

Научно-информационный центр ООО «АБОЛмед»

**ИМИПЕНЕМ/ЦИЛАСТАТИН:
СПЕКТР АКТИВНОСТИ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА, ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ,
БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ**

(по материалам клинических
и экспериментальных исследований)

Информационное пособие для практических врачей

2009

**Настоящее информационное пособие составлено
Научно-информационным центром
фармацевтической компании ООО «АБОЛмед»**

© Все права защищены. Никакая часть этого пособия не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения ООО «АБОЛмед»

ВВЕДЕНИЕ

Первый антибиотик из группы карбапенемов имипенем появился в клинической практике в 1980 году. К настоящему времени известно большое количество натуральных и синтетических соединений этой группы, однако для клинического применения используются только несколько из них: имипенем/циластатин, меропенем, биапенем и панипенем (в Японии), эртапенем, санфетринем (препарат для приема *per os*).

Все карбапенемы содержат в своей структуре бета-лактажное кольцо, поэтому входят в семейство бета-лактажных антибиотиков.

В состав имипенема/циластатина входят активный компонент имипенем — карбапенемный антибиотик, производное тиенамицина, вырабатываемого *Streptomyces cattleya*, и ингибитор фермента дегидропептидазы-1 циластатин.

Имипенем чрезвычайно устойчив к бактериальным ферментам, инактивирующим другие бета-лактамы, но быстро метаболизируется *in-vivo* действием почечной дегидропептидазы-1 в проксимальной части почечных канальцев до неактивных, и к тому же нефротоксичных метаболитов. Поэтому для клинического применения обязательно сочетание имипенема с

циластатином, который предупреждает быстрое разрушение антибиотика и токсические эффекты на почки [1].

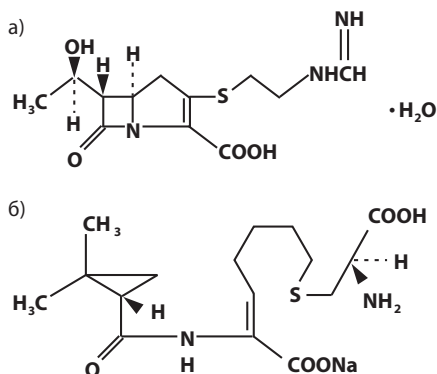


Рис. 1. Структурная формула имипенема (а) и циластатина (б)

ФАРМАКОДИНАМИКА

«Компактная» структура молекулы имипенема обеспечивает хорошую пенетрацию антибиотика через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий, а амилтиоцетил увеличивает потенциал бактерицидной активности в отношении *P.aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий [3]. Ковалентно связываясь с меницилинсвязывающими белками (бактериальными транспептидазами), имипенем ингибирует синтез пептидогликана — важнейшего структурного ком-

понента клеточной стенки бактерий [3]. Особым свойством имипенема является выраженный постантибиотический эффект, распространяющийся на грамположительные (от 1 до 3 ч.) и грамотрицательные (от 2 до 3 ч.) бактерии [4].

Структура молекулы и быстрая проницаемость через бактериальную мембрану — факторы, благода-

ря которым имипенем высокоустойчив к сериновым бета-лактамазам, как к хромосомным, так и плазмидным, включая бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС).

Имипенем и меропенем имеют самый широкий спектр активности из всех ныне известных антибактериальных препаратов (табл. 1).

Таблица 1. Спектр активности имипенема/циластатина
[6, с дополнениями]

Грамположительные аэробные бактерии
<i>Bacillus</i> spp. <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназы) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназы) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus</i> Group C <i>Streptococcus</i> Group G <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Зеленеющие стрептококки, включая альфа- и гамма-гемолитические штаммы
Грамотрицательные аэробы
<i>Achromobacter</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Alcaligenes</i> spp. <i>Bordetella bronchicanis</i> <i>Bordetella bronchiseptica</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Brucella melitensis</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Citrobacter diversus</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter agglomerans</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i>

Грамотрицательные аэробы

Gardnerella vaginalis
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы)
Haemophilus parainfluenzae
Hafnia alvei
Klebsiella spp. (*Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*)
Moraxella spp.
Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы)
Neisseria meningitidis
Pasteurella spp.
Pasteurella multocida
Plesiomonas shigelloides
Proteus spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*
Providencia spp., *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*
Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas pseudomallei*,
Pseudomonas putida, *Pseudomonas stutzeri*
Salmonella spp., в т.ч. *Salmonella typhi*
Serratia spp. (*Serratia proteamaculans*, *Serratia marcescens*)
Shigella spp.
Yersinia spp.
Yersinia enterocolitica
Yersinia pseudotuberculosis

Грамотрицательные анаэробные бактерии

Bacteroides fragilis
Bacteroides spp. (включая *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*)
Bilophila wadsworthia
Fusobacterium spp. (в т.ч. *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*)
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella bivia
Prevotella disiens
Prevotella intermedia
Prevotella melaninogenica
Veillonella spp.

Грамположительные анаэробные бактерии

Actinomyces spp.
Bifidobacterium spp.
Clostridium spp. (в т.ч. *Clostridium perfringens*)
Eubacterium spp.
Lactobacillus spp.
Mobiluncus spp.
 микроаэрофильные стрептококки
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium spp. (включая *P. acnes*)

Другие микроорганизмы

Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium smegmatis

В таблице 2 представлен сравнительный спектр активности различных антибиотиков.

Таблица 2. Сравнительная активность имипенема/циластатина и других антибиотиков

(из Страчунский Л.С., с соавт. Имипенем: 10 лет успешного клинического применения. Клин. фарм. тер. 1995; 4(4):1-6. [173])

	Имипенем	Ципрофлоксацин	Гентамицин	Ванкомицин	Цефотаксим	Цефтазидим	Пиперациллин	Метронидазол
Грамположительные аэробы								
<i>Streptococcus</i> spp.	++++	+++	+	+++	++++	++++	++++	-
<i>Staphylococcus</i> коагулазо (-)	++++	++++	++	+++	++	++	++	-
<i>Staphylococcus aureus</i> MS	++++	+++	++++	+++	+++	++	+++	-
<i>Staphylococcus aureus</i> MR	+	+	+	-	0	0	0	-
Грамотрицательные аэробы								
<i>Escherichia coli</i>	++++	++++	+++	-	++++	++++	+	-
<i>Klebsiella</i> spp.	++++	++++	+	-	++++	++++	0	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	+++	++++	-	-	++++	++++	++	-
<i>Proteus</i> spp.	+++	++++	+++	-	++++	++++	++	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	+++	++++	+++	-	+++	+++	0	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+++	++++	+++	-	+	+++	+	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	++++	++++	+++	-	++	+++	++	-
<i>Citrobacter freundii</i>	++++	++++	++	-	++++	+++	+	-
<i>Serratia</i> spp.	++++	++++	++	-	++++	++++	+++	-
<i>Morganella morganii</i>	+++	++++	++	-	++++	+•+++	++	-
Анаэробы								
<i>Bacteroides fragilis</i>	++++	+	-	-	+	0	++	++++
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	++++	+++	-	-	+++	++	++	++++
<i>Fusobacterium</i> spp.	++++	+++	-	-	++++	++	++++	++++
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	++++	+++	-	-	+++	++	+++	+++
<i>Clostridium</i> spp.	+++	++	-	-	+	0	+	++++
<i>Clostridium difficile</i>	+	+	-	++++	+	+	+	++++

Примечание: ++++ МПК₉₀ < 1 мкг/мл, +++ 1—4 мкг/мл, ++ 8—32 мкг/мл, + 64—128 мкг/мл, 0 > 128 мкг/мл. MS — метициллинчувствительные, MR — метициллинрезистентные.

Как видно из представленных данных, имипенем имеет абсолютные микробиологические преимущества перед другими широко применяемыми антибактериальными средствами.

Отмечены также следующие микробиологические характеристики, выгодно отличающие имипенем от других антибиотиков:

- Быстрое, интенсивное и селективное проникновение через

- наружную клеточную оболочку грамотрицательных бактерий,
- Устойчивость к действию плазмидных и хромосомных бета-лактамаз,
- Выраженный постантибиотический эффект против грамотрицательных бактерий,
- Подавление высвобождения эндотоксина бактериями,
- Низкая частота приобретенной устойчивости,
- Отсутствие перекрестной устойчивости с пенициллинами и цефалоспоринами.

Быстрое, селективное проникновение в микробную клетку.

Попаданию антибиотика внутрь бактерий препятствует внешняя липопротеиновая оболочка, имеющаяся у грамотрицательных бактерий. Бета-лактамы проходят эту оболочку через специальные каналы, образованные белками-поринами. Имипенем использует свои специфические каналы, образованные белком внешней мембраны D2. Важным преимуществом имипенема по сравнению с другими бета-лактамами являются малые размеры молекулы, а также наличие положительных и отрицательно заряженных участков, что позволяет ей очень быстро проникать в клетку [3, 4].

Устойчивость к действию бета-лактамаз. Самым распространенным механизмом резистентности микроорганизмов к бета-лактамам является их гидролиз антибиотиками является их гидролиз бета-лактамазами. К числу наиболее проблемных грамотрицательных патогенов относятся микрооргани-

мы, вырабатывающие плазмидные БЛРС и способные к гиперпродукции хромосомных бета-лактамаз класса AmpC. Наличие первого механизма устойчивости (чаще регистрируется у *E. coli* и *Klebsiella* spp.) обуславливает снижение чувствительности и/или клиническую неэффективность цефалоспоринов I–IV поколений [126, 131]. Второй механизм резистентности встречается реже (главным образом у *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., индолпозитивных *Proteus* spp. и *Citrobacter* spp.) и формирует нечувствительность к цефалоспорином I–III поколений. Карбапенемы остаются единственным классом антибиотиков, сохраняющих активность в отношении микроорганизмов, обладающих любым из вышеуказанных механизмов устойчивости (табл. 4) [118].

По данным исследования более чем 11000 штаммов энтеробактерий из различных стационаров в 11 странах, имипенем превосходил по противомикробной активности все пенициллины и цефалоспорины, включая цефалоспорины IV поколения; 94% штаммов цефтазидим-резистентных энтеробактерий были чувствительны к карбапенему [10]. Штаммы *P. aeruginosa*, устойчивые к цефтазидиму, были практически полностью резистентны к цефпирому, но в 66% случаев сохраняли чувствительность к имипенему [11, 12]. Необычное стереоположение боковой цепи предохраняет имипенем от действия почти всех бета-лактамаз. Достигнув цитоплазматической мембраны, имипенем связывается с транспептидаза-

ми (пенициллинсвязывающими белками — ПСБ), блокирует их функцию и препятствует синтезу пептидогликана, основной структурной единицы клеточной стенки. Все бета-лактамы, кроме имипенема, связываются преимущественно с ПСБ 3, отвечающим за синтез межклеточных перегородок при делении клеток. Имипенем является единственным антибиотиком, который связывается со всеми ПСБ, и особенно интенсивно с ПСБ 2, определяющим форму бактериальной клетки. В бактериальной клетке присутствует только около 20 молекул этого фермента (в отличие от ПСБ 1 и ПСБ 3, которых до 1,5—2 тыс.), поэтому бактерии быстро гибнут в присутствии имипенема.

Результаты определения чувствительности нозокомиальных штаммов энтеробактерий – продуцентов БЛРС,

выделенных в ОРИТ России, также свидетельствуют о несомненном превосходстве карбапенемов. Так, 100% штаммов *E.coli* и *Klebsiella* spp., выделенных в 1997–1998 гг. и в 2003 г., были чувствительны к имипенему и меропенему. Среди штаммов *Proteus mirabilis*, вырабатывающих БЛРС и выделенных в 1997–1998 гг., 97,2% были чувствительны к имипенему, а в 2003 г. все штаммы данного микроорганизма характеризовались чувствительностью к антибиотику [175].

Имеются сообщения о способности карбапенемов снижать риск летального исхода у больных с инфекциями, вызванными продуцентами БЛРС [147].

Развитие микробной устойчивости к имипенему связывают со следующими механизмами, которые представлены в таблице 3.

