

Карбапенемы при осложненных интраабдоминальных инфекциях: что определяет показания и выбор препарата?

А.В. Голуб¹, С.А. Рачина², А.А. Петров^{2,3}

¹ Кафедра общей хирургии с курсом хирургии ФДПО

ФГБОУ ВО “Смоленский государственный медицинский университет” Минздрава России, Смоленск,

² Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики

ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”,

³ ГБУЗ “Городская клиническая больница № 64” Департамента здравоохранения г. Москвы

В статье приведены национальные данные по эпидемиологии устойчивости к антибиотикам аэробных грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций. На основании этих сведений даны рекомендации по выбору антимикробных препаратов с учетом стратификации пациентов по факторам риска присутствия резистентных возбудителей для повышения адекватности стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Приведены результаты клинических исследований, демонстрирующих эффективность дорипенема при осложненных интраабдоминальных инфекциях. Обсуждаются вопросы критического значения качества антибиотиков для терапии тяжелых инфекций.

Ключевые слова. *Интраабдоминальные инфекции, перитонит, антибиотикорезистентность, карбапенемы, дорипенем, Enterobacteriaceae, P. aeruginosa.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 13-19.

Возбудители осложненных интраабдоминальных инфекций и их чувствительность к антибиотикам

Устойчивость возбудителей инфекционных заболеваний к антимикробным препаратам (АМП) часто приводит к неэффективности проводимой терапии, что в случае с осложненными хирургическими инфекциями сопровождается особо высоким риском неблагоприятного исхода [1]. На фоне привычных сообщений об устойчивости представителей нозокомиальной флоры, в последнее время все чаще начала появляться настораживающая информация о росте резистентности к антибиотикам и среди внебольничных грамотрицательных возбудителей, что послужило стимулом к началу глобальной программы ее мониторинга [2]. Сегодня исследование SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends), в котором к 2012 г. принимали участие около 200 центров по всему миру, дает информацию о глобальной эпидемиологии и динамике устойчивости аэробных грамотрицательных возбудителей внебольничных и нозокомиальных интраабдоминальных инфекций (ИАИ) [3].

Тем не менее, только локальные данные об эпидемиологии резистентности в конкретном географическом регионе и даже стационаре имеют ключевое прикладное значение, позволяющее использовать их в повседневной клинической практике. НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета и Научно-методический центр по мониторингу антибиотикорезистентности Минздрава России инициировали и провели российскую часть исследования SMART в режиме пилотного, а затем и полноценного исследовательского проекта [4, 5]. Сутью последнего было проведение проспективного многоцентрового микробиологического исследования клинического материала, полученного от пациентов с осложненными внебольничными и нозокомиальными ИАИ (перитонитом), с выделением и последующей идентификацией возбудителей. Материалом для изучения служили взятые интраоперационно перитонеальная жидкость, желчь и биоптаты из брюшной полости и полости таза, а также кровь, т.е. выделенные микроорганизмы были гарантированно получены из истинных очагов инфекции.

В 2010-2013 гг. от пациентов из стационаров 21 города 6 Федеральных округов России было выделено 1908 штаммов грамотрицательных возбудителей, в том числе 357 (18,7%) – от пациентов с внебольничными ИАИ и 1551 (81,3%) – от пациентов с нозокомиальными ИАИ. Представители энтеробактерий были самыми частыми возбудителями ИАИ (91,3% при внебольничных и 54,7% при нозокомиальных ИАИ) (рис. 1,2). Считаем нужным обратить внимание на различную структуру возбудителей инфекций в зависимости от места их развития. Так, в случае внебольничного происхождения инфекции доля синегнойной палочки составляла менее 9%, в то время как при нозокомиальных инфекциях доля неферментирующих микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*) вплотную приблизилась к половине и достигла 45,3%. Подобные различные соотношения возбудителей в этиологическом пейзаже необходимо учитывать для адекватного выбора стартового режима антибактериальной терапии (АБТ), о чем и пойдет речь в дальнейшем.

