

Received: 2013.06.25  
Accepted: 2014.01.31  
Published: 2014.05.08

## Meropenem – rekomendacje terapeutyczne po 20 latach obecności na rynku farmaceutycznym\*

### Meropenem – therapeutic recommendation after twenty years of presence on pharmaceutical market

Magdalena Paczkowska, Piotr Garbacki, Przemysław Zalewski, Alicja Talaczyńska,

Judyta Cielecka-Piontek

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola  
Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

Meropenem jest pierwszym analogiem karbapenemu z grupą metylową, który znalazł zastosowanie w lecznictwie. Lek ten został zaakceptowany przez FDA (Food and Drug Administration) w 1996 r. Dostępne wyniki badań klinicznych oraz doniesienia naukowe wskazują na synergizm działania meropenemu w połączeniu z innymi chemioterapeutykami, w leczeniu wielu zakażeń bakteryjnych. W pracy, wykorzystując dostępne dane, przedstawiono wskazania do zastosowania omawianego antybiotyku w farmakoterapii chorób zakaźnych.

Meropenem zawiera ugrupowanie metylowe, wprowadzenie grupy metylowej do układu sprzężonych pierścieni:  $\beta$ -laktamowego i piroolidynowego, pozwoliło zwiększyć odporność tej struktury na działanie enzymu dehydropeptydazy I (DHP-I). Umożliwiło to na kliniczne zastosowanie meropenemu bez konieczności łączenia go ze swoistymi inhibitorami DHP-I.

Meropenem, podobnie jak pozostałe analogi karbapenemu jest przeznaczony do leczenia ciężkich zakażeń, szpitalnych i pozaszpitalnych. Oporność bakterii na terapię meropenemem może być skutkiem: działania karbapenemaz, zmniejszenia powinowactwa do PBP - penicillin binding proteins (głównie PBP 2 i PBP 3) oraz aktywacji pompy efflux (wyrzut antybiotyku na zewnątrz komórki). Dwudziestoletni okres stosowania w lecznictwie meropenemu może być przyczyną rozpowszechniania się metylo- $\beta$ -laktamaz.

#### Słowa kluczowe:

meropenem • karbapenemy • antybiotykoterapia pediatryczna • gruźlica

#### Summary

Meropenem is the first representative of carbapenem analogues with methyl group, which has been applied in medicine. This drug has been approved by FDA (Food and Drug Administration) in 1996. Available results of clinical trials and scientific reports point surprising synergism of combination of meropenem with other chemotherapeutics, in the treatment of bacterial diseases. Present study based on available information presents indications for use the mentioned antibiotic in pharmacotherapy of infectious diseases.

Meropenem is the first representative of carbapenem analogues, which contains methyl group. Introduction of a methyl group at the system of coupled rings:  $\beta$ -lactam and pyrrolidine, solved the problem of degradation by the dehydropeptidase-I (DHP-I). In the consequence it is not

\*Badania realizowane w ramach projektu VENTURES Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (No. VENTURES/2011-8/7).

<b>Key words:</b>	<b>meropenem • carbapenems • pediatric antibiotic therapy • tuberculosis</b>
<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1101541">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1101541</a>
<b>Word count:</b>	1720
<b>Tables:</b>	–
<b>Figures:</b>	1
<b>References:</b>	33

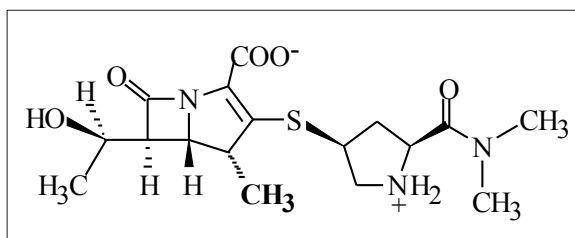
**Adres autorki:** mgr Magdalena Paczkowska, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań; e-mail: magda.paczowska@gmail.com