Таблица 3. Механизмы микробной резистентности к имипенему, выявленные у клинических изолятов различных возбудителей [204, 205]

Механизм	Микроорганизм	Частота встречаемости	Описание механизма
Нарушение проницаемости в микробную клетку	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Часто	Дефицит фактора OprD (протеина наружной мембраны)
		Редко	Изменения гидрофобных свойств протеина наружной мембраны OprF + дефицит фактора OprD
		Редко	Гиперпродукция протеина наружной мембраны OprM + дефицит фактора OprD
	<i>Proteus mirabilis</i>	Редко	Дефицит транспортных протеинов наружной мембраны
	<i>Enterobacter aerogenes</i>		
	<i>E.cloacae</i>		

Механизм	Микроорганизм	Частота встречаемости	Описание механизма
Карбапенемазы:			
хромосомные	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Универсальное свойство	Хромосомные металлобета-лактамазы L1
	<i>Aeromonas</i> spp.	Универсальное свойство	Хромосомные металлобета-лактамазы A2
	<i>Bacillus cereus</i>	Универсальное свойство	Хромосомные металлобета-лактамазы II типа
	<i>Bacteroides fragilis</i>	Неизвестно	Хромосомные металлобета-лактамазы
	<i>Serratia marcescens</i>	Редко	Сериновые или хромосомные металлобеталактамазы
	<i>E.cloacae</i>	Редко	Хромосомные сериновые беталактамазы
плазмидные	<i>P.aeruginosa</i>	Редко	Металлобеталактамазы, синтез которых кодируется плазмидами
	<i>B.fragilis</i>	Редко	Металлобеталактамазы, синтез которых кодируется плазмидами
Изменения мишени связывания антибиотика	MRSA	Часто	Модификация пенициллинсвязывающего белка 2a
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Редко	Модификация пенициллинсвязывающих белков
	<i>Listeria monocytogenes</i>		
	<i>Rhodococcus equi</i>		
Смешанные механизмы	<i>P.aeruginosa</i>	Периодически	Хромосомные бета-лактамазы + дефицит фактора OprD наружной мембраны
		Редко	Модификация пенициллинсвязывающего белка 4 + дефицит фактора OprD наружной мембраны
	<i>Enterobacter</i> spp.	Неизвестно	Хромосомные бета-лактамазы + нарушение проницаемости через наружную мембрану

Таблица 4. Чувствительность микроорганизмов, вырабатывающих БЛРС или бета-лактамазы класса AmpC, к антипсевдомонадным карбапенемам (данные MYSTIC, Европа, 2002-2004 гг.)
[125, 154, 155, 170]

Микроорганизм	Количество штаммов-продуцентов БЛРС или AmpC	Год исследования	Имипенем
			Кол-во чувствительных штаммов, %
<i>E.coli</i>	995 (7,6%)*	2002	100
	1018 (8,5%)*	2003	100
	1012 (10,8%)*	2004	100
<i>Klebsiella</i> spp.	764 (15,7%)*	2002	100
	821 (13,3%)*	2003	99,1
	840 (13,6%)*	2004	98,2
<i>Enterobacter</i> spp.	416 (14,4%)**	2002	96,7
	520 (16,3%)**	2003	94,1
	576 (14,9%)**	2004	90,7
<i>Citrobacter</i> spp.	111 (18,0%)**	2002	100
	121 (11,6%)**	2003	100
	138 (12,3)**	2004	100
<i>E.coli</i>	995 (1,5%)**	2002	93,3
	1018 (1,1%)**	2003	70,0
	1012 (2,8%)**	2004	89,3
<i>Klebsiella</i> spp.	764 (2,9%)**	2002	81,8
	821 (1,3%)**	2003	70,0
	840 (3,9%)**	2004	87,9

Примечание. В скобках: * - количество продуцентов БЛРС, ** - количество продуцентов AmpC.

В России ситуация с развитием и распространением резистентности среди возбудителей также довольно сложная. Чрезвычайно актуально наличие в клиниках антибиотиков, спо-

собных действовать в «критических» ситуациях; еще более значимым свойством является выраженное антимикробное действие в отношении проблемных патогенов (табл. 5).

Таблица 5. Чувствительность к антибиотикам основных грамотрицательных возбудителей инфекций в ОРИТ России (NPRS, 2002) [180]

Препарат	<i>P.aeruginosa</i>	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
Имипенем	77,1	100	100	100	100	100
Амикацин	93,7	97,8	91	96,6	97,5	91,3
Ципрофлоксацин	67,2	91,6	69,9	91,3	94,1	68,5
Цефтазидим	87,8	92,2	66,3	93,1	75,4	36,4
Гентамицин	36,1	79,1	44,2	56,7	75,9	28,3

Постантибиотический эффект (ПАЭ) в отношении грамотрицательных бактерий. Большинство бета-лактамов обладают слабым клинически незначимым ПАЭ только против грамположительной флоры. Имипенем демонстрирует продолжительный ПАЭ, в основном, по отношению и к грамотрицательным бактериям: *E.coll*, *P.aeruginosa*, *E.cloacae*, *K.pneumoniae* [1, 2, 4].

Снижение высвобождения эндотоксина бактериями. Эндотоксин является одним из основных факторов, вызывающих гемодинамические расстройства, вплоть до инфекционно-токсического шока, при тяжелых бактериальных инфекциях, особенно в случае грамотрицательного сепсиса. Имипенем снижает высвобождение эндотоксина бактериями, поэтому активность эндотоксина в плазме при применении имипенема на 30–35% меньше, чем при использовании цефотаксима и цефтазидима [101].

Низкая частота приобретенной резистентности. Важным преимуществом имипенема перед другими бета-лактамами является очень низкая частота развития резистентности в процессе лечения (табл. 6).

Отсутствие перекрестной резистентности с пенициллинами и цефалоспорины. Имипенем в 97–100% случаев активен в отношении множественнорезистентных госпитальных штаммов *Enterobacter spp.*, устойчивых к пенициллинам, цефалоспорины III–IV поколений и азтреонаму [9]. Имипенем-резистентные штаммы сохраняют чувствительность к другим антибиотикам. По данным исследования 8625 штаммов аэробных бактерий из отделений интенсивной терапии 13 европейских стран, имипенем превосходил по противомикробной активности все пенициллины и цефалоспорины, включая цефалоспорины IV поколения. Так, имипенем был активен против 79% штаммов

клебсиелл, 87% штаммов энтеробактера, 59% штаммов синегнойной палочки, устойчивых к цефпирому [6]. Штаммы *P.aeruginosa*, устойчивые к цефтазидиму, были практически полностью резистентны к цефпирому, но в 66% случа-

ев сохраняли чувствительность к имипенему. Не менее важно, что из 206 имипенем-резистентных штаммов *P.aeruginosa* 45–61% сохранили чувствительность к цефпирому, цефтазидиму или пиперациллину.

Таблица 6. Развитие резистентности микроорганизмов к антибиотикам в процессе лечения (% штаммов, у которых развилась резистентность) [173]

	Пенициллины	Цефалоспорины	Имипенем	Ципрофлоксацин	Аминогликозиды
<i>P.aeruginosa</i>	22,0	18,3	24,5	16,7	21,1
<i>Enterobacter</i> spp.	7,7	9,9	0	5,9	13,6

Учитывая перечисленные выше свойства имипенема, показания к его применению чрезвычайно широки. Следует учитывать возмож-

ность ступенчатой терапии, т.е. переход на использование внутримышечной формы после курса инфузий препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В изучении фармакокинетики имипенема/циластатина использовали высокоточную жидкостную хроматографию, микробиологические тесты (дискдиффузионный метод) и УФ-спектрофотометрию [181, 186-188].

Большинством авторов представлены данные о фармакокинетике препарата после внутривенного (в/в) введения. Согласно

одному исследованию, биодоступность микрокристаллической суспензии имипенема/циластатина после в/м введения составляет 89%. Поэтому данные о тканевом распределении антибиотика после в/в инъекции можно экстраполировать на описание этого процесса после в/м введения [189].

В таблице 7 представлены основные фармакокинетические параметры имипенема и циластатина.

Таблица 7. Важнейшие фармакокинетические параметры имипенема/циластатина [2, 190-193, 194-199]

Параметр	Имипенем		Циластатин	
	Доза и путь введения	Значение	Доза и путь введения	Значение
Максимальная сывороточная концентрация (C _{max})	0,5 г в/в	30-42 мг/л		н/д*
	1,0 г в/в	60-72 мг/л		н/д*
	0,5 г в/м	7,4-10,4 мг/л		н/д*
	0,75 г в/м	8,2-12 мг/л		н/д*
	0,5 г в/м каждые 12 ч.	7,2 мг/л на 5 сутки	0,5 г в/м каждые 12 ч.	16,9 мг/л на 5 сутки
Площадь под фармакокинетической кривой (AUC)	0,5 г в/в	37,6-42,2 мг/л•час		н/д*
	1,0 г в/в	63,9 мг/л•час		н/д*
	0,25 г в/м	20 мг/л•час		н/д*
	0,5 г в/м	27,8-40 мг/л•час		н/д*
	0,75 г в/м	55 мг/л•час		н/д*
Объем распределения		0,23-0,31 л/кг		н/д*
Связь с белками плазмы крови		<10-20%		33-35%
Экскреция		Почечная (~99%)		Почечная (~98%)
Почечный и общий клиренсы		0,05-0,15 и ~0,2 л/час/кг		0,10-0,16 и ~0,2 л/час/кг
Период полувыведения (T _{1/2})	Любая доза, в/в	1 час	Любая доза, в/в	≤1 час
	Любая доза, в/м	1,3-5,1 час		н/д*
Влияние диализа на фармакокинетику	Удаляется при гемодиализе, но очень плохо (3,2% за 6 часов) при перитонеальном диализе		Удаляется при гемодиализе, но очень плохо (5,4% за 6 часов) при перитонеальном диализе	

* - н/д – нет данных.

Имипенем и циластатин демонстрируют линейную фармакокинетику (рис. 2).

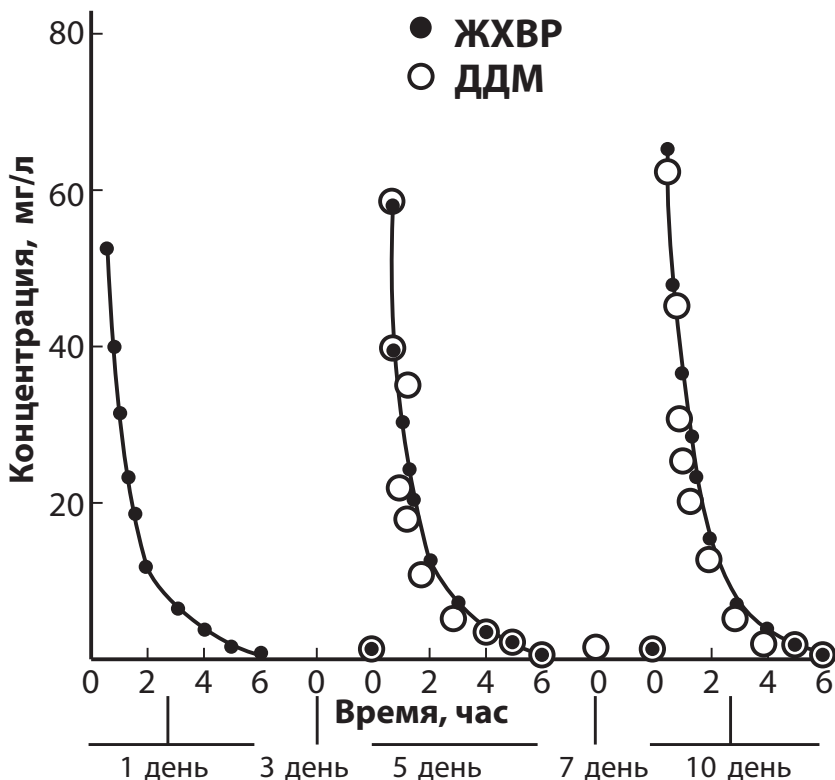


Рис. 2. Кривая сывороточных концентраций имипенема после в/в введения имипенема/циластатина в дозе 1000/1000 мг каждые 6 часов

(ЖХВР – жидкостная хроматография высокого разрешения; ДДМ – дискдиффузионный метод; «время, час» – время после введения дозы антибиотика в один из дней лечения, указанный ниже) [201]

Имипенем хорошо проникает во многие органы и ткани. После в/в или в/м введений 0,5 или 1 г имипенема/циластатина, концентрации активного компонента – имипенема – в стенке толстой кишки, легких, паренхиме поджелудочной железы и простаты, органах малого таза

у женщин, желчи, синовиальной, асцитической жидкости, почках и коже превышают 4 мг/л (табл. 8). Более низкие концентрации отмечаются в секрете простаты, мокроте, амниотической жидкости, ликворе (даже на фоне воспаления оболочек мозга), миндалинах.

Таблица 8. Концентрации имипенема в различных органах и тканях после в/в (в/м) инъекций имипенема/циластатина (1:1) [181, 186, 189, 202]

Ткань/жидкость	Доза, г	Время после введения, час	Концентрация, мг/мл или г/мг/г
Асцитическая жидкость	0,5 в/в	2,3	6,0
Амниотическая жидкость	0,5 в/в	0,5	0,72
Желчь	0,5 в/в	1-2	3-5
	0,5 в/в каждые 12 ч.	1	5,1-7,6
Цереброспинальная жидкость (неизмененные менингеальные оболочки)	1 в/в	1-8	0,6-0,9
Цереброспинальная жидкость (бактериальный менингит)	1 в/в	1-6	1,1-2,3
Стенка толстой кишки	0,5 в/в	0,2-1	8,0
Слизистая толстой кишки	0,5 в/в	2-2,5	1,04
	1 в/в	2-2,5	1,75
Миометрий	0,5 в/в	0-1	2,2-14,3
Ткань легкого	1 в/в	~0,3	13,0
Ткань поджелудочной железы	1 в/в	2	6,0
Брюшина	0,5 в/в	0,2-1	1,1-4,9
Секрет простаты	0,5 в/в	1,5	0,2
Ткань простаты	0,5 в/м	~2	2,75
	0,5 в/в	~1-2	5,0-5,3
Корковое вещество почки	0,5 в/в	1,5-2	16-79
Мозговое вещество почки	0,5 в/в	1,5-2	14-102
Жидкость кожного волдыря (катаридиновый пластырь)	0,5 в/м	4	4,3
	0,5 в/в	1,5	8,6
	1 в/в	2	14,9
Мокрота	0,5 в/в	1	1,6
	1 в/в	1	2,7
Синовиальная жидкость	1 в/в	1	20,4
Стекловидное тело	0,5 в/в	2-4	0,20
	1 в/в	2-4	2,0
Ткань миндалин	0,5 в/в	0,3-0,8	2,2

Фармакокинетика имипенема и циластатина у детей схожа с таковой у взрослых. После в/в введения оба компонента де-

монстрируют линейную зависимость показателя «сывороточная концентрация» и «время» (рис. 3).

