

Dorypenem – najnowszy analog karbapenemu

Judyta Cielecka-Piontek, Marianna Zajęc, Anna Jelińska

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Judyta Cielecka-Piontek, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań ul. Lelewela 46, tel. 061 854 66 49, e-mail: jpiontek@ump.edu.pl

Karbapenemy są pochodnymi penemu, w których atom siarki zastąpiono atomem węgla (stąd początek *carba*), a między atomami C2 i C3 w układzie 1-aza-bicyklo[3.2.0]heptanu występuje wiązanie podwójne [1]. Obecnie w leczeniu stosowane są następujące pochodne karbapenemu: imipenem (1980 r.), panipenem (1993 r. dopuszczony do obrotu tylko na terenie Japonii), meropenem (1996 r.), ertapenem (2002 r.) oraz najnowszy dorypenem. Pozwolenie na dopuszczenie dorypenemu do obrotu na terenie Unii Europejskiej uzyskała firma Janssen-Cilag International NV, po pozytywnym zaopiniowaniu preparatu Doribax przez EMEA (25 lipca 2008 r.) [2]. Dorypenem produkowane przez Shionogi&Co.Ltd. (Osaka, Japonia), został wprowadzony na japoński rynek 16 września 2005 roku [3, 4]. W tym samym roku firmy Peninsula Pharmaceuticals Inc. (Alameda, CA), Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc. (New Brunswick, NJ) oraz Johnson&Johnson uzyskały licencję na wprowadzenie dorypenemu do leczenia na terenie Stanów Zjednoczonych [5, 6].

Budowa chemiczna

Dorypenem (S-4661) podobnie jak pozostałe karbapenemy zawiera w pozycji C-2 grupę karboksylanową oraz w pozycji C-6 grupę *trans*- β -hydroksyetylową (tabela 1). Modyfikacja karbapenemów dotyczy pozycji C-4 i C-3. Grupa metylowa przy C-4 w cząsteczce meropenemu, ertapenemu i dorypenemu chroni ugrupowanie β -laktamowe przed inaktywacyjnym działaniem dehydrogenazy I. Dlatego te pochodne mogą być stosowane bez inhibitora dehydrogenazy I. Podstawnik dimetylokarbamoiolipolidyotiolowy w pozycji C-3 w cząsteczce meropenemu stabilizuje strukturę związku; rozszerza spektrum działania wobec *Pseudomonas aeruginosa* i innych bakterii Gram-ujemnych oraz zmniejsza skłonność wywoływania drgawek w porównaniu do imipenemu [7, 8]. Podstawnik karboksyfenyloaminokarbonylopirolidylotiolowy w pozycji C-3 ertapenemu obniża nieznacznie aktywność przeciwbakteryjną, ale wpływa korzystnie na parametry farmakokinetyczne. Obecność pierścienia benzoowego w tym podstawniku zwiększa

Doripenem – the newest analog of carbapenem · Doripenem is a new parenteral 1 β -methyl carbapenem, which was launched in the European Union on July 25, 2008, by the EMEA. Doripenem is licensed from Shionogi & Co., Ltd, which launched the product in Japan in September 2005. The chemical structure of doripenem is very similar to that of meropenem. Doripenem, like all the other beta-lactams, exhibits its bactericidal effects by binding to penicillin-binding proteins. It has a spectrum of activity that covers aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria. It can be used as a single agent for the treatment of infections caused by *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas spp.* Doripenem has been approved to treat complicated intra-abdominal infection and, complicated urinary tract infections, including pyelonephritis, nosocomial and respiratory infections. The recommended dose of doripenem is 500 mg every 8 hours given as an IV infusion over 1 hour. The duration of therapy, which may include a switch to an oral agent after at least 3 days of parenteral therapy, is 5 to 14 days.

Keywords: carbapenems, doripenem.

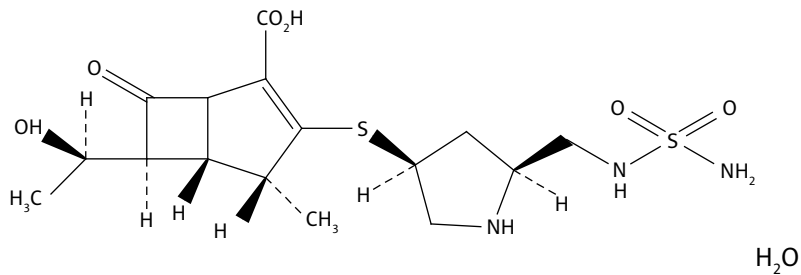
© Farm Pol, 2009, 65(3): 177-183

masę cząsteczkową i lipofilność związku [9]. Wydłużenie łańcucha powoduje zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia drgawek podczas terapii tym antybiotykiem [10, 11]. Podstawnik sulfamoylaminometylowy w pozycji C-3 dorypenemu wpływa na profil aktywności mikrobiologicznej. Wobec Gram-dodatnich bakterii dorypenem wykazuje aktywność podobną do imipenemu, natomiast wobec bakterii Gram-ujemnych podobną do meropenemu [12, 13]. Dorypenem, podobnie jak pozostałe karbapenemy, wyłączając ertapenem, jest stosowany w postaci kwasowej, charakteryzuje się zatem parametrami farmakokinetycznymi bardziej zbliżonymi do meropenemu i imipenemu [14].

