

Применение препарата Имибацид и его влияние на клинические исходы у хирургических пациентов с учетом проблемы антибиотикорезистентности

Управление сложными интраабдоминальными инфекциями является актуальной проблемой в хирургической практике ввиду их полимикробной этиологии и повышенного риска осложнений в условиях нарастающей антибиотикорезистентности. Это обстоятельство заставляет более вдумчиво подходить к выбору антибактериального препарата. На развитие раневой инфекции в послеоперационном периоде также оказывает влияние характер предоперационной подготовки, техника выполнения операции, операционная травма тканей, объем кровопотери, наличие инородных тел, степень микробной контаминации раны [1].

Критерием выбора препарата для антибиотико-профилактики и лечения инфекционных осложнений служит спектр его противомикробной активности, который должен включать в себя наиболее часто встречающихся возбудителей. Стафилококк в 80-90% случаев преобладает над другими патогенными микроорганизмами при хирургическом вмешательстве, которое нарушает целостность внутренних органов или слизистых оболочек [2]. Поэтому эффективная концентрация антибиотика в операционной ране должна быть достигнута уже к началу операции. С этой целью осуществляется внутривенное введение препарата за 30-40 мин до начала оперативного вмешательства с продолжением инфузии в течение 24 ч после его окончания.

О нецелесообразности использования антибиотика с профилактической целью дольше суток свидетельствует ретроспективное когортное исследование применения трех наиболее часто назначаемых антибактериальных средств: пиперациллина/тазобактама, имипенема/циластатина и меропенема [3]. Полученные результаты продемонстрировали, что эмпирический выбор антибиотиков был оправдан у менее чем одного из семи пациентов на основании анализа посевов на микрофлору. Неправильное использование антибактериальных препаратов статистически чаще наблюдалось среди лиц, получающих эмпирическую или профилактическую терапию без исследования микробиологического спектра. Нерациональное назначение антибиотиков широкого спектра действия у больных хирургического профиля влечет за собой неизбежный рост антибиотикорезистентности и повышение стоимости лечения [3].

Антибактериальную терапию следует инициировать незамедлительно при подозрении на внутрибрюшную инфекцию. Пациентам с тяжелой внегоспитальной абдоминальной инфекцией рекомендуется эмпирическая терапия антибактериальными препаратами, обладающими широким спектром действия против Гр- микроорганизмов, такими как меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем или пиперациллин/тазобактам [4].

Наиболее распространенным механизмом развития резистентности является биосинтез бактериальной клеткой β-лактамаз, инактивирующих антимикробный препарат. В настоящее время известно более 200 типов этих энзимов. До 70% клинически значимых штаммов микроорганизмов обладают способностью к биосинтезу данных ферментов, определяющих устойчивость к большинству антибиотиков. Они широко распространены среди Гр- бактерий, но также синтезируются и Гр+ микроорганизмами [5].

С учетом вышеизложенного важнейшим требованием к антибактериальному препарату, наряду с хорошей переносимостью, является способность противодействовать основным механизмам резистентности бактерий. В результате поиска средств, отвечающих данным требованиям, были разработаны антибиотики группы карбапенемов. Многолетним опытом использования лекарственных средств этой группы подтверждается их высокая эффективность в эмпирической и этиотропной

терапии тяжелых инфекций у разных категорий пациентов [6].

Высокая активность карбапенемов в отношении *Enterobacteriaceae spp.*, в том числе штаммов энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, подтверждена результатами целого ряда исследований. Так, согласно результатам проекта SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends, Hoban D.J., Nicolle L.E., Hawser S. et al., 2009-2010), из 12 противомикробных средств наиболее активными против *Enterobacteriaceae spp.* оказались карбапенемы и амикацин. В исследовании MYSTIC (The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program, Rhomberg P.R., 1999-2008) самую высокую активность (≥98,7%) в отношении энтеробактерий, в том числе выделенных у пациентов отделений интенсивной терапии, также продемонстрировали карбапенемы. При этом чувствительными к цефтазидиму, ципрофлоксацину или пиперациллину/тазобактаму были лишь 85-86% штаммов.

