

УДК 616.831.9-002+615.032+616.811.9-098.48+543.544.5.068.7

БОРЩОВ С.П.<sup>1</sup>, МАТЯШ В.І.<sup>1</sup>, ШЛАПАК І.П.<sup>2</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

## ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ МЕРОПЕНЕМУ В ЛІКВОРІ ПРИ ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ ТА ІНТРАТЕКАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ У ХВОРИХ НА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТ

**Резюме.** Об'єкт дослідження: хворі з бактеріальними менінгоенцефалітами. Методи: клінічне спостереження, обернено-фазова високоефективна рідинна хроматографія з ультрафіолетовим детектуванням; методи статистичного аналізу й логіки.

Публікація присвячена дослідженню концентрації меропенему в лікворі хворих при різних способах введення: внутрішньовенному та комбінованому (внутрішньовенне + інtrateкальне). Підтверджена безпека інtrateкального застосування дози 100–200 мг меропенему + 8 мг дексаметазону. При інtrateкальному введенні 100–200 мг меропенему встановлено статистично значиме підвищення концентрації меропенему в лікворі на період не менше доби.

**Ключові слова:** менінгоенцефаліт, меропенем, інtrateкальне введення.

Антимікробні препарати групи карбапенемів визнані найнадійнішими антибіотиками для етіотропної терапії більшості тяжких і таких, що загрожують життю, нейроінфекцій [7, 8, 15], ефективність і безпечність яких неодноразово підтверджувалися [1, 9, 14].

На думку багатьох дослідників, при гнійних менінгоенцефалітах лікування необхідно починати з меропенему або цефалоспоринів III–IV покоління (цефтріаксон, цефепім) у комбінації з фторхінолонами III покоління [4, 13].

Меропенему притаманна висока стабільність щодо дії бета-лактамаз бактерій, і на відміну від більшості інших бета-лактамних антибіотиків він проявляє виражену постантибіотичну активність щодо багатьох грампозитивних і грамнегативних аеробних, факультативних та анаеробних бактерій [13].

Переваги меропенему — це відсутність нудоти й блювання, що не потребує пролонгації часу інфузії та більших розведень, і відсутність нейротоксичності, що надає можливість застосовувати препарат при нейроінфекціях у високих дозах без підвищення ризику ускладнень. У той же час, за різними даними, концентрація антибіотика в спинномозковій рідині досягає 1–52 % від його концентрації в крові [5]. Варіабельність концентрацій меропенему, очевидно, зумовлена різним ступенем ушкодження гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) при запаленні оболонок мозку. Також зменшення концентрації відбувається за рахунок зниження об'ємного кровотоку в зоні

ураження та часткової інактивації препарату при його розподіленні в органах і тканинах організму.

Захисні властивості ГЕБ призводять до значного зниження концентрації антибактеріальних препаратів у центральній нервовій системі, а для деяких з них ГЕБ є цілком непроникним. Оптимізувати лікування нейроінфекцій пропонують завдяки модифікації дози та дозового режиму препаратів [16].

На нашу думку, можливим шляхом підвищення ефективності лікування є інtrateкальне введення антибактеріальних препаратів.

У доступній науковій літературі нами знайдено тільки поодинокі повідомлення про успішне інtrateкальне застосування меропенему для лікування менінгоенцефалітів, це свідчить, що даному питанню приділяється недостатньо уваги [6].

У наших попередніх дослідженнях на тваринах було встановлено безпечність інtrateкального введення меропенему [2], що дозволило перейти до клінічного етапу.

Для визначення концентрації меропенему, як і інших карбапенемів, у біологічних рідинах засто-

Адреса для листування з авторами:

Борщов Сергій Петрович

E-mail: borshchev@ukr.net

Матяш Віктор Іванович

E-mail: vim10@ukr.net

© Борщов С.П., Матяш В.І., Шлапак І.П., 2015

© «Медицина невідкладних станів», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

совують різні методи, основним з яких залишається хроматографічний завдяки його високій специфічності, точності й чутливості [8, 11, 12].