## POCZĄTKI TERAPII MEROPENEMEM

Pierwsze badania kliniczne dopuszczające do stosowania meropenemu (ryc. 1), definiowały go jako lek bezpieczny i dobrze tolerowany, zarówno przez dorosłych, jak i dzieci [1,17,26]. Lek zaleca się stosować w farmakoterapii wielu schorzeń o etiologii bakteryjnej, wywołanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie i Gram-ujemne [28]. Korzyści płynące z zastosowania karbapenemów, takie jak skrócenie czasu hospitalizacji czy zmniejszenie częstotliwości występowania działań niepożądanych zostały dostrzeżone już pod koniec ubiegłego wieku.

Skuteczność monoterapii meropenemem w leczeniu zakażeń w obrębie jamy brzusznej porównano z terapią połączoną cefotaksymu i metronidazolu. W obu badaniach przypadkach skuteczność leczenia oceniono na 91-92% [21]. Wynik ten jest podstawą wskazań do stosowania meropenemu w leczeniu przed- i śródoperacyjnych bakteriemii oraz w profilaktyce zakażeń pooperacyjnych [3]. Ponadto meropenem jest zalecany także w farmakoterapii infekcji dolnych dróg oddechowych, obejmujących zaostżenia w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, szpitalnych zakażeń płuc spowodowanych obecnością *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. czy *Escherichia* spp. [3]. W badaniu klinicznym skuteczność terapii meropenemem została oszacowana na 81%, podczas gdy dla ceftazydymu wynosiła 72%. Należy wskazać na porównywalną efektywność leczenia meropenemem i imipenemem/cilastyną (pierwszy karbapenem wprowadzony do lecznictwa) [16].

American Thoracic Society (1996) rekomenduje stosowanie analogów karbapenemów w farmakoterapii ciężkich zakażeń szpitalnych u pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej z zaostrzonym zapaleniem oskrzeli i płuc, wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* czy *Ac-*



Ryc. 1. Budowa chemiczna meropenemu

*netobacter* spp. Badania wykazały, że tylko jeden szczep *S. maltophilia* jest odporny na działanie karbapenemu, spowodowane obecnością metylo- $\beta$ -laktamazy [15,24,27,30].

Z powodu możliwości przenikania przez barierę mózgową, meropenem został wskazany do leczenia zakażeń opon mózgowych. Na modelach zwierzęcych wykazano jego znaczną efektywność w zwalczaniu drobnoustrojów, takich jak: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*. Przewagą terapii meropenemem, w porównaniu z imipenemem/cylastyną jest większe bezpieczeństwo jego stosowania i zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, głównie drgawek, przede wszystkim u dzieci [3]. Meropenem okazał się też szczególnie cennym chemioterapeutykiem w leczeniu zakażeń u chorych z neutropenią. Badania wykazały, że skuteczność leczenia pacjentów z granulocytopenią za pomocą meropenemu jest porównywalna ze standardową terapią (kombinacja ceftazydymu z aminoglikozydem). Zaletą zastosowania meropenemu była dobra tolerancja oraz mniej działań niepożądanych (napady drgawkowe, wymioty) [8].

Do pozostałych wskazań do zastosowania meropenemu należą: posocznica, ciężkie zakażenia dróg moczowych, infekcje skóry wywołane przez bakterie Gram-dodatnie [9].

## AKTUALNE WSKAZANIA DO STOSOWANIA MEROPENEMU

Rozwój nauki i prowadzone w ciągu ostatnich 20 lat badania kliniczne dostarczyły licznych dowodów na skuteczność terapeutyczną meropenemu. Wykazano ponadto, że opiswany analog karbapenemu może być stosowany w farmakoterapii wielu nowych schorzeń o etiologii bakteryjnej.