В условиях глобального роста антибиотикорезистентности важнейшим компонентом лечения развившейся хирургической инфекции является адекватная и эффективная антибиотикотерапия современными антибактериальными препаратами группы карбапенемов, в частности

имипенемом/циластатином. На отечественном фармацевтическом рынке последний представлен препаратом Имибацид, оказывающим бактерицидное действие в отношении широкого спектра Гр+ и Гр- микроорганизмов, аэробных и анаэробных. Входящий в его состав циластатин натрия ингибирует дегидропептидазу и не обладает собственной антибактериальной активностью, устойчив к разрушению бактериальной β-лактамазой, что делает его эффективным в отношении многих микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* и *Enterobacter spp.* Второе действующее вещество — имипенем имеет хороший профиль безопасности, что подтверждено многолетним опытом его клинического применения. Существенные побочные эффекты у данного препарата наблюдаются крайне редко и устраняются путем коррекции дозы или скорости его инфузии. Будучи эффективным против многих инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми к цефалоспорином, аминогликозидам, пенициллинам, Имибацид показан пациентам, у которых ограничены или отсутствуют альтернативные варианты лечения осложненных интраабдоминальных инфекций.

В течение двух десятилетий имипенем и меропенем доказали свою высокую эффективность в терапии комбинированных аэробных и анаэробных инфекций. В настоящее время резистентность к карбапенемам встречается редко, но вызывает серьезную обеспокоенность, поскольку препараты этой группы выступают в качестве последней линии терапии. Клинически значимых уровней она достигла для нескольких организмов, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* и *Escherichia coli* [7].

Таблица. Активность меропенема и имипенема в отношении различных возбудителей		
Микроорганизмы	Меропенем	Имипенем
Грамположительные аэробы		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,13
<i>Staphylococcus pneumoniae</i>		
- чувствительные к пенициллину	0,25	0,06
- резистентные к пенициллину	1	0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<0,06	<0,06
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	2
Грамотрицательные аэробы		
<i>Escherichia coli</i>	<0,06	0,5 (0,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06	1 (0,5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,25	1 (2)
<i>Proteus mirabilis</i>	0,25	4 (2)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,13	4
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,03	0,13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	8 (4)
<i>Acinetobacter anitratus</i>	2	2 (1)
Анаэробы		
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,5	1
<i>Clostridium perfringens</i>	<0,06	0,25
<i>Clostridium difficile</i>	2	8
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0,5	0,5

Продолжение на стр. 18.

Применение препарата Имибацид и его влияние на клинические исходы у хирургических пациентов с учетом проблемы антибиотикорезистентности

Продолжение. Начало на стр. 16.

Проводилось исследование взаимосвязи клинической эффективности с дозировкой имипенема и меропенема в отделениях интенсивной терапии и ожоговых центрах. Из-за того что в отделениях данного профиля чаще развиваются антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов, эмпирическая терапия требует применения более высоких доз, что неизбежно ведет к усилению побочных эффектов и увеличению затрат на лечение. Крупное многоцентровое исследование фармакокинетики имипенема у критических пациентов продемонстрировало снижение неудовлетворительных исходов лечения, когда 50% минимальной ингибирующей концентрации антибиотика не было достигнуто [8].

С микробиологической точки зрения имеются два существенных различия между меропенемом и имипенемом (таблица): меропенем более активен в отношении Гр- бактерий, а имипенем — в отношении Гр+ микроорганизмов. Также известно, что имипенем значительно активнее меропенема в отношении всех стафилококков в целом и метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) в частности.

По фармакокинетическим параметрам имипенем и меропенем практически не имеют отличий, за исключением более высокой концентрации имипенема в крови после введения. Также имипенем обладает более широким спектром показаний. Фармакокинетические свойства Имибациды изучены достаточно хорошо. После внутривенного введения максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается уже через 15–20 мин, период полувыведения составляет приблизительно 1 ч.