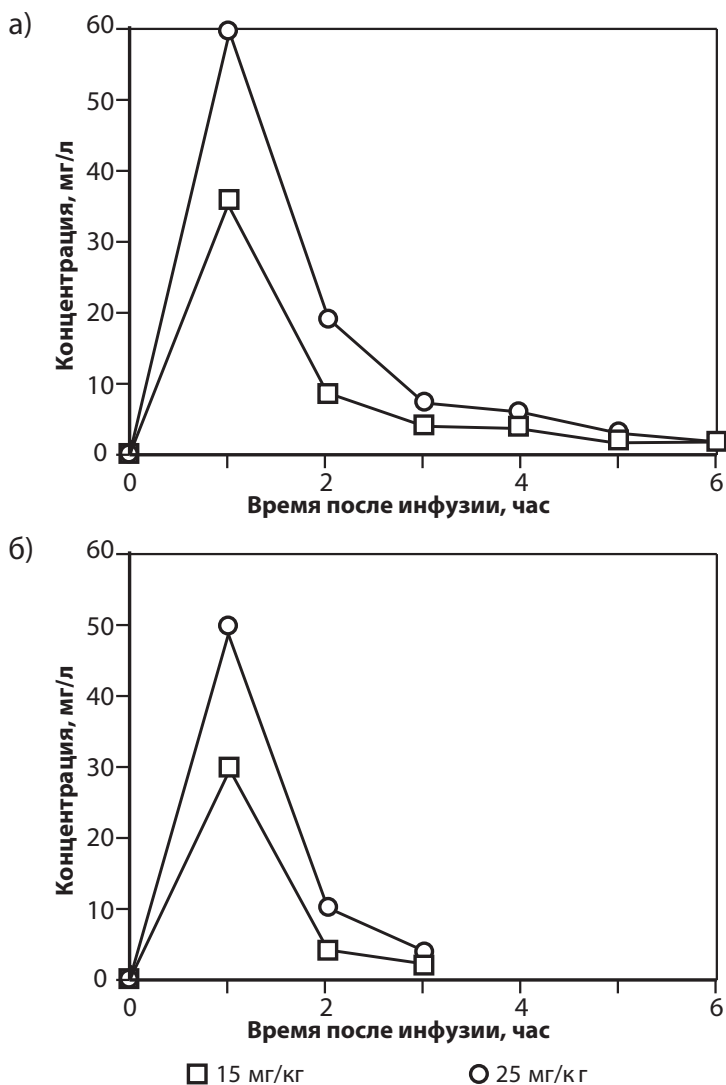


Рис. 3. Фармакокинетические кривые имипенема (а) и циластатина (б) после в/в инфузии препаратов в дозах 15 и 25 мг/кг [183]

$T_{1/2}$ у детей в возрасте от 2 до 12 лет составляет 55,8 мин. для имипенема и 36,5 мин. – для циластатина. Средние значения объема распределения, общего клиренса и пло-

щадей под фармакокинетическими кривыми равны – 0,25 л/кг и 0,17 л/кг, 5,33 мл/мин./кг, 0,2 мг/л•час и 0,29 мг/л•час для имипенема и циластатина, соответственно. При-

мечательно, что у детей младшей возрастной группы (от 1 до 3 лет) почечный клиренс имипенема ниже (59 мл/мин.), а период полувыведения ($T_{1/2}=69,7$ мин.) выше, чем в группе детей от 3 лет и старше [182, 184].

В опытах на мышах и крысах было обнаружено, что оба компонента – и имипенем, и циластатин – выделяются с грудным молоком [200].

Связь с белками крови составляет 20% и 40% для имипенема и циластатина, соответственно.

Элиминация имипенема и циластатина происходит путем клубочковой фильтрации и тубулярной экскреции (в основном, циластатин). Примерно 70% от введенной дозы имипенема выделяется с мочой в течение первых 10 часов. При нормальной функции почек эффекта кумуляции компонентов антибиотика не отмечено. У пациентов с нарушением функции почек наблюдается снижение общего и почечно-

го клиренса препарата, повышение периода полувыведения. Отмечено также увеличение объема распределения компонентов препарата во время беременности.

Лекарственные взаимодействия [201]

Ганцикловир потенцирует судорожную активность имипенема. При нарушении функции почек одновременный прием этих препаратов может вызывать генерализованные судороги.

Пробенецид слабо влияет на почечную экскрецию имипенема, практически не изменяя $T_{1/2}$ и сывороточную концентрацию антибиотика.

При смешивании имипенема/циластатина с другими антибиотиками возможна их физико-химическая инактивация. Однако в малых концентрациях имипенем/циластатин совместим с большинством аминокликозидов.

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Имипенем/циластатин с успехом используется у взрослых больных, а также в педиатрической практике, где, однако, имеются возрастные ограничения его применения – согласно информации, одобренной Фармацевтическим комитетом России, данный антибиотик противопоказан у детей до 3 мес. Согласно данным, содержащимся в зару-

бежных монографиях, справочниках и руководствах, имипенем/циластатин разрешен к применению у детей, начиная с периода новорожденности [113, 117]. Очевидно, более широкое клиническое применение препарата и наработка опыта использования позволят в будущем преодолеть возрастной порог использования.

В таблице 9 систематизированы области применения имипенема/циластатина.

Таблица 9. Показания к применению карбапенемов [170]

Показания к применению	Имипенем
Применение при беременности (категория)	C
Интраабдоминальные инфекции	+
Пневмония	+
Гинекологические инфекции и инфекции органов малого таза	+
Инфекции мочевого тракта	+
Инфекции кожи и мягких тканей	+
Сепсис	+
Инфекции костей и суставов	+
Инфекционный эндокардит	+
Менингит	-
Фебрильная нейтропения	нд
Профилактика послеоперационных инфекций	+

Примечание. «+» - показано использование антибиотика; «-» - антибиотик применять не следует; нд - нет данных (информация в листах-вкладышах отсутствует).

Основными принципами лечения инфекций в стационаре являются своевременное и адекватное, или рациональное (по спектру действия, разовой и суточной дозе, своевременности назначения, длительности применения, способности противостоять факторам защиты бактерий и не допускать возникновения новых защитных механизмов) применение антибиотиков. Нерациональная стартовая эмпирическая антибиотикотерапия сопровождается статистически значимым увеличением летальности, длительности пребывания больного в стационаре, стоимости лечения. Эти данные, полученные в ходе исследований у больных с тяжелыми инфекциями [92, 128, 133, 151], легли в основу концепции «деэскалационной» антибиотикотерапии. Данный подход предполагает

первоначальное назначение антибиотика (или комбинации антибиотиков), спектр действия которого (которых) охватывает практически всех возможных возбудителей заболевания с возможной последующей заменой на препараты более узкого спектра действия. Абсолютно оправдано сокращение сроков назначения антибиотиков до разумных пределов [134]. Внедрение принципов деэскалации в клиническую практику повышает эффективность терапии при одновременном сокращении расходов на лечение (не столько путем снижения расходов на приобретение и введение антибиотиков, сколько за счет уменьшения длительности пребывания больного в стационаре) и снижает риск появления резистентности в процессе терапии [170].

Актуальность карбапенемов, в частности, имипенема, велика в ОРИТ, где концентрируются тяжелые больные с различными инфекциями, часто – множественной локализации, органной недостаточностью и другими факторами риска неблагоприятного исхода. Достоверность принципа как можно более раннего начала адекватной антибиотикотерапии для предупреждения повышенной смертности среди данной категории пациентов подтверждена данными систематического анализа [109].

Инфекции дыхательных путей

Основной точкой приложения имипенем/циластатина в лечении торакальных инфекций являются тяжелые внебольничные и нозокомиальные пневмонии, требующие госпитализации больного в ОРИТ, тяжелые гнойно-деструктивные заболевания легких и плевры, медиастинит.

Большинство из клинических исследований, изучавших эффективность карбапенемов, проводились с включением в протоколы больных, госпитализированных в ОРИТ, находящихся на искусственной вентиляции легких и имевших ряд сопутствующих состояний, классифицируемых как факторы риска неблагоприятного исхода (гипоксемия, органная недостаточность, неэффективность предшествующей терапии).

По данным европейских многоцентровых исследований, в лечении нозокомиальных пневмоний клиническая эффективность имипенем/

циластатина была эквивалентна цефтазидиму (полная клинико-рентгенологическая ремиссия наблюдалась у 79% и 75% больных, получавших имипенем и цефтазидим, соответственно), но превышала таковую в группе больных, получавших цефотаксим и амикацин (86% против 76%) [32, 40].

Развитие резистентности среди неферментирующих грамотрицательных бактерий, прежде всего, *P.aeruginosa*, у больных с инфекциями нижних дыхательных путей, получающих имипенем, потребовало пересмотра режимов монотерапии нозокомиальных пневмоний [2, 37, 40]. Fink с соавт. [37] отмечают увеличение частоты селекции имипенем-резистентных штаммов синегнойной палочки (22 из 44) в процессе монотерапии карбапенемом. Несмотря на то, что эрадикация *P.aeruginosa* из очага инфекции наблюдалась гораздо быстрее при использовании карбапенемов, чем цiproфлоксацина [37], риск неудач последующей терапии, обусловленный формированием микробной устойчивости, оказался достоверно выше, чем при длительном применении цефтазидима в высоких дозах [40].

Указанные выше особенности имипенема как индуктора микробной резистентности заставляют применять режимы комбинированной терапии (имипенем+амикацин) у больных с тяжелой доказанной или вероятной синегнойной инфекцией легких. Однако мнения специалистов по данной гипотезе крайне противоречивы [44, 45].

В новой редакции российских рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии имипенем в качестве монотерапии или в комбинации с аминогликозидами II–III поколений предлагается использовать для лечения тяжелых больных только при подозрении на синегнойную инфекцию [174]. Так как *P.aeruginosa* не является типичным возбудителем внебольничной пневмонии, то актуальность использования антисинегнойных карбапенемов при инфекциях НДП внебольничного происхождения невелика. Имеются исследования, рекомендуемые имипенем для терапии пневмоний, вызванных полирезистентным пневмококком, однако эффективность карбапенема была эквивалентна цефтриаксону. Следовательно, карбапенемы – препараты резерва в лечении тяжелых внебольничных пневмоний, и целесообразность их рутинного использования при данной нозологии сомнительна.

Современные направления в антибиотикотерапии нозокомиальных пневмоний отражены в новой редакции рекомендаций Американского Торакального Общества (ATS) [93]. Карбапенемы (имипенем) показаны при позднем начале нозокомиальной пневмонии и/или наличии факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями, независимо от степени тяжести инфекции.

Прямые сравнения эффективности имипенема и меропенема у больных с нозокомиальной пневмонией свидетельствуют о сопостави-

мой эффективности обоих антибиотиков [134]. В трех сравнительных рандомизированных клинических исследованиях, включавших большее число пациентов с пневмониями, клиническая эффективность при использовании меропенема и имипенема составила 76–88% и 68–85%, микробиологическая – 67–94% и 60–88%, соответственно [110, 119, 157].

В лечении эмпиемы плевры имипенем показан при безуспешности предшествующей терапии и тяжелом состоянии больного [105, 106, 164].

«Внутрибольничные» случаи аспирационной пневмонии требуют особого подхода к выбору антибактериального препарата, поскольку высока вероятность развития инфекционного процесса, вызванного полирезистентными нозокомиальными штаммами аэробных грамотрицательных бактерий (представителями *Enterobacteriaceae* и неферментирующими бактериями). В ОРИТ, а также при развитии пневмонии у больных, находящихся в стационаре более 5 дней, «проблемными» возбудителями являются *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. В этих случаях требуется немедленная дезэскалационная антибактериальная терапия; эффективность имипенема, по данным различных исследований, составляет от 67 до 90% [100, 143].

В таблице 10 содержатся данные различных рандомизированных сравнительных клинических исследований по эффективности имипенема в лечении инфекций дыхательных путей.

