audinių infekcijomis, reikalauja gydymui vartoti ganėtinai plataus spektro antibiotikų, kad empirinis gydymas būtų sėkmingas [6, 7].

Ištyrus 141 anaerobus, išskirtus iš odos ir minkštųjų audinių sergant infekcijomis, dėl kurių buvo atlikta chirurginė intervencija, ertapenemui buvo jautrūs 97,2%. Tarp šių anaerobų buvo gramneigiamų bakterijų štamai (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *bilophila*, *Dialister pneumosintes* ir *Veillonella spp.*), gramteigiami kokai ir gramteigiamos lazdelės. Tik keturios *Peptostreptococcus* atmainos buvo iš dalies ar visiškai atsparios ertapenemui [6].

Panašaus klinikinio 518 aerobinių bakterijų tyrimo duomenimis, ertapenemo MIK₉₀ daugeliu atvejų (80,9%) buvo ≤ 2 mg/L, o 16,2% atvejų ≥ 8 mg/L. Didžiąsą dalį išskirtų bakterijų sudarė meticilinui jautrus *S. aureus* (0,25 mg/L), *S. pyogenes* (0,03 mg/L) ir *E. coli* ($\leq 0,016$ mg/L) [8].

Iš kąstinių infekuotų žaizdų išskirtų 98% mikroorganizmų MIK₉₀ buvo ≤ 4 mg/L. Ertapenemas buvo tik vidutiniškai aktyvus prieš *Corynebacterium spp.* (4 mg/L), *S. epidermidis* (4 mg/L) ir *Enterococcus* (8 mg/L). *Eubacterium spp.* jautrumas ertapenemui ir piperacilinui-tazobaktamui buvo didesnis nei sergant kitos etiologijos infekcijomis. *Campylobacter spp.* (4 *Campylobacter gracilis* padermės ir 1 *Campylobacter rectus*) buvo labiausiai atsparios, o MIK₉₀ buvo didesnis nei 16 mg/L [9].

Apibendrinant šių tyrimų duomenis galima sakyti, kad ertapenemas yra veiksmingas prieš daugumą aerobinių, fakultatyvinių ir anaerobinių bakterijų, išskirtų sergant odos ir minkštųjų audinių infekcijomis.

Nustatyta, kad ertapenemo poveikis yra panašus į piperacilino-tazobaktamo ir ceftriaksono gydant daugelį *Enterobacteriaceae*, meticilinui jautrių *S. aureus* sukeltų infekcijų. Esant kąštinių žaizdų infekcijoms, ertapenemas veiksmingas prieš daugumą išskirtų bakterijų, tačiau piperacilinas-tazobaktamas buvo veiksmingesnis nei ertapenemas ar ceftriaksonas gydant *Enterococcus spp.* sukeltas infekcijas.

Mažojo dubens infekcijos

Mažojo dubens uždegiminės ligos dažnai yra polimikrobinės, joms būdinga makšties mikroflora. JAV, Lotynų Amerikos, Europos ir Šiaurės Afrikos šalyse buvo lyginama ertapenemo, ceftriaksono, amoksiklavo, ciprofloksacino *in vitro* aktyvumas prieš 314 aerobinių bakterijų ir ertapenemo, piperacilino-tazobaktamo, cefoksitino, ceftriaksono, chloramfenikolio, tikarcilino-klavulano rūgšties, ampicilino-sulbaktamo, klindamicino ir metronidazolio aktyvumas prieš 500 anaerobinių bakterijų, išskirtų iš 212 lignonų, sergančių ūmiomis mažojo dubens uždegiminėmis ligomis. Dažniausiai išskirta aerobinė bakterija buvo *E. coli*, o dažniausi anaerobai – *Bacteroides* bei *Peptostreptococcus spp.* Visi *Enterobacteriaceae* šeimos mikroorganizmai buvo jautrūs ertapenemui (MIK₉₀ ≤ 0,125 mg/L). Palyginimui 99% jautrumas nustatytas ciprofloksacinui ir ceftriaksonui, 87% – piperacilinui-tazobaktamui, 79% – amoksiklavui. *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ir enterokokai buvo atsparūs ertapenemui. Daugelis mažojo dubens uždegiminės ligoms būdingų anaerobų buvo jautrūs ertapenemui (99,8%), piperacilinui-tazobaktamui (99,6%), chloramfenikoliui (99,4%), ampicilinui-sulbaktamui (99,8%). Vertinant pagal MIK₉₀, efektyvios ertapenemo koncentracijos prieš *Porphyromonas spp.* buvo < 0,06 mg/L, *Prevotella bivia* – 0,25 mg/L, *Peptostreptococcus spp.* – 1 mg/L, o prieš *B. fragilis* – 1 mg/L ir tai buvo mažiausia MIK₉₀, palyginti su kitais tyrimui vartotais preparatais [10].

