

# Эффективность и переносимость инфузионной терапии дорипенемом в сравнении с терапией меропенемом у взрослых пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями: проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы

С. Lucasti<sup>1</sup>, А. Jasovich<sup>2</sup>, О. Umeh<sup>3</sup>, J. Jiang<sup>4</sup>, К. Kaniga<sup>3</sup>, I. Friedland<sup>3</sup>,

<sup>1</sup> South Jersey Infectious Disease, Сомерс Пойнт, Нью-Джерси, США;

<sup>2</sup> санаторий «Guemes», Буэнос-Айрес, Аргентина;

<sup>3</sup> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC, Маунтин-Вью, штат Калифорния, США;

<sup>4</sup> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC, Паритан, Нью-Джерси, США

Статья впервые опубликована в *Clinical Therapy* 2008; 30 (5): 868-83. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.019.

Осложненные интраабдоминальные инфекции (оИАИ), встречающиеся в хирургической практике, распространяются в брюшной полости за пределы первичных очагов, приводя к развитию перитонита или абсцесса [1]. Для эффективного ведения пациента необходима ранняя диагностика, хирургический дренаж и резекция инфицированных/некротических тканей, а также антибактериальная терапия (АТ) [2]. Эмпирическую антибактериальную терапию следует начинать сразу же при возникновении подозрения на оИАИ, до установления точного диагноза и получения результатов культурального исследования [1]. В развитие оИАИ, как правило, полимикробных по природе, в зависимости от места их возникновения в брюшной полости вовлечен широкий спектр бактериальных патогенов: грамположительные и грамотрицательные аэробы и анаэробы, в том числе кишечная палочка (*Escherichia coli*) и другие энтеробактерии, бактероиды и различные грамположительные кокки [3-6]. Поэтому эмпирическая АТ должна обеспечивать покрытие широкого спектра аэробных и анаэробных микроорганизмов. Невозможность обеспечения адекватного охвата при эмпирической АТ сопряжена с неэффективностью лечения и неблагоприятными клиническими исходами [7, 8].

Карбапенемы являются классом β-лактамов антибиотиков широкого спектра и рекомендованы для монотерапии при оИАИ в руководствах, разработанных группой экспертов на основе принципов доказательной медицины и соответствующих требованиям к разработке рекомендаций Американского общества специалистов по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America, IDSA). Эти руководства одобрены IDSA, Ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям, Американским

обществом микробиологов и Ассоциацией фармацевтов – специалистов по инфекционным заболеваниям (Society of Infectious Disease Pharmacists) [1]. На рынке доступны такие карбапенемы, как имипенем/циластатин, меропенем и эртапенем. Последний из-за ограниченного спектра антибактериальной активности не применяется при тяжелых оИАИ, связанных с оказанием медицинской помощи (инфекциях, развивающихся после плановых или экстренных операций; вызванных более устойчивой микрофлорой, обычно встречающейся в учреждениях здравоохранения) [9].

Применение дорипенема – карбапенема с широким спектром активности против грамотрицательных и грамположительных патогенов, было одобрено для лечения взрослых пациентов с оИАИ и осложненными инфекциями мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрита [10, 11]. Тестирование чувствительности к препарату *in vitro* показало, что дорипенем обладает большей, чем другие карбапенемы, активностью против современных штаммов основных грамотрицательных возбудителей, в том числе широкого спектра продуцирующих β-лактамазы штаммов *E. coli* и продуцирующих β-лактамазы AmpC штаммов других энтеробактерий [12-14]. Есть данные о том, что дорипенем в большей мере, чем другие карбапенемы, активен против синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) и менее уязвим для современных механизмов резистентности этого важного внутрибольничного возбудителя [12, 13, 15]. В экспериментальных условиях дорипенем с меньшей вероятностью, чем меропенем или имипенем, способствовал возникновению карбапенем-устойчивых мутантов *P. aeruginosa* [14, 16]. Сообщалось также, что активность дорипенема в отношении бактероидов и других анаэробов сравнима с активностью других карбапенемов или чуть ниже, чем у них [17]. Применение карбапенемов

(особенно имипенем в высоких дозах ( $> 2$  г в сутки) может вызывать судороги [18]. Однако данные исследований *in vitro*, исследований на животных и клинических испытаний показывают, что по сравнению с другими карбапенемами дорипенем, по-видимому, редко индуцирует судороги [10, 19].

Судя по характеристикам, дорипенем должен быть эффективным для лечения пациентов с оИАИ. Исследование специалистов из Нью-Джерси и Калифорнии (США) и Буэнос-Айреса (Аргентина) было посвящено сравнению эффективности и профиля безопасности дорипенема и меропенема у госпитализированных взрослых пациентов с оИАИ.

## Пациенты и методы

Это исследование было проведено с учетом этических принципов Хельсинкской декларации [20], в соответствии с руководством по Надлежащей клинической практике [21] и нормативными требованиями к проведению исследований. Протокол, включая все поправки, и форма информированного согласия были одобрены экспертными советами или независимыми комитетами по этике в каждом центре исследования. Все пациенты или их законные представители дали письменное информированное согласие до начала каких-либо процедур в рамках исследования.

### Критерии включения и исключения

В исследовании принимали участие мужчины и женщины в возрасте  $\geq 18$  лет с клиническими признаками оИАИ, подвергшиеся хирургическому вмешательству в течение 24 часов до включения в исследование, если им в дополнение к хирургическому лечению требовалась антибактериальная терапия. Приемлемые диагнозы пациентов с оИАИ включали:

- холецистит с разрывом, перфорацией стенки желчного пузыря или распространением инфекции за его пределы;
- дивертикулит с перфорацией или абсцессом; перфорация аппендикса или периаппендикулярный абсцесс;
- острые перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки (только если операция была проведена более чем через 24 часа после прободения [1], поскольку больным, прооперированным менее чем через 24 часа, полный курс лечения антибиотиками не требуется [1]);
- травматическая перфорация кишечника (только если операция была проведена более чем через 12 часов);
- перитонит, вызванный перфорацией внутреннего органа в послеоперационном периоде или связанный с другим очагом инфекции;
- и/или интраабдоминальный абсцесс, в том числе в печени или селезенке.

Пациентов с послеоперационной инфекцией и тех, у кого предшествующая антибактериальная терапия оказалась неэффективной, включали в исследование, если:

- им требовалось дальнейшее хирургическое вмешательство;
- и в материале, взятом из очага интраабдоминаль-

ной инфекции в начале исследования, был выделен  $\geq 1$  патоген (а кроме того,  $\geq 1$  из этих патогенов был чувствителен к обоим исследуемым препаратам).

Из исследования исключали пациентов с неосложненной интраабдоминальной инфекцией (например, заболеваниями кишечника без перфорации), абсцессом брюшной стенки или процессами в брюшной полости, вряд ли вызванными инфекционной этиологией, а также тех, у кого проводилась поэтапная абдоминальная пластика или применялся открытый метод лечения перитонита.

