

МЕРОПЕНЕМ:

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ (ПО ДАННЫМ ЗАРУБЕЖНЫХ И ОТЕЧЕСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Меропенем - второй, после имипенема, карбапенем, доступный для широкого клинического применения. В отличие от имипенема, меропенем не разрушается почечной дегидропептидазой, в связи с чем не требуется одновременного применения ингибиторов энзима типа циластатина. Кроме того, меропенем, в отличие от имипенема, не обладает нефротоксическими свойствами, что также объясняет возможность применения меропенема без циластатина [17]. С точки зрения бактериологической эффективности, меропенем не вызывает индукции синтеза бета-лактамаз; в процессе терапии практически не наблюдается селекция устойчивых штаммов, что особенно актуально для инфекций, вызванных *P.aeruginosa* [46, 47, 50].

Меропенем, в отличие от имипенема, не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС (судороги), что делает возможным его применение в случаях тяжелого бактериального менингита.

Значимость карбапенемов чрезвычайно велика в лечении тяжелых и угрожающих жизни инфекций, в том числе у больных с множественными факторами риска. Меропенем, оптимизируя терапию, снижает вероятность рецидивов, суперинфекции и общую летальность. Как и имипенем, меропенем – антибиотик для МОНОТЕРАПИИ.

ТЯЖЕЛЫЕ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ В ОРИТ

Инфекции являются наиболее частым осложнением у больных, находящихся в реанимационном отделении, и рассматриваются как ведущая причина летальности. У больных в отделениях интенсивной терапии риск развития инфекционных осложнений в 5-10 раз выше, чем в отделениях общего профиля: инфекции в ОРИТ* составляют 25% от всех госпитальных инфекций [61]. Наиболее частыми и опасными являются инфекции нижних дыхательных путей, летальность при которых в среднем составляет 33% и увеличивается до 70% при пневмонии, вызванной синегнойной палочкой [58, 61]. «Типичными» возбудителями инфекций в ОРИТ, по данным EPIC Study [58], являются стафилококки и *P. aeruginosa*. Часто выделяются *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., *Acinetobacter* spp. В большинстве случаев эти микроорганизмы характеризуются устойчивостью ко многим антибактериальным средствам. Как правило, лечение этих больных носит эмпирический характер, т.к. должно начинаться неотложно при первых признаках инфекции.

Интерес представляет сравнительная эффективность имипенема/циластатина и меропенема. В работе F. Colardyn [12] 204 больных с различными тяжелыми инфекциями в реанимации получали лечение меропенемом (1 г х 3 р/сут) или имипенем/циластатином (1 г х 3 р/сут), причем около 60% больных находились на ИВЛ. Положительный клинический эффект при применении меропенема и имипенема составил соответственно 80% и 77% (при инфекциях нижних дыхательных путей — 75% и 75%, при интраабдоминальной инфекции — 82% и 81%), бактериологический эффект был достигнут у 67% и 63% больных. Суперинфекция на фоне лечения наблюдалась у 11% и 12% больных, колонизация — у 12% и 16% больных. Частота побочных эффектов и летальность также не различались в двух исследуемых группах. В другом многоцентровом исследовании [23] 133 больных в реанимации получали меропенем (1 г х 3 р/сут) или имипенем/циластатин (1 г х 3 р/сут). Наиболее частыми инфекциями были пневмония (74), сепсис (28), интраабдоминальная инфекция (20); средняя сумма баллов

* - ОРИТ, сокр. отделение реанимации и интенсивной терапии

по Apache II у больных исследуемых групп составила соответственно 15.2 и 17.7. Среди патогенных микроорганизмов, выделенных до лечения, преобладали грамотрицательные бактерии: *P. aeruginosa* (30%), *H. influenzae* (22%), *E. coli* (13%); среди грамположительных бактерий преобладал *S. aureus* (32%). Положительный клинический и бактериологический эффекты при применении меропенема были достигнуты в 83,6% и 79,1% случаев, при применении имипенема — в 72,7 и 69,1%, соответственно. Переносимость препаратов была одинакова.

В многоцентровом сравнительном исследовании, проведенном в Англии [39], оценивалась эффективность меропенема (1 г х 3 р/сут в/в) и комбинации цефотаксима (1 г х 3 р/сут) с метронидазолом (0,5 г х 3р/сут) в лечении тяжелых инфекций. Всего было включено 131 больной, из них 68 получали меропенем, 63 - цефотаксим+метронидазол. Наиболее частой формой была интраабдоминальная инфекция, осложненная сепсисом. Клиническая и бактериологическая эффективность двух исследуемых режимов статистически не отличалась (93% и 86% против 92% и 88%). Смертность составила 10 больных в группе, леченой меропенемом, и 11 – цефотаксимом и метронидазолом. Тяжелых НЛР, потребовавших отмены лечения, не зарегистрировано; в основном, все побочные реакции были легкими и купировались после завершения антибиотикотерапии.

Согласно С. Verwaest с соавт. [62], меропенем (1 г х 3р/сут) по клинической эффективности был эквивалентен (77% против 68,6%), а по бактериологической (67,1% против 60,3%)- превосходил имипенем/циластатин (1 г х 3р/сут) в эмпирической терапии самых различных инфекций, потребовавших госпитализации в ОРИТ, в том числе нозокомиальной пневмонии, ВАП, тяжелой интраабдоминальной инфекции и сепсиса. Активность меропенема in-vitro против выделенных штаммов *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*, в целом, была достоверно выше, чем имипенема.

Метаанализ доступных из электронных баз данных исследований, проведенный S.J. Edwards с соавт. в 2005 году [18], характеризует меропенем как более эффективный антибиотик, чем имипенем/циластатин для эмпирической терапии тяжелых инфекций благодаря достоверно более высоким клинико-бактериологическим результатам, лучшей переносимости и меньшей частоты развития НЛР[†], в том числе формирования устойчивости среди возбудителей в процессе лечения.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ

Бактериальный менингит до настоящего времени остается серьезной проблемой с высоким уровнем летальности (около 30%). Наиболее частыми патогенами являются *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*; реже у детей выделяется *Listeria monocytogenes* [31, 32].