### Zakażenia OUN

Konieczność leczenia zakażeń w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), indukowanych przez bakterie Gram-ujemne, przy rosnącej liczbie szczepów opornych na dotychczas stosowane antybiotyki, stała się przyczyną do poszukiwania nowych, efektywnych chemioterapeutyków. Leki te powinny charakteryzować się zdolnością do osiągnięcia wymaganego stężenia w miejscu zakażenia, a także wysokim indeksem neurobezpieczeństwa. Nieefektywność analogów penam i cefemu w leczeniu zakażeń OUN jest zatem często rozwiązywana przez wdrożenia farmakoterapii meropenemem. Wykazuje odporność na wszystkie istotne klinicznie  $\beta$ -laktamazy, również te o poszerzonym spektrum (extended-spectrum beta-lactamases - ES $\beta$ L). Ponadto wykazano, że meropenem wykazuje 2-4-krotnie większą niż imipenem/cilastylna aktywność przeciw bakteriom Gram-ujemnym [25].

Badania prowadzone w warunkach *in vitro* i *in vivo* na modelu zwierzęcym dowiodły skuteczności meropenemu w leczeniu opornego, pneumokokowego zapalenia opon mózgowych. Wyniki są porównywalne z badaniami przeprowadzonymi dla połączenia ceftriaksonu z wankomycyną [14].

Niewątpliwą zaletą zastosowania meropenemu w leczeniu zakażeń ośrodkowego układu nerwowego jest jego niewielka neurotoksyczność. Zakłada się, że neurotoksyczność meropenemu jest spowodowana interakcją leku z receptorem kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA A). Częstotliwość wystąpienia tej interakcji uzależniona jest przede wszystkim od budowy łańcucha bocznego przy drugim atomie węgla w pierścieniu  $\beta$ -laktamowym. Im prostszy łańcuch boczny tym łatwiej łączy się z receptorem GABA A i większe prawdopodobieństwo wystąpienia drgawek. Zależność potwierdzono w badaniach na zwierzętach. Wykazały one, że imipenem, mający prostszy łańcuch boczny przy C2 od meropenemu, częściej wywołuje objawy neurotoksyczności. Meropenem jest lekiem, którego stosowanie obciążone jest najmniejszym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak napady drgawek. Dzięki temu może być z powodzeniem stosowany w leczeniu bakteryjnego zapalenia opon mózgowych [25].

Innym wskazaniem do zastosowania meropenemu może być rzadkie zakażenie ośrodkowego układu nerwowego, jakim jest ropień mózgu. Schorzenie to jest przeważnie spowodowane przez bakterie beztlenne i charakteryzuje się wysoką zachorowalnością i śmiertelnością. Standardowo w leczeniu ropnia mózgu podaje się cefotaksym w połączeniu z metronidazolem [23]. Badania retrospektywne wykazały, że monoterapia meropenemem, wykazu-

jącym dużą przenikalność do płynu mózgowo-rdzeniowego, w połączeniu z zabiegiem neurochirurgicznym jest skutecznym sposobem leczenia bakteryjnego ropnia mózgu [23].

W ciągu ostatniej dekady zaobserwowano zwiększającą się częstotliwość niepowodzeń terapeutycznych oraz zgonów spowodowanych przez bakterie Gram-ujemne, w tym *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. Dzięki swej bakterio-bójczej skuteczności, również wobec *Pseudomonas aeruginosa*, meropenem jest rekomendowany w farmakoterapii zakażeń OUN spowodowanych przez wymienione drobnoustroje [13].

### Gruźlica

Najnowsze doniesienia naukowe informują o dużej skuteczności meropenemu, w połączeniu z inhibitorem  $\beta$ -laktamaz, kwasem klawulanowym, w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium tuberculosis*.