Apibendrinant šiame tyrime gautus duomenis galima pasakyti, kad ertapenemui jautrios daugelis bakterijų, išskirtų sergant mažojo dubens uždegiminėmis ligomis. Kaip tikėtasi, ertapenemas turėjo minimalų poveikį neprodukuojančioms fermentų gramneigiamoms bakterijoms ir kur kas dažniau išskir-

tiems enterokokams, kurie virulentiškai esant polimikrobinei infekcijai.

Šlapimo takų infekcijos

Nekomplikuotų šlapimo takų infekcijų gydymas dažnai nėra ilgalaikis, taip pat nereikia empiriškai skirti plataus spektro antibakterinių preparatų. Išsivysčius komplikuotai šlapimo takų infekcijai (pielonefritas, susijęs su šlapimo takų obstrukcija ar šlapimo takų anomalijomis), reikalingas intensyvus gydymas, todėl empirinei terapijai skiriama plataus spektro antibakterinių preparatų. Nustatyta, kad sergant komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis dažniausiai išskiriamos bakterijos yra *E. coli* (69%) ir *K. pneumoniae* (12–13%). Vartojant ertapenamą infekcija atsinaujino 7,6%, o ceftriaksoną – 8,3% atvejų. MIK₉₀ dozių šie tyrimai nenurodė, tačiau atsižvelgę į bakterijų jautrumą ertapenemui *in vitro* ir į tai, kad šlapime ertapenemo koncentracija yra didelė, padarė išvadą, kad ertapenemas gali būti vartojamas empiriškai gydant komplikuotas šlapimo takų infekcijas [11].

Intraabdominalinės infekcijos

Intraabdominalines infekcijas dažnai reikia gydyti chirurginiu būdu šalinant priežastį, nes tai susiję su tolesne ligos eiga. Kitas svarbus veiksnys gydant intraabdominalines infekcijas yra tinkamas antibakterinio preparato parinkimas. Kadangi intraabdominalinės infekcijos dažnai esti polimikrobinės, antibakterinė terapija turi apimti tiek aerobinę, tiek anaerobinę žarninę florą. Anaerobai, veikdami sinergiškai su fakultatyvinėmis aerobinėmis bakterijomis, skatina susidaryti abscesą ir taip apsaugo anaerobines bakterijas nuo fagocitozės ir kitų apsauginių organizmo reakcijų. Fakultatyvinės bakterijos, mažindamos aplinkos oksidacinį-redukcinį potencialą, skatina anaerobus dauginintis [12, 13].

Dauguma bakterijų, išskirtų sergant intraabdominalinėmis infekcijomis, yra jautrios ertapenemui (1 lentelė). ertapenemui dažniausiai buvo atsparūs *Enterococcus spp.*, MRSA, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Lactobacillus spp.* ir *Bilophila wadsworthia* [14,15]. Pastarųjų dviejų bakterijų jautrumui karbapenemams nu-