Таблица 10. Сравнительная эффективность имипенема/циластатина и других режимов антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей (НДП)

Диагноз	Кол-во пациентов	Режимы терапии	Результаты терапии (% пациентов)			Сравнительная эффективность
			выздоровление*	улучшение	неэффективность	
Сравнение с комбинированными режимами						
Нозокомиальная пневмония в ОРПТ [32]	44	Имипенем – 0,5 г х 4 р./сут.	86	12	61	Преимущества монотерапии имипенемом
	45	Цефотаксим – 1 г х 4 р./сут. + амикацин – 5 мг/кг х 3 р./сут.	76	24	45	
Тяжелая пневмония и инфицированные бронхоэктазы [33]	77	Имипенем – 0,5-1 г х 2 р./сут.	84			Одинаковая эффективность
	80	Имипенем – 0,5-1 г х 2 р./сут. + амикацин – 0,1-0,2 г х 2 р./сут.	84			
Сравнение с другими режимами монотерапии						
Инфекции НДП у больных с обструктивной болезнью легких, обострения хрон. бронхита [35]	56	Имипенем – 0,5 г х 2 р./сут.	89		73	Одинаковая эффективность
	59	Меропенем – 0,5 г х 2 р./сут.	86		63	
Бактериальная пневмония [36]	54	Имипенем – 0,5 г х 2 р./сут.	93		93	Одинаковая эффективность
	56	Меропенем – 0,5 г х 2 р./сут.	88		96	
Тяжелая пневмония у больных в ОРПТ [40]	129	Имипенем – 0,5 г х 4 р./сут.	49	14	22	Одинаковая эффективность
	125	Цефтазидим – 2 г х 2 р./сут.	45	18	18	
Сравнение с режимами монотерапии, включающими фторхинолоны						
Тяжелая пневмония у больных в ОРПТ [37]	107	Имипенем – 1 г х 3 р./сут. + ванкомицин	56		59	Превосходящая эффективность схем с фторхинолоном
	98	Ципрофлоксацин – 400 мг х 3 р./сут. + ванкомицин ± метронидазол	69		69	
Тяжелые инфекции нижних дыхательных путей [39]	20	Имипенем – 0,5-1 г х 3-4 р./сут.	42	38	20	Одинаковая эффективность
	18	Ципрофлоксацин – 400 мг х 2-3 р./сут. в/в (5-6 дн.), затем по 0,5 г х 2 р./сут. per os	33	61	6	

Примечание: * - под выздоровлением понимали полное разрешение всех симптомов инфекции без необходимости повторных хирургических вмешательств и смены стартового режима терапии;
 ** -эрадикация первичного патогена (результаты оценивались после завершения терапии), % штаммов.

ИМИПЕНЕМ/ЦИЛАСТАТИН: СПЕКТР АКТИВНОСТИ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
 ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Интраабдоминальные инфекции

Широкий спектр антибактериальной активности является одним из важнейших условий рациональной антибиотикотерапии интраабдоминальных инфекций. В таблице 11 представлены данные ряда рандомизированных клинических исследований сравнительной эффективности имипенема и других режимов терапии. В среднем, продолжительность назначения антибиотиков не превышала 8 дней (от 5 до 8 дней). Как видно из представленных данных, клиническая эффективность имипенема составляла от 69 до 97%.

Представляется важным, что имипенем в режиме монотерапии превосходил по эффективности классические комбинации аминогликозидов и антианаэробных антибиотиков [17, 18]. Согласно O. Roenaru с соавт. [17], среди больных, получавших имипенем, достоверно реже встречались эпизоды бактеремии, укорачивался койко-день, а смертность снижалась втрое (4% против 13%). Только у 2 из 52 больных, леченных имипенемом, потребовалось модифицировать стартовый режим терапии, тогда как в контрольной группе (клиндамицин+аминогликозид) необходимость в пересмотре программы возникла у 13 пациентов. Исследование на большей популяции продемонстрировало сходную эффективность моно- и комбинированной терапии [16].

Особый интерес представляют работы С. Jaccard с соавт. [122],

F. Colardyn [110] и J.S. Solomkin с соавт. [162], согласно результатам которых эффективность имипенема/циластатина в популяции больных с тяжелой и очень тяжелой интраабдоминальной инфекцией (APACHE-II > 10) составила не менее 80% (!).

Согласно двум метаанализам клинических исследований, включавшим 459 [24] и 1637 больных [121], имипенем/циластатин превосходил по эффективности стандартные комбинации, включавшие аминогликозиды (88% против 80%); в среднем, частота неудач при назначении карбапенемов составила 14±3%.

Как следует из некоторых клинических рекомендаций, при тяжелой внебольничной или среднетяжелой и тяжелой нозокомиальной интраабдоминальных инфекциях протокол стартовой антибактериальной терапии безальтернативно включает карбапенемы – имипенем или меропенем [142, 147].

По данным Janvier и Carles [125], назначением имипенема для лечения перитонита у 88 пациентов старше 70 лет удалось достичь выздоровления в 77% и клинического улучшения – в 11% случаев. Имипенем особенно эффективен для лечения перитонита у больных, находящихся на перитонеальном диализе [26-28]. Сообщается также, что только внутрибрюшное введение имипенема в концентрации 50 мг/л курсом 10 дней (после в/в введения 1 г в качестве нагрузочной дозы) в 95% случаев дало клинический эффект, из них у 85% больных не наблюдалось рецидива заболевания [27].

Таблица 11. Сравнительная эффективность имипенема и комбинированных режимов антибактериальной терапии интраабдоминальной инфекции

Диагноз	Кол-во пациентов	Режимы терапии	Результаты терапии (% пациентов)				Сравнительная эффективность
			выздоровление*	улучшение	неэффективность	зрадикация возбудителей**	
Сравнение с комбинированными режимами							
Инф. осложнения острого аппендицита [13]	38	Имипенем – 0,5 г х 4 р./сут.	71		24		Преимущества монотерапии имипенемом
	42	Клиндамицин – 0,6 г х 3 р./сут. + азтреонам – 1 г х 3 р./сут.	64		29		
Перфоративный аппендицит, аппендикулярный перитонит [14]	47	Имипенем – 0,5 г х 4 р./сут.	81	13	6		Преимущества монотерапии имипенемом
	46	Клиндамицин – 0,6 г х 3 р./сут. + нетилимидин	67	22	11		
Интраабдоминальная инфекция малого таза [16]	125	Имипенем – 0,5 г х 4 р./сут.	78	10	19	71	Однаковая эффективность монотерапии и комбинированного режима
	125	Клиндамицин – 0,6 г х 4 р./сут. + тобрамицин – 1,7 мг/кг х 3 р./сут.	79	15	5	70	
Перитониты и внутрибрюшные абсцессы [17]	52	Имипенем – 0,5 г х 4 р./сут.	79		21	71	Превосходящая или равная эффективность монотерапии и комбинированного режима
	52	Метронидазол 0,5 г х 4 р./сут. или Клиндамицин – 0,6 г х 4 р./сут. + тобрамицин – 1,5 мг/кг х 3 р./сут.	67		33	70	
Сравнение с другими режимами монотерапии							
Осложненный аппендицит, перитониты и внутрибрюшные абсцессы [23]	55	Имипенем – 1 г х 3 р./сут.	73	4	12	100	Однаковая эффективность
	58	Пиперациллин/тазобактам – 4,5 г х 3 р./сут.	87		7	100	
Перфоративный аппендицит, перфоративные ГД язвы, перитониты др. этиологии, инфекция ЖВП, гинекологические инфекции [20]	90	Имипенем – 0,5 г х 3 р./сут.	96		4	95	Однаковая эффективность
	99	Меропенем – 0,5 г х 3 р./сут.	98		2	98	

Примечание: * - под воздействием принимали полное разрешение всех симптомов инфекции без необходимости повторных хирургических вмешательств и смены стартового режима терапии;

** -зрадикация первичного патогена (результаты оценивались после завершения терапии), % штаммов.

ИМИПЕНЕМ/ЦИЛАСТАТИН: СПЕКТР АКТИВНОСТИ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Согласно M. Merchant с соавт. [26], по эффективности имипенем (2 г/сут. в/в) превосходил стандартные режимы, включавшие нетилмицин и ванкомицин (положительный клинический ответ 94% против 83%, соответственно).

Таким образом, имипенем/циластин рекомендован для начальной эмпирической терапии в ситуациях, когда пациент относится к группе высокого риска летального исхода, при реинфекции, повторном оперативном вмешательстве или при колонизации госпитальной микрофлорой, особенно множественноустойчивыми грамотрицательными микроорганизмами [165]. Также карбапенем может рассматриваться в качестве антибиотика первого ряда для эмпирической монотерапии у больных с нозокомиальными интраабдоминальными инфекциями, развившимися спустя 48 ч. и более после госпитализации либо в хирургическом отделении, либо в ОПИТ хирургического профиля (послеоперационный резидуальный абсцесс; перитонит вследствие несостоятельности анастомоза; любая другая причина вторичной нозокомиальной интраабдоминальной инфекции) [142, 161, 165].

В качестве антибиотиков второго ряда имипенем показан для эмпирической монотерапии у больных с персистирующими интраабдоминальными инфекциями, не ответивших на лечение антибиотиками первого ряда (особенно фторхинолонами или цефалоспоринами III

поколения). Решение о назначении антисинегнойного карбапенема следует принимать после исключения неадекватности хирургического устранения или дренирования очага инфекции. Аргументом в пользу применения карбапенемов является высокая вероятность того, что неэффективность терапии может быть связана с инфицированием множественноустойчивыми грамотрицательными микроорганизмами (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.), способными вырабатывать БЛРС или цефалоспориназы типа AmpC [165].

По данным литературы, микробиологическая картина всех видов инфекционных осложнений острого и хронического панкреатита достаточно сходна и представлена преимущественно грамотрицательной кишечной флорой, преимущественно *E.coli*, [90, 104, 140, 160]. Сообщается о выделении из панкреатических кист *Enterobacter cloace*, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Peptococcus saccharolyticus*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp. [139, 169]. В половине случаев панкреатические кисты инфицированы смешанной флорой [116, 132, 136].

Исследования фармакокинетики имипенема демонстрируют высокую пенетрацию препарата в ткань поджелудочной железы, даже на фоне некробиотических изменений, а также способность быстро создавать бактерицидные концентрации в перитонеальном

экссудате и асцитической жидкости [94, 156]. Наряду с ультрашироким спектром активности имипенем/циластатин привлекателен для лечения и профилактики инфекционных осложнений у больных с панкреонекрозом. Имеются ряд клинических исследований, в которых с использованием имипенема/циластатина удалось эффективно предупредить [88, 141] и вылечить инфекционные осложнения у больных с тяжелым острым панкреатитом и инфицированными кистами поджелудочной железы [114, 159]. Сообщается о снижении частоты развития панкреатогенного сепсиса более чем в 2 раза (с 30,3 до 12,2%) [149]. С использованием имипенема удалось достичь достоверно более высокой эффективности, чем пefлоксацина [88]. Отечественные авторы также указывают на обоснованность применения карбапенемов, аргументируя это приемлемыми фармакокинетическими характеристиками препаратов и чувствительностью к нему микроорганизмов, вызывающих инфекционные осложнения панкреатита [171].

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП)

Из известных и доступных к настоящему времени исследований эффективности имипенема в урологии доминируют работы японских авторов. Сообщается о клинической эффективности от 75% до 80% [53-58], эквивалентной другим карбапенемам (меропенему и па-

нипенему) [55-58]. Отдаленные результаты также очень хорошие – в течение более чем трехнедельного наблюдения рецидивов не наблюдалось у 83% больных, леченых имипенемом [55]. Учитывая специфику возбудителей инфекций мочевыводящих путей (доминировали энтерококки, кишечная палочка, *S.marcescens* и *P.aeruginosa*), бактериологическая эффективность имипенема составила 90% и более [55, 57, 58].

Примечательно, что используя имипенем (0,5 г каждые 12 ч. в/в или в/м) у больных, ранее безуспешно леченых антибиотиками, клинический эффект наблюдался в 87% случаев, а бактериологическая эффективность составила 79% [59].

У пациентов с тяжелой нозокомиальной ИМВП, вызванной полирезистентными штаммами *E.coli* и другими *Enterobacteriaceae*, клиническая эффективность имипенема (0,5 г каждые 6 ч.) была, как минимум, схожей с цефтазидимом (2 г каждые 12 ч.) и составила 75% [40].

В таблице 12 подытожены результаты сравнительных клинических исследований использования имипенема/циластатина у больных с различными инфекциями МВП. Учитывая наличие внутримышечной формы препарата, доступность и высокий комплаенс терапии повышаются. Многими авторами при среднетяжелых и внебольничных тяжелых инфекциях рекомендуется сократить кратность дозирования до двух раз в сутки.

Таблица 12. Сравнительная эффективность имипенема/циластатина и других режимов терапии ИМВП

Автор и дизайн исследования	Кол-во пациентов	Режимы терапии	Результаты терапии (% пациентов)				Сравнительная эффективность
			выздоровление*	улучшение	неэффект.	эрадикация возбудителей**	
Сравнение с другими карбапенемами							
Sox с соавт. [55], рандомизированное	119	Импипенем – 0,5 г x 2 р./сут. 5 дней	99			81	Одинаковая эффективность
	116	Меропенем – 0,5 г x 3 р./сут. 5 дней	99			90	
Kitazawa с соавт. [56], рандомизированное	36	Импипенем – 0,5 г x 2 р./сут. 5 дней	78			93	Одинаковая эффективность
	34	Меропенем – 0,5 г x 2 р./сут. 5 дней	79			92	
Kitazawa с соавт. [57], двойное слепое	74	Импипенем – 0,5 г x 2 р./сут. 5 дней	81			88	Одинаковая эффективность
	78	Меропенем – 0,5 г x 2 р./сут. 5 дней	87			87	
Сравнение с цефтазидимом							
Nogbu с соавт. [40], рандомизированное, слепое	24	Импипенем – 0,5 г x 4 р./сут. до 5 дней	75				Одинаковая эффективность
	24	Цефтазидим – 2 г x 2р./сут. до 5 дней	75				
Сравнение с пиперациллином/газобаクタмом							
Naber с соавт. [145], рандомизированное, слепое	117	Импипенем –1 г x 2 р./сут. до 5 дней	79,9				Одинаковая эффективность
	120	Пиперациллин/газобактам – 2,5 г x 4р./сут.	83				

Примечание: * - под выздоровлением понимали полное разрешение всех симптомов инфекции без необходимости смены стартового режима терапии;

** -% пациентов, у которых достигнута эрадикация.

Нейтропеническая лихорадка

В доступных источниках имеются данные о более чем 23 рандомизированных клинических исследованиях, в которых оценивалась эффективность имипенема/циластатина в лечении нейтропенической лихорадки. В 6 работах эффективность лечения имипенемом сравнивалась с терапией цефалоспоридами III-IV поколений: цефтазидимом [98, 107, 129, 153] и цефепимом [102]. Имипенем превосходил препарат сравнения (цефтазидим, n=89) только в одном исследовании [129], в остальных эффективность препаратов сравнения оказалась сходной.