Zgodnie z szacunkami Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization - WHO) ponad milion ludzi w latach 2010-2015 będzie wymagać leczenia z powodu wielolekoopornej postaci gruźlicy (multi drug resistant tuberculosis - MDR-TB), spowodowanej przez *Mycobacterium tuberculosis*, opornej na dwa najczęściej stosowane leki – izoniazyd i rifampicynę [32]. Wyróżnia się jeszcze odmianę gruźlicy o rozszerzonej wielolekooporności (extensively drug resistant tuberculosis - XDR-TB). Odmiana ta jest niewrażliwa na co najmniej dwa z pozostałych leków przeciwgruźliczych. Natomiast stosowanie leków drugiego rzutu w leczeniu MDR-TB niesie za sobą konieczność długiej i obciążonej wieloma działaniami niepożądanymi farmakoterapii [31].

Pod koniec XX w. badania wskazywały na potencjalną możliwość stosowania wybranych grup antybiotyków w leczeniu gruźlicy. Doniesienia podkreślały dużą aktywność połączeń: amoksyliny z kwasem klawulanowym oraz ampicyliny z sulbaktamem [4]. Jednak w 2010 r. WHO sklasyfikowało wybrane leki spoza grupy antybiotyków  $\beta$ -laktamowych do „niezalecanych do rutynowego stosowania”. Farmaceutyki te wykorzystywane do tej pory w innych schorzeniach, wykazywały znaczną skuteczność przeciwko *Mycobacterium tuberculosis*. Do grupy tej należą: klofazymina, linezolid, amoksylicyna w połączeniu z kwasem klawulanowym, klaritromycyna oraz meropenem [19]. Leki te, według wytycznych WHO, mogą być stosowane w przypadku, gdy standardowe schematy leczenia nie są efektywne. Wymienione leki znajdują zastosowanie głównie u pacjentów z gruźlicą typu XDR-TB [19]. Meropenem wykazuje znaczną przewagę nad ampicyliną w leczeniu gruźlicy. Jest to spowodowane kilkukrotnie wolniejszą hydrolizą pierścienia  $\beta$ -laktamowego karbapenemów od tego obecnego w penamach [18,20].

Zatem synergizm działania połączenia karbapenemu z inhibitorem  $\beta$ -laktamaz (np. z kwasem klawulanowym) w leczeniu skojarzonym oraz jego aktywność wobec wrażliwych i wielolekoopornych szczepów *Mycobacterium tuberculosis* wskazuje, że jest to obiecująca i skuteczna broń w walce z gruźlicą [11,18,20].

## Antybiotykoterapia pediatryczna

Jak już wspomniano meropenem może być stosowany w leczeniu chorób zakaźnych u dzieci. Skuteczność leku w subpopulacji pediatrycznej została udowodniona w wielu badaniach klinicznych. Na ich podstawie FDA rekomenduje stosowanie meropenemu u dzieci powyżej 3 miesiąca życia. Należy mieć uwzględnąć, że praktyka kliniczna odnotowuje liczne przypadki wykorzystania meropenemu nawet u młodszych pacjentów [6,17].

Głównymi przesłankami do zastosowania karbapenemów u dzieci są ciężkie i zagrażające życiu infekcje wywołane przez bakterie odporne na powszechnie stosowane antybiotyki. Karbapenemy są skuteczną alternatywą w sytuacjach, jeśli inne schematy leczenia są nieskuteczne lub nieodpowiednie (np. gdy istnieją przeciwwskazania do zastosowania aminoglikozydów). Pochodne penemu wykorzystuje się głównie w lecznictwie szpitalnym w zakażeniach, takich jak: odrespiratorowe zapalenie płuc, ciężka sepsa, zakażenia wewnątrz jamy brzusznej oraz w infekcjach o mieszanej etiologii, w tym wywołanych przez bakterie tlenowe i beztlenowe.

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność meropenemu w leczeniu zapalenia wywołanego przez *S. pneumoniae* opornego na penicylinę i cefalosporyny. Mimo że kolejne badania dowiodły, że większość szczepów *S. pneumoniae* opornych na cefotaksym jest też niewrażliwa na meropenem, zaleca się stosowanie analogu karbapenemu jako jednej z alternatyw w farmakoterapii zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [5,29].

