

<https://doi.org/10.17816/mechnikov50864>

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОМЕТРИТА ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ

Н.А. Коробков, Н.В. Бакулина, М.А. Репина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Коробков Н.А., Бакулина Н.В., Репина М.А. Антибактериальная терапия эндометрита после кесарева сечения: оптимизация режима дозирования // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 67–72. <https://doi.org/10.17816/mechnikov50864>

Поступила: 22.11.2020

Одобрена: 04.12.2020

Принята: 14.12.2020

♦ **Цель** — изучить фармакокинетику β-лактамов антибиотиков при развитии эндометрита после кесарева сечения для выбора оптимального режима их дозирования.

**Методы.** В проспективное рандомизированное одноцентровое исследование были включены 52 родильницы с эндометритом после кесарева сечения, разделенные на четыре группы. Пациентки первой группы ( $n = 17$ ) получали курс цефтриаксона болюсно в дозе 2,0 г однократно ( $n = 10$ ) и в режиме продленной периоперационной инфузии ( $n = 7$ ); пациентки второй группы ( $n = 10$ ) — цефепим болюсно в дозе 2,0 г 2 раза в сутки ( $n = 5$ ) и в режиме продленной инфузии ( $n = 5$ ); пациентки третьей группы ( $n = 14$ ) — амоксициллин/клавулановая кислота (Амоксиклав® 1000 мг + 200 мг) болюсно в дозе 1,0 г 3 раза в сутки ( $n = 7$ ) и в режиме продленной инфузии ( $n = 7$ ); пациентки четвертой группы ( $n = 11$ ) — ампициллин/сульбактам (Амписид® 1000 мг + 500 мг) болюсно в дозе 1,0 г 4 раза в сутки ( $n = 6$ ) и в режиме продленной инфузии ( $n = 5$ ). Проведено сравнение концентрации исследуемых антибиотиков в полости матки в четырех группах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Основные результаты.** Эффективная бактерицидная концентрация ( $C > 4 \times \text{МПК}$ ) не сохранялась на протяжении всего междозового интервала ни в одной из групп лечения. Клиническая эффективность и безопасность исследуемых режимов введения антибиотиков была сходной. Однако продленная инфузия цефепима и аминопенициллинов обеспечивала их значительно более высокие концентрации в лохиях.

**Заключение.** Продленная внутривенная инфузия цефепима, цефтриаксона, амоксициллина/клавулановой кислоты и ампициллина/сульбактама при лечении эндометрита после кесарева сечения позволяет улучшить фармакокинетические/фармакодинамические характеристики данных β-лактамов в полости матки по сравнению с традиционным болюсным режимом введения.

♦ **Ключевые слова:** эндометрит; кесарево сечение; β-лактамы антибиотиков; антимикробные препараты; интермиттирующий режим введения; фармакокинетика; фармакодинамика; болюсное введение; продленная инфузия; лохии.

## ANTIBACTERIAL THERAPY OF ENDOMETRITIS AFTER CESARIAN SECTION: OPTIMIZING THE DOSING REGIME

N.A. Korobkov, N.V. Baculina, M.A. Repina

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Korobkov NA, Baculina NV, Repina MA. Antibacterial therapy of endometritis after cesarian section: Optimizing the dosing regime. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(4):67-72. <https://doi.org/10.17816/mechnikov50864>

Received: November 22, 2020

Revised: December 4, 2020

Accepted: December 14, 2020

♦ **Purpose.** To study the pharmacokinetics of β-lactam antibiotics in the development of endometritis after cesarean section to select the optimal dosage regimen.

**Methods.** A prospective, randomized, single-center study included 52 women in puerperas with endometritis after a caesarean section, divided into four groups. The patients of the first group ( $n = 17$ ) received a course of ceftriaxone

bolus in a single dose of 2.0 g ( $n = 10$ ) and in the mode of prolonged perioperative infusion ( $n = 7$ ). The patients of the second group ( $n = 10$ ) received cefepim bolus at a dose of 2.0 g 2 times a day ( $n = 5$ ) and in the extended infusion mode ( $n = 5$ ). The patients of the third group ( $n = 14$ ) received amoxicillin / clavulanic acid (Amoxiclav<sup>®</sup> 1000 mg + 200 mg) bolus at a dose of 1.0 g 3 times a day ( $n = 7$ ) and in the extended infusion regimen ( $n = 7$ ). The patients of the fourth group ( $n = 11$ ) received ampicillin / sulbactam (Ampisid<sup>®</sup> 1000 mg + 500 mg) bolus at a dose of 1.0 g 4 times a day ( $n = 6$ ) and in the extended infusion regimen ( $n = 5$ ). We have compared the concentration of the studied antibiotics in the uterine cavity in the four groups using high performance liquid chromatography.