Другими критериями исключения были:

- инфицированный некротический панкреатит;
- абсцедирующий панкреатит;
- оценка состояния пациента  $> 30$  баллов по Шкале острых и хронических функциональных изменений II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II);
- быстро прогрессирующие или опасные для жизни состояния (например, острая печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность, септический шок);
- низкая вероятность выживания к концу 6-8-недельного периода исследования (т. е., по мнению исследователя, высокая вероятность смерти до завершения исследования, несмотря на лечение антибиотиками);
- инфекции патогенами с подтвержденной резистентностью к исследуемым препаратам;
- необходимость в сопутствующей антимикробной терапии (за исключением терапии ванкомицином или амикацином);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 10$  мл/мин);
- заболевания печени (превышение более чем в 4 раза верхнего предела нормальной активности аспартаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, гематокрит  $< 25\%$ , содержание гемоглобина  $< 8$  г/дл);
- абсолютное количество нейтрофилов  $< 1000$  клеток/мкл (допустимо до 500 клеток/мкл при острой инфекции);
- количество тромбоцитов  $< 75\,000$  клеток/мкл (допустимо до 50 000 клеток/мкл, если история болезни подтверждает стабильность этого показателя);
- иммунодефицит или получение иммуносупрессивной терапии;
- недавнее ( $\leq 30$  дней) участие в исследовании какого-либо изучаемого препарата или устройства;
- системная антибиотикотерапия по поводу оИАИ длительностью  $\geq 24$  ч в течение 48-часового периода до получения первой дозы исследуемого препарата.
- подтвержденная гиперчувствительность к карбапенемам, пенициллинам, другим  $\beta$ -лактамам антибиотикам или ингибиторам  $\beta$ -лактамаз.

### Дизайн исследования

Основной задачей было сравнение клинической эффективности дорипенема и меропенема у госпитализированных пациентов с оИАИ во время визитов оценки излеченности (test-of-cure visit, ТОС-визит), запланированных на 21-60-й день после завершения курса фармакотерапии.

*Дополнительные задачи* – сравнить:

- клинические ответы к концу инфузионной терапии, во время начального визита последующего наблюдения, запланированного через 1-2 недели после курса лечения;
- микробиологические ответы на момент окончания инфузионной терапии, начального визита последующего наблюдения и ТОС-визитов;
- профили безопасности препаратов.

В рамках скрининга, проводившегося в течение 24 часов до рандомизации, оценивали критерии включения/исключения, истории болезней, данные полного физикального осмотра с клинической оценкой признаков и симптомов оИАИ, хирургической оценкой состояния раны, определением балльной оценки по шкале APACHE II и лабораторным исследованием. Образцы материала из интраабдоминальных очагов инфекции отбирали для проведения культуральных исследований (в аэробных и анаэробных условиях), идентификации патогена и определения чувствительности к антибиотикам во время начальной процедуры и, при необходимости, в дальнейшем. Образцы крови для культуральных исследований получали при скрининге и, в случае положительного результата, далее ежедневно до получения двух отрицательных результатов последовательно.

Пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы по регионам, а в каждом регионе – по первичным очагам инфекции (на осложненный локализованный аппендицит и другие типы оИАИ) и по тяжести заболевания ( $\leq 10$  баллов по шкале APACHE II и  $> 10$  баллов). Затем пациенты были случайным образом, с помощью системы с интерактивным голосовым ответом, распределены в соотношении 1:1 для получения терапии дорипенемом или меропенемом. Дорипенем вводили в виде внутривенной (в/в) инфузии (500 мг в 100 мл каждые 8 часов) в течение 1 часа, а меропенем – в виде болюсной в/в инъекции (1 г в 20 мл каждые 8 часов) в течение 3-5 минут. Для поддержания условий двойного слепого дизайна исследования использовали двойную имитацию с нормальным физиологическим раствором: вначале вводили меропенем или соответствующее плацебо, затем – 100 мл инфузионного раствора, содержащего дорипенем или соответствующее плацебо. Дозы обоих исследуемых препаратов были скорректированы для пациентов с почечной недостаточностью: дорипенем вводили в дозе 250 мг каждые 8 или 12 часов пациентам с клиренсом креатинина 30-50 или 10-29 мл/мин соответственно; меропенем же вводили каждые 12 часов в дозе 1 г или 500 мг пациентам с клиренсом креатинина 26-50 или 10-25 мл/мин соответственно. Дополнительная антибиотикотерапия немаскированным ванкомицином была разрешена в случае подозреваемой или подтвержденной на начальном этапе инфекции *Enterococcus* spp. или любым штаммом метициллин-устойчивого стафилококка.

После получения  $\geq 9$  доз исследуемого препарата внутривенно (после 3 дней терапии или эквивалентного времени получения соответствующей

дозы при корректировке для пациентов с нарушением функции почек) пациенты могли быть переведены на прием амоксициллина/клавулатана перорально в дозе 875/125 мг два раза в сутки (500/125 мг два раза в сутки при клиренсе креатинина  $< 30$  мл/мин). Необходимыми условиями для этого были уменьшение температуры тела и количества лейкоцитов (повышенного в начале исследования) до уровня ниже исходных значений, уменьшение (или отсутствие) симптомов оИАИ и возобновление нормального функционирования кишечника. Терапия исследуемым препаратом (только в/в или в/в с последующей пероральной) продолжалась в общей сложности от 5 до 14 дней. Пациенты возвращались в исследовательский центр для начального визита последующего наблюдения, запланированного через 1-2 недели после введения последней дозы исследуемого препарата, а затем для ТОС-визита – через 21-60 дней после введения последней дозы.

### **Обследования**

Клинические параметры пациентов, состояние послеоперационных ран и переносимость препаратов оценивались ежедневно в слепом режиме, с проведением лабораторных исследований на исходном уровне, на 2-й день, затем каждые 3 дня во время в/в терапии исследуемым препаратом, а также во время начального визита последующего наблюдения и ТОС-визита. В случаях, если лечение было неэффективным, отбирали образцы крови, материалов из интраабдоминального очага инфекции или других очагов для культуральных исследований (в аэробных и анаэробных условиях) с целью выявления возбудителя и определения чувствительности к антибиотикам.

Исследователи классифицировали клинические ответы, как *излечение, неблагоприятный исход или неопределенный исход*.

*Клиническое излечение* было определено как полное разрешение или настолько значительное улучшение признаков/симптомов маркерной инфекции, что потребность в дополнительной антибактериальной терапии или хирургическом/чрескожном вмешательстве отсутствовала.

К *неблагоприятным* исходам относили:

- смерть, связанную с оИАИ (наступившую по прошествии  $\geq 48$  часов терапии изучаемым препаратом);
- сохранение или рецидив инфекции в брюшной полости, подтвержденные при повторном вмешательстве;
- послеоперационное инфицирование раны, определяющееся как открытая рана с признаками местной инфекции, требующее дополнительной антимикробной терапии или нестандартного ухода за раной;
- или необходимость в дополнительной антибиотикотерапии продолжающихся проявлений оИАИ.

Проведение процедур по закрытию раны не свидетельствовало о неэффективности лечения.

О *неопределенном исходе* шла речь, если по любой причине невозможно было оценить эффективность лечения или некие обстоятельства исключали иные определения исхода.

### Микробиологические исследования

Образцы крови и материалов, собранных из очагов интраабдоминальной инфекции, культивировали в аэробных и анаэробных условиях. Все изоляты были сохранены и позже отправлены в США, в центральную лабораторию (FOCUS BioInova, Inc., Херндон, штат Вирджиния) для идентификации и тестирования чувствительности в соответствии с процедурами Института клинических и лабораторных стандартов США.

Микробиологические ответы были классифицированы на основе данных, полученных во время начальных визитов последующего наблюдения и ТОС-визитов. Для обозначения наличия или отсутствия возбудителя в полученных надлежащим образом материалах из очага инфекции использовали понятия эрадикации и персистенции соответственно. При отсутствии материала для культуральных исследований предположения об эрадикации или персистенции основывались на клиническом ответе.