Широкий спектр антибактериальной активности меропенема и способность создавать терапевтические концентрации в СМЖ предполагает эффективное использование препарата при лечении менингита и других инфекций ЦНС, особенно вызванных резистентными к стандартным препаратам возбудителями, у детей и взрослых. Имипенем/циластатин не показан для лечения инфекций центральной нервной системы, поскольку может вызвать судороги у больных с неврологическими нарушениями и/или с нарушениями функции почек, а иногда и у больных, не имеющих в анамнезе неврологических нарушений или предрасполагающих факторов.

По данным К.Klugman с соавт. [32], проведенные до 1995 года рандомизированные многоцентровые открытые клинические исследования показали, что меропенем в дозе 40 мг/кг каждые 8 ч (до 6 г в сутки взрослым и детям с массой тела не менее 50 кг) обладает высокой бактериологической эффективностью и быстро элиминирует возбудителей (главным образом *H.influenzae*, *S.pneumoniae* и *N.meningitidis*) из ликвора, причем его эффективность не меньше активности «базовых» цефалоспоринов - цефотаксима (225-300 мг/кг массы тела в сутки) и цефтриаксона (100 мг/кг массы тела в сутки) [32].

[†] - НЛР, сокр. нежелательные лекарственные реакции

Положительный клинический результат был достигнут у 98% (90 из 92) больных, получавших меропенем, и у 92% (85 из 92) больных, получавших указанные цефалоспорины, бактериологическая эффективность составляла 100 и 99% соответственно [31].

Важнейшее прикладное значение - лечение менингита, вызванного возбудителями со множественной устойчивостью, которые резистентны к современным антибиотикам, в том числе резистентными к пенициллину *S.pneumoniae*, резистентными к ампициллину *H.influenzae*, EBSL-положительными штаммами *Enterobacter* spp. и *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., резистентными к цефалоспорином [10, 31, 32].

В нескольких работах показана эффективность и безопасность меропенема при менингитах у детей [31, 32, 55]. Меропенем сравнивали с цефалоспорином III поколения — цефотаксимом и цефтриаксоном. Доза меропенема у детей составила 40 мг/кг три раза в день, средняя длительность лечения — 10 дней. На фоне применения меропенема и препаратов сравнения клинический эффект был достигнут у всех детей, элиминация микроорганизмов из спинномозговой жидкости через 18-36 часов лечения наблюдалась в 100% при применении меропенема и 95-98% при применении цефалоспоринов. На фоне лечения не отмечено развития судорог или снижения слуха, связанного с действием препаратов. Согласно результатам проспективного рандомизированного клинического исследования, эффективность меропенема в лечении новорожденных и детей до 12 лет с бактериальным менингитом была высокой — 97%; во всех случаях достигнута эрадикация возбудителей [42]. Приведенные исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности меропенема при менингите у детей, сравнимой или превосходящей эффективность стандартных лекарственных средств — цефотаксима и цефтриаксона.

ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Результаты ряда сравнительных испытаний свидетельствуют, что в дозах от 0,5 до 3 г в сутки меропенем обладает такой же эффективностью при лечении инфекций нижних дыхательных путей (пневмония, обострение хронического бронхита), как комбинация имипенем/циластатин или цефтазидим в сочетании с аминогликозидом или без него. Особенности фармакокинетики, а именно, хорошая пенетрация в бронхиальный секрет, легочную ткань и плевральную жидкость, обеспечивают быструю эрадикацию возбудителей, предупреждают рецидивы и суперинфекцию [8].

Большое количество исследований посвящено изучению эффективности монотерапии меропенемом нозокомиальной пневмонии. Так, по данным В. Sieger с соавт. [52], клиническая (89%) и бактериологическая (89%) эффективность монотерапии меропенемом (1 г х 3 р/сут) достоверно превышала аналогичные показатели в группе, леченой цефтазидимом (2 г х 3 р/сут) в комбинации с тобрамицином (72% и 67%, соответственно).

Согласно R.G. Finch с соавт. [22], меропенем (0,5 г х 3 р/сут) с успехом использовали для лечения тяжелой внебольничной (клиническая и бактериологическая эффективность 91.4% и 94.7%, соответственно) и вентилятор-ассоциированной (клинико-бактериологическая эффективность - 85.7% и 89.3%) пневмоний. Отмечена высокая активность in-vitro в отношении штаммов грамотрицательных бактерий со множественной устойчивостью, пневмококков и стафилококков. По данным другого исследования, меропенем (1 г х 3 р/сут) был эффективен в 74% случаев нозокомиальной пневмонии, в том числе выздоровление достигнуто у 68% больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией; эрадикации возбудителей достигалась в 65%-100% [5]. О более высоких результатах лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии меропенемом сообщают F. Alvarez Lerma с соавт. [2, 3] — при сравнительной оценке эффективность меропенема (82.5%) достоверно превышала частоту положительных результатов в группе, леченой комбинацией цефтазидим+аминогликозид (66.1%). Аналогичные данные приводят S.S. Santos с соавт.[49].

G. Romanelli с соавт. [48] рекомендуют прибегать к монотерапии меропенемом (0,5 г х 3 р/сут) у больных с тяжелой внебольничной пневмонией, вынужденных лечиться в ОРИТ, в том числе при неэффективности предшествующих курсов; основанием для рекомендаций явилась высокая клиническая (86.5%) и бактериологическая (77%) эффективность указанного режима, превосходящая стандартные схемы, включающие цефалоспорины III поколения и кларитромицин, или кларитромицин и аминогликозид.

У больных муковисцидозом смертность обусловлена в основном прогрессирующим поражением легких в результате сочетания сепсиса и самоповреждающих механизмов, характерных для этой болезни. Следовательно, интенсивная терапия легочного сепсиса антимикробными средствами играет важную роль в увеличении продолжительности жизни таких больных; другие меры включают адекватное питание, физиотерапию и физические упражнения. У больных муковисцидозом наиболее частыми возбудителями инфекций являются микроорганизмы рода *Pseudomonas* (в частности, *P.aeruginosa* и *B.ceracia*), которые часто характеризуются той или иной степенью резистентности. Меропенем обладает антибактериальной активностью в отношении указанных возбудителей, в том числе некоторых полирезистентных клинических изолятов.