Zakres działania

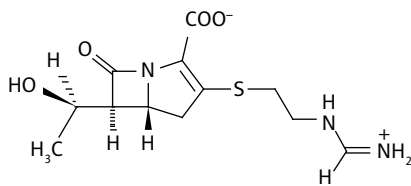
Mechanizm działania dorypenemu, podobnie jak innych karbapenemów, polega na hamowaniu

Tabela 1. Budowa chemiczna karbapenemów



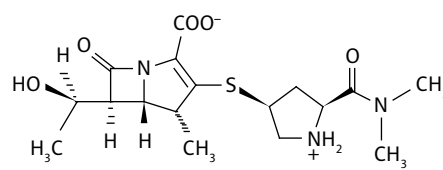
Dorypenem

Kwas (4*R*,5*S*, 6*S*)-3-[[aminosulfonyl]amino]metylo]-3-pirolidyno]tio]-6-[(1*R*)-1-hydroxyetylo]4-metylo-7-okso-1-aza-bicyklo[3.2.0]hept-2-eno-2-karboksylowy



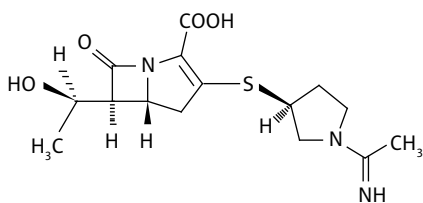
Imipenem

Kwas (6*R*,6*S*)-6-[(*R*)-1-hydroksyetylo]-3-[2-(iminometylo-amino)etylotio]-7-okso-1-aza-bicyklo[3.2.0]hept-2-eno-2-karboksylowy



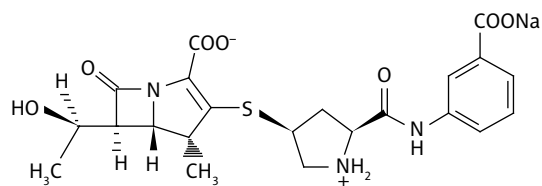
Meropenem

Kwas (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[[(3*S*,5*S*)-5-(dimetylokarbamoilo)-3-pirolidyno]tio]-6-[(1*R*)-1-hydroksyetylo]-4-metylo-7-okso-1-aza-bicyklo[3.2.0]hept-2-eno-2-karboksylowy



Panipenem

Kwas (5*R*, 6*S*)-2-[1-acetamidypirolidyn-3(*S*)-ylotio]-6-[1(*R*)-hydroksyetylo]-2-karbapenemo-3-karboksylowy



Ertapenem

{4*R*-[3-(3*S*^{*},5*S*^{*}),4*α*,5*β*,6*β*(*R*^{*})]-3-[[5-[[3-Karboksy-fenilo]amino]karbonylo]-3-pirolidyno]tio]-6-(1-hydroksy-etylo)-4-metylo-7-okso-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-eno-2-karboksylan sodu

biosyntezy ściany komórkowej bakterii poprzez łączenie z białkami wiążącymi penicyliny (PBPs; *penicillin binding proteins*) [15]. Powinowactwo dorypenemu do różnych typów PBP zależy od drobnoustrojów: w przypadku *E. coli* dorypenem wykazuje największe powinowactwo do PBP₂, w *P. aeruginosa* do PBP₃ a w *S. aureus* do PBP₁, PBP₂ oraz PBP₄ [15, 16]. W tabeli 2 zestawiono najmniejsze stężenia dorypenemu, meropenemu i imipenemu hamujące wzrost wybranych patogenów chorobotwórczych [17–21]. Wśród karbapenemów spektrum aktywności mikrobiologicznej dorypenemu najbardziej zbliżone jest do aktywności meropenemu [22]. Dorypenem ma szeroki zakres działania, wykazując aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych oraz beztlenowych. *In vitro* stwierdzono jego potencjalną aktywność wobec *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, β-hemolizujących streptokoków oraz metycylinowrażliwych szczepów