Адрес: г. Смоленск, 214019 ул. Крупской, 28, СГМУ

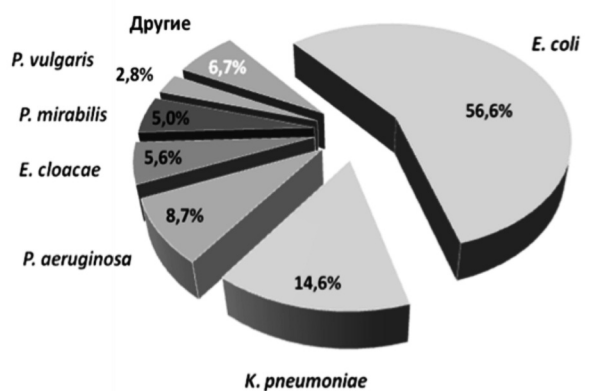


Рис. 1. Структура аэробных грамотрицательных возбудителей внебольничных осложненных ИАИ (n=357)

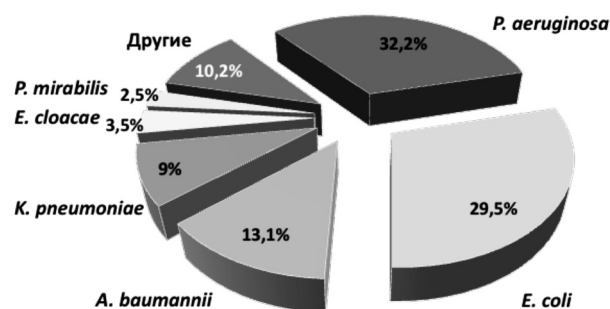


Рис. 2. Структура грамотрицательных возбудителей нозокомиальных осложненных ИАИ (n=1551)

Продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) определялась у 45,4% энтеробактерий, большинство из которых (92,6%) было представлено нозокомиальными штаммами. Таким образом, частота продукции БЛРС внебольничными и нозокомиальными штаммами составила 11,9 и 58,3%, соответственно. Частота продукции БЛРС отдельными видами энтеробактерий закономерно зависела от места возникновения инфекции (рис. 3). Для наиболее частых возбудителей – *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp. этот показатель для внебольничных/нозокомиальных штаммов составил 11,4/60,9% и 15,4/64,6%, соответственно.

Неоднородные БЛРС (TEM, SHV, CTX-M) способны разрушать все пенициллины и цефалоспорины (ЦС), а их продукция, как правило, является предиктором множественной устойчивости и к другим важнейшим классам АМП – фторхинолонам (ФХ) и аминогликозидам (АГ). Необходимо учитывать и то, что

получившие широкое распространение в составе комбинированных АМП ингибиторы бета-лактамаз (клавulanовая кислота, тазобактам, сульбактам) во многих случаях оказываются клинически неэффективными в отношении БЛРС. Таким образом, *in vitro* активность всех, за исключением карбапенемов и тигециклина, антибиотиков в отношении внебольничных штаммов энтеробактерий в значительной степени зависела от продукции БЛРС (табл. 1).

Чувствительность нозокомиальных изолятов энтеробактерий была в целом существенно ниже чувствительности протестированных внебольничных штаммов ко всем АМП, за исключением карбапенемов и тигециклина (табл. 2).

Характерной особенностью грамотрицательных неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa* и *A. baumannii*) была крайне низкая частота чувствительности ко всем классам АМП. Наибольшую активность (до