### Группа экспертов по хирургии

Независимая группа экспертов, состоящая из хирургов и интервенционных радиологов, была создана в ходе исследования до проведения процедуры расщепления (раскрытия данных о пациентах). Эксперты вслепую в отношении исследуемого препарата оценивали адекватность хирургических процедур по борьбе с очаговой инфекцией и клинических оценок исходов (классифицированных как «неблагоприятный исход» или «излечение») у всех пациентов, перенесших повторное вмешательство. Эксперты также определяли пациентов с неадекватно оцененной первичной инфекцией; эффективность лечения у таких пациентов не подлежала оценке.

### Анализ эффективности лечения

Все пациенты, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата, составили выборку intent-to-treat (ИТТ-выборку), и у них оценивали переносимость терапии в период до 30 дней после прекращения приема препарата (в/в или перорально).

Комбинированными основными конечными точками в оценке эффективности были:

- частота клинически излечившихся в выборке пациентов, подлежащих микробиологическому анализу (microbiologically evaluable population, ME) на момент ТОС-визита (21-60 дней после приема последней дозы исследуемого препарата);
- и частота клинически излечившихся в выборке микробиологически модифицированных ИТТ-пациентов (microbiological modified ИТТ, mИТТ) в период  $\leq 60$  дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

Вторичной конечной точкой была частота клинически излечившихся в выборках пациентов, подлежащих клинической и микробиологической оценке, по окончании инфузионной терапии, во время начального визита последующего наблюдения и ТОС-визита.

Выборку клинически модифицированных ИТТ-пациентов (clinical modified ИТТ, cИТТ) составили пациенты с подтвержденными оИИАИ (включая гинекологические инфекции или воспалительные заболевания органов таза), получившие  $\geq 1$  дозы исследуемо-

го препарата, у которых на исходном уровне не обязательно был идентифицирован возбудитель. Пациенты cИТТ-выборки, у которых на исходном уровне был идентифицирован возбудитель (независимо от его чувствительности к исследуемому препарату), составили mИТТ-выборку.

Выборку пациентов, подлежащих клиническому анализу (clinically evaluable population, CE-выборку), составили пациенты с оИИАИ, получившие адекватный курс терапии исследуемым препаратом, относительно которых было накоплено достаточно информации для определения степени клинического исхода во время ТОС-визита и не наблюдалось событий, препятствующих достижению такого исхода. Пациенты CE-выборки, у которых в культуре материала, взятого на исходном уровне из очага интраабдоминальной инфекции, был обнаружен  $\geq 1$  возбудитель, чувствительный к инфузионной терапии обоими исследуемыми препаратами, составили выборку пациентов, подлежащих микробиологическому анализу (ME-выборку).

### Статистический анализ

Размер выборки был основан на ожидаемой частоте клинического излечения 80% как для группы дорипенема, так и меропенема. При одностороннем 2,5% уровне значимости для демонстрации не меньшей эффективности одного препарата относительно другого с мощностью 90% требуемый размер выборки для каждого препарата составил  $\sim 153$  пациента, подлежащих оценке. Кроме того, предполагалось, что из включенных в исследование пациентов 65% будут подлежать оценке, и, следовательно, требуемый размер выборки для каждого препарата составил  $\geq 236$  пациентов.

При первичном анализе эффективности проверялась гипотеза о не меньшей эффективности дорипенема, чем меропенема. Вывод о не меньшей эффективности делается, если нижний предел 2-стороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для разницы (дорипенем минус меропенем) в долях пациентов, классифицированных как клинически излечившиеся, составляет  $\geq -15\%$ . Именно такая разница исторически использовалась для демонстрации не меньшей эффективности одного препарата в сравнении с другим (noninferiority) при лечении пациентов с оИИАИ в предыдущих испытаниях. Выбор разницы в  $-15\%$  для данного исследования был основан на руководстве, полученном от Комитета по патентованным лекарственным средствам; серьезности оИИАИ (часто угрожающих жизни); исторических прецедентах и низкой ожидаемой частоте излечения в группе плацебо [22]. Эта разница и 95% ДИ были получены при использовании нормального приближения (с поправкой на непрерывность) к разнице между двумя биномиальными соотношениями по методу Вальда. Был также проведен анализ чувствительности для каждой конечной точки путем корректировки с учетом исходного диагноза и тяжести заболевания посредством использованием критерия Кохрана–Мантеля–Хензеля с поправкой на непрерывность, взвешенного по размерам выборки [23, 24].