Karbapenemy mogą być wykorzystane w leczeniu wielu opornych zakażeń dolnych dróg oddechowych, takich jak: szpitalne oraz pozaszpitalne ciężkie zapalenie płuc czy też zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* w mukowiscydozie. Przeprowadzono badania kliniczne, w których w farmakoterapii ostrych i przewlekłych zakażeń porównano dwa połączenia: meropenemu z tobramycyną oraz ceftazydymu z tobramycyną. W badaniach tych uwzględniono również dzieci. Zauważono, że meropenem znacznie poprawia funkcje płuc, natomiast skuteczność i bezpieczeństwo były porównywalne w obu grupach. Zgodnie z wytycznymi British National Formulary for Children zaleca się stosowanie meropenemu w leczeniu zakażeń, przy współistniejącej mukowiscydozie [5,29].

Przeprowadzono badanie kliniczne, w którym skuteczność kliniczna meropenemu była porównywana ze skutecznością cefotaksymu (w połączeniu z amikacyną lub metronidazolem), w grupie dzieci w wieku od 3 miesięcy do 12 lat. Wykazano, że zadowalającą odpowiedź na zastosowane leczenie osiągnięto w 98% u pacjentów otrzymujących meropenem oraz w 93% u osób leczonych cefotaksymem. Ponadto badany analog karbapenemu był dobrze tolerowany [2].

Meropenem w połączeniu z innymi antybiotykami może być stosowany jako terapia drugiego rzutu w leczeniu

zakażeń drobnoustrojami *Granulicatella* spp. u dzieci. W najnowszych badaniach wykazano, że zastosowanie meropenemu u pacjentów pediatrycznych nieodpowiadających na standardowy schemat leczenia (penicylina z aminoglikozydem lub wankomycyną) spowodowało szybką odpowiedź i poprawę parametrów mikrobiologicznych krwi [10].

Wskazaniem dla terapii meropenemem są zakażenia w obrębie jamy brzusznej u niemowląt. Infekcje te są istotną, a zarazem częstą przyczyną podwyższonej zachorowalności i śmiertelności w tej grupie wiekowej. W kohortowym badaniu sukces leczenia tego rodzaju bakteriami u dzieci z zastosowaniem meropenemu oszacowano na 84%, co daje podstawy do przyjęcia tego wyniku jako sukcesu terapeutycznego [7].

Obecnie prowadzi się też badanie kliniczne, w którym porównywana jest skuteczność terapii meropenemem z powszechnie przyjętymi schematami (ampicylina z gentamycyną lub cefotaksym z gentamycyną) w leczeniu późnej posocznicy u noworodków. Otrzymane wyniki dostarczają niezbędnych informacji na temat bezpieczeństwa, skuteczności oraz parametrów farmakokinetycznych u pacjentów młodszych niż 90 dni [22].

Istotną rekomendacją meropenemu jest też neutropenia z gorączką u dzieci z chorobą nowotworową. Wykazano, że empiryczna terapia meropenemem jest skuteczna w 87,5% i bezpieczna [12].

Meropenem ma wiele cech, które czynią go cennym lekiem w grupie pacjentów pediatrycznych. W przeszłości standardem w leczeniu chorób zakaźnych u dzieci było podawanie kilku antybiotyków. Jest oczywiste, że zastosowanie monoterapii lekiem o szerokim zakresie działania, np. meropenemem, zmniejsza ryzyko związane z podażą zbyt dużej ilości płynów drogą dożylną. Istotny jest również to, iż w przeciwieństwie do imipenemu/cilastyny meropenem może być podawany w bolusie, co czyni farmakoterapię bardziej bezpieczną i wygodną [2].

W innym badaniu, oceniającym parametry farmakokinetyczne meropenemu dowiedziono, że antybiotyk ten zarówno u dzieci, jak i u dorosłych ulega przemianom zgodnie z liniowym modelem kinetyki [2].