В открытом рандомизированном испытании сравнивали клиническую эффективность меропенема и цефтазидима в лечении легочной инфекции у больных муковисцидозом. Клиническая эффективность меропенема (25 мг/кг х 3 р/сут) составила 98% (60 эпизодов инфекции, имевших место у 27 взрослых и детей), тогда как цефтазидим (50 мг/кг х 3 р/сут) был эффективен в 90% (21 эпизод инфекции у 13 больных). Функциональные легочные тесты показали, что у больных, получавших меропенем или цефтазидим, объем форсированного выдоха за 1 с (FEV1) улучшился на 31 и 13% соответственно. В основном, при бактериологических анализах выделялись *P.aeruginosa* и *S.aureus*; эрадикация возбудителей достигнута в 73% при использовании меропенема и 65% - цефтазидима [64].

ИНТРААБДОМИНАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Препарат для эффективной терапии интраабдоминальной инфекции должен обладать широким спектром активности, включающем как анаэробные (прежде всего, энтеробактерии), так и анаэробные патогены. Среди последних велико значение неспорообразующих грамотрицательных анаэробов – *Bacteroides* spp., *Bacteroides fragilis*. Исключительная активность меропенема против бактероидов подтверждена рядом исследований, метаанализ которых представлен D.R. Snydman с соавт. [59]. Помимо этого, важно, чтобы антибиотик хорошо распределялся в органах и тканях, создавал в перитонеальном экссудате бактерицидные концентрации и имел минимальное число НЛР.

Гипотеза, что меропенем, благодаря спектру активности, свойственной всем бета-лактамам низкой токсичности, выгодной фармакокинетики, может рассматриваться как антибиотик выбора при тяжелой интраабдоминальной инфекции и абдоминальном сепсисе, была подтверждена клиническими рандомизированными исследованиями.

В работах, выполненных в первой половине 90-х годов прошлого столетия, показана одинаковая клиническая эффективность меропенема и имипенем/циластатина [7, 33, 54], меропенема и цефотаксима + метронидазола [28], меропенема и клиндамицина + тобрамицина [14] при лечении тяжелых интраабдоминальных инфекций. Клиническая эффективность меропенема в этих исследованиях составила 92-100%, бактериологическая эффективность — 84-95%.

Согласно K.Kanellakopoulou с соавт. [33], внутривенное введение меропенема в дозах 0,5 или 1 г каждые 8 ч для лечения осложненных полимикробных инфекций брюшной полости обеспечивает такую же клиническую эффективность, как введение комбинации имипенем/циластатин (0,5 или 1 г каждые 8 ч), клиндамицина в комбинации с тобрамицином (0,9 г каждые 8 ч плюс больше 5 мг/кг массы тела в сутки) и цефотаксима в комбинации с метронидазолом (2 г плюс 0,5 г каждые 8 ч) [33]. Частота положительных

клинических результатов (излечение или улучшение) у больных, получавших меропенем, составляла 91-100% и существенно не отличалась от аналогичного показателя у больных, которым вводили комбинацию имипенем/циластатин (94-97%). Удовлетворительный бактериологический результат (элиминация или предполагаемая элиминация возбудителей) отмечен в конце лечения у 84-95% больных, получавших меропенем, и у 81-100% больных, получавших комбинацию имипенем/циластатин. Оба карбапенема обладали высокой активностью против основных возбудителей интраабдоминальных инфекций, включая полирезистентные *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и *B.fragilis*.

Один из первых метаанализов клинической эффективности монотерапии карбапенемами интраабдоминальной инфекции, выполненный DC. Chang с соавт. в 1997 году, доказал, что по клинической и бактериологической эффективности меропенем был эквивалентен или превышал большинство стандартных режимов, включающих комбинации антибиотиков (обычно, бета-лактамы или аминогликозид + метронидазол или клиндамицин) [9]. Клиническая эффективность меропенема в 10 исследованиях составила 92-100%, бактериологическая эффективность — 84-95%. Нужно отметить, что это действительно высокие показатели, учитывая «предельную» эффективность комбинированных режимов не более 82% [29].

Как следует из результатов сравнительного рандомизированного исследования, представленных G. Zanetti с соавт. в 1999 году [63], и клиническая (91,6% против 93,8%), и бактериологическая (82,1% против 86,1%) эффективность меропенема (1,5 г/сут) не отличалась от имипенема/циластатина (2 г/сут).

Согласно Z. Csapo с соавт. [11], меропенем гораздо эффективнее амикацина+метронидазола в лечении тяжелой интраабдоминальной инфекции (APACHE II >12) – полного выздоровления удалось достичь у 11 из 15 больных, получавших меропенем, и только у 7 из 16, получавших комбинированную терапию, причем среди последних наблюдалась достоверно большая летальность (в 1,56 раза большая, чем в исследуемой группе) и гораздо чаще регистрировались НЛР. По данным A. Sitges-Serra с соавт. [53], меропенем имел преимущества в бактериологической эффективности (61% против 55%) по сравнению с классической комбинацией цефотаксим+метронидазол.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

Инфекционные осложнения среди пациентов с острым деструктивным панкреатитом являются важнейшей причиной летальности. Известно, что меропенем относится к антибиотикам с высокой степенью пенетрации в ткань поджелудочной железы даже на фоне некробиотических процессов и нарушения микроциркуляции, что, наряду с широким спектром и способностью преодолевать приобретенную микробную устойчивость, делает его привлекательным для профилактики и лечения инфекционных осложнений у больных с панкреонекрозом.

Согласно G. Manes с соавт. [37], при использовании меропенема (0,5 г х 3 р/сут) и имипенема/циластатина (0,5 г х 3 р/сут) инфекционные осложнения со стороны поджелудочной железы (включая забрюшинную флегмону и парапанкреатические абсцессы) наблюдались в 11,4% и 13,6%; частота инфекций другой локализации составила 21,6% и 23,9%, соответственно. Как следует из анализа результатов клинических исследований, карбапенемы, в частности, меропенем, снижали частоту развития панкреатогенного сепсиса и летальность среди больных с деструктивным панкреатитом [26]. Исследованием G. Manes с соавт. [38] установлено, что оптимально назначать меропенем сразу же при поступлении больного с тяжелым панкреатитом, не дожидаясь верификации панкреонекроза параклиническими тестами. Раннее применение меропенема достоверно снижало частоту гнойных осложнений со стороны поджелудочной железы и забрюшинного пространства (13,3% против 31% в контрольной группе, где антибиотик назначался после проведения КТ и других диагностических процедур; задержка составляла 24-48 часов), а также экстрапанкреатической инфекции (16,6% против 44,8%). Летальность в обеих группах статистически не различалась.