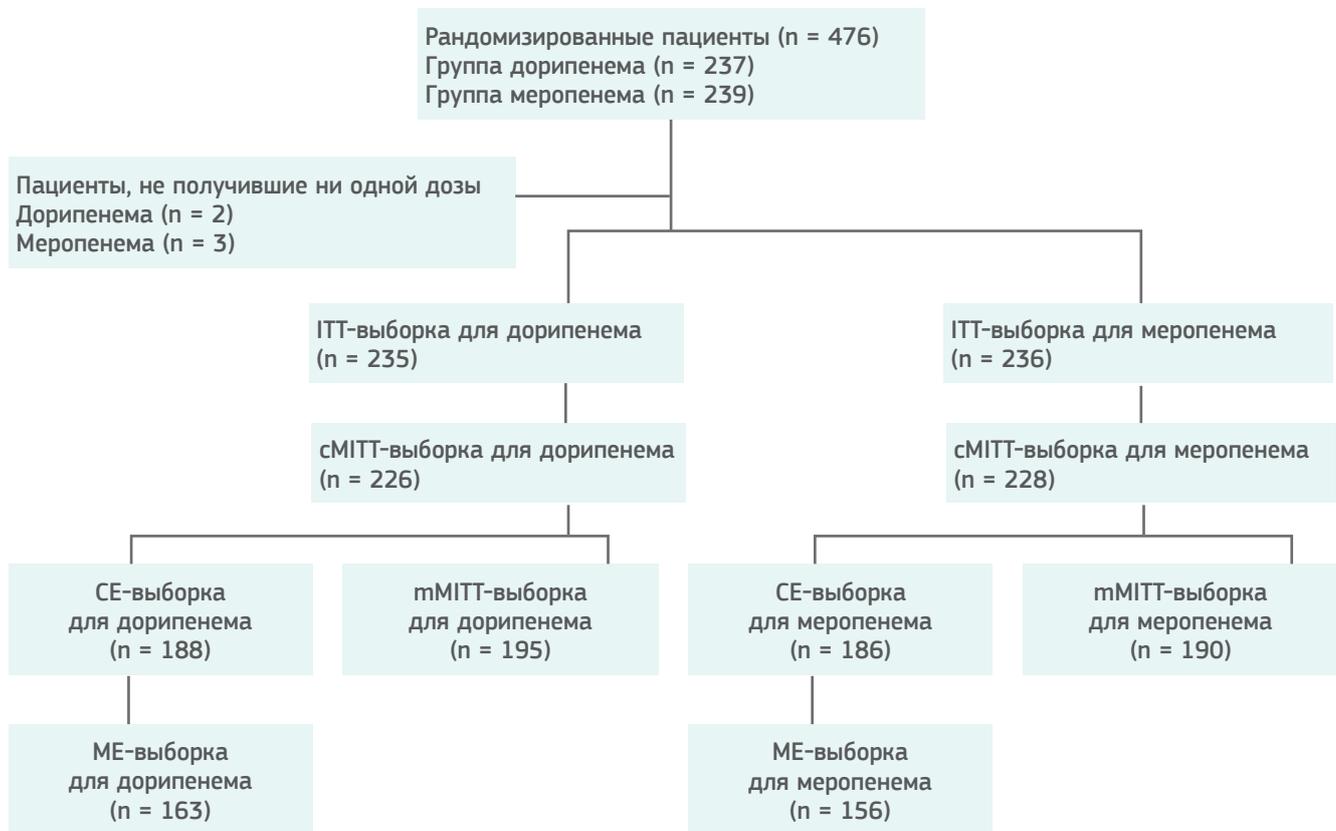
## Результаты

### Распределение пациентов и их демографические характеристики

В общей сложности 476 пациентов с оИАИ были задействованы в исследовании за период с мая 2004 г. по январь 2006 г. и рандомизированы для лечения (237 пациентов в группу дорипенема и 239 в группу меропенема) (рис. 1). Причины исключения из обеих групп лечения были сходными. Большинство пациентов (414 [87%]) в обеих группах лечения завершили исследование; из завершивших пациентов 32% получали исследуемый препарат только в/в, 68% — исследуемый препарат в/в с последующей терапией амоксициллином/клавулатом перорально.

МЕ-выборки в обеих группах лечения были хорошо подобраны по демографическим признакам и

исходным характеристикам заболевания (табл. 1). Из 319 пациентов, средний возраст которых составил 46,7 лет (17,9% были в возрасте  $\geq 65$  лет; большинство — мужчины [62,7%]; представители белой расы [67,7%]; со средней массой тела 77,2 кг; у 91,2% балл по АРАСНЕ II  $\leq 10$ ), исходно 39,8% страдали диффузным перитонитом, у 22,9% были нарушения функции почек. Большинство пациентов (46,4%) были включены в исследование в Южной Америке. Наиболее распространенными анатомическими очагами инфекции были аппендикс (59,9%) и толстая кишка (20,1%); в 9,7% случаев инфекции были послеоперационными. У 12 пациентов (3,8%) была выявлена бактериемия. Открытая лапаротомия выполнялась чаще (у 79,9%), чем чрескожная (у 11,0%) или лапароскопическая (у 9,4%) процедуры для контроля источников инфекции.



Примечания:

**ИТТ-выборка** (intention-to-treat population) — выборка всех рандомизированных пациентов, получивших исследуемый препарат хотя бы один раз;

**сМИТТ-выборка** (clinical modified ITT population) — выборка клинически модифицированных ИТТ-пациентов; пациенты с подтвержденными оИАИ (включая гинекологические инфекции или воспалительные заболевания органов таза), получившие  $\geq 1$  дозы исследуемого препарата, у которых на исходном уровне не обязательно был обнаружен возбудитель;

**СЕ-выборка** (clinically evaluable population) — выборка пациентов, подлежащих клиническому анализу; пациенты, страдающие предусмотренными протоколом исследования оИАИ, получившие адекватный курс терапии исследуемым препаратом, относительно которых накоплено достаточно информации для определения степени клинического исхода во время визита оценки излеченности (ТОС-визита) и не наблюдалось событий, препятствующих достижению такого исхода;

**mМИТТ-выборка** (microbiological modified ITT population) — выборка микробиологически модифицированных ИТТ-пациентов; пациенты сМИТТ-выборки, у которых на исходном уровне был обнаружен возбудитель (независимо от его чувствительности к исследуемому препарату);

**МЕ-выборка** (microbiologically evaluable population) — выборка пациентов, подлежащих микробиологическому анализу; пациенты, СЕ-выборки, у которых в культуре материала, взятого на исходном уровне из очага интраабдоминальной инфекции, был обнаружен  $\geq 1$  возбудитель, чувствительный к инфузионной терапии обоими исследуемыми препаратами.

Рисунок 1. Алгоритм исследования

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов МЕ-выборки

Характеристика	Дорипенем (n = 163)	Меропенем (n = 156)
<b>Возраст</b>		
• М (SD), лет	46,9 (18,1)	46,4 (17,5)
• Диапазон, годы	18-93	18-84
• ≥ 65 лет, а.к. (%)	28 (17,2)	29 (18,6)
<b>Пол, а.к. (%)</b>		
• Мужчины	106 (65,0)	94 (60,3)
• Женщины	57 (35,0)	62 (39,7)
<b>Раса, а.к. (%)</b>		
• Белые	109 (66,9)	107 (68,6)
• Латиноамериканцы	39 (23,9)	37 (23,7)
• Черные	14 (8,6)	10 (6,4)
• Азиаты	1 (0,6)	2 (1,3)
Рост, М (SD), см	170,7 (9,8)	169,2 (9,6)
<b>Масса тела, кг</b>		
• М (SD)	76,6 (17,0)	77,9 (18,1)
• Диапазон	38,6-135,5	40-160
• ИМТ, М (SD), кг/м <sup>2</sup>	26,3 (5,3)	27,2 (5,6)
Балл по шкале APACHE II ≤ 10, а.к. (%)	148 (90,8)	143 (91,7)
<b>Анатомический очаг инфекции**, а.к. (%)</b>		
• Аппендикс	100 (61,3)	91 (58,3)
• Толстая кишка	32 (19,6)	32 (20,5)
• Желчные протоки/желчный пузырь	11 (6,7)	11 (7,1)
• Тонкая кишка	10 (6,1)	8 (5,1)
• Желудок/двенадцатиперстная кишка	3 (1,8)	5 (3,2)
• Паренхима печени	4 (2,5)	4 (2,6)
• Другие	8 (4,9)	9 (5,8)
<b>Характер инфекции, а.к. (%)</b>		
• Диффузный перитонит	74 (45,4)	53 (34,0)
• Единичный абсцесс***	44 (27,0)	41 (26,3)
• Локализованная инфекция****	38 (23,3)	54 (34,6)
• Множественные абсцессы	6 (3,7)	7 (4,5)
• Другие	1 (0,6)	1 (0,6)
Аппендикс (анатомический очаг + диффузный перитонит), а.к. (%)	54 (33,1)	35 (22,4)
Аппендикс (анатомический очаг + недиффузный перитонит), а.к. (%)	46 (28,2)	56 (35,9)
Послеоперационная инфекция, а.к. (%)	21 (12,9)	10 (6,4)
<b>Тип интраабдоминального вмешательства а.к. (%)*</b>		
• Открытая лапаротомия	128 (78,5)	127 (81,4)
• Чрескожное вмешательство	128 (78,5)	127 (81,4)
• Лапароскопическое вмешательство	16 (9,8)	14 (9,0)
• Другие	2 (1,2)	2 (1,3)
Бактериемия, а.к. (%)	4 (2,5)	8 (5,1)
<b>Исходный клиренс креатинина*****, а.к. (%)</b>		
• Нормальный (≥ 80 мл/мин)	122 (74,8)	124 (79,5)
• Легкая недостаточность (50-<80 мл/мин)	34 (20,9)	23 (14,7)
• Умеренная недостаточность (30-<50 мл/мин)	4 (2,5)	8 (5,1)
• Тяжелая недостаточность (< 30 мл/мин)	3 (1,8)	1 (0,6)
<b>Регион, а.к. (%)</b>		
• Южная Америка	81 (49,7)	67 (42,9)
• Северная Америка	42 (25,8)	48 (30,8)
• Европа	40 (24,5)	41 (26,3)

Примечания: МЕ-выборка – см. пояснения к рис. 1; М (SD) – среднее значение (среднеквадратическое отклонение); ИМТ – индекс массы тела; \* выборка пациентов, подлежащих микробиологическому анализу, подробнее см. примечания к рис. 1; а.к. – абсолютное количество; \*\* пациенты могли иметь несколько анатомических очагов инфекции и подвергаться нескольким вмешательствам; \*\*\* включая возникший из-за перфорации внутреннего органа; \*\*\*\* включая локализованный перитонит; \*\*\*\*\* рассчитывается по формуле Кокрофта – Голта и фактической массе тела пациента.