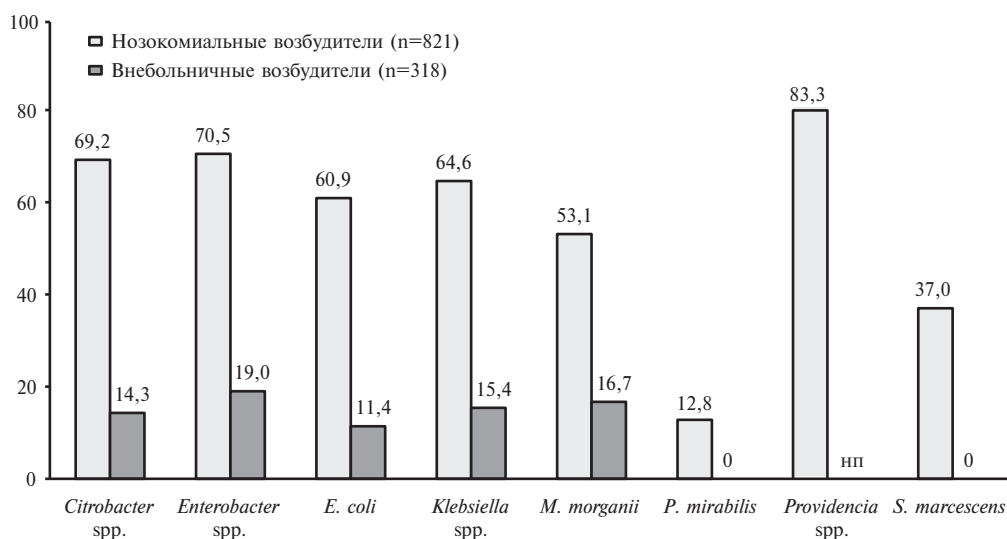


Рис. 3. Частота (%) продукции БЛРС отдельными видами энтеробактерий. нп - не применимо

ТАБЛИЦА 1. Чувствительность внебольничных штаммов энтеробактерий к АМП

АМП	Чувствительность, %	
	Все	БЛРС+
Амикацин	94,7	57,9
Амоксициллин/клавуланат	71,9	18,4
Ампициллин	42,2	2,6
Цефепим	90,3	23,7
Цефотаксим	83,6	2,6
Цефтазидим	87,1	7,9
Ципрофлоксацин	83,6	31,6
Дорипенем	100	100
Эртапенем	98,1	94,7
Гентамицин	81,8	21,1
Имипенем	100	100
Левифлоксацин	81,8	44,7
Меропенем	100	100
Пиперациллин/тазобактам	87,7	52,6
Тигециклин	99,4	97,4
Ко-тримоксазол	74,8	36,8

100%) в отношении внебольничных штаммов сохраняли карбапенемы. Колистин оказался самым активным *in vitro* препаратом в отношении нозокомиальных изолятов.

В свете возрастающей проблемы устойчивости неферментирующих бактерий ко всем классам антибиотиков и отсутствия гарантированно активных в отношении этих патогенов препаратов, необходимо находить новые способы повышения активности АМП. Одним из таких подходов является продленная инфузия карбапенемов (справедливо для препаратов, стабильных в растворе). Так, например, при использовании дорипенема в ранее зарегистрированном режиме (500 мг три раза в сутки, инфузия – 1 ч) целевые показатели фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) достигаются для штаммов синегнойной палочки с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) дорипенема 1 мг/л. При назначении дорипенема в режиме продленной инфузии (500 мг три раза в сутки, инфузия – 4 ч) данное условие выполняется уже для штаммов с МПК 4 мг/л. Увеличение дозы дорипенема в сочетании с продленной инфузией (1000 мг три раза в сутки, инфузия – 4 ч) делает возможным воздействие на изоляты с МПК до 8 мг/л [6,7]. В результате, согласно данным исследования SMART-Россия, доля потенциально чувствительных штаммов градиентно возрастает с 15,5 до 36,3 и 44,1%, соответственно.

Выбор АМП для стартовой эмпирической терапии осложненных ИАИ

Наряду с хирургическим вмешательством, направленным на радикальное удаление источника инфекции или его адекватное дренирование, ранняя стартовая эффективная АБТ является неотъемлемым условием успешного лечения пациентов с осложненными хирургическими инфекциями. При этом этиологическая направленность АБТ остается основополагающим принципом рационального использования АМП. Иными словами, спектр препарата (или комбинации препаратов) для стартовой

эмпирической терапии должен включать абсолютное большинство типичных возбудителей инфекции в данной анатомической области. Неотъемлемым условием сегодняшнего дня является и способность АМП к преодолению присутствующих механизмов устойчивости возбудителей.