Эффективность комбинации двух бета-лактамов антибиотиков и имипенема сравнивалась в 4 исследованиях [95, 144, 166, 167] и во всех случаях оказалась сходной. В качестве комбинированной терапии использовались цефоперазон + мезлоциллин [144], цефоперазон + пиперациллин [167], цефтазидим + пиперациллин [166] и цефотаксим + пиперациллин [95].

В 9 работах сравнивались комбинации бета-лактамов антибиотик + аминогликозид с имипенемом. Преимущества карбапенема были выявлены в 3 исследованиях: имипенем vs гентамицин + цефуроксим/цефалотин (клиническая эффективность 91% и 74%, соответственно) [112], имипенем vs цефуроксим + тобрамицин (клиническая эффективность 59% и 40%, соответственно), [103], а также имипенем vs цефтриаксон + гентамицин (клиническая эффективность 85% и 63%, соответственно)

[99]. В остальных 6 исследованиях эффективность сравниваемых режимов терапии оказалась сходной.

P. Riikonen не выявил различий в эффективности терапии детей с нейтропенической лихорадкой комбинацией цефтазидим + ванкомицин [152]. Согласно A. Bosseray с соавт. [96], имипенем/циластатин не уступал по эффективности комбинации тикарциллин + амикацин + ванкомицин. По данным D.J. Winston с соавт. [176], при сравнительной оценке имипенема с цефоперазоном/сульбактамом оба препарата характеризовались сходной клинической эффективностью. Эффективность терапии нейтропенической лихорадки фторхинолоном (клинафлоксацин) и имипенемом оценивалась в многоцентровом сравнительном исследовании, результаты которого представлены D.J. Winston с соавт. в 2001 году. Полученные данные не выявили статистически значимых различий между группами [168].

При метаанализе результатов 19 рандомизированных контролируемых исследований имипенема у пациентов с нейтропенической лихорадкой, установлены преимущества карбапенема как над комбинацией бета-лактама + аминогликозида, так и над режимами терапии, не включавшими аминогликозиды. В последнем случае имелись в виду монотерапия бета-лактамами или комбинации бета-лактама + гликопептида или бета-лактама + бета-лактама. Несмотря на гетерогенность отдельных исследований, в целом превосходство имипенема было достаточно очевидным [177].

Согласно А. Kojima с соавт. [178], для лечения инфекций у больных с агранулоцитозом комбинация имипенема (12,5 мг/кг каждые 6 ч.) с амикацином (купирование симптомов инфекции в 76% случаев) имеет преимущества перед монотерапией имипенемом (эффективен в 72% случаев). Однако по данным K.V. Rolston с соавт. [153], в исследовании на значительно большем числе наблюдений статистически значимых различий установлено не было.

Эффективность комбинаций имипенем + ванкомицин и азтреонам + ванкомицин оказалась сходной [150], так же, как и комбинаций имипенем + нетилмицин и цефтазидим + нетилмицин [138].

Имипенем/циластатин безопасен и эффективен в качестве терапии выбора в лечении фебрильной нейтропении и других инфекций на фоне иммунодефицита у детей [152]. Как следует из работы А. Petrilli с соав. [30], имипенем (50 мг/кг/сут.) целесообразно назначать детям из группы высокого риска (лейкозы, третья – четвертая стадия неходжкинских лимфом); при этом удается достичь эффективности в 93% случаев и реже возникает необходимость в коррекции стартового режима.

Септицемия и бактериальный эндокардит

Эффективность имипенема для терапии септицемии была подтверждена рядом сравнительных и несравнительных клинических исследований. Эффективность монотерапии карбапенемом достигала

80% и более [46, 47]. В сравнительных исследованиях эффективность имипенема превосходила цефтазидим (выздоровление в 59% против 53%, соответственно) [40] или была эквивалентной комбинации цефалоспорины III поколения (цефотаксим) с амикацином (77% против 80%) [32].

В таблице 13 подытожены результаты исследований по применению имипенема/циластатина в лечении сепсиса. Во всех из них подчеркиваются преимущества препарата с позиции быстрой эрадикации возбудителей, низкого риска развития эндотоксического шока [101, 120, 148].

Ответ на вопрос относительно целесообразности комбинированной терапии тяжелых инфекций был разрешен А. Cometta с соавт. [45], которые провели достаточно серьезное исследование, включавшее 313 больных, и доказали, что монотерапия по эффективности эквивалентна комбинированному режиму.

Исследованиями G. Dickinson с соавт. [51] и H. Donabedian с соавт. [52] была доказана высокая клиническая и бактериологическая эффективность имипенема в лечении бактериального эндокардита. По данным H. Donabedian с соавт. [52], только у одного больного из 26 терапия оказалась неэффективной. В зарубежных клинических руководствах [113] имипенем рассматривается как альтернативный препарат для лечения эндокардита. Согласно отечественным пособиям, имипенем/циластатин показан при известной граммотрицательной этиологии заболевания и при неэффективности предшествующих курсов терапии [172].

Таблица 13. Сравнительная эффективность имипенема/циластатина и других режимов антибактериальной терапии септицемии и других тяжелых инфекций

Диагноз	Кол-во пациентов	Режимы терапии	Результаты терапии (% пациентов)				Сравнительная эффективность
			выздоровление*	улучшение	неэффект.	срадикация возбудителей**	
Сравнение с комбинированными режимами							
Нозокомиальная пневмония/сепсис, перитонит у пациентов в ОРМТ [45]	142	Имипенем – 0,5 г х 4 р./сут.	80				Одинаковая эффективность монотерапии и комбинированного режима
	138	Имипенем – 0,5 г х 4 р./сут. + нетилмицин – 150 мг х 2 р./сут.	86				
Нозокомиальный сепсис [32]	26	Имипенем – 0,5 г х 3 р./сут.	77			81	Одинаковая эффективность монотерапии и комбинированного режима
	25	Цефотаксим – 1 г х 4 р./сут. + амикацин – 5 мг/кг в/м х 3р./сут.	80			84	
Тяжелые инфекции в стационаре [48]	67	Имипенем – 0,5 г х 3 р./сут.	78	13	9	86	Одинаковая эффективность монотерапии и комбинированного режима
	65	цефотаксим – 2 г х 3р./сут. + метронидазол – 0,5 г х 3р./сут. + клаксациллин – 1 г х 4 р./сут.	74	20	6	81	
Тяжелая хирургическая инфекция, осложненная сепсисом (сравнение с комбинированными режимами)							
Тяжелая интраабдоминальная инфекция и тяжелые послеоперационные осложнения [49]	42	Имипенем – 1 г х 3 р./сут.	83	2	15		Одинаковая эффективность монотерапии и комбинированного режима
	42	Амоксициллин – 2 г в/в х 3р./сут. + клиндамицин – 0,6 г в/в х 4 р./сут. + нетилмицин – 150 мг в/в х 2 р./сут.	71	12	17		
Тяжелая хирургическая инфекция [50]	32	Имипенем – 1 г х 3 р./сут.	75	12,5	12,5		Одинаковая эффективность монотерапии и комбинированного режима
	25	Клиндамицин – 0,6 г в/в х 4р./сут. + гентамицин – 3-5 мг/кг/сут. ± ампициллин	76	4	20		
Сравнение с монотерапией фторхинолонами							
Сепсис [115]	41	Имипенем – 0,5 г х 4 р./сут.	80				Одинаковая эффективность
	38	Левифлоксацин – 0,5 г х 2 р./сут.	86				

Примечание: * - под выздоровлением понимали полное разрешение всех симптомов инфекции без необходимости повторных хирургических вмешательств и смены стартового режима терапии;

** - результаты оценивались после завершения терапии, % штаммов.

Гинекологические инфекции

Спектр активности имипенема, распространяющийся также на клинически значимые анаэробы (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. и др.), а также способность создавать терапевтически значимые концентрации в органах репродуктивной системы [179] явились предпосылками к широкому использованию антибиотика для лечения тяжелых инфекций в акушерстве и гинекологии, в том числе послеоперационных гнойно-септических осложнений.

Согласно нескольким рандомизированным клиническим исследованиям, эффективность монотерапии имипенемом/циластатином при гинекологических инфекциях (воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриты, сальпингиты, гнойные осложнения после кесарева сечения и гистерэктомии) составила более 80% [2, 60, 62]. Имипенем (1-1,5 г/сутки) не уступал по эффективности комбинированному режиму, включавшим аминогликозид (нетилмицин 0,4 г х 2 р./сут.) и хлорамфеникол (2 г х 4 р./сут.) [62].

По данным J.W. Larsen с соавт. [137], эффективность антибиотикотерапии имипенемом тяжелых гинекологических инфекций составила 98% (для сравнения, при использовании комбинации клиндамицина с гентамицином этот показатель был равен 92%); отмечены хорошая переносимость терапии, минимальное число нежелательных лекарственных реакций и сокращение

продолжительности стационарного периода в группе, леченой карбапенемом.

Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов

По данным R. Marier с соавт. [63] и S. Clissold с соавт. [179], применявших имипенем для лечения инфекций кожи и мягких тканей у 423 пациентов, эффективность монотерапии составила более 80%. Имипенем продемонстрировал высокую эффективность (85%) у больных с тяжелой инфекцией на фоне синдрома диабетической стопы [64]; эрадикация возбудителей из очага была достигнута в 75%.

Анализ данных ряда клинических исследований указывает на высокую (>90%) эффективность монотерапии имипенемом/циластатином различных инфекций костей и суставов [66]. R. McGregor с соавт. [67] сообщают, что выздоровление или ремиссия отмечены у 74% пациентов с остеомиелитом, получавших имипенем в режиме 0,5-1 г каждые 6 часов.

Среди 18 детей с острым гематогенным остеомиелитом и/или септическим артритом, леченных имипенемом (дети до 3 лет – 60 мг/кг/сут., старше 3 лет – 100 мг/кг/сут.), клиническая эффективность антибиотикотерапии составила 96% (!). К карбапенему были чувствительны все выделенные из очагов инфекции возбудители (*S.aureus*, *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *Citrobacter amalonicus*, *Kingella kingae*, стрептококки группы A) [68].

Таблица 14. Сравнительная эффективность имипенема/цикластатина и других режимов терапии инфекций кожи и мягких тканей

Нозология	Кол-во пациентов	Режимы терапии	Результаты терапии (% пациентов)				Сравнительная эффективность
			выздоровление*	улучшение	неэффект.	эрадикация возбудителей**	
Тяжелая инфекция, угрожающая жизнеспособности конечности, у больных с синдромом диабетической стопы [64]	46	Имипенем – 0,5 г х 4 р./сут.	85	13	75	Одинаковая эффективность	
	47	Ампициллин/сульбактам – 3 г х 4 р./сут.	81	17	67		
Различная инфекция кожи и мягких тканей [65]	126	Имипенем – 0,5 г х 4 р./сут.	95***		94	Одинаковая эффективность	
	123	Меропенем – 0,5 г х 3 р./сут.	98***		91		

Примечание: * - под выздоровлением понимали полное разрешение всех симптомов инфекции без необходимости смены стартового режима терапии;

** - % пациентов, у которых достигнута эрадикация;

*** - выздоровление + клиническое улучшение.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

Как и другие бета-лактамы антибиотики, карбапенемы характеризуются хорошей переносимостью и низкой частотой развития НЛР. При применении имипенема у взрослых пациентов были описаны местные реакции в месте введения (2,7%) и функциональные со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота и рвота [97]. Для уменьшения выраженности НЛР в/в форму имипенема следует вводить в виде длительной капельной инфузии. Как и лечение другими группами антибиотиков, применение карбапенемов может сопровождаться колонизацией и развитием суперинфекции карбапенемрезистентными бактериями и грибами рода кандиды [83].

В очень редких случаях (0,1%) при назначении имипенема наблюдались случаи псевдомембранозного колита [89].

Особое внимание следует обращать на возможность перекрестных аллергических реакций гиперчувствительности немедленного типа (анафилактический шок, отек гортани и др.) на карбапенемы у больных с **известной** аллергией на бета-лактамы антибиотики. В связи с этим у пациентов с аллергическими реакциями немедленного типа в анамнезе, например, на пенициллины, карбапенемы следует применять с предосторожностями; рекоменду-

ется постановка аллергических тестов [79, 80].

Изменения лабораторных показателей при применении имипенема встречаются относительно редко и носят обратимый характер. Отмечены транзиторное повышение уровней печеночных ферментов: АСТ (3,6% – 5,6%), АЛТ (3,5% – 7,0%), щелочной фосфатазы. Кроме этого, описаны эозинофилия (1,2% – 2,9%) и тромбоцитоз (1,6% – 2,4%) [97, 123].

Наиболее значимой нежелательной реакцией при использовании имипенема является повышение судорожной готовности; по данным различных авторов, судороги возникали у 0,2-1,5% больных [83-85]. Следует подчеркнуть, что судороги были отмечены только у пациентов, имеющих факторы риска (черепно-мозговая травма, инсульт, эпилепсия; почечная недостаточность, пожилой возраст, превышение рекомендованных доз имипенема в зависимости от массы тела, функции почек) [86].