**Мета роботи:** дослідити різницю в концентрації меропенему в лікворі при внутрішньовенному та комбінованому (інтратекально + внутрішньовенно) введенні препарату.

## Матеріали та методи

Дослідження виконано при лікуванні 10 ВІЛ-негативних пацієнтів віком від 18 до 68 років (7 чоловіків та 3 жінки) з бактеріальними менінгоенцефалітами, у тому числі 4 пацієнтів з туберкульозним менінгоенцефалітом.

Відбір зразків ліквору для першого (до початку інтратекальної терапії) вимірювання концентрації меропенему здійснювали щонайменше після 48-годинного внутрішньовенного введення меропенему в дозі 1–2 г 4 рази на добу. Виконували люмбальну пункцію на рівні L<sub>3</sub>–L<sub>4</sub> та відбирали 0,5–1,0 мл ліквору для дослідження. Після цього залежно від маси тіла хворого та показників лікворного тиску інтратекально вводили від 100 до 200 мг меропенему та 8 мг дексаметазону. Відбір зразків ліквору для другого вимірювання концентрації проводили в того самого пацієнта через добу після інтратекального введення меропенему.

Дослідження з визначення концентрації меропенему в лікворі проведені методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії з ультрафіолетовим детектуванням. Умови хроматографування градувальних розчинів діючих речовин досліджуваного препарату та ліквору пацієнтів наведені в табл. 1.

Ідентифікацію діючої речовини (меропенем) у зразках ліквору пацієнтів проводили за часом утримування в градувальних розчинах, кількісне визначення — за відповідною залежністю площі хроматографічного піку речовини від концентрації в градувальному розчині, що встановлювали на підставі кореляційного та регресійного аналізів.

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням критерію Вілкоксона.

## Результати та їх обговорення

Концентрація меропенему в лікворі після інтратекального введення в усіх випадках перевищувала попередній рівень препарату (до інтратекального введення). Результати вимірювань наведені в табл. 2.

Отримані результати свідчать про статистично значиме підвищення концентрації меропенему в лікворі хворих навіть через добу після інтратекального введення 100–200 мг препарату. Логічно припустити, що відразу після введення концентрація меропенему в лікворі була ще більшою.

Важливо відзначити, що у двох випадках після інтратекального введення розчину меропенему мала місце подразнююча дія препарату у вигляді помірного підвищення частоти серцевих скорочень (до 20 % від вихідної) та мимовільних рухів у нижніх кінцівках. Реакція була нетривалою (до 2 хв), що не потребувало застосування додаткових лікувальних заходів. В обох випадках побічна дія виникала при введенні розчину, концентрація якого перевищувала 10 мг/мл, та не залежала від загальної дози введеного препарату. При наступному спостереженні впродовж доби не було зареєстровано жодних побічних явищ, що ще раз доводить безпечність запропонованого шляху введення препарату.

Як відомо, доведеним методом боротьби зі стійкими до протимікробних препаратів мікроорганізмами є створення підвищених концентрацій хіміопрепаратів в основному вогнищі інфекції. Зокрема, особливо актуальним це твердження є при значних ліквородинамічних порушеннях, при лікуванні абсцесів, туберкульозного менінгоенцефаліту [3]. Отже, виконане дослідження підтвердило безпечність та встановило статистично значиме підвищення концентрації меропенему в лікворі при інтратекальному шляху введення.

У той же час з огляду на інвазивність маніпуляції використовувати запропонований метод терапії можуть тільки досвідчені фахівці, які мають навички боротьби з теоретично можливими загальновідомими ускладненнями при проведенні пункції інтратекального простору.