В 2005 году стали доступны первые результаты глобальной программы SMART, свидетельствующие о реальной серьезности проблемы, связанной со способностью к продукции БЛРС энтеробактериями, в том числе при внебольничных инфекциях. Так, при исследовании 3134 штаммов грамотрицательных микроорганизмов, полученных в 40 центрах 17 стран в 2002 г. (82% которых было представлено энтеробактериями), продукция БЛРС была выявлена у 7% изолятов *E. coli*, 13% – *K. pneumoniae* и 18% – *Enterobacter* spp., что делало их устойчивыми не только к ЦС и ингибиторозащищенным аминопеницилинам (ИЗП), но ассоциировано и к ФХ и АГ [2]. При исследовании 4711 и 3030 штаммов, собранных в 76 и 43 центрах 13 и 31 страны по всему миру в 2005 и 2008 гг., соответственно, продукция БЛРС среди *E. coli* и *K. pneumoniae* составила уже около 12 и 18%, соответственно [8,9]. В целом, более поздние сообщения из отдельных регионов подтверждали стойкую тенденцию к росту частоты продукции БЛРС энтеробактериями с усугублением негативной ситуации в станах Южно-африканского и Азиатско-тихоокеанского регионов [3,10].

Согласно цитируемым выше данным, основными возбудителями осложненных ИАИ в России среди грамотрицательных микроорганизмов являются энтеробактерии. Устойчивость внебольничных штаммов к АГ, ФХ и ЦС III-IV составила более 15%, а для ИЗП – более 25%, что не позволяет проводить эмпирическую терапию указанными классами антибиотиков всем пациентам [11]. Устойчивость нозокомиальных штаммов энтеробактерий к этим же АМП составила от 49,3% до 62,0%, соответственно, что делает полностью неадекватным их эмпирическое использование при развитии

ТАБЛИЦА 2. Чувствительность нозокомиальных штаммов энтеробактерий к АМП

АМП	Чувствительность, %		
	Все	БЛРС+	БЛРС-
Амикацин	72,6	53,9	98,8
Амоксициллин/клавуланат	38,0	13,2	73,2
Ампициллин	17,8	0,4	42,6
Цефепим	46,9	10,9	97,4
Цефотаксим	39,9	2,1	92,7
Цефтазидим	45,1	8,1	96,8
Ципрофлоксацин	50,7	23,2	89,2
Дорипенем	99,1	98,5	100,0
Эртапенем	94,0	91,2	98,8
Гентамицин	47,6	19,0	87,7
Имипенем	96,5	94,7	97,7
Левифлоксацин	53,6	29,8	89,0
Меропенем	100	100	100
Пиперациллин/тазобактам	61,1	39,9	90,9
Тигециклин	89,8	86,3	94,6
Ко-тримоксазол	53,5	37,2	77,2

осложненных ИАИ в стационаре.

Наиболее активными в отношении всех энтеробактерий антибиотиками (вне зависимости от факта выработки БЛРС и условий развития инфекции) были карбапенемы, а также тигецилин. Применение эртапенема более предпочтительно при внебольничных перитонитах в свете меньшей этиологической значимости неферментирующих бактерий, в то время как карбапенемы второй группы (дорипенем, имипенем, меропенем) следует зарезервировать для нозокомиальных ИАИ с высокой вероятностью присутствия в качестве возбудителей синегнойной палочки и ацинетобактера.

Поскольку среди нозокомиальных штаммов грамотрицательных неферментирующих возбудителей была достаточно широко распространена устойчивость ко всем классам АМП, конкретные рекомендации по терапии таких инфекций могут быть предложены только на уровне отделения/стационара с учетом локальных данных по чувствительности указанных микроорганизмов. Единственным препаратом с высокой (более 90%) активностью в отношении протестированных штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* был полимиксин Е. Однако, несмотря на высокую активность *in vitro*, широко использовать полимиксин для монотерапии ИАИ не представляется возможным ввиду его недостаточно высокой клинической эффективности и определенных проблем с профилем безопасности [12].