Формирование обширных гнойно-некротических очагов, в т.ч. в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке, почти всегда сопровождается значительным повышением концентрации возбудителей, создавая так называемый инокулюм-эффект. Это может сопровождаться клинической неэффективностью цефалоспориновых антибиотиков, включая цефалоспорины 4 поколения – цефепим и цефпиром, по отношению к бактериям – продуцентам бета-лактамаз расширенного спектра, даже при сохранении чувствительности *in vitro* [60]. Так, по данным проспективного мультицентрового исследования, результаты которого представлены D.L. Paterson et al., оказалось, что при лечении цефалоспоринами тяжелых инфекций, вызванных продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра, чувствительными *in vitro* к этой группе препаратов (МПК = 2-8 мг/л), положительный клинический эффект достигнут менее, чем у половины пациентов (40,6%). В 13 из 19 случаев неудач возникла необходимость эскалации антибиотикотерапии назначением карбапенемов. 12 больных выздоровели [44]. Вероятно, поэтому при тяжелом течении инфицированного панкреонекроза целесообразно сразу прибегать к деэскалационной стратегии антибиотикотерапии с использованием карбапенемов.

ИНФЕКЦИИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Рациональная антимикробная терапия осложненных инфекций кожи и мягких тканей до настоящего времени является предметом научных дискуссий и дальнейшего поиска. Прежде всего, в коррекции нуждается эмпирический выбор препаратов у больных с факторами риска – сахарным диабетом (тяжелая инфекция на фоне синдрома диабетической стопы), ожоговой болезнью, тяжелыми травматическими повреждениями и инфекцией области хирургического вмешательства.

За последние два года было выполнено как минимум два рандомизированных клинических исследования, изучавшим эффективность монотерапии меропенемом инфекций кожи и мягких тканей. По данным T.C. Fabian с соавт. [20], результаты лечения меропенемом (0,5 г х 3 р/сут) и имипенемом/циластатинем (0,5 г х 3 р/сут) была одинаковой (86,2% в группе меропенема и 82,9% в группе имипенема). Среди включенных в исследование преобладали пациенты с тяжелыми гнойно-некротическими заболеваниями, в том числе осложнениями диабетической стопы и нагноениями послеоперационных ран.

В международном многоцентровом рандомизированном исследовании (было включено 1076 больных) проводилась сравнительная оценка меропенема (0,5 г х 3 р/сут) и имипенема/циластатина (0,5 г х 3 р/сут) в лечении осложненной инфекции кожи и мягких тканей у больных с и без сопутствующего сахарного диабета. Клиническая эффективность меропенема и имипенема/циластатина составила 86,6% и 89,0%, соответственно, у пациентов без сахарного диабета и 85,6% и 72,4% - с сахарным диабетом [19].

Таким образом, меропенем является антибиотиком для деэскалационной терапии тяжелой и осложненной хирургической инфекции, в том числе у больных с сахарным диабетом и нарушениями периферического кровообращения.

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (ИМВП)

Учитывая высокую частоту встречаемости резистентных возбудителей в этиологии осложненной ИМВП, а также объективные трудности в терапии нозокомиальной ИМВП, интерес представляет эффективность использования меропенема в урологии. Широкий спектр активности, включающий энтерококки и *P.aeruginosa*, предполагает назначение препарата в режиме монотерапии.

Согласно Н.Лопаткину с соавт. [35], клиническая и бактериологическая эффективность монотерапии меропенемом (1 г каждые 8 ч) составила 100% и 88,9%, соответственно. Среди включенных в исследование преобладали больные с послеоперационной

инфекцией и осложненным уролитиазом; при бактериологическом исследовании выделяли полирезистентные *Pseudomonas aeruginosa* и *E. agglomerans*. Продолжительность курса не превышала 10 дней; у пациентов с клиренсом креатина ниже 50 мл/мин проводили коррекцию режима введения (1 г х 2 р/сут).

В самом крупном исследовании, которое охватывало 126 больных, получавших меропенем, и 122 больных, получавших комбинацию имипенем/циластатин, положительные клинические результаты в конце лечения были достигнуты у значимо большей части больных, леченных меропенемом (97%), по сравнению с больными, получавшими комбинацию имипенем/циластатин (90%; $p < 0,05$). В течение 4-6-недельного контрольного наблюдения положительный клинический эффект сохранялся у 81 и 75% больных, соответственно. Бактериурия не верифицировалась у 75% больных обеих групп через 5-9 дней после окончания лечения и у 51% против 49% больных через 4-6 нед после окончания лечения [64]. Таким образом, меропенем обладает сходной или более высокой клинической и бактериологической эффективностью в сравнении с имипенем/циластатином и цефтазидимом в виде монотерапии или в сочетании с амикацином.

ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

В проведенных до 1994 года клинических исследованиях клиническая и бактериологическая эффективность меропенема (по 500 мг 3 раза в сутки) при лечении акушерских и гинекологических инфекций составляла 88-100% и 88-90% больных соответственно [64]. Проведенное в 1994 году открытое многоцентровое испытание (475 больных) с параллельными группами подтвердило клиническую и бактериологическую эффективность меропенема, которая была сходной с результатами, полученными при использовании комбинации клиндамицина (0,9 г х 3 р/сут) и гентамицина (1,5 мг/кг х 3 р/сут) [27].

Как следует из работы Р. Maggioni с соавт. [36], меропенем (0,5 г х 3 р/сут) превосходил по эффективности имипенем/циластатин (0,5 г х 3 р/сут) – 100% против 89,8%, при меньшей частоте развития НЛР (11,5% против 15,1%) и лучшей переносимости.

ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С АГРАНУЛОЦИТОЗОМ

Риск развития локальной или системной инфекции у больных с агранулоцитозом при снижении количества нейтрофилов в крови менее 500 в 1 мкл составляет 60% и более и прямо зависит от продолжительности периода агранулоцитоза. Инфекции при агранулоцитозе являются ведущей причиной летальности этих больных. Ранняя и своевременная адекватная антибактериальная терапия уменьшает риск прогрессирования инфекции и улучшает прогноз. Больные с агранулоцитозом и лихорадкой свыше 38°C или другими признаками инфекции требуют неотложной антибактериальной терапии. В последние годы наблюдается отчетливая тенденция к увеличению частоты грамположительных бактерий (стафилококков и стрептококков) в этиологии инфекционных осложнений при агранулоцитозе, однако часто встречаются также *E. coli*, *K. pneumoniae*, другие *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*. Наиболее изученными схемами начальной эмпирической терапии этих больных является применение цефтазидима в качестве монотерапии или комбинированное применение цефтазидима с аминогликозидом. Спектр антимикробной активности меропенема не уступает цефтазидиму (а в отношении грамположительных бактерий превосходит), что позволяет применять его в качестве эмпирической МОНОТЕРАПИИ.

Возможность применения меропенема при агранулоцитозе изучена в работе Н. Sugiyama с соавт. [57], показавших, что меропенем в дозе 3 г в сутки приводил к положительному клиническому эффекту у 59% больных, при этом частота побочных эффектов не превышала 3%.

В двух исследованиях проведена сравнительная оценка меропенема и цефтазидима. В многоцентровом исследовании [40] 112 больных получали меропенем в дозе 1 г три раза в день в течение в среднем 10,7 дней, 109 больных получали цефтазидим в дозе 2 г три раза в день в течение 11,3 дней. Среди выделенных микроорганизмов преобладали грамположительные бактерии (80%). До лечения 31% штаммов бактерий были устойчивы к цефтазидиму и только 19% — к меропенему. Положительный клинический эффект в случае лихорадки без документированной инфекции на фоне применения меропенема и цефтазидима составил 72 и 72%, при клинически документированной инфекции — 60 и 46%, при бактериемии — 69 и 37%, при бактериемии с очагом инфекции — 13 и 19%. На фоне лечения достигнута элиминация 72 и 60% штаммов бактерий соответственно. Побочные эффекты зарегистрированы у 1 и 4% больных. A. Del Favero [15] приводит результаты монотерапии меропенемом или цефтазидимом 248 больных с агранулоцитозом. Положительный клинический эффект был достигнут у большинства больных, ухудшение отмечено только у 11% больных, получавших меропенем, и у 9% больных, получавших цефтазидим.

В работе A. Cometta с соавт. [13] исследована сравнительная эффективность меропенема в дозе 3 г в сутки и цефтазидим + амикацин (6 г в сутки и 20 мг/кг в сутки); средняя длительность лечения в обеих группах составила 7 дней. Положительный клинический эффект при первичной терапии был достигнут у 56 и 52% больных, причем средние сроки нормализации температуры были меньше при применении меропенема — 3 дня и 5 дней. У больных с бактериемией, вызванной грамотрицательными бактериями, эффект меропенема был выше (70%), чем комбинированной терапии (54%). Частота побочных эффектов составила соответственно 3,7% и 6%.

По данным одной из отечественных работ [30], монотерапия меропенемом тяжелых инфекций на фоне нейтропении была эффективной у 9 из 14 пациентов, включенных в исследование; эрадикация возбудителей достигнута в 8 из 10 случаев документированной бактериемии.

В сравнительном многоцентровом исследовании, проведенном в Швеции, оценивали эффективность терапии фебрильной нейтропении меропенемом и цефтазидимом. Сообщается, что 42 из 92 (46%) пациентов, получавших меропенем, и 47 из 95 (49%), получавших цефтазидим, успешно завершили лечение и им не потребовалось пересмотра исходных режимов антибиотикотерапии [34]. Только у 2 пациентов в каждой из исследуемых групп наблюдались аллергические реакции, потребовавшие замены препаратов. Как заключают авторы, меропенем по эффективности и безопасности не уступает цефтазидиму. В другом исследовании, проведенном в Германии, сравнивали эффективность меропенема (2 г x 3 р/сут) и комбинации цефтазидима (2 г x 3 р/сут) с амикацином (15 мг/кг/сут). Два режима оказались одинаково эффективны: купирование лихорадки через 72 часа отмечено, соответственно, в 62% и 68% случаев; успешно завершили курс лечения без модификаций стартовой терапии 59% и 62% пациентов [4]. M. Akova с соавт. [1], проведя аналогичное по дизайну сравнительное исследование, сообщают о большей (49%) эффективности монотерапии, чем комбинированного режима (37,5%). О преимуществах меропенема перед цефтазидимом сообщают R. Feld с соавт. [21], которые приводят результаты сравнительного двойного слепого исследования, включившего 411 онкологических больных, 196 из которых получали меропенем (1 г x 3 р/сут) и 215 — цефтазидим (2 г x 3 р/сут). Меропенем был эффективнее цефтазидима в лечении эпизодов лихорадки у больных с тяжелой (≤ 100 клеток/мкл) нейтропенией (55% против 43%), инфекций после трансплантации костного мозга (73% против 27%), а также у инфекций у пациентов, ранее получавших антибиотики с целью профилактики (71% против 52%).

K. Serephanoglu с соавт. [51] сравнили три режима эмпирической терапии фебрильной нейтропении среди больных со злокачественными заболеваниями крови: монотерапию меропенемом (2 г x 3 р/сут), пиперациллином/тазобактамом (4,5 г x 4 р/сут) и комбинации цефтазидима (2 г x 3 р/сут) с амикацином (15 мг/кг/сут). Положительного клинического ответа на лечение к концу третьих суток удалось добиться у 34,5%, 30% и 36,7%

пациентов из групп 1,2 и 3, соответственно; эффективность терапии после модификации стартовых режимом (добавления гликопептидов) составила 65,5%, 63,3% и 70%.

И, наконец, согласно результатам метаанализа различных исследований, изучавших эффективность режимов антибиотикотерапии фебрильной нейтропении, меропенем следует рассматривать как препарат выбора в лечении эпизодов лихорадки и инфекций других локализаций у больных с нейтропенией. В отличие от меропенема, использование с цефепима ассоциируется с более высокой летальностью, а имипенем/циластатин и пиперациллин/тазобактам повышают риск развития псевдомембранозного колита. У больных, получавших меропенем, реже прибегают к модификации стартовой терапии; частота развития НЛР не превышает показатели в группах, леченых цефтазидимом [45].