Staphylococcus spp. i *Enterococcus faecalis* [23]. Wśród Gram-ujemnych bakterii wrażliwość na dorypenem wykazują między innymi bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzające β-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) czy indukowaną chromosomalną β-laktamazę typu AmpC [23–26]. Ponadto dorypenem wykazuje nieznacznie wyższą aktywność niż meropenem i imipenem względem wybranych szczepów *P. aeruginosa* [23]. Należy podkreślić także, że dorypenem jest aktywny wobec prawie wszystkich patogenów bakterii beztlenowych, włączając *Bacteroides fragilis* [17–18, 21]. Podobnie jak dla pozostałych karbapenemów, oporność określonych szczepów bakterii na dorypenem może być wynikiem jego hydrolizy pod wpływem β-laktamaz, zdolności przenikania do PBP czy aktywacji pompy *efflux*. Dorypenem jest zasadniczo niewrażliwy na działanie większości β-laktamaz, jednak może być hydrolizowany przez β-laktamazy, klasy Ambler typu B takie jak: IMP, SPM czy VIM, które mogą być na przykład wytwarzane przez *Pseudomonas spp.*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*

Karbapenemy są pochodnymi penemu, w których atom siarki zastąpiono atomem węgla (stąd początek *carba*), a między atomami C2 i C3 w układzie 1-azabicyklo[3.2.0]heptanu występuje wiązanie podwójne.

Tabela 2. Najmniejsze stężenia dorypenemu, meropenemu i imipenemu hamujące wzrost wybranych wrażliwych drobnoustrojów [22]

Drobnoustrój	Wartość MIC ₉₀		
	Dorypenem	Meropenem	Imipenem
Tlenowe Gram-dodatnie	0,06	0,12	0,03–0,50
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	0,03–0,06	0,06–0,12	0,15–0,50
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)/koagulazo-ujemne	0,008–1,0	0,008–1,0	0,008–1,0
<i>S. pyogenes</i>	0,008–0,03	0,08–0,06	0,008–1,0
Streptokoki grupy Viridans	0,06–0,50	0,06–0,50	0,06–0,50
Tlenowe Gram-ujemne			
Enterobacteriaceae	0,06–0,25	0,03–0,12	0,25–2,0
<i>Citrobacter</i> spp.	0,06–0,03	0,06	1
<i>Citrobacter diversus</i>	0,03	0,03	0,12
<i>Citrobacter freundii</i>	0,03	0,03–0,06	1
<i>Enterobacter</i> spp.	0,06–0,12	0,06–0,12	0,5–1,0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,12–0,25	0,06	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,06	0,06	0,5–2,0
<i>Escherichia coli</i>	0,015–0,03	0,015–0,06	0,25–0,50
<i>Klebsiella</i> spp.	0,06	0,03	0,5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,06	0,06	0,25
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0,03–0,12	0,03–0,12	0,25–1,0
<i>Morganella morganii</i>	0,5	0,12–0,25	4
<i>Proteus mirabilis</i>	0,12–1,0	0,06–0,25	2–4
<i>Proteus vulgaris</i> (indolo-dodatni)	0,25–0,50	0,12–0,50	2–4
<i>Providencia</i> spp.	0,5	0,12	2–4
<i>Salmonella</i> spp.	0,06–0,12	0,03–0,06	0,25–0,50
<i>Serratia marcescens</i>	0,12–0,50	0,06–0,12	0,50–2,0
<i>Shigella</i> spp.	0,03–0,06	0,03–0,06	0,12–0,50
<i>Haemophilus influenza</i>	0,25–1,0	0,12	1–2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5–8,0	1–16	2–8
<i>Acinetobacter</i> spp.	1–32	1–32	0,25–32
<i>Burkholderia cepacia</i>	8	4–8	8–32
<i>Aeromonas</i> spp.	1	1	2
<i>Maraxella Catarrhalis</i>	0,03	0,008–0,015	0,12
Beztlenowe			
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,05–1,0	0,12–1,0	0,25–1,0

czy *Bacillus* spp. [24]. Zmniejszona przepuszczalność błony zewnętrznej *P. aeruginosa* dla karbapenemów może być spowodowana brakiem lub zmniejszonym wytwarzaniem białka OprD, nazywanego początkowo poryną D₂. Podstawową rolą tego białka jest bierny wychwyt zasadowych aminokwasów przez błonę zewnętrzną. Białko OprD tworzy pory, które są także przepuszczalne dla karbapenemów, ale nieprzepuszczalne dla innych antybiotyków β-laktamowych. Wszystkie szczepy *P. aeruginosa* wykazują w różnym stopniu naturalną oporność na te związki i obejmuje ona wzajemne oddziaływanie nieprzenikalności leku przez błonę zewnętrzną z wyptywem leku, w którym uczestniczy pompa *efflux* MexA-MexB-OprM. System *efflux* (MexA-MexB-OprM) zbudowany jest z białek: MexB (pompa zlokalizowana w błonie cytoplazmatycznej), OprM (tworzy kanał w błonie zewnętrznej), MexA, który łączy białka MexB i OprM. Zwiększone wartości MIC penicylin, cefalosporyn i chinolonów, ale nie imipenemu, są uwarunkowane nadaktywnością pompy MexA-MexB-OprM spowodowaną mutacją *na1B* w miejscu *mexR*. Różnice te wyjaśnia się brakiem heterocyklicznego podstawnika w cząsteczce imipenemu. Nadaktywność MexA-MexB-OprM zmniejsza aktywność meropenemu bez wpływu na oporność na ten lek. Wskazuje to, że meropenem