Стратификация пациентов по факторам риска присутствия резистентных возбудителей как механизм повышения эффективности стартовой эмпирической АБТ

С учетом современных реалий широкого распространения поли- и экстремально резистентных возбудителей с особой остротой встает вопрос выбора адекватной эмпирической АБТ не только тяжелых жизнеугрожающих инфекций нозокомиального происхождения, но и внебольничных инфекций. В данном аспекте целесообразным представляется стратификация пациентов на группы по факторам риска наличия полирезистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекций. Такой подход позволяет более достоверно оценить риски, связанные с устойчивостью патогенов, и с самого начала сделать выбор в пользу препаратов, способных преодолеть основные механизмы резистентности, снизив тем самым риск терапевтической неудачи. Ключевыми параметрами стратификации пациентов могут быть возраст, недавняя АБТ, предшествующий (текущий) контакт с системой здравоохранения (госпитализация, дневной стационар и стационар на дому, диализ и т.п.), а также наличие серьезной сопутствующей патологии [11].

К пациентам 1-го типа (минимальный риск присутствия резистентных возбудителей) можно отнести следующих:

- пациенты молодого возраста без серьезных сопутствующих заболеваний;

- отсутствие АБТ в предшествующие 90 дней;
- не было предшествующего контакта с системой здравоохранения.

Ко 2-му типу (с вероятным наличием резистентных возбудителей – БЛРС-продуцирующих энтеробактерий) можно отнести лиц со следующими характеристиками:

- пожилой возраст (старше 65 лет) и сопутствующая (в том числе множественная) патология;
- АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- наличие контакта с системой здравоохранения в анамнезе (госпитализация, дневной стационар и стационар на дому, диализ), но без инвазивных процедур.

У пациентов 3-го типа чрезвычайно высок риск выделения резистентных (БЛРС-продуцирующие энтеробактерии) и полирезистентных (*P. aeruginosa* и *A. baumannii*) возбудителей. К этой группе относятся:

- пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (в том числе хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, нейтропения, СПИД и другие иммунодефициты);
- АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- текущая длительная госпитализация и/или инфекция, возникшая после инвазивных процедур в стационаре.

Предлагаемый подход к повышению адекватности эмпирической АБТ является универсальным для любой инфекционной патологии и согласуется с приведенными данными по чувствительности возбудителей осложненных ИАИ в России. Так, для пациентов 1-го типа в ряде регионов все еще может быть допустимым назначение ИЗП или классических комбинаций ФХ или ЦС III-IV с метронидазолом.

У пациентов 2-го типа существенно возрастает риск наличия БЛРС-продуцирующих энтеробактерий. В таком случае будет оптимальным выбор карбапенема без антисинегнойной активности (эртапенема) или тигецилина.

Наибольшую клиническую проблему могут представлять пациенты 3-го типа. Под термином “полирезистентные” возбудители, как правило, подразумевают не только БЛРС-продуцирующие энтеробактерии, но и неферментирующие грамотрицательные возбудители, такие как синегнойную палочку и ацинетобактер. Круг antimicrobных препаратов, способных преодолеть уже возникшие механизмы резистентности неферментирующих возбудителей, крайне ограничен. Ключ к повышению адекватности эмпирической АБТ у таких пациентов лежит в плоскости знания локальных особенностей эпидемиологии устойчивости возбудителей и назначении карбапенемов в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии.

Дорипенем при интраабдоминальных инфекциях

Дорипенем* – это карбапенемный антибиотик, история клинического использования которого в России при-

*Оригинальный дорипенем зарегистрирован в Российской Федерации под торговым названием Дорипрекс

ближается к своему 10-летнему юбилею. По спектру активности и показаниям к применению он сходен с другими карбапенемами 2-й группы (имипенемом и меропенемом). Карбапенемы обладают выраженной активностью в отношении большинства возможных возбудителей тяжелых ИАИ, что наряду со способностью создавать высокие концентрации в тканях желудочно-кишечного тракта и перитонеальной жидкости определяет перспективы их применения для лечения инфекций этой локализации. Целесообразность назначения АМП, обладающих максимальной активностью в отношении всех вероятных возбудителей тяжелых осложненных ИАИ, уже на первом этапе лечения определяется тем, что при неадекватной стартовой терапии летальность среди таких больных увеличивается в несколько раз, а эскалация терапии после выделения возбудителя уже не влияет на прогноз [13]. По данным мета-анализа клинических исследований, монотерапия карбапенемами у больных с ИАИ по эффективности не уступала комбинированной терапии другими антибиотиками [14].