1 lentelė. Intraabdominalinėms infekcijoms būdingiausios ir jų jautrumas ertapenemui, piperacilinui-tazobaktamui, ceftriaksonui įvairių *in vitro* tyrimų duomenimis

| Padermės | MIK90 (mg/L) | | | |
|---|--------------|----------------------------|---------------|------------------------|
| | Ertapenemas | Piperacilinas-tazobaktamas | Ceftriaksonas | Literatūros šaltiniai |
| Gramteigiamos bakterijos | | | | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 16→64 | 4–8 | > 32→64 | [2, 3, 15, 18] |
| <i>Enterococcus faecium</i> | > 16→64 | > 32 | > 32→64 | [2, 15, 18] |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 8→16 | 4–128 | > 16→32 | [2, 15] |
| <i>S.aureus</i> | 0,25–0,5 | 2–8 | 0,5–8 | [2, 15, 18] |
| <i>Streptococcus</i> , β-hemolizinis | 0,03–0,5 | 0,25–0,5 | 0,06–0,5 | [15, 19] |
| Gramneigiamos bakterijos | | | | |
| <i>A.baumannii</i> | 4→16 | 128 | 32–64 | [15, 18] |
| <i>Citrobacter spp.</i> | < 0,03–0,25 | 2–16 | 0,25–1 | [2, 15, 18, 20] |
| <i>E. cloacae</i> | 0,06–1 | 4–256 | 0,25–32 | [3, 15, 18, 20] |
| <i>E.coli</i> | < 0,016–0,12 | 2–128 | 0,06–0,25 | [2, 3, 15, 18–21] |
| <i>Klebsiella spp.</i> ir <i>K.pneumoniae</i> | < 0,015–0,25 | 8–256 | 0,06–8 | [2, 3, 15, 18–21] |
| <i>Proteus mirabilis</i> | < 0,016–0,06 | 0,5–32 | < 0,03–0,06 | [3, 15, 18, 20] |
| <i>P. aeruginosa</i> | 16→64 | 8–256 | > 32→64 | [2, 3, 15, 18, 20, 21] |
| Anaerobinės bakterijos | | | | |
| <i>Bacteroides caccae</i> | 0,5–4 | 1–16 | > 128 | [14, 22] |
| <i>Bacteroides distasonis</i> | 1–2 | 8–32 | > 64 | [14, 22–24] |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 1–2 | 1–4 | 64→125 | [2, 14, 22, 24,25] |
| <i>Bacteroides ovatus</i> | 1 | 4–16 | > 64→128 | [14, 22, 24] |
| <i>Bacteroides stercoris/merdae</i> | 1 | 8 | > 128 | [14] |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 1–2 | 4–32 | > 128 | [14, 22, 23] |
| <i>Bacteroides uniformis</i> | 1–2 | 2–16 | > 128 | [14, 22, 23] |
| <i>Bacteroides vulgatus</i> | 0,5–2 | 2–32 | – | [14, 22–24] |
| <i>Bilophila wadsworthia</i> | 0,25→32 | > 128 | > 128 | [14, 16] |
| <i>Clostridium clostridioforme</i> | 4 | 128 | 64 | [14] |
| <i>Clostridium innocuum</i> | 2 | 1 | 8 | [14] |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 0,06–0,0125 | 0,125–0,5 | 2–8 | [2, 14, 23, 24] |
| <i>Clostridium ramosum</i> | 1 | 0,5 | 0,25 | [14] |
| <i>Eubacterium spp.</i> | 0,25–1 | 0,125–16 | 1→64 | [14] |
| <i>Fusobacterium spp.</i> | 0,03 | < 0,06 | 1 | [14] |
| <i>Lactobacillus spp.</i> | 4→32 | 4 | > 64→128 | [14, 16, 24] |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i> | 0,2–1 | 0,25–2 | 4–16 | [14, 22, 23, 25] |

statyti didesnės įtakos turi techniniai sunkumai, todėl prieštaringi įvairių tyrimų rezultatai neatspindi tikro atsparumo ertapenemui lygmens [16]. *P. aeruginosa* buvo identifikuojama santykinai retai, o enterokokų, vienu dažniausiai išskiriamų mikroorganizmų, vaidmuo intraabdominalinių infekcijų patogenezėje

nėra iki galo aiškus [15–17].