## PODSUMOWANIE

Przytoczone wyżej wyniki badań klinicznych akcentują dużą efektywność i bezpieczeństwo farmakoterapii z wykorzystaniem meropenemu, zwłaszcza wśród pacjentów pediatrycznych. Na szczególną uwagę zasługuje znaczny synergizm jego działania w połączeniu z inhibitorem  $\beta$ -laktamaz – kwasem klawulanowym. Istotne jest także to, że mimo niemal dwudziestoletniego okresu stosowania meropenemu w lecznictwie i związany z tym zazwyczaj rozwój mechanizmów oporności drobnoustrojów, jest on nadal rekomendowany w terapii zakażeń wywołanych zarówno przez bakterie Gram-dodatnie, jak również Gram-ujemne.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Bax R.P., Bastain W., Featherstone A., Wilkinson D.M., Hutchison M.: The pharmacokinetics of meropenem in volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1989; 24 (suppl. A): 311-320
- [2] Blumer J.L.: Meropenem: evaluation of a new generation carbapenem. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 1997; 8: 73-92
- [3] Bradley J.S., Garau J., Lode H., Rolston K.V., Wilson S.E., Quinn J.P.: Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1999; 11: 93-100
- [4] Chambers H.F., Moreau D., Yajko D., Miick C., Wagner C., Hackbarth C., Kocagöz S., Rosenberg E., Hadley W.K., Nikaido H.: Can penicillins and other  $\beta$ -lactam antibiotics be used to treat tuberculosis? *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995; 39: 2620-2624
- [5] Cielecka-Piontek J., Paczkowska M., Krause A., Zalewski P., Stróżyk M.: Antybiotykoterapia dzieci – wyzwanie dla farmakologa i technologa. Zastosowanie analogów karbapenemu w antybiotykoterapii pediatrycznej. *Świat Przemysłu Farmaceutycznego*, 2012; 3: 65-67
- [6] Clark R.H., Bloom B.T., Spitzer A.R., Gerstmann D.R.: Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*, 2006; 117: 1979-1987
- [7] Cohen-Wolkowicz M., Poindexter B., Bidegain M., Weitkamp J.H., Schelonka R.L., Randolph D.A., Ward R.M., Wade K., Valencia G., Burchfield D., Arrieta A., Mehta V., Walsh M., Kantak A., Rasmussen M. i wsp.: Safety and effectiveness of meropenem in infants with suspected or complicated intra-abdominal infections. *Clin. Infect. Dis.*, 2012; 55: 1495-1502
- [8] Cometta A., Calandra T., Gaya H., Zinner S.H., de Bock R., Del Favero A., Bucaneve G., Crokaert F., Kern W.V., Klustersky J., Langenaeken I., Micozzi A., Padmos A., Paesmans M., Viscoli C., Glauser M.P.: Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996; 40: 1108-1115
- [9] Cox C.E., Holloway W.J., Geckler R.W.: A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 21: 86-92
- [10] De Luca M., Amodio D., Chiurchiù S., Castelluzzo M.A., Rinelli G., Bernaschi P., Calò Carducci F.I., D'Argenio P.: Granulocytopenic bacteraemia in children: two cases and review of the literature. *BMC Pediatr.*, 2013; 13: 61
- [11] England K., Boshoff H.I., Arora K., Weiner D., Dayao E., Schimmel D., Via L.E., Barry C.E.3rd.: Meropenem-clavulanic acid shows activity against *Mycobacterium tuberculosis* in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012; 56: 3384-3387
- [12] Erbey F., Bayram I., Yilmaz S., Tanyeli A.: Meropenem monotherapy as an empirical treatment of febrile neutropenia in childhood cancer patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2010; 11: 123-126
- [13] Fera M.T., Zummo S., De Sarro A.: *In vitro* activity studies of doripenem and two other carbapenems tested against *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative bacilli. *J. Chemother.*, 2011; 23: 335-340
- [14] Force E., Taberner F., Cabellos C., Ribes S., Doménech A., Tubau F., Viladrich P.F., Gudiol F.: Evaluation of meropenem alone and combined with rifampin in the guinea pig model of pneumococcal meningitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2009; 28: 807-811