**Results.** The effective bactericidal concentration ( $C > 4 \times \text{MIC}$ ) was not maintained throughout the entire dose interval in any of the treatment groups. The clinical efficacy and safety of the studied antibiotic regimens were similar. However, prolonged infusion of cefepime and aminopenicillins provided significantly higher concentrations in lochia.

**Conclusion.** Prolonged intravenous infusion of cefepime, ceftriaxone, amoxicillin / clavulanic acid and ampicillin / sulbactam in the treatment of endometritis after a caesarean section improves the pharmacokinetic / pharmacodynamic characteristics of these  $\beta$ -lactams in the uterine cavity, compared with the traditional bolus administration.

♦ **Keywords:** endometritis; cesarean section;  $\beta$ -lactam antibiotics; anti-bacterial agents; intermittent dosing; pharmacokinetics; pharmacodynamics; bolus administration; extended infusion; lochia.

## Введение

Проблемы, связанные с ростом уровня антибиотикорезистентности госпитальных патогенов и снижением поступления в клиническую практику антибиотиков с новыми механизмами действия, вызвали необходимость в дополнительных исследованиях уже существующих антимикробных препаратов [1]. С целью повышения активности антибиотиков в последние годы активно разрабатывались вопросы их оптимального дозирования и режима введения, основанные на фармакодинамических и фармакокинетических свойствах [2–5].

Благодаря широкому спектру антимикробной активности и высокому уровню безопасности при лактации  $\beta$ -лактамам по-прежнему отдают предпочтение в качестве этиотропной терапии послеродовой инфекции [6]. В настоящее время установлено, что максимальный эффект антимикробных препаратов этой группы зависит от времени ( $t$ ), в течение которого концентрация ( $C$ ) лекарственного средства остается выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для патогенных микроорганизмов. Следовательно, такой параметр, как  $t > \text{МПК}$ , наиболее важен при прогнозировании антимикробной активности  $\beta$ -лактамов [7, 8].

Максимальный бактерицидный эффект  $\beta$ -лактамов достигается при концентрации, в 4 раза превышающей МПК, и не способствует дальнейшему увеличению антимикробной активности [9]. Продолжительные инфузии теоретически позволяют поддерживать целевые концентрации между введениями препаратов, при этом показатель  $t > \text{МПК}$  возрастает. Непрерывное введение  $\beta$ -лактамов изучали в ряде исследований [7, 8], но убедительных

доказательств эффективности этого альтернативного способа применения не получено. В специальной литературе представлена скудная информация о пуэрперальной фармакокинетики/фармакодинамике  $\beta$ -лактамных антибиотиков.

**Цель исследования** — изучить фармакокинетику  $\beta$ -лактамных антибиотиков при развитии эндометрита после кесарева сечения для выбора оптимального режима их дозирования.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное рандомизированное сравнительное исследование. Обследованы 52 родильницы с эндометритом после кесарева сечения. Клинические симптомы соответствовали критериям послеродового эндометрита (стандартное эпидемиологическое определение случая) [6].

Критериями невключения пациенток в исследование были заболевания почек и печени, прием лекарственных препаратов, влияющих на фармакокинетические параметры  $\beta$ -лактамных антибиотиков, склонность к аллергическим реакциям (наличие гиперчувствительности к изучаемым антибиотикам), индекс массы тела  $< 18$  и  $> 30 \text{ кг/м}^2$ . Критерии досрочного исключения из исследования — отказ пациентки и нарушение схемы лечения.

Исследованы аминопенициллины и цефалоспорины, рекомендованные федеральным клиническим протоколом [6]: цефтриаксон, цефепим и защищенные ингибиторами  $\beta$ -лактамаз амоксициллин и ампициллин. Протокол введения указанных антибиотиков является стандартом клинической практики в акушерстве.