## Патогены

Характер распределения возбудителей и их чувствительности существенно не различались между двумя группами лечения (табл. 2). У 293 пациентов были полимикробные инфекции (в среднем по 3 патогена на пациента). Выделенные патогены согласовывались с сообщениями о возбудителях оИАИ: *E. coli*, другие энтеробактерии, грамотрицательные анаэробы и грамположительные кокки. Выявлено также 43 изолята *P. aeruginosa*. От 71 до 100% исследованных штаммов в каждой группе лечения были чувствительны к исследуемым препаратам.

## Клиническая эффективность

Первичный анализ эффективности показал, что 85,9 и 85,3% МЕ-пациентов достигли клинического излечения на момент ТОС-визита после лечения дорипенемом и меропенемом соответственно (разница между методами лечения 0,6%; 95% ДИ, -7,7-9,0). Поскольку нижний предел 95% ДИ превысил предопределенную noninferiority-разницу (-15%), был сделан вывод о не меньшей, чем у меропенема, эффективности дорипенема в лечении оИАИ. Аналогичным образом, в выборке mMITT клинические показатели эффективности лечения составили 77,9 и 78,9% для дорипенема и меропенема соответственно (разница между методами лечения 1,0%; 95% ДИ, -9,7-7,7).

Частота клинического излечения при терапии дорипенемом и меропенемом в МЕ-выборке пациентов существенно не различалась между анализируемыми подгруппами, когда в каждой из них было  $\geq 30$  пациентов (табл. 3). В частности, частота клинического излечения для каждого препарата не зависела достоверно от возраста, пола, расы пациентов или факторов, используемых для их стратификации (баллы по шкале APACHE II, основной очаг инфекции). Однако, как и ожидалось, у больных 75 лет и старше, а также у пациентов с перфорацией толстой кишки клинические исходы были хуже по сравнению с остальной частью когорты. В подгруппах пациентов, подвергшихся открытым (лапаротомным) процедурам или страдавших диффузным перитонитом, общие показатели излечения существенно не отличались для групп дорипенема и меропенема. Частота клинического выздоровления зависела от типа процедуры, так как при проведении лапароскопических процедур было больше неблагоприятных исходов, чем при открытых (лапаротомных) процедурах. Частота клинического выздоровления различалась по регионам и была выше в Южной Америке по сравнению с Европой и Северной Америкой, однако различия не были статистически значимыми. Дальнейший анализ показал, что в целом пациенты из Южной Америки были моложе и доля случаев инфекций, сопряженных с высоким риском, среди них была самой низкой (средний возраст 42,4 против 48,6 и 52,8 лет соответственно; доля больных младше 65 лет – 86,6 против 76,8 и 77,0% соответственно; а доля пациентов с инфекцией толстой кишки – 8,7 против 24,8 и 35,5% соответственно) (данные не показаны).

Частота клинического излечения в SE- и МЕ-выборках к окончанию инфузионной терапии, во время начального визита последующего наблюдения и ТОС-визита показана на рисунке 2. В каждой из этих конечных точек частота клинического излечения существенно не различалась внутри или между группами дорипенема и меропенема.

## Результаты микробиологических исследований

Результаты микробиологических исследований были благоприятными (эрадикация или предполагаемая эрадикация) и существенно не различались между группами лечения (табл. 4), в том числе в отношении успешного излечения при инфекции *P. aeruginosa* у 94,7% (18/19) и 78,9% (15/19) пациентов, получавших дорипенем и меропенем соответственно.

Таблица 2. Микроорганизмы, выделенные у пациентов mMITT-выборки

Микроорганизм	Дорипенем (n = 195)	Меропенем (n = 190)
	Абсолютное количество (%)	
<b>Грамотрицательные аэробы</b>		
<i>Escherichia coli</i>	121 (62,1)	115 (60,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22 (11,3)	21 (11,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 (9,2)	14 (7,4)
<i>Citrobacter spp.</i>	18 (9,2)	6 (3,2)
<i>Enterobacter spp.</i>	9 (4,6)	10 (5,3)
<i>Proteus spp.</i>	8 (4,1)	13 (6,8)
Другие виды <i>Klebsiella</i>	6 (3,1)	6 (3,2)
Другие виды <i>Pseudomonas</i>	2 (1,0)	4 (2,1)
Другие	13 (6,7)	13 (6,8)
<b>Грамотрицательные анаэробы</b>		
<i>Bacteroides fragilis</i>	33 (16,9)	28 (14,7)
Другие виды <i>Bacteroides</i>	20 (10,3)	39 (20,5)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	20 (10,3)	22 (11,6)
<i>Prevotella spp.</i>	19 (9,7)	18 (9,5)
<i>Bacteroides caccae</i>	15 (7,7)	8 (4,2)
<i>Bacteroides uniformis</i>	11 (5,6)	15 (7,9)
<i>Fusobacterium spp.</i>	9 (4,6)	7 (3,7)
Другие	5 (2,6)	7 (3,7)
<b>Грамположительные аэробы</b>		
Другие виды <i>Streptococcus</i>	43 (22,1)	49 (25,8)
Группа <i>Streptococcus viridans</i>	22 (11,3)	15 (7,9)
<i>Streptococcus intermedius</i>	21 (10,8)	15 (7,9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	20 (10,3)	14 (7,4)
Другие виды <i>Enterococcus</i>	11 (5,6)	16 (8,4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (4,1)	12 (6,3)
Другие виды <i>Staphylococcus</i>	8 (4,1)	10 (5,3)
<i>Enterococcus faecium</i>	6 (3,1)	12 (6,3)
Другие	4 (2,1)	2 (1,1)
<b>Грамположительные анаэробы</b>		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	13 (6,7)	16 (8,4)
<i>Clostridium spp.</i>	10 (5,1)	9 (4,7)
Другие	18 (9,2)	16 (8,4)

Примечание: mMITT-выборка – см. пояснения к рис. 1.