В проспективном многоцентровом исследовании сравнивали эффективность дорипенема или меропенема у 476 пациентов с осложненными ИАИ. Через 9 дней после начала лечения пациентов разрешалось перевести на последующий пероральный прием амоксициллина/клавуланата. Частота клинического излечения через 21-60 дней после завершения терапии достоверно не отличалась и составила 85,9 и 85,3% в группах дорипенема и меропенема, соответственно. Частота эрадикации основных возбудителей также была сопоставимой в двух группах. Авторы отмечают и сходный благоприятный профиль безопасности обоих препаратов [15].

В аналогичном исследовании 486 пациентов с осложненными ИАИ были рандомизированы на две группы и получали дорипенем или меропенем. Как и в предыдущем исследовании дорипенем был сопоставим с меропенемом по клинической и микробиологической эффективности, которую оценивали через 7-14 и 28-42 дня после завершения АБТ. Профиль безопасности обоих препаратов также был сходным [16].

В недавно завершившихся исследованиях эффективность дорипенема была продемонстрирована и в лечении инфекций желчевыводящих путей. В первом исследовании эффективность дорипенема изучали у 119 больных со среднетяжелым или тяжелым острым холангитом и/или холециститом. Частота ответа на лечение в целом составила 92,4% (95,0, 93,2 и 80,0% у пациентов с холангитом, холециститом и холангитом, осложнившимся холециститом, соответственно). Бактериологическая эффективность также была высокой и составила 87,0, 100,0 и 85,7%, соответственно [17]. Те же авторы провели рандомизированное контролируемое исследование с целью сравнения эффективности и безопасности дорипенема и имипенема у 127 пациентов с инфекциями желчевыводящих путей, нуждавшихся в дренировании желчного пузыря. Клиническая эффек-

тивность двух препаратов при этом была сравнимо высокой (93,1 и 93,8%, соответственно) [18].

Важной особенностью дорипенема, как представителя карбапенемов 2-й группы, является его высокая активность против неферментирующих бактерий, являющихся, исходя из вышеприведенных данных, значимыми возбудителями осложненных нозокомиальных ИАИ. По данным некоторых микробиологических исследований, дорипенем по сравнению с другими карбапенемами обладает более высокой активностью в отношении синегнойной палочки – его МПК в 2-4 и 4-8 раз ниже таковых меропенема и имипенема, соответственно [19].

P. aeruginosa относится к числу наиболее проблемных возбудителей внутрибольничных инфекций и часто характеризуется резистентностью к различным классам АМП. При этом высокая антисинегнойная активность дорипенема *in vitro* позволяет предположить и его высокую клиническую эффективность [20, 21]. Мета-анализ четырех рандомизированных контролируемых исследований с целью изучения клинической и микробиологической эффективности дорипенема в лечении инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, включал в том числе и два исследования у пациентов с осложненными ИАИ. Доля чувствительных к дорипенему штаммов возбудителя (МПК ≤ 2 мг/л) составила 94,7%, к имипенему (МПК ≤ 4 мг/л) – 74,1%, к меропенему (МПК ≤ 4 мг/л) – 100%, к пиперациллину/тазобактаму (МПК ≤ 64 мг/л) – 65,6%. Клиническая эффективность дорипенема и меропенема у пациентов с осложненными ИАИ была сопоставимой (78,7 и 74,3%, соответственно) [22].

В исследованиях показано, что применение дорипенема сопровождалось более низким риском селекции резистентных к карбапенемам штаммов *P. aeruginosa* [23]. При селекции же мутантных штаммов под действием дорипенема МПК возбудителя увеличивалась в меньшей степени, чем под действием других карбапенемов [24].

Жизнеугрожающие инфекции и проблема качества антибиотиков

При лечении пациентов с любыми, особенно жизнеугрожающими инфекциями врач должен быть уверен в том, что ожидаемые фармакодинамические характеристики антибиотика будут обеспечены надлежащим качеством препарата, напрямую влияющим и на его фармакокинетику. К сожалению, актуальной проблемой сегодняшнего дня является наличие на российском рынке огромного количества воспроизведенных копий лекарств (генериков), далеко не всегда отвечающих высоким стандартам качества, присущим оригинальным препаратам.