Приведенные исследования показывают эффективность меропенема при лечении лихорадящих больных с агранулоцитозом и возможность его применения для стартовой эмпирической монотерапии.

СЕПСИС

В последние годы увеличилось количество внутрибольничного сепсиса, главным образом за счет увеличения использования различных инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, внутривенных катетеров; летальность при этом заболевании достигает 20%. Лечение сепсиса подразумевает использование антибактериальных препаратов широкого спектра действия, охватывающего основных возбудителей (стафилококки, стрептококки, *Enterobacteriaceae*); как правило, применяют комбинацию двух или трех препаратов.

Широкий спектр действия меропенема позволяет назначать его при сепсисе в качестве монотерапии. Чрезвычайно важным представляются результаты работы E.J. Giamarellos-Bourboulis с соавт. [24], согласно которым при терапии меропенемом нет риска развития системного эндотоксикоза, что подтверждается отсутствием влияния препарата на кинетику эндотоксинов (бактериальных липополисахаридов), С-реактивного белка и интерлейкина IL-6 у больных с сепсисом.

В исследовании C.Solberg с соавт. [56] проведено сравнительное изучение эффективности меропенема (1 г три раза в день) и комбинации цефтазидима (1-2 г три раза в день) и амикацина (15 мг/кг/день). Положительный клинический эффект при применении меропенема составил 92%, при применении цефтазидим + амикацин — 94%. Элиминация микроорганизмов после лечения достигнута у всех больных. В группе больных, получавших цефтазидим + амикацин наблюдался 1 случай рецидива инфекции. Частота легких и умеренных побочных эффектов составила соответственно 25 и 15%.

Данные результаты показывают возможность применения меропенема в качестве монотерапии больных сепсисом.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Анализ данных, полученных во время III фазы испытаний, показал, что переносимость меропенема была такой же, как переносимость других антибактериальных средств, главным образом комбинации имипенем/циластатин и комбинаций, включавших цефалоспорины (n = 2886). Обычно взрослые получали меропенем в виде болюсной инъекции или инфузии в дозах 1,5 или 3 г в сутки (дети по 30 или 60 мг/кг массы тела в сутки), но больным с бактериальным менингитом препарат вводили по 2 г каждые 8 ч (взрослые) или по 40 мг/кг массы тела каждые 8 ч (дети).

Общая частота побочных эффектов у больных, получавших меропенем, составила 20%, а у больных, получавших препараты сравнения - 17%; при этом частота тяжелых эффектов, вынудивших прекратить лечение, составила 1,4 и 1,8% соответственно [64]. У больных, получавших меропенем (n = 3125) наиболее часто наблюдались следующие побочные

эффекты: диарея (не более 4,3% в разных исследованиях), кожная сыпь (не более 2,3%), тошнота и рвота (не более 3,6%) и зуд (не более 1,2%).

Установлено, что частота побочных эффектов имипенема зависела от скорости его введения и дозы, причем тошнота и рвота чаще возникали у больных, получавших препарат в дозе 4 г в сутки, по сравнению с больными, у которых суточная доза составляла 2 г [65]. Переносимость меропенема не изменяется при увеличении дозы до 6 г в сутки.

На фоне терапии меропенемом были отмечены тромбоцитоз (2,4%), эозинофилия (1,2%), а также незначительные и обычно транзиторные изменения уровней печеночных ферментов (повышение уровня аланинаминотрансферазы в 6% случаев и повышение уровня аспартатаминотрансферазы в 5,6% случаев). Частота изменения биохимических, но не гематологических, показателей имела тенденцию к увеличению с повышением дозы меропенема. Не было отмечено значимых различий в частоте тромбоцитоза и эозинофилии между больными, получавшими меропенем или препараты сравнения: 2,9 и 1% соответственно у больных, получавших комбинацию имипенем/циластатин, 1,6 и 0,9% при использовании схем лечения на основе цефалоспоринов и 7,1 и 1,5% при лечении клиндамицином в сочетании с каким-либо аминогликозидом [64].

Внутривенное введение здоровым добровольцам меропенема по 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 7 дней оказывало незначительное влияние на состав фекальной микрофлоры. Было отмечено снижение количества энтеробактерий, стрептококков, *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp., *Clostridia* spp., тогда как количество энтерококков увеличивалось. Количество анаэробных грамположительных кокков и бацилл не изменялось. Ни у одного из добровольцев не были выделены токсинпродуцирующие штаммы *C.difficile*. Состав аэробной и анаэробной микрофлоры нормализовался у добровольцев в течение 2 недель после прекращения введения меропенема [6].

Результаты III фазы клинических испытаний свидетельствуют об одинаковой переносимости меропенема взрослыми, детьми и пожилыми (старше 65 лет) больными. У детей изменения лабораторных показателей наблюдались чаще, чем клинические побочные эффекты. В клинических испытаниях не было отмечено случаев нефротоксичности меропенема [64]. Переносимость этого лекарства, по всей вероятности, не зависела от состояния почечной функции и от скорости его введения (включая болюсные инъекции).

Результаты исследований на животных дают основание предполагать, что меропенем обладает меньшей нейротоксичностью по сравнению с имипенемом и комбинацией имипенем/циластатин [16]. Это предположение было подтверждено и на больных менингитом. Введение детям с менингитом комбинации имипенем/циластатин сопровождалось неприемлемо высокой частотой судорожных припадков (у 7 из 21 ребенка), тогда как при клинических испытаниях меропенема у больных менингитом не было зафиксировано ни одного судорожного припадка [64].

Общая частота судорожных припадков у больных с широким кругом инфекций, которых лечили меропенемом, была примерно такой же, как у больных, получавших другие антибактериальные средства. В ходе прямых сравнительных испытаний судороги наблюдались у 15 из 3911 больных, леченных меропенемом (0,38%). Для сравнения можно привести данные о частоте судорог у больных, получавших следующие препараты: цефалоспорины - у 7 из 1891 (0,37%); клиндамицин + аминогликозид - у 1 из 468 (0,21%); комбинация имипенем/циластатин - у 5 из 1154 (0,43%) [82]. Важно отметить, что в этих исследованиях комбинацию имипенем/циластатин не вводили больным с менингитом из-за ее потенциальной способности негативно влиять на центральную нервную систему. Частота судорог у больных, получавших имипенем, вероятно, зависела от дозы; при введении до 4 г и более в сутки частота судорог значительно возрастала [65].