może korzystać z białka OprD by przeniknąć do *P. aeruginosa*, i że jest rozpoznawany i wyrzucany na zewnątrz przez system Mex-B, ponieważ zawiera heterocykliczny podstawnik w łańcuchu przy C₃ układu karbapenemu. Oporność *P. aeruginosa* na imipenem jest głównie uwarunkowana utratą białka OprD, natomiast oporność na meropenem także nadaktywnością Mex-A-MexB-OprM. Dodatkowo, brak lub zmniejszone wytwarzania białka OprD przez *Pseudomonas* spp. przyczynia się do zmniejszenia MICs dorypenemu, podobnie jak w imipenemie i meropenemie [24, 27]. Oporność *P. aeruginosa* na imipenem jest głównie uwarunkowana utratą białka OprD, natomiast oporność na meropenem i dorypenem także nadaktywnością Mex-A-MexB-OprM [24, 28]. Dlatego *P. aeruginosa* trudniej nabywają oporność na meropenem i dorypenem niż imipenem, gdyż wymagane są 2 mutacje – utrata OprD i nadaktywność MexA-MexB-OprM. Ponadto czas do wytworzenia określonych mechanizmów oporności przez drobnoustroje na dorypenem jest krótszy w porównaniu do innych karbapenemów, stąd aktualnie większa aktywność tego antybiotyku wobec wybranych szczepów chorobotwórczych.

Mechanizm działania dorypenemu, podobnie jak innych karbapenemów, polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii poprzez łączenie z białkami wiążącymi penicyliny.

Skuteczność terapeutyczna

Randomizowane wieloośrodkowe badania kliniczne z podwójną ślepą próbą, wśród osób dorosłych wykazały, że dorypenem może być przeznaczony do leczenia następujących zakażeń: wewnątrzszpitalnych zapaleń płuc, w tym u pacjentów poddawanych mechanicznej wentylacji, powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych oraz powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowych zapaleń nerek [29–34]. W tabeli 3 zestawiono wyniki

badan klinicznych dorypenemu i innego antybiotyku powszechnie stosowanego w danej jednostce chorobowej.

Zalecany czas kuracji dorypenemem wynosi zazwyczaj 5 do 14 dni i zależy od ciężkości objawów, miejsca zakażenia oraz odpowiedzi klinicznej pacjenta. Zalecane dawkowanie dorypenemu wynosi najczęściej 500 mg podawane co 8 godzin w postaci infuzji trwającej 1 godzinę. W ciężkich wewnątrzszpitalnych zapaleniach płuc czas podania infuzji powinien wynosić 4 godziny.

Tabela 3. Wyniki badań skuteczności klinicznej dorypenemu w porównaniu do skuteczności innych antybiotyków β -laktamowych w wybranych jednostkach chorobowych

Rodzaj badania	Dawkowanie leków	Skuteczność
Skomplikowane zakażenia wewnątrzbrzuszne		
Solomkin i wsp., randomizowane badania w dwóch ośrodkach (n = 962) [29, 30, 31]	500 mg dorypenemu podawanego i.v. co 8 h przez 1 h (n=486) 1 g meropenemu podawanego co 8 h w postaci 3–5 min wstrzyknięć (n = 476)	84,6% dorypenem versus 84,1% meropenem
Skomplikowane zakażenia dróg moczowych		
Nader i wsp., randomizowane badania z podwójną ślepą próbą (n = 753) [32]	500 mg dorypenemu podawanego i.v. co 8 h przez 1 h, 250 mg lewofloksacyny podawanej co 24 h przez 1 h	82,1% dorypenem versus 83,4% lewofloksacyna
Wewnątrzszpitalne zapalenie płuc, w tym u pacjentów poddanych mechanicznej wentylacji		
Rea-Neto i wsp., randomizowane badania otwarte (n = 448) [33]	500 mg dorypenemu podawanego i.v. co 8 h przez 1 h, 4,5 g piperacyliny/tazobaktamu podawanych co 6 h przez 30 min	81,3% dorypenem versus 79,8% piperacylina/tazobaktam
Chastre i wsp., randomizowane badania otwarte (n = 531) [34]	500 mg dorypenemu podawanego i.v. co 8 h przez 4 h, 500 mg imipenemu/cilastatyny podawanego co 6 h przez 30–60 min	68,3% dorypenem versus 64,8% imipenem/cilastatyna