Переносимость карбапенемов у детей

НЛР при применении имипенема у детей практически те же, что и у взрослых.

Назначение препарата сопровождалось развитием диареи в 5,1% случаев, рвоты в 1,1%, сыпи в 2,2%. Примерно у 1% детей отмечалось изменение окраски мочи. Менее чем у 5% детей была отмечена эозинофилия и повышение уровня АЛТ и АСТ; менее чем в 5% случаев возникал нейтрофилез и протеинурия [91].

Несмотря на то, что имипенем/циластатин не рекомендован к применению у детей до 3 мес., ретроспективный анализ данных, полученных при лечении 80 критически больных, в основном недоношенных новорожденных (средний гестационный возраст 32 недели на момент лечения), которым назначали имипенем/циластатин в дозах от 20 до 80 мг/кг/сут., продемонстрировал его хорошую переносимость. НЛР включали транзиторную эозинофилию (5,7%), нейтропению (0,8%), тромбоцитоз (4,1%), повышение активности щелочной фосфатазы (1,6%), судороги (2,5%, причем только у детей с факторами риска развития данного НЛР), флебит (1,3%) и диарею (1,3%) и не требовали прекращения терапии [163]. Аналогичные данные об эффективности и безопасности имипенема у новорожденных можно найти в работе Nalin и Jacobsen [146]; авторы сообщают, что

НЛР, потребовавшие отмены антибиотика, развились только у 3 из 61 новорожденных и грудных детей (возраст 1 день – 6 месяцев, средний возраст 14 дней), получавших имипенем в дозах от 50 до 101 мг/кг/сут.

Имипенем в педиатрии **Режимы дозирования**

Имипенем выпускается в двух различных лекарственных формах – для внутривенного и внутримышечного введения. Эффективность и переносимость лекарственной формы имипенема для внутримышечного введения не была исследована в педиатрической практике, поэтому не рекомендуется для применения у детей.

При нарушении функции почек необходима коррекция дозы, однако исследования кинетики и клинической эффективности имипенема у детей при почечной недостаточности не проводились.

Таблица 15. Дозы имипенема для педиатрической практики

Возраст <3 мес.	не рекомендуется
Возраст >3 мес. и масса тела <40-50 кг	в/в 15 мг/кг 4 раза в сутки, т.е. 60 мг/кг/сут., но не более 2 г/сут.
Масса тела >40-50 кг	взрослые дозировки: 1-2 г/сут. в 3-4 введ., не более 50 мг/кг/сут. и не более 4 г/сут.
Менингит: дети >3 мес. и масса тела <40-50 кг Масса тела >40-50 кг	не рекомендуется

Клиническая характеристика

Широкий спектр антибактериальной активности имипенема делает возможным его использование для лечения тяжелых инфекций, в том числе вызванных мультирезистентными госпитальными штам-

мами. Как и у взрослых, выделены следующие основные показания для назначения имипенема в педиатрии [94, 146]:

1. Госпитальные инфекции, вызванные мультирезистентными микроорганизмами;

2. Тяжелые инфекции полимикробной этиологии самой различной локализации: мягких тканей, костей, дыхательных путей, брюшной полости и малого таза;

3. Осложненные инфекции мочевыводящих путей, при которых невозможно применять фторхинолоны;

4. Инфекции у больных с нейтропенией;

5. Неэффективность предшествующей антибиотикотерапии.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К КАРБАПЕНЕМАМ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

До настоящего времени темой для дискуссий была и остается устойчивость *P.aeruginosa* к имипенему. Важный механизм устойчивости синегнойной палочки к антипсевдомонадным карбапенемам связан с селекцией в процессе лечения имипенемом резистентных мутантов, характеризующихся утратой протеина OprD. Последний формирует поры, через которые карбапенемы проникают к месту реализации своих эффектов [130]. Широкое использование карбапенемов пока не привело к существенному снижению чувствительности к ним большинства возбудителей инфекций, за исключением *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Продукция бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) (чаще регистрируется у

E.coli и *Klebsiella* spp.) обуславливает снижение чувствительности и/или клиническую неэффективность цефалоспоринов I–IV поколений [118, 126, 131]. Еще один механизм устойчивости – гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз класса AmpC встречается реже (главным образом у *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., индолположительных *Proteus* spp. и *Citrobacter* spp.) и формирует нечувствительность к цефалоспорином I–III поколений. Важно, что карбапенемы остаются единственным классом антибиотиков, сохраняющих активность в отношении микроорганизмов, вырабатывающих плазмидные БЛРС и гиперпродуцентов хромосомных бета-лактамаз класса AmpC [118, 126, 131]. Результаты определения чувствительности нозокомиальных штаммов энтеробактерий – продуцентов БЛРС, выделенных в ОРИТ России, также свидетельствуют о несомненном превосходстве карбапенемов. Так, 100% штаммов *E.coli* и *Klebsiella* spp., выделенных в 1997–1998 гг. и в 2003 г., были чувствительны к имипенему и меропенему. Среди штаммов *Proteus mirabilis*, вырабатывающих БЛРС и выделенных в 1997–1998 гг., 97,2% были чувствительны к имипенему и 100% – к меропенему, а в 2003 г. все штаммы данного микроорганизма характеризовались чувствительностью к обоим карбапенемам [175]. Согласно результатам ряда клинических исследований, карбапенемы снижают риск летального исхода у больных с инфекциями, вызванными продуцентами БЛРС [147].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

20-летний опыт свидетельствует о том, что монотерапия имипенемом не уступает, а в ряде случаев превосходит по эффективности традиционные препараты и их комбинации. Имипенем имеет особен-

но важное значение для эмпирической терапии тяжелых инфекций, в том числе у больных с нарушениями иммунитета, в отделениях интенсивной терапии, при подозрении на инфекции, вызванные антибиотикорезистентными штаммами бактерий.

Используемая литература

1. Birnbaum J., Kalian F.M., Kropp H., et al. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 78 Suppl. 6a: 3-21.
2. Buckley M.M., Brogden R.N., Barradell L.B., et al. Imipenem/cilastatin: a reappraisal of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy [published erratum appears in *Drugs* 1992 Dec;44(6): 1022] *Drugs* 1992 Sep; 44: 408-44.
3. Yang Y., Bhachech N., Bush K. Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem: permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995 Jan; 35: 75-84.
4. Spivey J.M. The postantibiotic effect. *-Clin Pharm* 1992 Oct; 11: 865-75.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: fourth informational supplement. NCCLS. Villanova. USA; 1994.
6. Verbist L. Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU and hematology/oncology bacterial isolates in Europe. *Scand J Infect Dis* 1993; 14-24.
7. Cars O. Efficacy of beta-lactam antibiotics: integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1997; 27: 29-33.
8. Sorgel F., Naber K., Bauernfeind A., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meronem after intermittent and continuous infusion in healthy volunteers. In: Program and Abstracts of the 37th ICAAC. Toronto, 1997, p.10.
9. Tzelepi I., Tzouveleki L.S., Vatopoulos A.C., et al. High prevalence of stably derepressed class-1 beta-lactamase expression in multiresistant clinical isolates of *Enterobacter cloacae* from Greek hospitals. *J Med Microbiol* 1992; 37: 91-5.
10. Jones R.N., Marshall S.A. Antimicrobial activity of cefepime tested against Bush group I beta-lactamase-producing strains resistant to ceftazidime: a multilaboratory national and international clinical isolate study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994 May; 19:33-8.
11. Fukuda H., Hosaka M., Iyobe S., et al. nfxC-Type quinolone resistance in a clinical isolate of *P. aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Mar; 39: 790-2.
12. Aubert G., Pozzetto B., Dorche G. Emergence of quinolone-imipenem cross-resistance in *Pseudomonas aeruginosa* after fluoroquinolone therapy. *J Antimicrob Chemother* 1992 Mar; 29:307-12.
13. de-Groot H.G., Hustinx P.A., Lampe A.S. et al. Comparison of imipenem/cilastatin with the combination of aztreonam and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1993 Sep; 32: 491-500.
14. Gonzenbach H.R., Simmen H.P., Angwerd R., Imipenem (N-F-thienamycin) versus netilmicin plus clindamycin. *Ann Surg* 1987; 205: 271-5.
15. Heseltine PNR, Yeilin A.E., Berne T.V., et al. Imipenem/cilastatin as adjunctive monotherapy to surgical treatment of intraabdominal infections. *Infections in Surgery* 1990; 9:75-80.

16. Mandell L.A., Turgeon P.L., Ronalds A.R. A prospective randomized trial of imipenem-cilastatin versus clindamycin/tobramycin in the treatment of intraabdominal and pelvic infections. *Can J Infect Dis* 1993 Sep/Oct; 4:279-87.
17. Poenaru O., De Santis M., Christou N.V., Imipenem versus tobramycin-antianaerobe antibiotic therapy in intra-abdominal infections. *Can J Surg* 1990; 33: 415-22.
18. Solomkin J.S., Dellinger D.P., Christou N.V. et al. Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intraabdominal infections. *Ann Surg* 1990;212:581-91.
19. Brismar B., Malmberg A.S., Tunevall G., et al. Piperacillin-tazobactam versus imipenem/cilastatin for treatment of intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 Dec; 36:2766-73.
20. Brismar B., Malmberg A.S., Tunevall O., et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:139-48.
21. Geroulanos S. Antibiotics and the abdomen. *Curr Opin Infect Dis* 1994 Oct; 1:S 17-22.
22. Kanelakopoulou K., Giamarellou H., Papadothomakos P., et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intraabdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993 Jun; 12:449-53.
23. Niinikoski J., Havia T., Albava E., et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Surg Gyn Obstet* 1993 Mar, 176:255-61.
24. Van Kraaij M., Verkooven R., Verbrugh H. Meta-analysis of imipenem monotherapy versus aminoglycoside combination therapy [abstract]. *Neth J Med* 1993 Jun; 42: A106.
25. Janvier G., Caries J. Efficacy and safety of imipenem/cilastatin in the adjuvant treatment of surgery for peritonitis in patients over the age of 70 years [in French]. *Ann Chir* 1993; 47 (4), 370-5.
26. Merchant M.R., Anwar N., Were A., et al. Imipenem versus netilmicin and vancomycin in the of CAPD peritonitis. *Adv Perit Dial* 1992; 8; 234-7.
27. Lui S-F. Cheng A.B., Leung C.B., et al. Imipenem/cilastatin sodium in the treatment of continuous ambulatory peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Am J Nephrol* 1994; 14:182-6.
28. Ahlmen. I., Bronnemark R., Eriksson C. et al. Imipenem in the treatment of peritonitis during CAPD. *Dialysis Transplant* 1991; 20:498-515.
29. Uhari M., Seppanen J., Heikkinen E., Imipenem-cilastatin vs. tobramycin and metronidazole for appendicitis-related infections. *Pediatr Infect Dis J* 1992 Jun; 11:445-50.
30. Petrilli A.S., Melaragno R., Barros KVT, et al. Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Infect Dis. J* 1993 Nov; 12:916-21.
31. Takeda T., Hatae Y., Nakadale H., et al. A multi-institutional study on the efficacy and toxicity of imipenem/cilastatin sodium in severe infections complicating hematological diseases and cancers in children (in Japanese). *Jpn J Antibiot* 1993 May; 46: 388-96.
32. Moulon Y., Deboscker Y., Bazin C., et al. Prospective, randomized, controlled trial of imipenem-cilastatin versus cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infections and septicemia in intensive care units. *Presse Med* 1990; 19:607-12.
33. Takamoto M., Ishibashi T., Toyoshima H., et al. Imipenem/cilastatin sodium alone or combined with amikacin sulfate in respiratory infections [in Japanese]. *Jpn J Antibiot* 1994 Sep; 47: 1131-44.
34. Hara K., Kohno S., Koga H., et al. A comparative study of panipenem/betamipron and imipenem/cilastatin in respiratory tract infections [in Japanese]. *Chemotherapy (Tokyo)* 1992 May; 40: 613-37.
35. Hara K., Kohno S., Koga H., et al. A comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin sodium in chronic respiratory tract infections. *Chemotherapy (Tokyo)* 1993;40: 1426-50.
36. Hara K., Sakamoto A., Komori K., et al. A comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin sodium in bacterial pneumonia [in Japanese]. *Chemotherapy (Tokyo)* 1992 Nov; 40: 1343-64.