Клиническая эффективность меропенема доказана результатами контролируемых исследований у больных с различными госпитальными инфекциями (нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, интраабдоминальной, гинекологической, сепсис, менингит и др.), в том числе наиболее тяжелыми — в ОРИТ и у больных с

нейтропенией. Антимикробные свойства меропенема позволяют применять его в качестве эффективной монотерапии при лечении тяжелых, угрожающих жизни инфекций, в том числе вызванных множественно резистентными штаммами микроорганизмов.

Используемая литература:

1. Akova M, Akan H, Korten V, Biberoglu K, Hayran M, Unal S, Kars A, Kansu E. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents*. 1999 Sep;13(1):15-9.
2. Alvarez Lerma F; Serious Infection Study Group. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother*. 2001 Feb;13(1):70-81.
3. Alvarez Lerma F; Serious Infections Study Group. Efficacy of monotherapy by meropenem in ventilator-associated pneumonia. *Antibiot Khimioter*. 2001;46(12):42-52.
4. Behre G, Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Paaz U, Wilhelm M, Hiddemann W. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol*. 1998 Feb;76(2):73-80.
5. Berman SJ, Fogarty CM, Fabian T, Melnick D, Lesky W; Merrem Hospital-Acquired Pneumonia Study Group. Meropenem monotherapy for the treatment of hospital-acquired pneumonia: results of a multicenter trial. *J Chemother*. 2004 Aug;16(4):362-71.
6. Bergan T., Nord C.E., Thorsteinsson S.B. Effect of meropenem on the intestinal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 6: 10: 524-7.
7. Brismar B., Malmberg A.S., Tunevall G. et al. - *J. Antimicrob. Chemother.*, 1995, 35, 139-148.
8. Byl B, Jacobs F, Roucloux I, de Franquen P, Cappello M, Thys JP. Penetration of meropenem in lung, bronchial mucosa, and pleural tissues. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Mar;43(3):681-2.
9. Chang DC, Wilson SE. Meta-analysis of the clinical outcome of carbapenem monotherapy in the adjunctive treatment of intra-abdominal infections. *Am J Surg*. 1997 Sep;174(3):284-90.
10. Chmelik V., Gutvirth J. Meropenem treatment of post-traumatic meningitis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1993; 12: 32: 922-3.
11. Csapo Z, Pulay I, Konkoly Thege M, Chanis W. Comparative study of meropenem and amikacin/metronidazole combination in the treatment of severe abdominal surgical infections. *Orv Hetil*. 1998 Nov 8;139(45):2699-703.
12. Colardyn F. - 35th Interscience Conf. on Antimicrob. Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1995. Abstr., p. 327, №LM3.
13. Cometta A., Calandra T., Gaya H. et al. - *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996, 40, 1108-1115.
14. Condon R., Nadler H., Pitkin D. et al. - 33rd Interscience Conf. Antimicrob. Agents and Chemother., New Orleans, 1993, Abstr. №840.
15. Del Favero A., Bucaneve G., Menichetti F. - *Scand. J. Infect. Dis.*, 1995, Suppl. 96, 34-37.
16. De Sarro A., Ammendola D., Zappala M. et al. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 232-7.
17. Edwards J.R., Turner P.J., Wannop C. et al. In vitro antibacterial activity of SM-7338, a carbapenem antibiotic with stability to dehydropeptidase. *J Antimicrob Chemother* 1989; 2: 33: 215-22.
18. Edwards SJ, Emmas CE, Campbell HE. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. *Curr Med Res Opin*. 2005 May;21(5):785-94.
19. Embil JM, Soto NE, Melnick DA. A post hoc subgroup analysis of meropenem versus imipenem/cilastatin in a multicenter, double-blind, randomized study of complicated skin and skin-structure infections in patients with diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2006 Aug;28(8):1164-74.
20. Fabian TC, File TM, Embil JM, Krige JE, Klein S, Rose A, Melnick D, Soto NE. Meropenem versus imipenem-cilastatin for the treatment of hospitalized patients with complicated skin and

- skin structure infections: results of a multicenter, randomized, double-blind comparative study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005 Fall;6(3):269-82.
21. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 2000 Nov 1;18(21):3690-8.
 22. Finch RG, Pemberton K, Gildon KM. Pneumonia: the impact of risk factors on the outcome of treatment with meropenem and ceftazidime. *J Chemother*. 1998 Feb;10(1):35-46.
 23. Garau J, Blanquer J, Cobo L, Corcia S, Daguette M, de Latorre FJ, Leon C, Del Nogal F, Net A, Rello J. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. 1997 Nov;16(11):789-96.
 24. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Pavleas I, Archontoulis N, Rigas K, Vernikos P, Giamarellou H, Thomopoulos G. Impact of carbapenem administration on systemic endotoxemia in patients with severe sepsis and Gram-negative bacteremia. *J Chemother*. 2006 Oct;18(5):502-6.
 25. Donnelly J.P., Horrevorts A.M., Sauerwein R.W. et al. High-dose meropenem in meningitis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 1992; May 2: 339: 1117.
 26. Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg*. 2006 Oct;244(4):637-8; author reply 638-9.
 27. Hemsell D., Martens M. A comparison of meropenem and clindamycin-gentamicin in the treatment of obstetric and gynaecologic infections (abstract). In: 9th Mediterranean Congress of Chemotherapy 1994; 100.
 28. Huizinga W.K.J., Warren B.L., Baker L.W. et al. - *J. Antimicrob. Chemother.*, 1995, 36, Suppl. A, 179-189.
 29. Holzheimer R.G., Dralle H. Antibiotic therapy in intra-abdominal infections: A review on randomized clinical trials. – *Eur.J.Med.Res.* – 2001. – Vol.6. – P. 277-291.
 30. Kliasova GA, Savchenko VG, Parovichnikova EN, Tolkacheva TV, Shulutko EM, Khoroshko ND. Use of meropenem in patients with neutropenia. *Antibiot Khimioter*. 1998;43(1):28-31.
 31. Klugman K.P., Dagan R., and the Meropenem Meningitis Study Group. - *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, 39, 1140-1146.
 32. Klugman K.P., Dagan R., Meningitis SG. Efficacy and safety of meropenem in the treatment of meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1140-6.
 33. Kanellakopoulou K., Giamarellou H., Papadothomakos P. et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intraabdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 6: 12: 449-53.
 34. Lindblad R, Rodjer S, Adriansson M, Andreasson B, Backstrom B, Johansson P, Karlsson K, Rhedin C, Turesson I. Empiric monotherapy for febrile neutropenia—a randomized study comparing meropenem with ceftazidime. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(3):237-43.
 35. Lopatkin NA, Derevianko II, Khodyreva LA, Kotliarova GA, Kondrat'eva EM, Lavrinova LN. Efficacy of meropenem in the treatment of severe complicated urinary tract infections. *Antibiot Khimioter*. 1999;44(3):19-21.
 36. Maggioni P, Di Stefano F, Facchini V, Irato S, Mancuso S, Colombo M, Massobrio M, Melis GB, Crosignani P. Treatment of obstetric and gynecologic infections with meropenem: comparison with imipenem/cilastatin. *J Chemother*. 1998 Apr;10(2):114-21.
 37. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas*. 2003 Nov;27(4):e79-83.
 38. Manes G, Uomo I, Menchise A, Rabitti PG, Ferrara EC, Uomo G. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jun;101(6):1348-53.
 39. Mehtar S, Dewar EP, Leaper DJ, Taylor EW. A multi-centre study to compare meropenem and cefotaxime and metronidazole in the treatment of hospitalized patients with serious infections. *J Antimicrob Chemother*. 1997 May;39(5):631-8.