**Таблиця 1. Умови хроматографування меропенему**

Хроматограф	LC-20AD, фірма «Шімадзу»
Детектор	Ультрафіолетовий
Колонка	Нуклеосил 100-5 C18 (250/4,6 мм)
Рухома фаза	Суміш ацетонітрил + 0,1% водний розчин ортофосфорної кислоти
Співвідношення компонентів рухомої фази (об. + об.)	30 + 70
Швидкість потоку рухомої фази, мл/хв	1,0
Довжина хвилі детектування, нм	300
Температура колонки, °C	30
Об'єм петлі інжектора, мкл	20
Час утримування за даних умов, хв	3,3 ± 0,1

Таблиця 2. Результати вимірювання концентрації меропенему в лікворі хворих

№ п/п пацієнта	1-ше вимірювання*	2-ге вимірювання**	Зміна	Ранг зміни	Знаковий ранг зміни
1	165,0	1145,5	980,5	10	10
2	0,7	483,6	482,9	9	9
3	0	284,8	284,8	8	8
4	13,1	119,5	106,4	5	5
5	7,8	161,3	153,5	6	6
6	1,8	60,9	59,1	1	1
7	3,9	75,1	71,2	2	2
8	8,1	76,2	68,1	3	3
9	2,0	104,3	102,3	4	4
10	4,2	212,3	208,1	7	7
Сума знакових рангів зміни W					55
Рівень значущості p					< 0,01

**Примітки:** \* — вміст діючої речовини в лікворі пацієнта до інтратекального введення, мкг/см<sup>3</sup>; \*\* — вміст діючої речовини в лікворі пацієнта після інтратекального введення, мкг/см<sup>3</sup>.

## Висновки

1. Інтратекальне введення 100–200 мг меропенему в поєднанні з 8 мг дексаметазону є безпечним.

2. З метою запобігання подразнюючій дії концентрація розчину меропенему для інтратекального введення не повинна перевищувати 10 мг/мл.

3. Інтратекальне введення 100–200 мг меропенему з 8 мг дексаметазону в поєднанні з внутрішньовенним введенням препарату призводить до статистично значущого підвищення концентрації меропенему в лікворі щонайменше впродовж доби після ін'єкції.

4. Інтратекальне введення меропенему з дексаметазоном у запропонованих дозах вважається доцільним для лікування бактеріальних менінгоенцефалітів, що викликані чутливими до меропенему мікроорганізмами.

5. У разі початку емпіричної терапії бактеріального менінгоенцефаліту внутрішньовенним призначенням меропенему для підвищення ефективності та запобігання розвитку антибіотикорезистентності рекомендується доповнювати лікування інтратекальним введенням меропенему з дексаметазоном у запропонованих дозах.

6. Інтратекальні методи терапії мають застосовувати тільки фахівці відповідної кваліфікації.

## Список літератури

1. Андреева И.В. Место меропенема в терапии тяжелых инфекций / И.В. Андреева, О.У. Стецюк // Клиническая фармакология и терапия. — 2008. — Т. 17, № 2. — С. 19-27.
2. Борщов С.П. Експериментальне дослідження безпечності інтратекального застосування меропенему з дексаметазоном / С.П. Борщов, І.В. Фільчаков, П.В. Сініцин, Н.М. Серединська // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2013. — № 3 (34). — С. 35-40.

3. Внелегочный туберкулез / Под ред. А.В. Васильева. — СПб., 2000. — 499 с.

4. Гебеш В.В. Гнійний менінгоенцефаліт — прогноз перебігу та особливості етіотропної терапії / В.В. Гебеш, О.Л. Коляда, П.В. Чегусов // Український медичний часопис. — 2009. — № 6. — С. 73-76.

5. Кононенко В.В. Нові можливості етіотропного лікування гнійних менінгоенцефалітів меропенемом / В.В. Кононенко // Сучасні інфекції. — 1999. — № 2. — С. 117-121.

6. Нейрореаниматологія. Інтенсивна терапія черепно-мозгової травми / Под ред. С.В. Царенко. — М.: Медицина, 2006. — 352 с.

7. Antimicrobial activity of meropenem against main bacterial species isolated from patient blood in 2010 / Y. Kobayashi, Y. Sumitani, R. Inose, Y. Katohno // Jpn. J. Antibiot. — 2011. — Vol. 64, № 6. — P. 355-365.

8. A liquid chromatography assay for a quantification of doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem concentrations in human plasma: application to a clinical pharmacokinetic study / E. Dailly, R. Bouquie, G. Deslandes [et al.] // J. Chromatogr. B-analyt. Technol. Biomed. Life Sci. — 2011. — Vol. 879, № 15-16. — P. 1137-1142.