В России отсутствует аналог североамериканской “Оранжевой книги”, для внесения в которую информация по эквивалентности оригиналу производитель генериков должен предоставить исчерпывающую информацию. В идеале, вновь появившийся на рынке генерик должен характеризоваться как минимум фар-

мацевтической и биологической эквивалентностью с оригинальным препаратом, так как терапевтическую эквивалентность доказать крайне затруднительно [25]. Тем не менее, со времен оглашения сенсационных результатов хрестоматийного сравнительного исследования фармацевтической эквивалентности оригинального цефтриаксона и его копий, никаких законодательных барьеров на пути выхода генериков кустарного производства на российский рынок не воздвигнуто [26].

В одном из сравнительных исследований фармацевтического качества АМП, проведенного НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета, было показано, что время растворения оригинального меропенема составляет менее 5 мин, а время растворения одного из его “популярных” генериков колебалось от 30 мин до 3 часов и более. При этом в образцах генерика были обнаружены нерастворимые примеси, что особенно недопустимо для внутривенной формы препарата [27]. В другом сравнительном исследовании качества внутривенного оригинального азитромицина и его генериков были продемонстрированы несоответствие генериков требованиям ряда национальных фармакопей по количеству активного вещества и их замедленное растворение [28].

Еще более красноречивыми являются выводы отечественных исследователей о том, что повышение общего объема использования карбапенемов и преобладание их генериков коррелировало с достоверным ростом резистентности к ним *A. baumannii* и тенденцией к повышению атрибутивной летальности в ОРИТ ожогового центра [29].

Несомненно, качественные генерики АМП являются благом для институтов общественного здравоохранения в условиях ограниченного финансирования. Однако, немаловажным условием их широкого практического использования, особенно при лечении тяжелых инфекций, является наличие не только документированной биоэквивалентности оригинальным препаратам, но и доказательств сопоставимой клинической эффективности и переносимости.

Заключение

Подводя итог вышесказанному, с учетом национальных данных по чувствительности грамотрицательных возбудителей осложненных ИАИ к АМП, можно сделать вывод о следовании России в фарватере мировой тенденции стремительного роста резистентности микроорганизмов. В целях снижения темпов роста устойчивости возбудителей инфекций к антибиотикам глобально и на местах необходимо придерживаться принципов рационального использования этого класса лекарственных средств, что является неотъемлемой частью программ надзора за применением АМП [11]. Для решения текущей задачи повышения адекватности эмпирической терапии пациентов с осложненными ИАИ следует ориентироваться на локальные (или

национальные) данные о чувствительности возбудителей к антибиотикам и широко использовать метод стратификации пациентов по факторам риска наличия резистентных возбудителей.

Следуя данной методологии, карбапенемы 2-й группы в целом и дорипенем в частности следует рекомендовать для стартовой эмпирической терапии пациентам 3-й группы с высоким риском наличия БЛРС-продуцентов и полирезистентных грамотрицательных возбудителей осложненных ИАИ. При этом наличие локальной микробиологической лаборатории и рутинная практика мониторинга эпидемиологии резистентности возбудителей будет стимулировать более широкое внедрение в рутинную практику дэскалационной терапии. Последняя, как известно, является действенным способом снижения селективного давления карбапенемов на микроорганизмы и сокращения затрат лечебных учреждений.

При лечении пациентов с тяжелыми, особенно жизнеугрожающими инфекциями следует помнить об отсутствии фармацевтической и биологической эквивалентности части генериков оригинальным препаратам, что теоретически может иметь негативные последствия для пациентов.