Klinikiniai tyrimai

Antibiotikų terapijos ertapenemu efektyvumas buvo įvertintas perspektyviniais, atstiktinių imčių kontroliuojamais, dvigubai aklais, daugiacentrais, palygina-

mosiais tyrimais, gydant komplikuotas intraabdominalines, odos ir poodžio, šlapimo takų ir mažojo dubens infekcijas. Ertapenemas buvo skiriamas po 1 g vienkartinėmis paros dozėmis, ceftriaksonas – po 1 g vienkartinėmis paros dozėmis [26, 27] ir po 2 g kartu su metronidazolio 500 mg kas 8 valandas [28], piperacilinas-tazobaktamas – po 3,375 g kas 6 valandas [29–31]. Šie antibiotikai buvo skiriami intraveninėmis infuzijomis per 30 minučių. Daliai ligonių, sirgusių komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis ertapenemas ar ceftriaksonas buvo švirkščiamas į raumenis [26]. Ligoniams, sergantiems komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis [28] ir šlapimo takų infekcijomis [11, 26] parenterinė antibiotikų terapija buvo keičiama į peroralinę (ciprofloksacinas +/- metronidazolis) po ≤ 3 parų, jei būdavo klinikinis pagerėjimas atitinkantis tyrimo protokolą. Ligonų atrankos kriterijai pateikiami 2 lentelėje.

Tinkamas klinikinis atsakas buvo vertinamas tada, kai visiškai regresavo aktyvios infekcijos požymiai. Tinkamas mikrobiologinis atsakas buvo vertinamas, kai tolesniais patikrinimais būdavo mikrobiologiškai pa-

tvirtinamas patogenų išnaikinimas arba numanoma eradikacija (tais atvejais, kai nebūdavo medžiagos pėsėliui). Antibiotikų terapijos veiksmingumas buvo vertinamas baigus tyrimą po 28–42 dienų komplikuotų intraabdominalinių, po 10–21 dienų komplikuotų odos ir poodžio, po 5–9 dienų komplikuotų šlapimo takų, po 14–28 dienų mažojo dubens infekcijų atvejais. Klinikinis ir mikrobiologinis atsakas į gydymą ertapenemu ir kitus skirtus preparatus buvo gana geras (3 lentelė). Tuomet, kai pagrindinis patogenas būdavo *Pseudomonas aeruginosa*, klinikinis atsakas į gydymą ertapenemu buvo 73%, piperacilinu-tazobaktamu 89%, o kai *Enterococcus* – atitinkamai 77% ir 66%. Gautas skirtumas tarp *in vitro* ir klinikinių tyrimų negalėjo būti nulemtas vankomicino vaitojimo, nes vankomicinas kaip papildomas preparatas buvo skiriamas tik 4% ligonių, gydytų piperacilinu-tazobaktamu ir ertapenemu [17]. Ligoniams, turintiems šlapimo takų anomalijų didėja *Enterobacteriaceae* infekcijos rizika. Šių bakterijų atsparumas ertapenemui nustatomas itin retai. Pastebėta ir tai, kad didėja uropatogeninių *E. coli* atsparu-

2 lentelė. Ligonų atrankos ir stratifikacijos kriterijai vertinant ertapenemo gydomąjį poveikį

| Indikacija | Atrankos kriterijai | Ligonų stratifikacija |
|---|---|--|
| Komplikuotos intraabdominalinės infekcijos [28, 31] | Kliniškai pasireiškęsi intraabdominalinė infekcija, planuojamas operacinis gydymas, perkutaninis infekcinio židinio drenažas arba minėtos inervencijos jau atliktos per 24 valandas | Komplikuotas apendicitas be generalizuoto peritonito lygintas su kitomis intraabdominalinėmis infekcijomis; APACHE ≤ 15 balų lyginta su >15 balų. |
| Komplikuotos odos ir poodžio infekcijos [29, 31] | Pūlingo sekreto išsiskyrimas arba >3 šių kriterijų: leukocitozė $>10 \times 10^9/l$, lokalus paraudimas >1 cm nuo žaizdos kraštų, karščiavimas, limfangaitas, lokalus patinimas, veržimo jausmas ar skausmas, fliktuacija, induracija. Chirurginis žaizdos sutvarkymas ar pūlinio atvėrimas turi būti atliktas per ≤ 48 valandas nuo antibiotikų terapijos pradžios | Ligoniai, turintys pragulų, sergantys cukriniu diabetu ar kitomis neuropatinėmis būklėmis, lyginti su kitos etiologijos odos ir poodžio infekcijomis sergančiais ligoniais |
| Komplikuotos šlapimo takų infekcijos [11, 26] | Ūminis pielonefritas, vyrų šlapimo takų infekcijos ar šlapimo takų infekcijos susijusios su obstrukcija, šlapinimosi sutrikimai, susiję su šlapimo takų anatominiiais pokyčiais | Ūminis pielonefritas lygintas su kitomis komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis be pielonefrito |
| Mažojo dubens infekcijos [30, 31] | Infekcijos po gimdymo ar ginekologinės pooperacinės infekcijos | Infekcijos po gimdymo lygintos su ginekologinėmis pooperacinėmis infekcijomis |