Tabela 4. Właściwości farmakokinetyczne karbapenemów

Właściwości farmakokinetyczne	Ertapenem	Meropenem	Imipenem	Dorypenem
C_{max} [mg/l]	164,6 i 192 (i.v. jednorazowe i wielokrotne) 70,6 i 75,7 (i.m. jednorazowe i wielokrotne)	54,8–61,6	po podawaniu 30 min. i.v. 0,5 g stęż. 30–42 μ g/ml, po podaniu 1,0 g 60–72 μ g/ml	po podawaniu przez 1h. i.v. 0,5 g stęż. 23 μ g/ml, po podaniu 0,5 g i 1,0 g przez 4 h 8 mg/ml i 17 mg/ml
AUC [mg · h/l]	597 i 688 (i.v. jednorazowe i wielokrotne) 524 i 506 (i.v. jednorazowe i wielokrotne)	66,9–77,5		po podawaniu przez 1h. i.v. 0,5 g 36 mg·h/ml, po podaniu 0,5 g i 1,0 g przez 4 h 34 mg·h/ml i 68 mg·h/ml
Wiązanie z białkami	95% przy stężeniu w osoczu <100 mg/l i 82–85% przy ~300 mg/l	< 20%	Imipenem ~ 20% Cilastatyna ~ 35%	8,1%
V_d [l]	8	12,5–23	14,4	16,8
$T_{1/2}$ [h]	4	1,0–1,4	1,11	~ 1h
Droga eliminacji	80% z moczem 10% z kałem	95% z moczem 2,1% z kałem	65–80% z moczem 1% z kałem po podaniu i.v.	70–80% z moczem
Eliminowana postać	Z moczem 38% leku jest wydalane w postaci niezmienionej oraz 37% jako nieaktywny metabolit z otwartym pierścieniem β -laktamowym	Z moczem 71% leku jest wydalane w postaci niezmienionej oraz 19% jako nieaktywny metabolit z otwartym pierścieniem β -laktamowym	Z moczem 70% leku jest wydalane w postaci niezmienionej oraz 29% jako nieaktywny metabolit z otwartym pierścieniem β -laktamowym	Z moczem 70–80% leku jest wydalane w postaci niezmienionej oraz pozostałe jako nieaktywny metabolit z otwartym pierścieniem β -laktamowym
Klirens nerkowy [l/h]	1,7 (28 ml/min) [40]	11,3–16,8 [41]	135 [ml/min] [42]	10,3 [l/h]

Farmakokinetyka

Dorypenem, po podaniu 500 mg w ciągu 1 godziny, osiąga średnie C_{max} 20,2 µg/ml oraz $AUC_{0-\infty}$ 44,1 mg×h/ml [15, 35, 39]. Natomiast średnie C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ dorypenemu u osób zdrowych, po podaniu 500 mg i 1 g przez 4 godziny wynosiły odpowiednio 8 mg/ml i 17 mg/ml oraz 34 mg × h/ml i 68 mg × h/ml [36]. Dorypenem wiąże się z białkami osocza w około 8,1%, niezależnie od stężenia leku w osoczu, przenika łatwo do macicy, płynu przestrzeni zaotrzewnowej, gruczołu krokowego, pęcherzyka żółciowego oraz moczu [36]. Objętość dystrybucji dorypenemu wynosi 16,8 l [37, 38]. Dorypenem pod wpływem dehydropeptydazy I metabolizuje do nieaktywnego metabolitu z otwartym pierścieniem β-laktamowym. Eliminacja dorypenemu przebiega głównie przez nerki. Średni czas półtrwania w fazie eliminacji dorypenemu u zdrowych osób wynosi około 1 godziny i jest zbliżony do czasu półtrwania meropenemu i imipenemu (tabela 4). Podobnie wartości klirensu nerkowego dorypenemu (10,3 l/h) są zbliżone do wartości klirensu meropenemu (11,3–16,8 l/h). Dawkowanie dorypenemu powinno być modyfikowane w umiarkowanych (CrCL 31–50 ml/ml) i ciężkich zaburzeniach (CrCL ≤ 80 ml/min) nerek [36, 38]. Nie określono natomiast farmakokinetyki dorypenemu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wśród osób starszych tylko przy współistniejącej niewydolności nerek należy rozpatrzyć modyfikację schematu dawkowania dorypenemu [38, 39]. W tabeli 4 zestawiono podstawowe parametry farmakokinetyczne dorypenemu, ertapenemu, meropenemu i imipenemu. Dorypenem, charakteryzując się zbliżonymi parametrami farmakokinetycznymi do meropenemu i imipenemu, wymaga także podawania co 8 godzin.