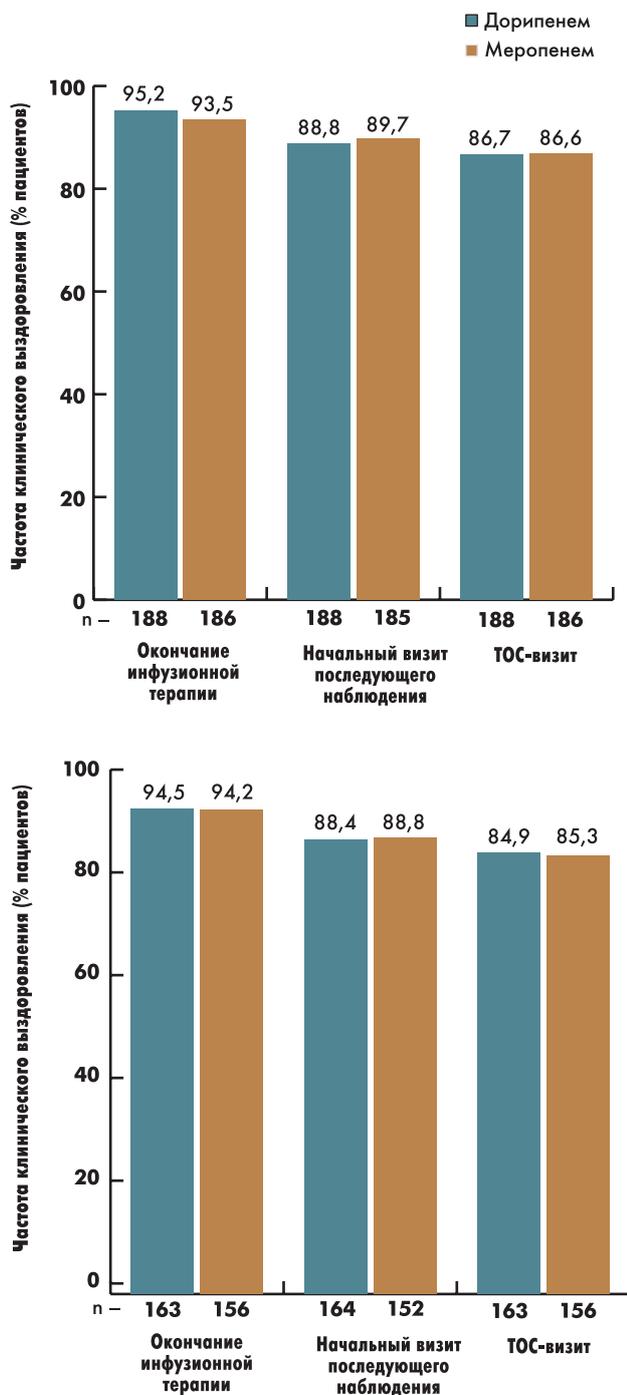


Рисунок 2. Благоприятные клинические исходы в последний день инфузионной терапии исследуемыми препаратами, в день начального визита последующего наблюдения и в день ТОС-визита (визита оценки излеченности) у пациентов SE-выборки (А) и ME-выборки (Б) (см. примечания к рис. 1)

Суперинфекции (выделение во время лечения исследуемыми препаратами патогенов, отсутствовавших на момент начала исследования) были обнаружены у 2 пациентов в группе дорипенема и у 5 в группе меропенема. Новые инфекции (выделение патогенов, отсутствовавших на момент начала исследования, из культуры материала, взятого после лечения) были обнаружены у 3 пациентов в группе дорипенема и у 5 в группе меропенема. Патогены с развившейся устойчивостью к дорипенему не были обнаружены у пациентов группы дорипенема. У двух пациентов, лечившихся

меропенемом, были обнаружены суперинфекции резистентными патогенами, у одного — *Acinetobacter baumannii* и у одного — метициллин-устойчивым *Staphylococcus aureus*. Микроорганизмов с приобретенной устойчивостью к любому из исследуемых препаратов выявлено не было.

#### Переносимость препаратов

Средняя продолжительность всего курса терапии (инфузионной плюс дополнительной пероральной) достоверно не различалась между группами лечения:  $10,3 \pm 3,7$  и  $10,4 \pm 3,9$  дня в ИТ-группах дорипенема и меропенема соответственно. Продолжительность инфузионной терапии дорипенемом составила  $6,8 \pm 3,1$  дня; меропенемом —  $6,6 \pm 2,9$  дня. Длительность перорального лечения антибиотиками составила  $6,4 \pm 2,5$  и  $6,8 \pm 3,3$  дня в группах дорипенема и меропенема соответственно.

Доля пациентов с побочными реакциями (ПР) существенно не различалась между группами лечения дорипенемом и меропенемом (83,0% [195/235] против 78,0% [184/236]). Наиболее частыми ПР были тошнота, лихорадка, диарея, анемия, флебит. В группе дорипенема 5 (2,1%) и в группе меропенема 3 пациента (1,3%) прекратили инфузионную терапию из-за ПР, связанных с препаратами, и по 1 пациенту в каждой группе лечения прекратили прием исследуемого препарата из-за тошноты. Лабораторные оценки переносимости отражали основные клинические условия и существенно не различались между группами лечения. Судороги, предупреждение о возможности возникновения которых есть в инструкциях ко всем препаратам класса карбапенемов [25–27], не были зарегистрированы ни в одной из групп лечения. Доли пациентов с серьезными ПР были сходными между группами лечения дорипенемом и меропенемом (13,2% [31/235] против 14,0% [33/236]), однако ни одна из них не была связана с исследуемыми препаратами. ПР привели к смерти 2,1 и 3,0% пациентов в группах лечения дорипенемом и меропенемом соответственно.

#### Обсуждение

Исследование показало, что дорипенем (в дозе 500 мг каждые 8 часов) был столь же эффективен при лечении оИАИ, как меропенем (в дозе 1 г каждые 8 часов). Пациенты могли переходить с инфузионной терапии (дорипенемом или меропенемом) на пероральную терапию амоксициллином/клавуланатом после получения минимум 9 доз карбапенема (или эквивалентного дозирования у пациентов с почечной недостаточностью), если признаки и симптомы оИАИ исчезали или улучшались по сравнению с исходным уровнем. В целом, 68% пациентов были переведены на пероральную терапию. Клинические показатели эффективности лечения к концу в/в терапии в обеих группах были превосходными, что указывало на весьма благоприятный ответ на в/в терапию.

Микробиологический ответ на терапию дорипенемом и меропенемом (эрадикация и предполагаемая эрадикация патогенных микроорганизмов из очагов оИАИ) существенно не различался. Резистентности к

Таблица 3. Частота клинического излечения на момент ТОС-визита в МЕ-выборке пациентов

Подгруппа	Дорипенем	Меропенем	Разница, %*
	Абсолютное количество (%)		
Всего	140/163 (85,9)	133/156 (85,3)	0,6
<b>Пол</b>			
• Мужчины	94/106 (88,7)	80/94 (85,1)	3,6
• Женщины	46/57 (80,7)	53/62 (85,5)	-4,8
<b>Возрастная группа</b>			
• < 65 лет	116/135 (85,9)	111/127 (87,4)	-1,5
• ≥ 65 лет	24/28 (85,7)	22/29 (75,9)	9,9
• ≥ 75 лет	8/11 (72,7)	9/12 (75,0)	-2,3
<b>Раса</b>			
• Белые	92/109 (84,4)	90/107 (84,1)	0,3
• Латиноамериканцы	36/39 (92,3)	32/37 (86,5)	5,8
• Черные	11/14 (78,6)	9/10 (90,0)	-11,4
• Азиаты	1/1 (100)	2/2 (100)	0
<b>Регион</b>			
• Южная Америка	75/81 (92,6)	59/67 (88,1)	4,5
• Европа	33/40 (82,5)	37/41 (90,2)	-7,7
• Северная Америка	32/42 (76,2)	37/48 (77,1)	-0,9
<b>Балл по шкале APACHE II</b>			
• ≤ 10	129/148 (87,2)	123/143 (86,0)	1,1
• > 10	11/15 (73,3)	10/13 (76,9)	-3,6
<b>Рандомизационный стратум</b>			
• Аппендицит	46/55 (83,6)	53/61 (86,9)	-3,2
• Другое	94/108 (87,0)	80/95 (84,2)	2,8
<b>Тип вмешательства</b>			
• Открытая лапаротомия	110/128 (85,9)	112/127 (88,2)	-2,3
• Лапароскопическое вмешательство	15/16 (93,8)	8/14 (57,1)	36,6
• Чрескожное вмешательство	14/18 (77,8)	15/17 (88,2)	-10,5
• Другие	2/2 (100)	2/2 (100)	0
<b>Анатомический очаг инфекции</b>			
• Аппендикс	86/100 (86,0)	81/91 (89,0)	-3,0
• Толстая кишка	25/32 (78,1)	24/32 (75,0)	3,1
• Желчные протоки/желчный пузырь	11/11 (100)	11/11 (100)	0
• Тонкая кишка	9/10 (90,0)	5/8 (62,5)	27,5
• Желудок/двенадцатиперстная кишка	3/3 (100)	4/5 (80,0)	20,0
• Паренхима печени	3/4 (75,0)	3/4 (75,0)	0
• Другие	8/8 (100)	7/9 (77,8)	22,2
<b>Характер инфекции</b>			
• Диффузный перитонит	67/74 (90,5)	47/53 (88,7)	1,9
• Множественные абсцессы	5/6 (83,3)	6/7 (85,7)	-2,4
• Единичный абсцесс, включая возникший из-за перфорации внутреннего органа	35/44 (79,5)	31/41 (75,6)	3,9
• Локализованная инфекция, включая локализованный перитонит	32/38 (84,2)	48/54 (88,9)	-4,7
• Другие	1/1 (100)	1/1 (100)	0
<b>Послеоперационные инфекции</b>			
• Есть	124/142 (87,3)	124/146 (84,9)	2,4
• Нет	16/21 (76,2)	9/10 (90,0)	-13,8