В проспективном одноцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании изучался эффект применения имипенема у пациентов с прогнозируемым тяжелым острым панкреатитом с профилактической целью. В исследование были включены все пациенты с первым приступом острого панкреатита, дебютировавшим менее чем за 72 ч до поступления, и оценкой APACHE II ≥ 8 . Выявлено, что данный препарат хорошо проникает в паренхиму поджелудочной железы и снижает необходимость хирургического вмешательства [9].

В ходе проспективного рандомизированного исследования, направленного на изучение целесообразности применения и особенностей дозирования имипенема/циластатина в клинической больнице, была выявлена его высокая эффективность для эмпирической терапии у пациентов, которым не проводился посев на чувствительность к антибиотикам. Авторы обнаружили недостаточное внимание к коррекции дозировки препарата у лиц с почечной недостаточностью [10]. В другом исследовании ученые пришли к выводу о необходимости повышения квалификации медицинских работников, не учитывающих зависимость дозы препарата от веса и почечной функции пациента [11].

Вопрос судорожной готовности, возникающей на фоне применения имипенема/циластатина, является также широко обсуждаемым среди исследователей. Результаты исследований показали, что пациенты, получавшие имипенем/циластатин в дозах, превышающих рекомендуемые, имели повышенный риск судорог, особенно в подгруппе лиц с нарушениями центральной нервной системы и почечной недостаточностью. Приступы имели место у 3% больных, но только 0,9% из них были оценены как связанные с использованием имипенема/циластатина [12–13].

Некротический панкреатит инфекционного происхождения является основным показанием к оперативному вмешательству. Для сравнения раннего и отсроченного лечения имипенемом при остром некротическом панкреатите было разработано одноцентровое рандомизированное исследование. Пациенты (n=90) с острым некротическим панкреатитом (С-реактивный белок >150 мг/л, некроз по результатам КТ) были рандомизированы в течение 48 ч либо в группу, получавшую имипенем (1,0 г плюс циластатин внутривенно 3 раза в сутки), либо в контрольную группу. Часть пациентов (n=32) были исключены из-за того, что они были старше 70 лет или из-за каких-либо нарушений в ходе исследования. Таким образом, в группе имипенема было 25 пациентов, а в контрольной группе — 33 пациента. Основным показанием к некрэксвестрэктомии было указание на развитие гнойно-септических осложнений (после первоначального улучшения — повышение температуры, количества лейкоцитов и С-реактивного белка, другие инфекционные процессы исключены, или бактерии были обнаружены по окраске по Граму аспирата тонкой иглы поджелудочной железы). В контрольной группе консервативное лечение имипенемом продолжалось не менее 5 дней до проведения некрэксвестрэктомии. Группы не имели различий в отношении распределения по полу, возрасту пациентов, этиологии, концентрации С-реактивного белка и степени некроза поджелудочной железы на КТ. Два (8%) из 25 пациентов в группе имипенема по сравнению с 14 (42%) из 33 в контрольной группе выполнили операционные показания (p=0,003). Девять пациентов в контрольной группе ответили на задержку приема антибиотиков, но пятерым пришлось перенести операцию. Из тех, кто получал антибиотики, два (8%) из 25 в первой группе, получающей имипенем, нуждались в операции по сравнению с пятью (36%) из 14 в контрольной группе (p=0,04). Семь (28%) из 25 в группе имипенема и 25 (76%) из 33 в контрольной группе имели серьезные органые осложнения (p=0,0003). Следовательно, ранняя терапия имипенемом/циластатином снижает потребность в хирургическом вмешательстве и уменьшает общее число осложнений [14,15].

Согласно данным Национальной Американской ассоциации комбустиологов, наиболее распространенными осложнениями пациентов, госпитализированных с ожоговыми травмами в последнее десятилетие, являются пневмония, целлюлит и инфекции мочевыводящих путей [16].