Właściwości farmaceutyczne, bezpieczeństwo stosowania, działania niepożądane

Dorypenem wymaga innego niż pozostałe karbapenemy traktowania podczas przygotowywania do podania parenteralnego. W tabeli 5 zestawiono wskazania, które mają istotne znaczenie dla prawidłowego przygotowania podania parenteralnego karbapenemów, a w konsekwencji bezpieczeństwa terapii. Zalecanymi rozpuszczalnikami do przygotowywania infuzji dorypenemu są woda do wstrzyknięć, roztwór chlorku sodu (9 mg/ml) i 5% roztwór glukozy [36]. W pierwszym etapie przygotowuje się zawiesinę dorypenemu w jałowej wodzie do wstrzykiwań lub w roztworze chlorku sodu (0,9%). Zawiesina taka może być przechowywana w fiolce 1 h w temperaturze 30°C przed rozcieńczeniem w worku infuzyjnym. Zawiesinę rozcieńcza się 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy w worku infuzyjnym. Tak przygotowany roztwór do infuzji może być przechowywany 72 h (roztwór chlorku sodu) lub 24 h (w 5% roztworze glukozy) w lodówce w temperaturze 2–8°C. Roztwory infuzyjne preparatu Doribax mogą być przezroczyste, bezbarwne lub posiadać jasno-żółte zabarwienie. Zmiana zabarwienia w tym zakresie nie ma jednak wpływu na bezpieczeństwo terapii dorypenem.

Dorypenemu nie należy mieszać z innymi lekami. Lek tylko w niewielkim stopniu lub wcale nie jest metabolizowany przy udziale cytochromu P450, nie powinien zatem wchodzić w interakcje z lekami

Randomizowane wielośrodkowe badania kliniczne z podwójną ślepą próbą, wśród osób dorosłych wykazały, że dorypenem może być przeznaczony do leczenia następujących zakażeń: wewnątrzszpitalnych zapaleń płuc, w tym u pacjentów poddawanych mechanicznej wentylacji, powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznym oraz powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowych zapaleń nerek

Tabela 5. Właściwości farmaceutyczne karbapenemów

Właściwości farmaceutyczne	Ertapenem	Meropenem	Imipenem	Dorypenem
Postać farmaceutyczna	Proszek do przygotowania roztworu do podania parenteralnego			
Sposób podania*	30-min wlew dożylny iniekcja domięśniowa	5 min wstrzyknięcie dożylnie 15–30 min wlew dożylny	iniekcja domięśniowa 20–60 min wlew dożylny w zależności od dawkowania	infuzja dożylna trwająca godzinę lub cztery godziny
Niezdolności farmaceutyczne	nie używać roztworów lub płynów do wlewów zawierających glukozę	nie podawać z roztworami innych leków	nie podawać z roztworami innych antybiotyków i mleczanami	nie podawać z roztworami innych leków
Przygotowanie* leku do stosowania	0,9% roztwór NaCl (i.v.) 1% roztwór lidokainy (i.m.)	roztwory: 0,9% NaCl, 5% i 10% glukozy, mieszaniny NaCl i glukozy, KCl, mannitolu, mieszaniny glukozy i NaHCO ₃	roztwory: 0,9% NaCl, 5% dekstrozy, mieszaniny dekstrozy z NaCl, 5% mannitolu	roztwory: 0,9% NaCl, woda do wstrzyknięć, 5% glukoza,
Dawkowanie	1,0 g /dobę	1,5–3,0 g / dobę co 8 h	1,0–3,0 g /dobę co 6–8 h	0,5 g /co 8 godzin
Okres ważności	2 lata	4 lata	2 lata	2 lata

* Różnice w sposobie podania oraz schemacie przygotowania zależą od wyboru preparatu farmaceutycznego w leczeniu.

Tabela 6. Najczęściej występujące działania niepożądane u osób dorosłych po podaniu karbapenemów

Karbapenem	Działania niepożądane
Ertapenem	Biegunka, ból w miejscu iniekcji, nudności, ból głowy, wymioty Parametry biochemiczne: wzrost ALT (5%), ASP (5%), fosfatazy zasadowej (4%), liczby płytek (3%) [40]
Meropenem	Biegunka, wysypka, nudności/wymioty, ból w miejscu iniekcji, ból głowy, ból brzucha, świąd Parametry biochemiczne: wzrost ALT (7,6%), ASP (5,6%), matopłytkowość (2,4%), eozynofilia (1,2%) [41]
Imipenem	Nudności (0,6%), biegunka (0,6%), wymioty (0,3%), wysypka (0,4%) Parametry biochemiczne: spadek poziomu hemoglobiny i hematokrytu, eozynofilia [42]
Dorypenem	Ból głowy (16%), biegunka (6%), nudności (4%), Parametry biochemiczne: podwyższone enzymy wątrobowe (0,2%)