Примечания: МЕ-выборка – см. пояснения к рис. 1; ТОС-визит – визит оценки излеченности (test-of-cure visit); \* частота излечившихся в группе дорипенема минус частота излечившихся в группе меропенема; разница статистически недостоверна.

дорипенему или меропенему выявлено не было (в отличие от исследований применения имипенема/циластатина для лечения пациентов с оИАИ, результаты которых показали развитие такой резистентности) [28-32]. Как и ожидалось по результатам других клинических испытаний у больных оИАИ, часто выявляемыми возбудителями были *E. coli* и другие энтеробактерии, а также анаэробы и, в частности, бактероиды [4, 6]. Терапия дорипенемом была ассоциирована с благоприятным микробиологическим ответом у 89% пациентов, у которых в начале исследования выделяли энтеробактерии, и у 89% пациентов с исходными изолятами бактероидов. Кроме того, в отношении важного внутрибольничного патогена *P. aeruginosa*, выделенного у 11% пациентов, терапия дорипенемом была связана с благоприятным микробиологическим ответом в 94,7% случаев, по сравнению с 78,9% для меропенема. Данные о более высокой эффективности дорипенема в отношении инфекции *P. aeruginosa* согласуются с результатами нескольких исследований *in vitro*, посвященных чувствительности возбудителя [12, 13, 15].

Эффективное лечение пациентов с оИАИ требует хирургического вмешательства (для контроля исходного очага инфекции) и антибактериальной терапии (для эрадикации возбудителя, снижения вероятности рецидива, а также уменьшения симптомов инфекции) [1]. В идеале, антибактериальная терапия должна быть начата до хирургического вмешательства для предотвращения инфицирования послеоперационной раны [1]. При выборе эмпирической антибактериальной терапии важно принимать во внимание данные о вероятных

**Таблица 4. Благоприятные микробиологические результаты в отношении некоторых выделенных на исходном уровне интраабдоминальных патогенов у пациентов МЕ-выборки**

Патоген	Дорипенем	Меропенем	Разница, %*
	Абсолютное количество (%)		
<b>Грамположительные аэробы</b>			
• Стрептококки группы <i>Viridans</i>	50/54 (92,6)	35/41 (85,4)	7,2
<i>Streptococcus intermedius</i>	15/16 (93,8)	8/10 (80,0)	13,8
• Другие	27/33 (81,8)	32/38 (84,2)	-2,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	9/12 (75,0)	8/9 (88,9)	-13,9
Грамположительные анаэробы	27/33 (81,8)	30/37 (81,1)	0,7
<b>Грамотрицательные аэробы</b>			
• <i>Enterobacteriaceae</i>	140/157 (89,2)	122/141 (86,5)	2,6
<i>Escherichia coli</i>	91/104 (87,5)	84/100 (84,0)	3,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14/15 (93,3)	9/9 (100)	-6,7
• Неферментирующие бактерии	22/23 (95,7)	17/24 (70,8)	24,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18/19 (94,7)	15/19 (78,9)	15,8
<b>Грамотрицательные анаэробы</b>			
• Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	67/75 (89,3)	75/89 (84,3)	5,1
• <i>B. fragilis</i>	23/27 (85,2)	16/22 (72,7)	12,5
• <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	14/16 (87,5)	19/20 (95,0)	-7,5
• <i>Bacteroides caccae</i>	11/12 (91,7)	8/8 (100)	-8,3
• <i>Bacteroides uniformis</i>	10/11 (90,9)	8/11 (72,7)	18,2
• Другие	21/27 (77,8)	28/30 (93,3)	-15,6

Примечания: МЕ-выборка – см. пояснения к рис. 1; \* благоприятные микробиологические результаты в группе дорипенема минус частота излечившихся в группе меропенема; разница статистически недостоверна; анализ проводился в группе дорипенема для изолятов, выделенных на исходном уровне у пациентов МЕ-выборки, содержащих не менее 10 патогенов, квалифицируемых как возбудители интраабдоминальных инфекций.

патогенах, а также о локальной резистентности микроорганизмов. При внебольничных оИАИ, причинными патогенами, как правило, являются представители нормальной флоры кишечника, которые могут включать как грамотрицательные, так и грамположительные аэробные и анаэробные бактерии [1]. Внутрибольничные же оИАИ обычно являются осложнениями предшествующих хирургических вмешательств, и их причиной часто становятся нозокомиальные патогены. В целом, внутрибольничные оИАИ связаны с более устойчивыми патогенными микроорганизмами, в том числе *P. aeruginosa*, различными энтеробактериями и грамположительными кокками [1].

Карбапенемы рекомендованы современными практическими руководствами в качестве одного из вариантов эмпирической антибактериальной терапии при оИАИ [1]. Меропенем и имипенем/циластатин считаются подходящими для пациентов с тяжелой оИАИ, а также при наличии иммуносупрессии, вызванной лекарственной терапией или сопутствующим забо-

леванием [1]. Тем не менее, по результатам рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования, в котором сравнивали эффективность ципрофлоксацина (в дозе 400 мг каждые 12 часов) в сочетании с метронидазолом (в дозе 500 мг каждые 6 часов) с эффективностью имипенема/циластатина (в дозе 500 мг каждые 6 часов) для лечения пациентов с оИАИ, не достигших излечения, относительно часто выявляли грамотрицательные патогены при культуральном исследовании (у 13/14 в группе имипенема против 4/11 в группе ципрофлоксацина/метронидазола) [3]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором сравнивали эффективность клинафлоксацина и имипенема/циластатина (для дополнительной терапии оИАИ), 14 из 18 пациентов (77,8%), инфицированных чувствительными штаммами, но не достигших клинического ответа на терапию имипенемом (в дозе 500 мг каждые 6 часов), были инфицированы грамотрицательными микроорганизмами [33]. Исследование, посвященное сравнению эффективности дорипенема и меропенема, показало, что оба препарата обладают высокой эффективностью против грамотрицательных бактерий, что, возможно, отражает их более высокую эффективность в отношении этих патогенов по сравнению с имипенемом [13]. Применять препарат эртапенем рекомендуется только при оИАИ легкой и средней степени тяжести из-за более ограниченного спектра его антибактериальной активности [9].