3 lentelė. Antibiotikų terapijos veiksmingumas baigus tyrimą

| Antibiotikas | | Vidutinė antibiotikų terapijos trukmė (dienomis) | | Atsakas į antibiotikų terapiją % (tirtų ligonių skaičius) | | |
|---|------------------------|--|----------------------------|---|-----------------|------------------------------|
| | | Parenteraliai | Parenteraliai + peroraliai | Klinikinis | Mikrobiologinis | Klinikinis + mikrobiologinis |
| Komplikuotos intraabdominalinės infekcijos (antibiotikų terapijos veiksmingumas vertinant po 28–42 d.) | | | | | | |
| Solomkin et al. [31] | ETP | 6 (4–17) | | | | 85,6 (180) |
| | PIP / TAZ | 7 (5–18) | | | | 82,5 (154) |
| Yellin et al. [28] | ETP ¹ | 5 | 8 (3–14) | | | 84 (31) |
| | CTR + MTR ¹ | | 9 (3–14) | | | 85 (41) |
| Komplikuotos odos/poodžio infekcijos (antibiotikų terapijos veiksmingumas vertinant po 10–21 d.) | | | | | | |
| Solomkin et al. [31] | ETP | 8 (4–15) | | | | 80,3 (66) |
| | PIP / TAZ | 9 (3–17) | | | | 78,7 (61) |
| Graham et al. [29] | ETP | 9 (7–14) | | 82,4 (185) | 83 (155) | 81,9 (155) |
| | PIP / TAZ | 10 (7–14) | | 84,4 (174) | 83 (151) | 82,1 (151) |
| Komplikuotos šlapimo takų infekcijos (antibiotikų terapijos veiksmingumas vertinant po 5–9 d.) | | | | | | |
| Wells et al. [26] | ETP ² | 4 (2–14) | 13 (4–18) | | 89,4 (256) | 70,7 (242) ³ |
| | CTR ² | 4 (2–14) | 13 (3–17) | | 91,1 (224) | 70,7 (208) ³ |
| Tomera et al. [27] | ETP ² | | | | 91,8 (159) | |
| | CTR ² | | | | 93 (171) | |
| Mažojo dubens infekcijos (antibiotikų terapijos veiksmingumas vertinant po 14–28 d.) | | | | | | |
| Roy et al. [30] | ETP | 4 (2–12) | | 94 (163) | 94 (163) | |
| | PIP / TAZ | 4 (3–12) | | 92 (153) | 94 (153) | |
| Solomkin et al. [31] | ETP | 4 (2–10) | | | | 95,7 (92) |
| | PIP / TAZ | 5 (3–12) | | | | 92,6 (95) |

ETP – ertapenemo 1 g vienkartinės paros dozės; CTR – ceftriaksono 1 g vienkartinės paros dozės; CTR+ MTR – ceftriaksono 2 g vienkartinės paros dozės kartu skiriant metronidazolio 500 mg kas 8 valandas; PIP/TAZ – piperacilinas-tazobaktamas po 3,375 g kas 8 valandas;

¹ – >60% ligonių, kurių pasėliai teigiami, parenterinė terapija po ≥3 dienų buvo keičiama į peroralinę terapiją ciprofloksacinu su metronidazoliu;

² – >95% ligonių, kurių pasėliai teigiami, parenterinė terapija po ≥3 dienų buvo keičiama į peroralinę terapiją ciprofloksacinu 500 mg 2 kartus paroje;

³ – dažniausiai išlikęs simptomas – šlapimo nelaikymas; galvojama, jis išliko ne dėl persistentinės šlapimo takų infekcijos, o dėl kitos gretutinės šlapimo takų ligos.

mas ampicilinui ir trimetoprimui-sulfametoksazoliui, ypač tų padermių, kurios buvo išskirtos iš ligonių, prieš tai gydytų antibakteriniais vaistais [26].