metabolizowanymi z udziałem tego enzymu. Należy jednak unikać jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego oraz probenecydu z preparatem Doribax. Ograniczone są ponadto dane dotyczące stosowania dorypenemu u kobiet w okresie ciąży, jego przenikania do mleka kobiecego czy wpływu terapii na prowadzenie pojazdów mechanicznych. Badania na zwierzętach wykazały, że dorypenem i jego metabolit przenikają do mleka, nie wykazując zagrożenia dla rozwoju zarodka w okresie ciąży [12, 36]. Działania niepożądane związane z przyjmowaniem preparatu Doribax odnotowano u 32% pacjentów natomiast u 0,1% pacjentów przerwano leczenie z tego powodu. Dorypenem podobnie jak inne antybiotyki β -laktamowe może powodować ciężkie reakcje anafilaktyczne, jednak najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (16%), biegunka (6%) i nudności 4% [29]. W **tabeli 6** zestawiono najczęściej występujące działania

niepożądane po terapii imipenemem, meropenemem, ertapenemem i dorypenemem.

Podsumowanie

Dorypenem (J01DH) jako antybiotyk o szerokim zakresie aktywności antibakteryjnej z silnie zaakcentowaną aktywnością przeciw *Pseudomonas spp.* może stanowić niewątpliwie alternatywę w leczeniu ciężkich zakażeń szpitalnych. Obok szerokiego spektrum aktywności antibakteryjnej, które w dużym stopniu pokrywa się z zakresem działania meropenemu i imipenemu, dorypenem wykazuje także podobne parametry farmakokinetyczne do meropenemu i imipenemu. Schemat dawkowania dorypenemu, będący implikacją tych parametrów farmakokinetycznych, wymaga jego podawania co 8 godzin, podobnie jak meropenemu i imipenemu, podczas gdy terapia ertapenemem mogła

przebiegać zgodnie z prostym schematem 1 g raz dziennie. Istotnym jest jednak, że nie odnotowano występowania ciężkich działań niepożądanych podczas terapii dorypenemem podobnie jak w przypadkach stosowania pozostałych karbapenemów, a tylko u 0,1% pacjentów zaistniała konieczność przerwania terapii.

Przyjęto: 2008.11.21 · Zaakceptowano: 2009.01.22

Piśmiennictwo

- Zając M., Pawełczyk E., Jelińska A.: Chemia leków, Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2006.
- EMA (<http://www.emea.europa.eu>)
- Shionogi press release dated July 25, 2005. Available at http://www.shionogi.co.jp/cotnents_e/investors/news/detail/e_050725.pdf. Accessed 2/27/2006.
- Shionogi press release dated September 16, 2005. Available at http://www.shionogi.co.jp/cotnents_e/investors/news/detail/e_050916.pdf. Accessed Feb. 27, 2006.
- Johnson&Johnson press release dated April 19, 2005. Available at http://www.jnj.com/news/jnj_news/20050419_082115.htm. Accessed Feb. 27, 2006.
- Johnson&Johnson pharmaceutical pipeline. Available at http://www.jnj.com/innovations/pharma_pipeline. Accessed Feb. 27, 2006.
- Takeuchi Y., Inoue T., Sunagawa M.: Studies on the structures of meropenem (SM-7338) and its primary metabolite, J. Antibiotics, 1993, 46, 827-832.
- Sunagawa M., Matsumura H., Inoue T. i wsp.: A novel carbapenem antibiotic, SM-7338 structure-activity relationships, J. antibiotics, 1990, 43, 519-532.
- Milton L.H.: Ertapenem: a group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties, J. Antimicrob. Chemother., 53, suppl.S2: ii7-ii9, 2003.
- Norrby S.R.: Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis, J. Antimicrob. Chemother., 2000, 45, 5-7.
- Norrby S.R.: Neurotoxicity of carbapenem antibacterials, Drugs Saf. 1995, 15, 87-90.
- Doribax™ (dorypenem for injection) for intravenous infusion http://www.doribax.com/doribax/interactive_pi.html.
- Brown S.D., Traczewski M.M.: Comparative in vitro antimicrobial activity of a new carbapenem, doripenem: Tentative disc diffusion criteria and quality control, J. Antimicrob. Chemother. 2005, 55, 944-949.
- Cada D.J., Levien T., Mistry B. i wsp.: Doripenem for injection, Hospital Pharmacy, 2008, 43 (3), 210-221.
- Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L.: Comparative review of the carbapenems, Drugs, 2007, 67 (7), 1027-1052.
- Davies T.A., Shang W., Bush K. i wsp.: Affinity of doripenem and comparators to penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, Antimicrob. Agents. Chemother., 2008, 52 (4), 1510-1512.