Несмотря на успехи в лечении пациентов с тяжелыми ожоговыми травмами, заболеваемость и смертность остаются высокими. Повреждение кожного барьера нарушает природный иммунный ответ и увеличивает системное воздействие инфекционных патогенов. Учитывая высокий риск заражения, важно быстрое начало эмпирической антибактериальной терапии. Наиболее часто выделяемым возбудителем при таких состояниях является *Staphylococcus aureus* [16, 17]. Для его адекватной иррадикации применяют антибактериальные препараты группы карбапенемов, в частности популяционные исследования фармакокинетики проводились для имипенема и меропенема.

Особенности фармакокинетики у ожоговых пациентов могут привести к снижению уровня плазменной концентрации антибактериального препарата. В исследовании, направленном на оценку и корреляцию фармакокинетики/фармакодинамики имипенема у пациентов с ожогами, приняли участие 51 пациент (средний возраст —

38,7 года, вес — 68 кг, площадь ожоговой поверхности — 36,3%). Значимые отличия в параметрах фармакокинетики, таких как биологический период полураспада (2,2 против 5,5 ч), плазменный клиренс (16,2 против 1,4 л/ч) и объем распределения (0,86 против 0,19 л/кг), были отмечены у пациентов с почечной недостаточностью. Также наблюдалась корреляция между клиренсом креатинина и общим клиренсом плазмы. Высокая эффективность имипенема в терапии инфекционных осложнений ожоговых ран, вызванных нозокомиальной микрофлорой, была подтверждена при использовании рекомендуемых режимов дозировки у пациентов с нормальной почечной функцией ($31,1 \pm 9,7$ мг/кг в день), но суточная доза должна быть уменьшена до $17,2 \pm 9,7$ мг/кг при наличии почечной недостаточности с целью предотвращения нейротоксичности [18, 19].

Эти обширные исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения имипенема/циластатина у пациентов хирургического профиля с заболеваниями полимикробной этиологии умеренной и тяжелой степени. В то же время резервирование этого препарата и назначение его по строгим показаниям имеет решающее значение в терапии заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами, как в настоящее время, так и в будущем.

Подытоживая вышеизложенное, следует отметить, что в многопрофильном хирургическом стационаре при создании протоколов эмпирической антибиотикотерапии необходимо учитывать вероятность наличия резистентности определенных штаммов микроорганизмов и включать в схему лечения комплексные ингибиторозащищенные препараты группы карбапенемов, такие как Имибацид.

Литература

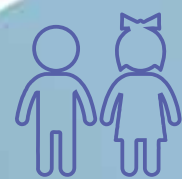
- Sartelli M., Malangoni M.A., May A.K., Viale P., Kao L.S., Catena F. et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections, World J Emerg Surg: WJES, 9 (1) (2014). P. 57.
- Kraker M.E., Wolkewitz M., Davey P.G., Grundmann H. The clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections, Antimicrob Agents Chemother, 55 (4) (2011). P. 1598-1605.
- Youssef E., Aseeri M., Khoshhal S. Retrospective evaluation of piperacillin-tazobactam, imipenem-cilastatin and meropenem used on surgical floors at a tertiary care hospital in Saudi Arabia, Journal of Infection and Public Health, July-August 2018. P. 486-490.
- Armstrong C. Updated Guideline on Diagnosis and Treatment of Intraabdominal Infections, Am Fam Physician. 2010 Sep. 15;82(6):694-709.
- Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E., Gerding D.N., Weinstein R.A., Burke J.P. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship, Clin Infect Dis, 44 (2) (2007). P. 159-177.
- Галкин Д.В. Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 133-152.
- Roberts J.A., Ulldemolins M., Roberts M.S., McWhinney B., Ungerer J., Paterson D.L., Lipman J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept Int. J. Antimicrob. Agents, 36 (2010). P. 332-339.
- Zhan G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D.J., Noreddin A.M., Karlowicz J.A.: Comparative review of the carbapenems. Drugs 2007, 67: 1027-1052.
- Clinical Trials, Imipenem Prophylaxis in Patients with Acute Pancreatitis, June 2017.
- Shiva A., Salehifar E., Amini M. et al. Drug utilization evaluation of imipenem in an educational hospital in Mazandaran Province. J Pharm Sci. 2014;20(1):12-17.
- Sakhaiyan E., Hadjibabae M., Gholami K. et al. Drug utilization evaluation of imipenem in patients undergoing bone marrow transplantation. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2009;3(2):10-13.
- Brotherton T.J., Kelber R.L. Seizure-like activity associated with imipenem. Clin Pharmacol. 1984; 3:536-540.
- Eng R.H., Munsif A.N., Yongco B.G. et al. Seizure propensity with imipenem. Arch Intern Med. 1989; 149:1881-1883.
- Leo R.J., Ballow C.H. Seizure activity associated with imipenem use: clinical case reports and review of the literature. Ann Pharmacother. 1991; 25:351-354.
- Pezzilli R. JOP. J Pancreas, Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis. A single-center randomized study. Nordback I., Sand J., Saaristo R., Paajanen H. J Gastrointest Surg 2001; 5:113-8.
- American Burn Association National Burn Repository. Report of Data from 2005-2014. (Wayne, PA), Chicago, IL; 2015.
- Avni T., Levcovich A., Ad-El D.D., Leibovici L., Paul M. Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis, BMJ, (2010). P. 241.
- Norbury W., Herndon D.N., Tanksley J., Jeschke M.G., Finnerty C.C. Infection in burns, Surg. Infect., 17 (2016). P. 250-255.
- Gomez D.S., Sanches-Giraud C., Silva Jr. C.V., Oliveira A.M., da Silva J.M., Gemperli Jr. R., Santos S.R. Imipenem in burn patients: pharmacokinetic profile and PK/PD target attainment, J. Antibiot., 68 (2015). P. 143-147.