Nepageidaujami reiškiniai

Ertapenemo toleravimui ir nepageidaujamiems poveikiams įvertinti buvo atliktas perspektyvus, dvigubai aklas, kontroliuojamas atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas [32]. Tyrime dalyvavo 2046 ligoniai

sergantys komplikuotomis intraabdominalinėmis, odos ir poodžio, šlapimo takų infekcijomis, mažojo dubens ūminėmis uždegiminėmis ligomis, apatinių kvėpavimo takų uždegiminėmis ligomis. Pirmoje klinikinės farmakologijos fazėje, ertapenemas buvo skiriamas vienkartinėmis <1 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 3 g paros dozėmis į veną ir į raumenis. Kitose tyrimo fazėse iš pradžių dažniau ligonių, sergančių pneumonija ir komplikuota intraabdominaline infekcija ertapenemas buvo skiriamas

po 1 g, 1,5 g, 2 g vienkartinėmis dozėmis, bet atlikus šį bandomąjį tyrimą paaiškėjo, kad 1g dozė yra pakankamai veiksminga. Lyginamosiose grupėse buvo skiriamas ceftriaksonas po 1 g į veną ar į raumenis vieną kartą per dieną (sergantiems pneumonija, šlapimo takų infekcijomis), piperacilinas-tazobaktamas po 3,375 g kas 6 valandas į veną (sergantiems komplikuotomis intraabdominalinėmis, odos ir minkštųjų audinių infekcijomis, ūminėmis mažojo dubens uždegiminėmis ligomis). Visi tyrime dalyvavę savanoriai ir ligoniai buvo stebimi dėl nepageidaujamų reiškinių kasdien ir 14 dienų nuo paskutinės gautos dozės.

Dažniausi nepageidaujami klinikiniai reiškiniai buvo viduriavimas (5,3%), injekcijos vietos paraudimas (3,6%), šleikštulys (3,5%), galvos skausmas (1,6%), tromboflebitas (1,3%), vėmimas (1,1%). Viduriavimo, susijusio su pseudomembraniniu kolitu ir *Clostridium difficile*, dažnis buvo labai mažas (6/1866 (0,3%)) ir panašus visose lyginamosiose grupėse (ertapenemo – 0,3%, piperacilino-tazobaktamo – 0,2%, ceftriaksono – nė vieno).

Dažniausi laboratorinių tyrimų pokyčiai buvo iki 5 kartų padidėjęs aminotransferazių aktyvumas, jis buvo laikinas ir praedavo be klinikinių padarinių. Aminotransferazių aktyvumo padidėjimas dažniau pasireiškė tarp ligonių ispanų ir jo priežastis nėra aiški. Visose tiriamosiose grupėse neutropenija pasireiškė retai. Ertapenemo grupėje tik 2 ligoniams iš 16 neutropenija buvo $<1000 \text{ mm}^3$, per kitą patikrinimą ji padidėjo $>1000 \text{ mm}^3$. Neutropenija nėra būdinga, bet pasitaikanti komplikacija gydant β -laktaminiais antibiotikais ir tai susiję dažniausiai su pailgintu gydymu. Kadangi visi minėti nepageidaujami reiškiniai buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, tolesnis gydymas ertapenemu nebuvo nutrauktas.