37. Fink M.P., Snyderman D.R., Niederman M.S. et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 Mar; 38: 547-57.
38. Giamarellou H., Mandragos K., Bechrakis P., et al. Pefloxacin versus imipenem in the therapy of nosocomial lung infections of intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 Suppl. B: 117-27.
39. Lode H., Wiley R., Hoffken G., et al. Prospective randomized controlled study of ciprofloxacin versus imipenem-cilastatin in severe clinical infections. *Antimicrob Agent Chemother* 1987; 31: 1491-6.
40. Norrhy S.R., Finch R.G., Glauser M. et al. Monotherapy in serious hospital-acquired infections: a clinical trial of ceftazidime versus imipenem/cilastatin. *J Antimicrob Chemother* 1993 Jun; 31:927-37.
41. Salata R.A., Gebhart R.L., Palmer D.L., et al. Pneumonia treated with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 78 Suppl. 6a: 104-9.
42. Potgieter P.D., Linton D.M., Forder A.A., et al. Imipenem/cilastatin in the treatment of severe nosocomial pneumonia. *S Afr Med J* 1988; 74:390-2.
43. Unertl K.E., Lenhart F.P., Forst H., et al. Systemic antibiotic treatment of nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 1992; 18 Suppl Suppl. 1; S28-34.
44. Neu H.C. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem [editorial; comment]. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992 Jan; 13: 7-9.
45. Cometta A., Baumgartner J.D., Lew D., et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in non-neutropenic patients. *Postgrad Med* 1995; 112: 446-56.
46. del Valle J., Noriega A.R., Sanz F., et al. Efficacy and safety of imipenem/cilastatin in the empirical treatment of septicemia. *Scand J Infect Dis* 1987; 52: 20-5.
47. Linton D.M., Aitchison J.M., Potgieter P.D. Evaluation of the efficacy and tolerance of intravenously administered imipenem/cilastatin in the treatment of septicaemia. *S Afr Med J* 1989; 75: 529-31.
48. Schreiner A. et al. Imipenem/cilastatin as monotherapy in severe infections: comparison with cefotaxime in combination with metronidazole and cloxacillin. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 667-75.
49. Cakmakci M., Stern A., Schilling J., et al. Randomized comparative trial of imipenem/cilastatin versus aminoglycoside plus amoxicillin plus clindamycin in the treatment of severe intra- and post-operative infections. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19 (5): 223-7.
50. Hackford A.W., Tally F.P., Reinhold R.B., et al. Prospective study comparing imipenem/cilastatin with clindamycin and gentamicin for the treatment of serious surgical infections. *Arch Surg* 1988; 123: 322-6.
51. Dickinson G., Rodriguez K., Arcey S., et al. Efficacy of imipenem/cilastatin in endocarditis. *Am J Med* 1985; 78 Suppl. 6A: 117-21.
52. Donabedian H., Freimer E.H. Pathogenesis and treatment of endocarditis. *Am J Med* 1985; 78 Suppl. 6A: 127-32.
53. Uema K., Kagawa S., Takigawa H., et al. Clinical evaluation of intramuscular imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) for the treatment of complicated urinary tract infections. *Nishinohon J Urol* 1992; 54: 1200-8.
54. Ito Y., Yamada S., Komeda H., et al. Antibacterial activity and clinical efficacy of intramuscular imipenem/cilastatin sodium in complicated urinary tract infections. *Chemotherapy* 1991; 39: 1071-85.
55. Cox C.E., Holloway W.J., Oeckler R.W. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 86-92.
56. Kumazawa J., Matsumoto T., Tanaka M., et al. Dose finding study of meropenem in complicated urinary tract infection [in Japanese]. *Chemotherapy (Tokyo)* 1992 Apr; 40 Suppl. 1: 631-45.
57. Kumazawa J., Matsumoto T., Tanaka M., et al. Clinical evaluation of meropenem for the treatment of complicated urinary tract infections. A double-blind controlled study using imipenem/cilastatin. *Nishinohon J Urol* 1992; 54: 954-69.

58. Kumazawa J., Matsumoto T., Kumamoto Y., et al. Phase III comparative clinical trial of panipenem/betamipron (PAMP/BP) with imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) for the treatment of complicated urinary tract infections. *Nishinohon J Urot* 1992; 54 (2): 254-71.
59. Yoshida K-I., Kobayashi N., Tohsaka A., et al. Efficacy of sodium imipenem/cilastatin on patients of complicated urinary tract infections. Following the failure of prior antimicrobial agents [in Japanese]. *Hinyokika Kiyō* 1992 Apr; 38:495-9.
60. Chimura T., Banzai M., Nara N., et al. Clinical studies on imipenem/cilastatin sodium in the field of obstetrics and gynecology [in Japanese]. *Jpn J Antibiot* 1992 Aug; 45: 1029-38.
61. Chimura T., Matsuo M., Yokoyama Y., et al. Clinical effects of imipenem/cilastatin sodium on gynecological infections fin Japanese!. *Jpn J Antibiot* 1994 Aug; 47: 1085-90.
62. Frongilo R.F., Gusto G.M., Gilardi G., et al. Imipenem versus netilmicin plus chloramphenicol in gynecological upper tract infections: a comparative study. *Int J Exp Clin Chemother* : 1992; 5: 41-4.
63. Marier R.L. Role of imipenem/cilastatin in the treatment of soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 79 Suppl. 6a: 140-4.
64. Grayson M.L., Gibbons G.W., Habershaw G.M., et al. Use of ampicillin/sublactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994 May; 18:683-93.
65. Nichols R.L., Smith J.W., Geckler R.W., et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of hospitalized patients with skin and soft tissue infections. *South Med J* 1995; 88 (4): 397-404.
66. Wang C., Calandra G., Aziz M.A., et al. Efficacy and safety of imipenem/cilastatin: a review of worldwide clinical trials. *Rev Infect Dis* 1985; 7 Suppl. 3: S528-36.
67. MacGregor R.R., Gentry L.O. Imipenem/cilastatin in the treatment of osteomyelitis. *Am J Med* 1985; 78 Suppl. 6A: 100-3.
68. Freij B.J., Kusmiesz H., Shelton S., et al. Imipenem and cilastatin in acute osteomyelitis and suppurative arthritis. Therapy in infants and children. *Am J Dis Child* 1987; 141: 335-42.
69. Benfeld P., Chrisp P. Imipenem/cilastatin: a pharmaco-economic appraisal of its use in intra-abdominal infections. *PharmacoEconomics* 1992 Jun; 1: 443-59.
70. Parker S.E., Davey P.G. Once-daily aminoglycoside administration in Gram-negative sepsis. Economic and practical aspects. *PharmacoEconomics* 1995; 7 (5): 393-402.
71. Jhee S.S., Gill M.A., Yellin A.B., et al. Pharmacoeconomics of piperacillin/tazobactam an imipenem/cilastatin in the treatment of patients with intra-abdominal infections. *Clin Ther* 1995; 17: 126-35.
72. Akova M., Hayran M., Unal S., et al. Imipenem (I) versus amikacin (A) plus ceftazidime (C) for the initial empirical treatment of febrile neutropenic patients [abstract no 1263]. 7th ECCMID, Vienna 1995.
73. Graham E., Whalen E., Smith M.E., et al. Comparison of costs between ciprofloxacin and imipenem for the treatment of severe pneumonia in hospitalized patients [abstract]. *Pharmacotherapy* 1994 May-Jun; 14: 370-1.
74. Calandra G.B., Ricci F.M., Wang C., et al. The efficacy results and safety profile of imipenem/cilastatin from the clinical research trials. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 120-7.
75. Del Favero A. Clinically important aspects of carbapenem safety. *Curr Opin Infect Dis* 1994; 7 Suppl. 1: S38-42.
76. Fariflas M.C., de Vega T., Garmendia J., et al. Severe neutropenia in a patient treated with imipenem/cilastatin. *Eur J Ciin Microbiol Infect Dis* 1993 Apr; 12: 303-4.
77. Bomback T., Sesin G.P., Mucciardi N. Possible imipenem/cilastatin-induced aplastic anemia. 1995 May: 293-302.
78. Alvan G., Nord C.E. Adverse effects of monobactams and carbapenems. *Drug Saf* 1995; 12 (5): 305-13.
79. Saxon A., Beall G.N., Rohr A.S., et al. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987; 107:204-15.
80. Kishiyama J.L., Adelman D.C. The cross-reactivity and immunology of beta-lactam antibiotics. *Drug Saf* 1994 Apr; 10; 318-27.

81. Shiniada J., Hori S., Kanemitsu K., et al. A comparative study on the convulsant activity of carbapenems and beta-lactams. *Drugs Exp Clin Res* 1992; 18 (9): 377-81.
82. Simagawa M., Matsumura H., Sumita Y., et al. Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: effect of C-2 side chain. *J Antibiot* 1995; 48 (5): 408-16.
83. Calandra G.B., Brown K.R., Grad L.C., et al. Review of adverse experiences and tolerability in the first 2516 patients treated with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 78 Suppl. 6a: 73-8.
84. Choucino C., Chopra A., Khardori N. Incidence of seizure in patients treated with imipenem/cilastatin in a teaching hospital [abstract]. *Clin Res* 1992 Oct; 40: 753A.
85. Pestotnik S.L., Classen D.C., Evans R.S., et al. Prospective surveillance of imipenem/cilastatin use and associated seizures using hospital information system. *Ann Pharmneother* 1993 Apr; 27: 497-501.
86. Calandra G., Lydick E., Weiss L., et al. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988; 84: 911-8
87. O'Donovan C.A., White M.L., Cheung A., et al. Seizure incidence with imipenem use at a VA hospital. *Hosp Formul* 1995; 30: 172-5.
88. Bassi C., Falconi M., Talamini G., Uomo G., Papaccio G., Dervenis C., Salvia R., Minelli E.B., Pederzoli P. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998 Dec;115(6):1513-7.
89. Bergan T., Nord C.E., Thornsteinsson S.B. Effect of meropenem on the intestinal microflora. *Eur.J.Clin.Microbiol. Infect.Dis.*, 1991 Jun; 10: 524-7.
90. Berger H.G., Rau B., Mayer J., Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997 Feb;21(2):130-5.
91. Ahonkhai V.I., Cyhan G.M., Wilson S.E., e.a., Imipenem/cilastatin in pediatric patients: an overview of safety and efficacy in studies conducted in United States. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 1989, 8, 740-4.
92. Alvarez Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *ICUAcquired Pneumonia Study Group. Intens Care Med* 1996; 22:387-94.
93. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator associated, and healthcare associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
94. Blumer J.L., Carbapenems in paediatrics. *Scand.J.Infect.Dis.*, 1995, 34: 1172-7.
95. Bohme A., Just-Nubling G., Bergmann L., et al. A randomized study of imipenem compared to cefotaxime plus piperacillin as initial therapy of infections in granulocytopenic patients. *Infection* 1995; 23:349-55.
96. Bossery A., Nicolini F., Brion J.P., et al. Evaluation of three types of empirical antibiotherapy in patients with febrile neutropenia: imipenem-cilastatin versus ceftazidime-vancomycin versus ticarcillin-amikacin-vancomycin. *Pathol Biol (Paris)* 1992; 40:797-804.
97. Buckley M.M., Brodgen R.N., Barradell L.B., e.a., Imipenem/cilastatin: A Reappraisal. *Drugs*. 1992, 44(3), 408-444.
98. Aparicio J., Oltra A., Llorca C., et al. Randomised comparison of ceftazidime and imipenem as initial monotherapy for febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996; 32A:1739-43.
99. Au F., Tow A., Allen D., Ang P. Randomised study comparing imipenem/cilastatin to ceftriaxone plus gentamicin in cancer chemotherapy-induced neutropenic fever. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23:819-22.
100. Bartlett J.G. Pneumonia. In: Management of respiratory tract infections. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:113.
101. Birnbaum J., Kahan F.M., Kropp H., MacDonald J.S. Carbapenems, a new class of betalactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 78:321.
102. Biron P., Fuhrmann C., Cure H., et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. *CEMIC (Study Group of Infectious*

- Diseases in Cancer). *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:511-8.
103. Erjavec Z., de Vries-Hospers H.G., van Kamp H., et al. Comparison of imipenem versus cefuroxime plus tobramycin as empirical therapy for febrile granulocytopenic patients and efficacy of vancomycin and aztreonam in case of failure. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:585-95.
104. Fedorac I.J., Ko T.C., Djuricin G., McMahon M., Thrompson K., Prinz R.A. Secondary pancreatic infections: are they distinct clinical entities? *Surgery* 1992 Oct;112(4):824-30.
105. Ferguson A.D., Prescott R.J., Selkon J.B., Watson D., Swinburn C.R. Clinical course and management of thoracic empyema. *Quart J Med* 1996; 89: 285-289.
106. FineGold S.M., Fishman J.A. Empyema and lung abscess. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 3rd edn. Ed. Fishman FA. New York. McGraw Hill Company, 1998; pp 2021-2032.
107. Freifeld A.G., Walsh T., Marshall D., et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995; 13:165-76.
108. Blichler M., Malfertheiner P., Friess H., et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992 Dec; 103: 1902-8.
109. Colardyn F. Appropriate and timely empirical antimicrobial treatment of ICU infections – a role for carbapenems. *Acta Clinica Belgica* 2005; 60:51-62.
110. Colardyn F., Faulkner K.L., Meropenem Serious Infection Study Group. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:523-37.
111. Cometta A., Glauser M. Empiric antibiotic monotherapy carbapenems in febrile neutropenia: a review. *J Chemother* 1996; 8: 375-81.
112. Cornelissen J.J., de Graeff A., Verdonck L.F., et al. Imipenem versus gentamicin combined with either cefuroxime or cephalothin as initial therapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:801-7.
113. Cunha B.A., editor. Antibiotic essentials. 4th ed. Royal Oak (Michigan): Physician's Press, 2005.
114. de-Groot H.G., Hustinx P.A., Lampe A.S. et al. Comparison of imipenem/cilastatin with the combination of aztreonam and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1993 Sep; 32: 491-500.
115. Geddes A., Thaler M., Schonwald S., et al. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:799-810.
116. Gerzof S.G., Johnson W.C., Robbins A.H., Spechler S.J., Nabseth D.C. *Arch Surg* 1984 Aug;119(8):888-93.
117. Gilbert D.N., Moellering R.C., Eliopoulos G.M., Sande M.A., editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2005. 35rd ed. Hyde Park (VT): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2005.
118. Goossens H., Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum beta-lactamase and AmpC-producing Enterobacteriaceae from the MYSTIC Program in Europe and United States (1997-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53:257-64.
119. Hartenauer U., Kljucar S., Bender H.J., et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin for the treatment of serious bacterial infections at ICU. *Antiinfect Drugs Chemother* 1997; 15:65-70.
120. Hilf M., Yu V.L., Sharp J., et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87:5406.
121. Holzheimer R.G., Dralle H. Antibiotic therapy in intra-abdominal infections: A review on randomized clinical trials. – *Eur.J.Med.Res.* – 2001. – Vol.6. – P. 277-291.
122. Jaccard C., Troillet N., Harbarth S., Zanetti G., Aymon D., Schneider R., Chiolerio R., Ricou B., Romand J., Huber O., Ambrosetti P., Praz G., Lew D., Bille J., Glauser M.P., Cometta A. (1998) Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 2966-2972.