Imipenem/Cilastatin Імібацид

Надійний вибір для лікування ускладнених інфекцій



в/в краплинно

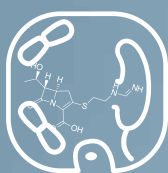


від 1 року

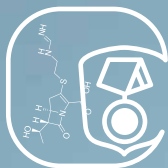


Широкий спектр антибактеріальної дії

Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Bacteroides fragilis, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium smegmatis, Serratia, Enterobacter



Стійкість до більшості β-лактамаз (включаючи ESBL)¹



Монотерапія інфекційного ендокардиту як альтернатива іншим ЛЗ²

ПОКАЗАННЯ

- внутрішньочеревні інфекції • інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилятор-асоційовану пневмонію)
- інтранатальні та післяпологові інфекції • ускладнені інфекції сечостатевої системи • ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин • інфекції кісток і суглобів • септицемія • ендокардит

Склад: 1 флакон містить 500 мг імipенему і 500 мг циластатину. **Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Імipенем та інгібітор ферменту. Код АТХ J01D H51. **Показання.** Лікування інфекцій у дорослих та дітей віком від 1 року: внутрішньочеревні інфекції; інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилятор-асоційовану пневмонію), інтранатальні та післяпологові інфекції, ускладнені інфекції сечостатевої системи, шкіри та м'яких тканин, інфекції кісток і суглобів, септицемія, ендокардит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до імipенему, циластатину (будь-якого іншого компонента препарату), карбапенемів, інших β-лактамних антибіотиків. **Спосіб застосування та дози.** Вводити в/в краплинно (дозування див. інструкцію до медичного застосування). **Побічні реакції:** діарея, блювання, збільшення рівнів трансаміназ, кропив'янка, синдром Стивенса-Джонсона, тромбоемболія, тахікардія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, диспное, гостра ниркова недостатність, судороги, головний біль, втрата слуху, психічні порушення, псевдомембранозний коліт, кандидоз. **Упаковка.** По 1 флакону з порошком у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П. МОЗ України № UA/17123/01/01 від 18.12.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. **Виробник:** ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40, www.bcpr.com.ua

¹ Imipenem and meropenem resistance amongst ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. Ejikeugwu P.C. and co-authors. «International Research Journal of Microbiology». Vol. 3 (10) October 2012.

² Infective Endocarditis (Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of) ESC Clinical Practice Guidelines.