9. Baldwin C.M. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections / C.M. Baldwin, K.A. Lyseng-Williamson, S.J. Keam // Drugs. — 2008. — Vol. 68, № 6. — P. 803-838.

10. Hawkey P.M. Carbapenem antibiotics for serious infections / P.M. Hawkey, D.M. Liverore // BMJ. — 2012. — Vol. 344. — P. 32-36.

11. HPLC method for measuring meropenem and biapenem concentrations in human peritoneal fluid and bile: application to comparative pharmacokinetic investigations / K. Kameda, I. Kazuro, I. Kayo [et al.] // J. Chromatogr. Sci. — 2010. — Vol. 48. — P. 406-411.

12. LC Method for the determination of meropenem in cerebrospinal fluid: application to therapeutic drug monitoring / Tomoko Matsuda, Kazuro Ikawa, Kayo Ikeda [et al.] // Chromatographia. — 2009. — Vol. 69, № 9-10. — P. 1031-1034.

13. Meropenem prevents levofloxacin-induced resistance in penicillin-resistant pneumococci and acts synergistically with levofloxacin in experimental meningitis / P. Cottagnoud, F. Acosta, L. Flatz [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 22, № 11. — P. 656-662.

14. Nicolau D.P. Carbapenems: a potent class of antibiotics / D.P. Nicolau // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 9, № 1. — P. 23-37.

15. Obtain best usage of meropenem dose in severe infections. Results of an observational multicenter study / B. Alvarez-Sánchez, F. Alvarez-Lerma, J. Romero [et al.] // *Rev. Esp. Quimioter.* — 2008. — Vol. 21, № 3. — P. 143-148.

16. Perrott J. Comparing outcomes of meropenem administration strategies based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: A qualitative systematic review / J. Perrott, V.H. Mabasa, M.H. Ensom // *The Ann. Pharmacotherapy.* — 2010. — Vol. 44. — P. 557-564.

Отримано 17.09.15 ■

Борщов С.П.<sup>1</sup>, Матяш В.И.<sup>1</sup>, Шлапак И.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

#### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕРОПЕНЕМА В ЛИКВОРЕ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ И ИНТРАТЕКАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ У БОЛЬНЫХ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОМ

**Резюме.** Объект исследования: больные с бактериальными менингоэнцефалитами. Методы: клиническое наблюдение, обратно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым детектированием; методы статистического анализа и логики.

Публикация посвящена исследованию концентрации меропенема в ликворе больных при различных способах введения: внутривенном и комбинированном (внутривенное + интратекальное). Подтверждена безопасность интратекального применения дозы 100–200 мг меропенема + 8 мг дексаметазона. При интратекальном введении 100–200 мг меропенема установлено статистически значимое повышение концентрации меропенема в ликворе на период не менее суток.

**Ключевые слова:** менингоэнцефалит, меропенем, интратекальное введение.

Borshchov S.P.<sup>1</sup>, Matiash V.I.<sup>1</sup>, Shlapak I.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution «Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Hromashevskiy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

#### A COMPARATIVE STUDY OF MEROPENEM CONCENTRATIONS IN THE CEREBROSPINAL FLUID DURING INTRAVENOUS AND INTRATHECAL ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH MENINGOENCEPHALITIS

**Summary.** The object of the study: patients with bacterial meningoencephalitis. Methods: clinical observation, reversed-phase high performance liquid chromatography with ultraviolet detection; methods of statistical analysis and logic.

The publication is devoted to the study of meropenem concentrations in the cerebrospinal fluid of patients in different ways of administration: intravenous and combined (intravenous + intrathecal). The safety of intrathecal use of a dose of 100–200 mg of meropenem + 8 mg of dexamethasone was confirmed. In intrathecal administration of 100–200 mg meropenem, we have found a statistically significant increase in the concentration of meropenem in the cerebrospinal fluid for a period of not less than one day.

**Key words:** meningoencephalitis, meropenem, intrathecal administration.