Nėra sąsajų tarp ertapenemo dozės dydžio ir nepageidaujamų reiškinių dažnio, bei nepageidaujamų reiškinių pasireiškimui neturi įtakos gretutinėms ligoms gydyti vartojami preparatai, inkstų funkcijos sutrikimai, lytis ir amžius. Visuose tyrimuose registruotų

nepageidaujamų reiškinių dažnis yra panašus tiek skiriamam ertapenemui, tiek kitiems antibiotikams [11, 17, 26, 28–31, 32].

Apibendrinimas

Atliktų tyrimų duomenys parodė, kad ertapenemo veiksmingumas ir nepageidaujamų reiškinių dažnis gydant odos ir minkštųjų audinių infekcijas, mažojo dubens uždegimines ligas, komplikuotas intraabdominalines ir šlapimo takų infekcijas yra panašus į kituose tyrimuose vartotų antibakterinių preparatų. Daugelis mikrobus, įskaitant platų α -laktamazių spektrą produkuojančius gramneigiamus patogenus, yra jautrūs ertapenemui. Tyrimai atskleidė gerą klinikinį ir mikrobiologinį efektyvumą gydant sunkias ir komplikuotas polimikrobines infekcijas.

Ertapenemas nėra „paskutinio pasirinkimo“ vaistas, kaip tradiciškai manoma apie karbapenemų grupės antibiotikus. Šiandien negalima be išlygų daryti išvadų apie atsparumo ertapenemui atsiradimą, bet atsparumo rizika yra maža, jei šis vaistas vartojamas tinkamai. Ertapenemas neturėtų būti skiriamas empirinei ligoninės infekcijų terapijai, intensyvosios terapijos skyriuose paplitusioms infekcijoms gydyti.

Apibendrinant pasakytina, kad Ertapenemo negalima sutapatinti su kitais β -laktaminiais karbapenemų grupės antibiotikais (meropenemu ir imipenemu). Juos skiria dvi pagrindinės savybės: ribotas ertapenemo aktyvumas *in vitro* prieš *P. aeruginosa* ir *Acinetobacter spp.* ir galimybė skirti paros dozę vieną kartą per parą. Remiantis šiomis savybėmis ertapenemas tinkamesnis gydyti bendruomenėje įgytoms infekcijoms, iš jų ir mišrioms infekcijoms, sukeltoms aerobinių ir anaerobinių patogenų. Patogus dozavimo režimas leidžia sumažinti tiek gydymo, tiek slaugos stacionare ir ambulatorinėmis sąlygomis išlaidas. Vis labiau plintant gramneigiamoms bakterijų, produkuojančioms platų spektrą β -laktamazių, didės ir ertapenemo vaidmuo jas gydant.