123. Jacobs R.F., Kearns G.L., Brown A.L., e.a., Renal clearans of imipenem in children. *Eur.J.Clin.Microb. Infect.Dis.*, 1984, 3, 471-4.
124. Johnson J., Hirsch C. Aspiration pneumonia: recognizing and managing a potentially growing disorder. *Postgrad Med.* 2003; Vol. 113 (3): 83-92.
125. Jones R.N., Mendes C., Turner P.J., Masterton R. An overview of the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program: 1997-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53:247-56.
126. Kaye K.S., Engermann J.J., Fraimow H.S., Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:467-511.
127. Smit W.J., Boquest A.L., Geddes J.E., et al. The antibiotic susceptibilities of *Xanthomonas maltophilia* and their relation to clinical management. *Pathology* 1994 Jul; 26:321-4.
128. Leibovici L., Shraga I., Drucker M., et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379-86.
129. Liang R., Yung R., Chiu E., et al. Ceftazidime versus imipenem-cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1336-41.
130. Livermore D.M. Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:247-50.
131. Livermore D.M., Patterson D.L. Pocket guide to extended-spectrum beta-lactamases in resistance. London: Current Medicine Group Ltd., 2006.
132. Lumsden A., Bradley E.L. 3d. Secondary pancreatic infection. *Surg Gynecol Obstet* 1990 May;170(5):459-67.
133. Luna C.M., Vujacich P., Niederman M.S., et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:67685.
134. Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs* 2000; 63:2157-68.
135. Kollef M.H., Ward S. The influence of miniBAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1998; 113:412-20.
136. Kothaj P., Melus P., Marco L., Pelikan A. [Pancreatic abscesses] Article in *Czech. Bratisl Lek Listy* 1995 May;96(5):250-3.
137. Larsen J.W., Gabel-Hughes K., Kreter B. Efficacy and tolerability of imipenem-cilastatin versus clindamycin+gentamicin for serious pelvic infections. *Clin Ther* 1992; 14:90-6.
138. Laszlo D., Bacci S., Bosi A., et al. Randomized trial comparing netilmicin plus imipenem-cilastatin versus netilmicin plus ceftazidime as empiric therapy for febrile neutropenic bone marrow transplant recipients. *J Chemother* 1997; 9:95-101.
139. Malecka-Panas E., Juszyński A., Chrzastek J., Nowacka B., Jarkowska J., Studniarek M. Pancreatic fluid collections: diagnostic and therapeutic implications of percutaneous drainage guided by ultrasound. *Hepatogastroenterology* 1998 May-Jun;45(21):873-8.
140. Mandel, Douglas, Benett's, editors. *Principles and Practice of Infectious diseases.* 5nd ed. USA: Churchill Livingstone; 2000: 839.
141. Maravi-Poma E., Gener J., Alvarez-Lerma F., Olaechea P., Blanco A., Dominguez-Munoz J.E.; Spanish Group for the Study of Septic Complications in Severe Acute Pancreatitis. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intensive Care Med.* 2003 Nov;29(11):1974-80.
142. Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B., et al. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intraabdominal infections: an executive summary. *Surg Infect* 2002; 3:161-73.
143. Moore F.A. Treatment of aspiration in intensive care unit patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2002 Nov-Dec 26:S69-74.
144. Mortimer J., Miller S., Black D., Kwok K., Kirby W.M. Comparison of cefoperazone and mezlocillin with imipenem as empiric therapy in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med* 1988; 85(1A):17-20.

145. Naber K.G., Savov O., Salmen H.C. Piperacillin 2 g/tazobactam 0,5 g is as effective as imipenem 0,5 g/cilastatin 0,5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:95-103.
146. Nalin D.R., Jacobsen C.A. Imipenem/cilastatin therapy for serious infections in neonates and infants. *Scand.J.Infect. Dis.*, 1987, 52, 46-55.
147. Patterson D.L. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:46-03.
148. Paul M., BenuriSilbiger I., SoaresWeiser K., Liebovici L. beta-lactam monotherapy versus beta-lactam + aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and metaanalysis of randomised trials. *Brit Med J* 2004; 328:668.
149. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. Surg Gynecol Obstet. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *J Infect Dis* 1993 May;176(5):480-3.
150. Raad I.I., Whimbey E.E., Rolston K.V., et al. A comparison of aztreonam plus vancomycin and imipenem plus vancomycin as initial therapy for febrile neutropenic cancer patients. *Cancer* 1996; 77:1386-94.
151. Rello J., Gallego M., Mariscal D., et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200.
152. Riiikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:918-23.
153. Rolston K.V., Berkey P., Bodey G.P., et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:283-91.
154. Turner P.J. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6year report of the MYSTIC surveillance study (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51:281-9.
155. Unal S., Masterton R., Goossens H. Bacteraemia in Europe – antimicrobial susceptibility data from the MYSTIC Surveillance Programme. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:155-63.
156. Unertl K., Adam D., Sunder-Plassman L., et al. Serum and lung tissue concentrations of imipenem [abstract no. P-44-57]. 14th International Congress of Chemotherapy; 1985 Jun 23» 28; Kyoto, Japan.
157. Verwaest C.; Belgian Multicenter Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:294-302.
158. Winston D.J., Bartoni K., Bruckner D.A., Schiller G.J., Territo M.C. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26:576-83.
159. Schwarz M., Isenmann R., Meyer H., Beger H.G. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997 Mar 21;122(12):356-61.
160. Singer M.V., Forssmann K. [Non-surgical therapy of pancreatitis complications (pseudocyst, abscesses, stenoses)] Article in German. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994;83:865-869.
161. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37:997-1005.
162. Solomkin J.S., Wilson S.E., Christou N.V., Rotstein O.D., Dellinger E.P., Bennion R.S., Pak R., Tack K. (2001) Results of a clinical trial of clinafloxacin versus imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 233: 79-87.
163. Stuart R.L., Turnidge J., Grayson M.L. Safety of imipenem in neonates. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 1995, 14, 804-5.
164. Swain J.A. Empyema: an update on diagnosis and management. *Pulm Perspect* 1991;8:6-8.
165. Tellado J.M., Wilson S.E. Empiric treatment of nosocomial intra-abdominal

- infections: a focus on the carbapenems. *Surg Infect* 2005; 6:329-43.
166. Winston D.J., Ho W.G., Bruckner D.A., Champlin R.E. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. A randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. *Ann Intern Med* 1991; 115:849-59.
 167. Winston D.J., Ho W.G., Bruckner D.A., Gale R.P., Champlin R.E. Controlled trials of double beta-lactam therapy with cefoperazone plus piperacillin in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1988; 85(1A):21-30.
 168. Winston D.J., Lazarus H.M., Beveridge R.A., et al. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32:381-90.
 169. Yung-Fang Chen, Hsein-Jar Chiang, Jeng-Her Chang. Abdominal fluid collection secondary to acute pancreatitis: Treated with percutaneous catheter drainage. *Chin. Med. J.*, 1997; 60: 265-272.
 170. Березняков И.Г. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2006, Том 8, № 4. С. 325-349.
 171. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б., Алексеева Е.А., Цеденжапов Е.Ц. Роль антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе. *Антибиотики и химиотерапия*, 2000; 45: 20-26.
 172. *Справочник по антимикробной терапии.* Страчунский Л.С., ред. Вып. 1. Смоленск: МАКМАХ, 2006.
 173. Страчунский Л.С., с соавт. Имипенем: 10 лет успешного клинического применения. *Клин. фарм. тер.* 1995; 4(4):1-6.
 174. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2006; 8:54-86.
 175. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2005; 7(4):323-36.
 176. Winston D.J., Bartoni K., Bruckner D.A., Schiller G.J., Territo M.C. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26:576-83.
 177. Deaney N.B., Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:975-86.
 178. Kojima A., Shinkai T., Soejima Y., et al. A randomized prospective study of imipenem-cilastatin with or without amikacin as an empirical antibiotic treatment for febrile neutropenic patients. *Am J Clin Oncol* 1994; 17:400-4.
 179. Clissold S.P., Todd P.A. Campoli-Richards D.M. Imipenem/ cilastatin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 33: 183-241.
 180. Страчунский Л.С. Профиль чувствительности проблемных микроорганизмов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Consilium Medicum (Экстра-выпуск)* 2002; 6-9.
 181. Clissold S.P., Todd P.A., Campoli-Richards M.M. Imipenem/cilastatin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 33: 183-241.
 182. Claesson G., Eriksson M., Rogers J.D. Pharmacokinetics of imipenem/cilastatin sodium in children with peritonitis. *Pharmacol Toxicol* 1992Aug;71: 103-6.
 183. Jacobs R.F., Kearns G.L., Trang J.M., et al. Single-dose pharmacokinetics of imipenem in children. *J Pediatr* 1984; 105: 996-1011.
 184. Jacobs R.F., Kearns G.L., Brown A.L., et al. Renal clearance of imipenem in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1984; 3:471-4.
 185. Unerl K., Adam D., Sunder-Plassman L., et al. Serum and lung tissue concentrations of imipenem [abstract no. P-44-57]. 14th International Congress of Chemotherapy: 1485 Jun 23-28; Kyoto, Japan.

186. Carlucci O., Mazzeo P., Bologna M. Imipenem in biological fluids analyzed by derivative UV-spectrophotometry. *J Pharm Biomed Anal* 1991; 9 (10-12): 1169-72.
187. Forsyth R.I., Ip D.P. Determination of imipenem and cilastatin sodium in primaxin by first order derivative ultraviolet spectrophotometry. *J Pharm Biomed Anal* 1994 Oct; 12: 1243-8.
188. Parra A., Garcia-Villanova J., Rodenas V., et al. First- and second-derivative spectrophotometric determination of imipenem and cilastatin in injections. *J Pharm Biomed Anal* 1993; 11: 477-82.
189. Signs S.A., Tan I.S., Salstrom S.I. et al. Pharmacokinetics of imipenem in serum and skin window fluid in health adults after intramuscular or intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 Jul; 36: 1400-3.
190. Paradis D., Vallee F., Allard S., et al. Comparative study of pharmacokinetics and serum bactericidal activities of cefpirome, ceftazidime, ceftriaxone, imipenem, and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 Oct; 36: 2085-9.
191. Saito A. Pharmacokinetic study on meropenem [in Japanese]. *Chemotherapy (Tokyo)* 1992 Apr; 40 Suppl. 1: 27h-82.
192. Saito A., Miura T., Taruo F. Pharmacokinetic study of imipenem [in Japanese]. *Chemotherapy (Tokyo)* 1994 Dec; 42 Suppl. 4: 277-84.
193. Merck & Co. Merck & Co., Ltd. (New Jersey), 1995 International Physicians Circular.
194. Mueller B.A., Scarim S.K., Macias W.L. Comparison of imipenem pharmacokinetics in patients with acute or chronic renal failure treated with continuous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 1993 Feb; 21: 172-9.
195. Boucher B.A., Kuhl D.A., Hickerson W.L. Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury. *Clin Infect Dis* 1992 Feb; 14: 458-63.
196. Bergott T., Michelson H., Malmberg A.S., et al. Pharmacokinetic evaluation of imipenem combined with cilastatin in cystic fibrosis. *Chemotherapy (Basel)* 1993 Nov-Dec; 39: 369-73.
197. Heikkila A., Renkonen O-V., Erkkola R. Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 Dec; 36: 2652-5.
198. Bressolle F., Kinowski J-M., de la Coussaye J.E., et al. Clinical pharmacokinetics during continuous haemofiltration. *Clin Pharmacokinet* 1994 Jun; 26: 457-71.
199. Somani P., Freimer E.H., Gross M.L., et al. Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in patients with renal insufficiency undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 530-4.
200. Hara K-I., Shibata M., Kobayashi H. et al. Physiological disposition of imipenem and cilastatin sodium in rats (I). *Chemotherapy (Tokyo)* 1985; 33 Suppl. 4: 290-304.
201. Imipenem and cilastatin sodium for injection / Drug monograph. Merck & Co. Aug. 2005.
202. Rogers J.D., et al. Pharmacokinetic imipenem and cilastatin in volunteers. *Rev Infect Dis*. 1985; 7(Suppl. 3): S435-S446.
203. Pastel D.A. Drug review: imipenem-cilastatin antibiotic combination. *Clin Pharm* 1986; 5: 719-36.
204. Livingstone D., Gill M.J., Wise R. Mechanisms of resistance to the carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 1-5.
205. Livermore D.M. Carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*, 1992; 29: 609-16.