

М.А. Евсеев, д.м.н., профессор, Ю.М. Круглянский, кафедра общей хирургии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Особенности антибактериальной терапии у больных с абдоминальным сепсисом

Абдоминальный сепсис, осложняющий течение различных внутрибрюшных воспалительных и деструктивных процессов, является одной из наиболее сложных проблем современной хирургии как по своей лечебно-диагностической концепции, так и в экономическом отношении. В нозологической структуре абдоминального сепсиса главное место занимают различные формы перитонита и гнойно-воспалительные осложнения деструктивного панкреатита. Именно развитием абдоминального сепсиса объясняют высокую летальность при этих заболеваниях. Оптимизация использования антибактериальных препаратов при интраабдоминальной инфекции – сложная и многогранная проблема. На сегодняшний день основная тема для дискуссий о рациональном назначении тех или иных антибактериальных препаратов связана с полирезистентностью микрофлоры при нозокомиальном инфицировании у хирургических больных. В современных условиях, в эпоху глобального распространения резистентности все большую актуальность приобретают антибиотики с высоким эрадикационным потенциалом в отношении полирезистентных микроорганизмов.

Не подлежит сомнению тот факт, что для пациентов с тяжелой интраабдоминальной инфекцией важную роль в комплексном лечении играет адекватная и своевременная антимикробная терапия. При этом выбор антибиотика зависит не только от спектра его действия и фармакокинетических характеристик, но и от тяжести состояния больного: чем хуже состояние пациента, тем изначально агрессивнее должна быть тактика антибактериальной терапии. Неадекватные стартовые меры существенно (на 15-30%) повышают летальность больных с генерализованными формами инфекционного поражения. В этой связи целью эмпирической терапии тяжелой интраабдоминальной инфекции является назначение высокоэффективного антибиотика с быстрым бактерицидным эффектом с учетом вероятного нозокомиального характера инфекции. При тяжелой госпитальной абдоминальной инфекции успех лечения более вероятен, если при выборе режима терапии подразумевается наличие смешанной инфекции (грамположительной и грамотрицательной) и возможность мультирезистентных штаммов, то есть от интенсивности стартовой антибиотикотерапии зависит прогноз больного с тяжелым сепсисом.

Ряд антибиотиков, широко использовавшихся ранее в качестве средств эмпирической терапии, сегодня утратили свое значение. Прежде всего это антипсевдомонадные пенициллины (карбенициллин, текарциллин, пиперациллин, азлоциллин, мезлоциллин), ранние аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин), цефалоспорины II поколения, тетрациклины. В последние годы тенденция к повышению полирезистентности существенно ограничивает использование с этой целью также цефалоспоринов III поколения, назначение этих препаратов оправдано исключительно при установленной к ним чувствительности возбудителя.

В этой связи наибольший интерес для клинициста представляет антибактериальный препарат, обладающий ультрашироким спектром действия, в том числе активный в отношении возбудителей нозокомиальной инфекции в хирургии. Вышеуказанным характеристикам отвечают антибиотики из группы карбапенемов.

Как антибактериальные препараты карбапенемы появились в клинической практике в середине 80-х годов XX века. Первым представителем этой группы препаратов был имипенем/циластатин. В 90-е годы был синтезирован и внедрен в клиническую практику еще один препарат группы карбапенемов – меропенем. В отличие от имипенема меропенем не разрушается почечной дегидропептидазой, в связи с чем не требуется одновременного применения ингибиторов энзима типа циластатина. Кроме того, в отличие от имипенема меропенем не обладает нефротоксическими свойствами, что также объясняет возможность применения меропенема без циластатина. Меропенем в отличие от имипенема не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС, что делает возможным его применение в случаях вторичного

инфекционного поражения ЦНС при тяжелом абдоминальном сепсисе. Чрезвычайно важными представляются результаты работы E.J. Giamarellos-Bourboulis с соавт. (2006), согласно которым при терапии меропенемом нет риска развития системного эндотоксикоза, что подтверждается отсутствием влияния препарата на кинетику эндотоксинов (бактериальных липополисахаридов), C-реактивного белка и интерлейкина-6 у больных с сепсисом.

Карбапенемы, характеризующиеся широким спектром антимикробной активности среди всех антибиотиков, лучше всех подходят для эмпирической терапии госпитальных инфекций. Они сохраняют активность против резистентных к другим группам антибиотиков грамотрицательных бактерий. В настоящее время устойчивость грамотрицательных энтеробактерий к карбапенемам практически не регистрируется. Наиболее клинически значимые различия в антимикробной активности карбапенемов связаны с синегнойной палочкой. Меропенем проявляет более высокую активность *in vitro* и характеризуется меньшим уровнем устойчивости. Это связано с разными механизмами устойчивости синегнойной палочки к двум карбапенемам.

По данным J. Edwards с соавт., в мета-анализе 27 сравнительных исследований имипенема и меропенема, опубликованном в 2005 г., была показана более высокая клиническая и бактериологическая эффективность меропенема при лечении серьезных инфекций, а также меньшая частота побочных эффектов. Согласно C. Verwaest с соавт. (2000) меропенем (1 г × 3 раза в сутки) по клинической эффективности был эквивалентен (77% против 68,6%) имипенему/циластатину, а по бактериологической (67,1% против 60,3%) превосходил его (1 г × 3 раза в сутки) в эмпирической терапии различных инфекций, в том числе тяжелой интраабдоминальной инфекции и сепсиса. Активность меропенема *in vitro* против выделенных штаммов E. coli, Enterobacter spp. и Pseudomonas aeruginosa в целом была достоверно выше, чем у имипенема.