Zalecanymi rozpuszczalnikami do przygotowywania infuzji dorypenemu są woda do wstrzyknięć, roztwór chlorku sodu (9 mg/ml) i 5% roztwór glukozy. W pierwszym etapie przygotowuje się zawiesinę dorypenemu w jałowej wodzie do wstrzykiwań lub w roztworze chlorku sodu (0,9%). Zawiesina taka może być przechowywana w fiolce 1 h w temperaturze 30°C przed rozcieńczeniem w worku infuzyjnym. Zawiesinę rozcieńcza się 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy w worku infuzyjnym. Tak przygotowany roztwór do infuzji może być przechowywany 72 h.

17. Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J. i wsp.: Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: Comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluation, *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, 54, 144-154.
18. Dalhoff A., Janjic N., Echols R.: Redefining penems, *Biomed. Pharmacol.* 2006, 71, 1086-1095.
19. Jones R.N., Sader H.S., Fritsche T.H.: Comparative activity of doripenem and three other carbapenems against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005, 52, 71-74.
20. Ge Y., Wikler M.A., Sahm D.F.: *In vitro* antimicrobial activity of doripenem, a new carbapenem, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48, 1384-1396.
21. Wexler H.M., Engel A.E., Glass D. i wsp.: *In vitro* activities of doripenem and comparator agents against 362 anaerobic clinical isolates., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, 49, 4413-4417.
22. Anderson D.L.: Doripenem, *Drugs of today*, 2006, 42 (6), 399-404.
23. Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N.: Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003), *Clin. Microbiol. Infect.* 2005, 11 (12), 974-984.
24. Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M.: Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* *in vitro*: Activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter spp.* With characterized β -lactamases, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 3086-3092.
25. Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J.: Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48, 3136-3140.
26. Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M.: Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 1313-1319.
27. Sumita Y., Fukasawa M.: Meropenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, *Chemother.*, 1996, 42, 47-56.
28. Li X.Z., Zhang L., Poole K.: Interplay between the MexA-MexB-OprM multidrug efflux system and the outer membrane barrier in the multiple antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, 43, 433-436.
29. Solomkin J., Umeh O., Jiang J. i wsp.: Doripenem versus meropenem with an option for oral step-down therapy In the treatment of complicated intra-abdominal infections, presented at the 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IAAC), September 17-20, 2007, Chicago (IL).
30. Lucasti C., Jasovich A., Umeh O. i wsp.: Treatment of complicated intra-abdominal infections: doripenem versus meropenem, *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007; 29 (Suppl. 2), S212.
31. Malafaia O., Umeh O., Jiang J.: Doripenem versus meropenem for the treatment of complicated intra-abdominal infections, presented at the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IAAC), September 27-30, 2006, San Francisco (CA).
32. Naber K., Redman R., Kotey P., Llorens L., Kaniga K.: Intravenous therapy with doripenem versus levofloxacin with an option for oral-down therapy in the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis, *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007, 27 (Suppl 2), S212.
33. Rea-Neto A., Niederman M., Lee M. i wsp.: Efficacy and safety if intravenous doripenem vs piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia, presented at the 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IAAC), September 17-20, 2007, Chicago (IL).
34. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P. i wsp.: Efficacy and safety of doripenem versus imipenem for ventilator-associated pneumonia, presented at the 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IAAC), September 17-20, 2007, Chicago (IL).
35. Van Wart S., Bhavnani S.M., Philips L. i wsp.: Population pharmacokinetics (PPK) of doripenem, 44th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IAAC), October 20- November 2, 2004, Washington (DC), Poster A-18..
36. Doripenem – charakterystyka produktu leczniczego, www.emea.europa.eu/humandocs/doribax.pl.
37. Doribax [packane insert]. Raritan Nj: Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., 2007.
38. Floren L., Wikler M., Kilfoil T. i wsp.: A phase I open-label controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of doripenem administered intravenously to subjects with renal impairment, 44th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IAAC), October 20- November 2, 2004, Washington (DC), Poster A-17.
39. Floren L., Wikler M., Kilfoil T. i wsp.: A phase I, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety, tolerability and pharmacokinetics of prolonged-infusion regimens of doripenem (DOR) in healthy subjects, 44th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IAAC), October 20 – November 2, 2004, Washington (DC), Poster A-16.
40. Merck Sharp & dohme Limited. Invanz™ summary of product characteristics. Hoddesdon, Hertfordshire: Merck Sharp & Dohme Limited, 2002.
41. Meropenem. Charakterystyka produktu leczniczego. www.astrazeneca.pl
42. Merck Sharp & dohme Limited. Invanz™ summary of product characteristics. Hoddesdon, Hertfordshire: Merck Sharp & Dohme Limited, 2002.
43. Primaxin® I.M. (imipenem and cilastatin for injectable suspension), Merck&Co., Inc. Whitehouse Station, NJ 08889, USA.