- Carlet J, Bouhaja B, Blériot J, Dazza F. Infections péritonéales postopératoires. In: L'infection en réanimation. Régnier B., Brun-Buisson C. (éds). Masson, Paris, 1988; 126-138.
- Chow JW, Satishchandran V, Snyder TA, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect* 2005;6:439-48.
- Sheng W, Badal RE, Hsueh P, et al. Distribution of extended-spectrum β -lactamases, AmpC β -lactamases, and carbapenemases among *Enterobacteriaceae* isolates causing intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2981-8.
- Голуб А.В., Дехнич А.В., Козлов П.С. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011;13:158-63.
- Козлов П.С., Голуб А.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2015;17:227-34.
- Samtani MN, Flamm R, Kaniga K, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic-model-guided doripenem dosing in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2360-4.
- Van Wart SA, Andes DR, Ambrose PG, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:409-14.
- Hawser S, Hoban D, Bouchillon S, et al. Antimicrobial susceptibility of intra-abdominal gram-negative bacilli from Europe: SMART Europe 2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:173-9.
- Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2005 results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect* 2009;10:99-104.
- Brink AJ, Botha RF, Poswa X, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (SMART study 2004-2009): impact of the new carbapenem breakpoints. *Surg Infect* 2012;13:43-9.
- Козлов П.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011;13:322-34.
- Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1687-701.
- Montravers P, Gauzit R, Muller C, et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intra-abdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:486-94.
- 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;174:284-90.
- Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther* 2008;30:868-83.
- Malafaja O, Umeh O, Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of

- complicated intra-abdominal infections [Abstract No. L-1564b plus poster]. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2006; San Francisco, CA, USA; 2006.
17. Tazuma S, Igarashi Y, Inui K, et al. Clinical efficacy of i.v. doripenem, a new class of carbapenem, in patients with biliary tract infection: A multicenter trial. *Hepatol Res* 2011;41:340-9.
 18. Tazuma S, Igarashi Y, Inui K, et al. Clinical efficacy of intravenous doripenem in patients with acute biliary tract infection: a multicenter, randomized, controlled trial with imipenem/cilastatin as comparator. *J Gastroenterol* 2015;50:221-9.
 19. Nordmann P, Picazo JJ, Muters R, et al. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1070-8.
 20. Fritsche TR, Stilwell MG, Jones RN. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect* 2005;11:974-84.
 21. Ge Y, Wikler MA, Sahm DF, et al. In vitro antimicrobial activity of doripenem, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1384-96.
 22. Jenkins SG, Fisher AC, Peterson JA, et al. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with pseudomonas infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009;25:3029-36.
 23. Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K, et al. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: the high potency of a new carbapenem doripenem. *J Antibiot (Tokyo)* 2006;59:220-8.
 24. Tanimoto K, Tomita H, Fujimoto S, et al. Fluoroquinolone enhances the mutation frequency for meropenem-selected carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, but use of the high-potency drug doripenem inhibits mutant formation. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3795-800.
 25. Голуб А.В. Особенности фармацевтического рынка генериков в XXI веке: единство непохожих и что мы выбираем? *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2009;11:335-40.
 26. Ламберт П.А., Конвей Б.Р. Сравнение фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона и Роцефина®. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2004;6:260-72.
 27. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А. и др. Об адекватности замены генериками внутривенных форм оригинальных препаратов: нужны ли сравнительные исследования? *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010;12:31-40.
 28. Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Цюман Ю.П. и др. Азитромицин: сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его генериков. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011;13:335-45.
 29. Ортенберг Э.А., Шафеева Ю.Э., Кирушок Г.И. и др. Карбапенемы в многопрофильном стационаре: некоторые клинические и экономические аспекты. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2014;16:33-8.

Carbapenems in patients with complicated intra-abdominal infections: indications and a choice of agent

A.V. Golub, S.A. Rachina, A.A. Petrov

An article presents national data on antimicrobial resistance of gram-negative aerobic bacteria causing complicated intra-abdominal infections. In order to improve appropriateness of empiric antibiotic therapy, we need guidelines on the choice of antimicrobial agents taking into account patient stratification by risk factors for multidrug resistant pathogens. Results of clinical trials demonstrating efficacy of carbapenems, including doripenem, in complicated intra-abdominal infections management are described. A critical role of antibiotic quality issue in severe bacterial infections is also discussed.

Key words. *Intra-abdominal infections, peritonitis, antimicrobial resistance, carbapenems, doripenem, Enterobacteriaceae, P. aeruginosa.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 13-19.