Гипотеза относительно того, что благодаря спектру активности, свойственной всем β-лактамам низкой токсичности, выгодной фармакокинетики меропенем может рассматриваться как антибиотик выбора при тяжелой интраабдоминальной инфекции и абдоминальном сепсисе, была подтверждена клиническими рандомизированными исследованиями. В работах, выполненных в первой половине 90-х годов XX века, показана одинаковая клиническая эффективность меропенема и имипенема/циластатина (B. Brismar et al., 1995; K. Kanellakopoulou et al., 1993) при лечении тяжелой интраабдоминальной инфекции. Клиническая эффективность меропенема в этих исследованиях составила 92-100%, а бактериологическая – 95%.

Согласно K. Kanellakopoulou с соавт. (1993) внутривенное введение меропенема в дозе 0,5 или 1 г каждые 8 ч для лечения осложненной полимикробной инфекции брюшной полости обеспечивает такую же клиническую эффективность, как введение

комбинации имипенем/циластатин (0,5 или 1 г каждые 8 ч) или клиндамицин/тобрамицин (0,9 г каждые 8 ч), или цефотаксим/метронидазол (2 г плюс 0,5 г каждые 8 ч). Частота положительных клинических результатов у больных, получавших меропенем, составила 91-100% и существенно не отличалась от аналогичного показателя у больных, которым вводили комбинацию имипенем/циластатин (94-97%).

Один из первых метаанализов клинической эффективности монотерапии карбапенемами интраабдоминальной инфекции, выполненный D.C. Chang с соавт. в 1997 г., доказал, что по клинической и бактериологической эффективности меропенем был эквивалентен или превышал большинство стандартных режимов, включающих комбинации антибиотиков. Клиническая эффективность меропенема в 10 исследованиях составила 92-100%. Необходимо отметить, что это действительно высокие показатели, учитывая «предельную» эффективность комбинированных режимов не более 82% (R.G. Holzheimer et al., 2001).

По данным Б.С. Брискина и Н.Н. Хачатрян (2002), при комплексном лечении

распространенного перитонита в случае назначения меропенема в качестве эмпирической монотерапии авторам удалось снизить летальность до 9,5% по сравнению с контрольной группой, где пациенты получали традиционную комбинированную антибактериальную терапию – летальность в этой группе составила 26,6%.

Если ранее в лечении интраабдоминальных инфекций традиционной являлась комбинация нескольких антибиотиков (пенициллины, аминогликозид и антианэробный препарат), то на сегодняшний день с позиций доказательной медицины антимикробный спектр меропенема позволяет проводить эмпирическую монотерапию абдоминального сепсиса. Преимущества монотерапии многие авторы объясняют простотой применения антибактериального препарата, снижением опасности развития токсических явлений в результате взаимодействия каждого из антибактериальных препаратов с другими препаратами и между собой. Согласно Z. Csapo с соавт. (1998) меропенем гораздо эффективнее амикацина вместе с метронидазолом в лечении тяжелой интраабдоминальной инфекции (APACHE II >12 баллов), полного выздоровления удалось достичь у 11 из 15 больных, получавших меропенем, и только у 7 из 16, получавших комбинированную терапию, причем среди последних наблюдалась достоверно большая летальность (в 1,56 раза большая, чем в исследуемой группе) и гораздо чаще регистрировались аллергические реакции. По данным A. Sitges-Serra с соавт. (1998), меропенем имел преимущество в бактериологической эффективности (61% против 55%) по сравнению с классической комбинацией цефотаксим плюс метронидазол.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

«Русский медицинский журнал», т. 17, № 25, 2009 г.

3



МЕРОНЕМ

меропенем

БЫСТРЫЙ СТАРТ НАДЕЖНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

- Ультраширокий спектр антимикробной активности, включая продуцентов β-лактамаз расширенного спектра и хромосомных β-лактамаз¹
- Высокая клиническая эффективность в лечении тяжелых инфекций доказана многочисленными исследованиями¹
- Наибольшее количество официально зарегистрированных показаний среди карбапенемов²
- Благоприятный профиль безопасности и низкая частота развития побочных эффектов³

Краткая информация по применению препарата МЕРОНЕМ (меропенем) 500 мг, 1000 мг

Фармакологические свойства. Меропенем — антибиотик класса карбапенемов для парентерального применения.
Показания: лечение инфекций, вызванных одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями.
Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 3 мес.; дети с нарушением функции печени и почек.
Побочные реакции. Как правило, хорошо переносятся. Возможны: тромбоцитемия; головная боль; тошнота, рвота, диарея, боль в брюшной полости; повышение в сыворотке крови концентрации трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы; высыпания, зуд; воспаление и/или боль в месте введения; редко — зоонофия, тромбоцитопения; повышение билирубина.
Условия отпуска. По рецепту.
Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Регистрационные свидетельства МЗ Украины № UA/0186/01/01 и № UA/0186/01/02 от 27.11.2008 г.
Текст составлен согласно Инструкции по медицинскому применению, утвержденной МЗ Украины 27.11.2008 г.
Текст подготовлен: ноябрь 2009 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство компании АстраЗенека в Украине: 04080, г. Киев, ул. В. Хвойки, 15/15, тел. (044) 391 52 82.
Меропенем — зарегистрированная торговая марка, собственность компании АстраЗенека.
© AstraZeneca 2006–2009

Меропенем — препарат выбора в лечении тяжелых госпитальных инфекций

AstraZeneca