LITERATŪRA

1. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 538–542.
2. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1915–1918.
3. Livermore DM, Carter MW, Bagel S, Wiedemann B, Baquero F, Loza E, Endtz HP, van Den BN, Fernandes CJ, Fernandes L, Fridmodt-Moller N, Rasmussen LS, Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis E, Jarlier V, Nguyen J, Nord CE, Struelens MJ, Nonhoff C, Turnidge J, Bell J, Zbinden R, Pfister S, Mixson L, Shungu DL. *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1860–1867.
4. Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 Suppl 2: ii23–ii28.
5. Tice AD. Ertapenem: a new opportunity for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 Suppl 2: ii83–ii86.
6. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell KL, Gesser RM. General microbiology and in vitro susceptibility of anaerobes isolated from complicated skin and skin-structure infections in patients enrolled in a comparative trial of ertapenem *versus* piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* 2002; 35: S119–S125.
7. Summanen PH, Talan DA, Strong C, McTeague M, Ben-nion R, Thompson JE, Jr., Vaisanen ML, Moran G, Winer M, Finegold SM. Bacteriology of skin and soft-tissue infections: comparison of infections in intravenous drug users and individuals with no history of intravenous drug use. *Clin Infect Dis* 1995; 20 Suppl 2: S279–S282.
8. Pelak BA, Bartizal K, Woods GL, Gesser RM, Motyl M. Comparative in vitro activities of ertapenem against aerobic and facultative bacterial pathogens from patients with complicated skin and skin structure infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 129–133.
9. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell K, Fernandez H. Comparative in vitro activity of ertapenem and 11 other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue animal and human bite wound infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 641–651.
10. Pelak BA, Citron DM, Motyl M, Goldstein EJ, Woods GL, Tepler H. Comparative in vitro activities of ertapenem against bacterial pathogens from patients with acute pelvic infection. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 735–741.
11. Tomera KM, Burdmann EA, Reyna OG, Jiang Q, Wimmer WM, Woods GL, Gesser RM. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2895–2900.
12. Goldstein EJ, Snyderman DR. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 Suppl 2: ii29–ii36.
13. Goldstein EJ. Intra-abdominal anaerobic infections: bacteriology and therapeutic potential of newer antimicrobial carbapenem, fluoroquinolone, and desfluoroquinolone therapeutic agents. *Clin Infect Dis* 2002; 35: S106–S111.
14. Goldstein EJ, Citron DM, Vreni MC, Warren Y, Tyrrell KL. Comparative In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2389–2394.
15. Pelak BA, Woods GL, Tepler H, Friedland I, Bartizal K, Motyl M. Comparative *in vitro* activities of ertapenem against aerobic bacterial pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections. *J Chemother* 2002; 14: 227–233.
16. Wexler HM. In vitro activity of ertapenem: review of recent studies. *J Antimicrob Chemother* 53 2004; Suppl 2: ii11–ii21.
17. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, Malafaia O, Fernandez A, Choe KA, Carides A, Satishchandran V, Tepler H. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003; 237: 235–245.
18. Rolston KV, LeBlanc BM, Streeter H, Ho DH. *In vitro* activity of ertapenem against bacterial isolates from cancer patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 219–223.
19. Jones RN. *In vitro* evaluation of ertapenem (MK-0826), a long-acting carbapenem, tested against selected resistant strains. *J Chemother* 2001; 13: 363–376.
20. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. *In vitro* antimicrobial activity of a carbapenem, MK-0826 (L-749,345) and provisional interpretive criteria for disc tests. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 703–706.
21. Friedland I, Mixson LA, Majumdar A, Motyl M, Woods GL. *In vitro* activity of ertapenem against common clinical isolates in relation to human pharmacokinetics. *J Chemother* 2002; 14: 483–491.
22. Aldridge KE. Ertapenem (MK-0826), a new carbapenem: comparative *in vitro* activity against clinically significant anaerobes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 181–186.
23. Betriu C, Sanchez A, Palau ML, Gomez M, Picazo JJ. *In vitro* activities of MK-0826 and 16 other antimicrobials against

Bacteroides fragilis group strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2372–2374.

24. Hoellman DB, Kelly LM, Credito K, Anthony L, Ednie LM, Jacobs MR, Appelbaum PC. *In vitro* antianaerobic activity of ertapenem (MK-0826) compared to seven other compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 220–224.

25. Wexler HM, Molitoris D, Finegold SM. *In vitro* activities of MK-826 (L-749,345) against 363 strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2222–2224.

26. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 Suppl 2: ii67–ii74.

27. Tomera KM, Burdmann EA, Reyna OG, Jiang Q, Wimmer WM, Woods GL, Gesser RM. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2895–2900.

28. Yellin AE, Hassett JM, Fernandez A, Geib J, Adeyi B, Woods GL, Tepler H. Ertapenem monotherapy versus combi-

nation therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 165–173.

29. Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, Nichols RL, Holtom P, Perez NQ, McAdams A, Woods GL, Ceesay TP, Gesser R. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1460–1468.

30. Roy S, Higareda I, ngel-Muller E, Ismail M, Hague C, Adeyi B, Woods GL, Tepler H. Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11: 27–37.

31. Solomkin J, Tepler H, Graham DR, Gesser RM, Meibohm AR, Roy S, Woods GL. Treatment of polymicrobial infections: post hoc analysis of three trials comparing ertapenem and piperacillin-tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 Suppl 2: ii51–ii57.

32. Tepler H, Gesser RM, Friedland IR, Woods GL, Meibohm A, Herman G, Mistry G, Isaacs R. Safety and tolerability of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 Suppl 2: ii75–ii81.

Gauta: 2007-03-02

Priimta spaudai: 2007-03-20