- [15] Fukasawa M., Sumita Y., Harabe E.T., Tanio T., Nouda H., Kohzaki T., Okuda T., Matsumura H., Sunagawa M.: Stability of meropenem and effect of 1 beta-methyl substitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase I. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992; 36: 1577-1579
- [16] Hamacher J., Vogel F., Lichey J., Kohl F.V., Diwok K., Wendel H., Lode H.: Treatment of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in hospitalised patients—a comparison of meropenem and imipenem/cilastatin. COPD Study Group. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1995; 36 (Suppl. A): 121-133
- [17] Harrison M.P., Moss S.R., Featherstone A., Fowkes A.G., Sanders A.M., Case D.E.: The disposition and metabolism of meropenem in laboratory animals and man. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1989; 24, Suppl. A: 265-277
- [18] Holzgrabe U.: Meropenem-clavulanate: a new strategy for the treatment of tuberculosis? *Chem. Med. Chem.*, 2009; 4: 1051-1053
- [19] Hugonnet J.E., Blanchard J.S.: Irreversible inhibition of the *Mycobacterium tuberculosis*  $\beta$ -lactamase by clavulanate. *Biochemistry*, 2007; 46: 11998-12004
- [20] Hugonnet J.E., Tremblay L.W., Boshoff H.I., Barry C.E.3rd., Blanchard J.S.: Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 2009; 323: 1215-1218
- [21] Huizinga W.K., Warren B.L., Baker L.W., Valleur P., Pezet D.M., Hoogkamp-Korstanjep J.A., Karran S.J.: Antibiotic monotherapy with meropenem in the surgical management of intra-abdominal infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1995; 36 (Suppl. A): 179-189
- [22] Lutsar I., Trafojer U.M., Heath P.T., Metsvaht T., Standing J., Esposito S., de Cabre V.M., Oeser C., Aboulker J.P.: Meropenem vs standard of care for treatment of late onset sepsis in children of less than 90 days of age: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2011; 12: 215
- [23] Martin-Canal G., Saavedra A., Asensi J.M., Suarez-Zarracina T., Rodriguez-Guardado A., Bustillo E., Fierer J., Carton J.A., Collazos J., Asensi V.: Meropenem monotherapy is as effective as and safer than imipenem to treat brain abscesses. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2010; 35: 301-304
- [24] Nairn K., Shepherd G.L., Edwards J.R.: Efficacy of meropenem in experimental meningitis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1995; 36 (Suppl. A): 73-84
- [25] Norrby S.R.: Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000; 45: 5-7
- [26] Norrby S.R., Newell P.A., Faulkner K.L., Lesky W.: Safety profile of meropenem: International clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1995; 36 (suppl. A): 207-223
- [27] Papp-Wallace K.M., Endimiani A., Taracila M.A., Bonomo R.A.: Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011; 55: 4943-4960
- [28] Pryka R.D., Haig G.M.: Meropenem: a new carbapenem antimicrobial. *Ann. Pharmacother.*, 1994; 28: 1045-1054
- [29] Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines Geneva: Use of carbapenems in children. 2008
- [30] Socha P., Wieczorek P., Jakoniuk P., Żórawski M.: Udział metylo- $\beta$ -laktamazy w oporności na imipenem i meropenem klinicznych szczepów *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. *Wiad. Lekarskie*, 2008; 61: 30-36
- [31] World Health Organization: Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 Global Report on Surveillance and Response, 2010
- [32] World Health Organization: Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report, 2011
- [33] World Health Organization: Treatment of tuberculosis. Guidelines, 2010

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.