Дорипенем может применяться и у пациентов с тяжелой оИАИ. С ростом распространенности резистентности к антибиотикам среди ключевых возбудителей, вовлеченных

в патогенез оИАИ, карбапенемы могут представлять более надежный выбор для эмпирической терапии. В медицинских центрах США 99% энтеробактерий, изолированных в рамках программы MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection, 2005), были чувствительны к карбапенемам, в то время как чувствительность к пиперациллину/тазобактаму, цефалоспорином третьего поколения и азтреонам составила 90-92%, а к ципрофлоксацину и левофлоксацину – лишь ~85% [34]. Среди цефалоспоринов лишь чувствительность к цефепиму была сопоставима с таковой для карбапенемов.

Дорипенем показал последовательно хорошую клиническую эффективность в подгруппах пациентов независимо от возраста, пола, расы, исходного балла по шкале АРАСНЕ II и основного очага инфекции. В подгруппах, количество пациентов в которых ( $\geq 30$ ) позволяло сравнивать их с другими подгруппами, клинические показатели эффективности лечения дорипенемом существенно не отличались от достигнутых при терапии меропенемом. Неясно, как влияют на

результаты региональные различия, наблюдаемые в этом исследовании, поскольку есть сообщения о том, что данные о возрасте пациентов и о том, какие именно органы инфицированы, могут влиять на результаты исследования.

В более ранних исследованиях имипенем/циластатин [6, 33] и эртапенем [4] диффузный перитонит, перфорация толстой кишки и высокий балл по шкале АРАСНЕ II были предикторами неэффективности терапии у пациентов с оИАИ. Тем не менее, сравнительное исследование дорипенема и меропенема показало, что терапия дорипенемом у таких пациентов эффективна. К сожалению, небольшая частота послеоперационных инфекций в обеих группах исследования не дает возможности сделать однозначный вывод об эффективности препаратов в этих подгруппах.

Результаты исследования согласуются с антибактериальным профилем дорипенема в отношении спектра современных клинических изолятов [11–13, 15], причем дорипенем более эффективен при лечении инфекций *E. coli* и *P. aeruginosa*, чем имипенем [12, 13].

Дорипенем и меропенем хорошо переносятся пациентами с оИАИ. По сообщениям, прием карбапенемов (особенно имипенема в высоких дозах [18]) может вызывать судороги [25–27], однако в исследовании по сравнению эффективности дорипенема и меропенема проявлений судорог не было зарегистрировано. В экспериментальных моделях было показано, что судорожный потенциал дорипенема низок по сравнению с другими карбапенемами [19].

## Заключение

Исследование показало, что лечение дорипенемом (в дозе 500 мг каждые 8 часов) было не менее клинически эффективным для пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями, чем терапия меропенемом (в дозе 1 г каждые 8 часов). Профиль безопасности дорипенема для данной популяции пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями существенно не отличался от профиля безопасности меропенема.

## Литература

- Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J. et al., for the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 997–1005.
- Blot S., De Waele J.J. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs.* 2005; 65: 1611–1620.
- Solomkin J.S., Reinhart H.H., Dellinger E.P. et al., for the Intra-Abdominal Infection Study Group. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg.* 1996; 223: 303–315.
- Solomkin J.S., Yellin A.E., Rotstein O.D. et al., for the Protocol 017 Study Group. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections: Results of a double-blind, randomized, comparative phase III trial. *Ann Surg.* 2003; 237: 235–245.
- Luke D.R., Peterson J. Treatment of complicated intraabdominal infections: Comparison of the tolerability and safety of intravenous/oral trovafloxacin versus intravenous imipenem/cilastatin switching to oral amoxicillin/clavulanic acid. *Int J Clin Pract.* 1999; 53: 166–173.
- Barie P.S., Vogel S.B., Dellinger E.P. et al., for the Cefepime Intra-Abdominal Infection Study Group. A randomized, doubleblind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Arch Surg.* 1997; 132: 1294–1302.
- Weigelt J.A. Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections. *Cleve Clin J Med.* 2007; 74 (Suppl 4): S29–S37.
- Tellado J.M., Wilson S.E. Empiric treatment of nosocomial intra-abdom-

inal infections: A focus on the carbapenems. *Surg Infect (Larchmt).* 2005; 6: 329–343.

9. Keating G.M., Perry C.M. Ertapenem: A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs.* 2005; 65: 2151–2178.

10. Doribax (Doripenem) [package insert]. Raritan, NJ: Ortho-McNeil; 2007.

11. 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: 974–984.

12. 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.

13. Jones R.N., Sader H.S., Fritsche T.R. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 52: 71–74.

14. Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugates of Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with characterized beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 1313–1319.

15. Jones R.N., Stilwell M.G., Sader H.S., Fritsche T.R. Uniformly enhanced activity of doripenem compared to other carbapenems (imipenem, meropenem) when testing *P. aeruginosa* isolates: Results from three continents. *Int J Infect Dis.* 2006; 10 (Suppl 1): S127–S128. Abstract.

16. 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: 220–228.

17. Wexler H.M., Engel A.E., Glass D., Li C. In vitro activities of doripenem and comparator agents against 364 anaerobic clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 4413–4417.

18. Norrby S.R. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. *Drug Saf.* 1996; 15: 87–90.

19. Horiuchi M., Kimura M., Tokumura M. et al. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics. *Toxicology.* 2006; 222: 114–124.

20. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>. Accessed April 2, 2008.

21. Guidance for Industry. E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. <http://www.fda.gov/cder/guidance/959fnl.pdf>. Accessed April 2, 2008.

22. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Guideline on the Choice of the Non Inferiority Margin. London, United Kingdom; 2005.

23. Cochran W.G. Some methods for strengthening the common 2 tests. *Biometrics.* 1954; 10: 417–451.

24. Mantel N., Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959; 22: 719–748.

25. Primaxin IV (imipenem and cilastatin for injection) [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc; 2005.

26. Merrem IV (meropenem for injection) [package insert]. Wilmington, Del: AstraZeneca Pharmaceuticals; 2005.

27. Invanz (ertapenem for injection) [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc; 2006.

28. Kager L., Nord C.E. Imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections: A review of worldwide experience. *Rev Infect Dis.* 1985; 7 (Suppl 3): S518–S521.

29. Winston D.J., McGrattan M.A., Busuttill R.W. Imipenem therapy of *Pseudomonas aeruginosa* and other serious bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984; 26: 673–677.

30. Marier R.L. Role of imipenem/cilastatin in the treatment of soft tissue infections. *Am J Med.* 1985; 78: 140–144.

31. Zajac B.A., Fisher M.A., Gibson G.A., MacGregor R.R. Safety and efficacy of high-dose treatment with imipenem/cilastatin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985; 27: 745–748.

32. Bodey G.P., Elting L., Jones P. et al. Imipenem/cilastatin therapy of infections in cancer patients. *Cancer.* 1987; 60: 255–262.

33. Solomkin J.S., Wilson S.E., Christou M.V. et al. Results of a clinical trial of clinafloxacin versus imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg.* 2001; 233: 79–87.

34. Rhomberg P.R., Jones R.N. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 57: 207–215.

*Реферативный обзор подготовила Наталья Купко по материалам 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. Clinical Therapeutics. 2008; 30 (5): 868–883.*