40. Meropenem Study Group of Leuven, London & Nijmegen. - J. Antimicrob. Chemother., 1995, 36, 185-200.
41. Nichols R.L., Smith K.W., Geckler R.W. et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of hospitalised patients with skin and soft tissue infections. South Med J 1995; 88: 397-404.
42. Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WN, Rodriguez WJ, McCracken GH Jr, Bradley JS. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1999 Jul;18(7):581-90.
43. Pelsler H.H., Meropenem SG. Meropenem or cephalosporins for bacterial meningitis (abstract). In: 8th International Congress of Chemotherapy 1993; 265.
44. Paterson D.L., Ko W.C., Gottberg A.V., Casellas J.M., et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. // *J. Clin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 27. – P. 2206-2212.
45. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Aug;58(2):478; author reply 479-80.
46. Quinn JP, DiVincenzo CA, Lerner SA: Resistance to imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical experience and biochemical mechanisms. *Rev Infect Dis* 1988; 10:892-898.
47. Rasmussen BA, Bush K: Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:223-232.
48. Romanelli G, Cravarezza P, Pozzi A, Franchino L, Ravizzola G, Zulli R, Donati P, Prometti P, Grassi V. Carbapenems in the treatment of severe community-acquired pneumonia in hospitalized elderly patients: a comparative study against standard therapy. *J Chemother.* 2002 Dec;14(6):609-17.
49. Santos SS, Machado FR, Kiffer CR, Barone AA. Treatment of nosocomial pneumonia: an experience with meropenem. *Braz J Infect Dis.* 2001 Jun;5(3):124-9.
50. Senda CC, Arakawa Y, Nakashima K: Multifocal outbreaks of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum beta-lactams, including carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:349-353.
51. Serephanoglu K, Ersoy Y, Serephanoglu S, Aydogdu I, Kuku I, Kaya E. Clinical experience with three combination regimens for the treatment of high-risk febrile neutropenia. *Ann Acad Med Singapore.* 2006 Jan;35(1):11-6.
52. Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, Farkas SA. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. Meropenem Lower Respiratory Infection Group. *Crit Care Med.* 1997 Oct;25(10):1663-70.
53. Sitges-Serra A, Guirao X, Diaz J, Azanza R, Rodriguez Noriega A, Lizasoain M, Jover JM, Moreno Azcoita M, Cainzos M. Prospective randomized trial of meropenem versus cefotaxime and metronidazole in the treatment of intraabdominal infections. *Med Clin (Barc).* 1998 Jun 27;111(3):88-91.
54. Sartoretti C., Attinger B., Schilling J. et al. - 32nd Interscience Conf. Antimicrob. Agents and Chemother., Washington DC, 1992, Abstr. №1583.
55. Schmutzhard E., Williams K.J., Vukmirovits G. et al. - J. Antimicrob. Chemother., 1995, 36, Suppl. A, 85-97.
56. Solberg C.O., Sjursen H. - J. Antimicrob. Chemother., 1995, 36, Suppl. A, 157-166.
57. Sugiyama H., Horiuchi A., Hasegawa H. et al. - *Jap. J. Antib.*, 1992, 45, 687-696.
58. Spenser R.C. - *Intensive Care Med.*, 1994, 20, S2-6.
59. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Supran S, Cuchural GJ Jr, Finegold S, Harrell L, Hecht DW, Iannini P, Jenkins S, Pierson C, Rihs J, Gorbach SL. Multicenter study of in vitro susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group, 1995 to 1996, with comparison of resistance trends from 1990 to 1996. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Oct;43(10):2417-22.

60. Thomson K.S., Molland E.S. Cefepime, piperacillin-tazobactam and the inoculum effect in tests with extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae. // Antimicrob Agents Chemother. – 2001. – Vol. 45, №12. – P. 3548-3554.
61. Trilla A. - Intensive Care Med., 1994, 20, Suppl, 3, 1-4.
62. Verwaest C; Belgian Multicenter Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. Clin Microbiol Infect. 2000 Jun;6(6):294-302.
63. Zanetti G, Harbarth SJ, Trampuz A, Ganev M, Mosimann F, Chautemps R, Morel P, Lew D, Zimmerli W, Lange J, Glauser M. Meropenem (1.5 g/day) is as effective as imipenem/cilastatin (2 g/day) for the treatment of moderately severe intra-abdominal infections. Int J Antimicrob Agents. 1999 Feb;11(2):107-13.
64. Wiseman L.R., Wagstaff A.J., Brodgen R.N. et al. Drugs 1995; 50: 73-101.
65. Winston D.J., Ho W.G., Bruckner D.A. et al. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients: a randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. Ann Intern Med 1991; 115: 849-59.