Путем рандомизации пациентки, получавшие указанные антибиотики (согласно инструкции), были распределены на группы:

- первая группа ( $n = 17$ ) — цефтриаксон болюсно в дозе 2,0 г однократно ( $n = 10$ ) и в режиме продленной инфузии ( $n = 7$ );
- вторая группа ( $n = 10$ ) — цефепим болюсно в дозе 2,0 г 2 раза в сутки ( $n = 5$ ) и в режиме продленной инфузии ( $n = 5$ );
- третья группа ( $n = 14$ ) — амоксициллин/клавулановая кислота (Амоксиклав® 1000 мг + 200 мг) болюсно в дозе 1,0 г 3 раза в сутки ( $n = 7$ ) и в режиме продленной инфузии ( $n = 7$ );
- четвертая группа ( $n = 11$ ) — ампициллин/сульбактам (Амписид® 1000 мг + 500 мг) болюсно в дозе 1,0 г 4 раза в сутки ( $n = 6$ ) и в режиме продленной инфузии ( $n = 5$ ).

Группы были хорошо сбалансированы по демографическим и базовым характеристикам. По массо-ростовым показателям, данным анамнеза, паритета, клиренсу креатинина, объему кровопотери и периоперационной инфузии пациентки всех групп были сопоставимы.

Продленную инфузию осуществляли перфузором [Perfusor® fm (MFC); B. Braun, Melsungen AG, Германия]. Исследуемый антибиотик вводили микроструйно на протяжении 2 ч. Данный временной промежуток был выбран по двум причинам. Во-первых, такой режим введения не сказывался на комплаентности рожениц в период лактации и значимо не ограничивал их мобильность. Во-вторых, длительность микроструйной инфузии лимитирована гарантированной производителями стабильностью аминопенициллинов при комнатной температуре в приготовленном растворе.

Исследуемые антибиотики могут относительно длительное время сохранять стабильность в растворе при комнатной температуре после разведения, за исключением аминопенициллинов. Производители гарантируют отсутствие биодеградации и сохранение активности аминопенициллинов в течение 3–4 ч. Все использованные антимикробные химиопрепараты совместимы с вводимыми одновременно через тот же венозный катетер другими лекарственными препаратами при проведении стандартной фармакотерапии эндометрита после кесарева сечения.

Концентрации исследуемых  $\beta$ -лактамов в пробах лохий измеряли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с диодно-матричным и масс-селективным детектированием с помощью высокоэффектив-

ного жидкостного хроматографа Agilent 6400 (Agilent Technologies, США) в НИЛ токсикологии и лекарственного мониторинга НИО биоиндикации ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России (заведующий лабораторией — д-р мед. наук, профессор Г.Г. Родионов). Метрoаспират забирали на 2-е сутки от начала антибиотикотерапии в конце интервала дозирования (непосредственно перед следующим введением антибиотика). Поскольку  $\beta$ -лактамы относятся к времязависимым антибиотикам, оценивали уровень их остаточной концентрации в очаге воспаления. При помощи специального аспирационного катетера осуществляли забор лохий непосредственно из полости матки.

Проводили сравнительную оценку МПК исследуемых препаратов в отношении наиболее значимых возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений при выполнении акушерских вмешательств — энтеробактерий, стафилококков и стрептококков. МПК цефтриаксона для чувствительных возбудителей («диких штаммов») раневой инфекции составляет  $<8$  мкг/мл [9]. Еще W. Craig в своей классической работе показал, что концентрация, в 4 раза превышающая МПК, признана предельно эффективной для  $\beta$ -лактамовых антибиотиков [10] при эрадикации микроорганизмов с промежуточной к ним чувствительностью, поэтому для дальнейшего анализа в качестве «критического» уровня использован показатель  $4 \times \text{МПК} = 32$  мкг/мл.

Безопасность терапии  $\beta$ -лактамами оценивали по клиническим симптомам (диарея, сыпь, рвота и судороги), а также по изменению лабораторных показателей во время лечения (трансаминазы, щелочная фосфатаза, билирубин, тромбоциты).

Анализ результатов исследования был выполнен с помощью пакетов программного обеспечения Statsoft. STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. Основные характеристики и статистические критерии при их сравнении выбирали после изучения распределения признака и его сравнения с распределением Гаусса по критерию Колмогорова – Смирнова. Поскольку выявленное распределение значений изучаемых показателей отличалось от нормального, для представления полученных данных применяли непараметрические методы. Количественные данные описаны в виде  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ , где  $Me$  — медиана;  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  — нижний и верхний квартили соответственно, сравнение в группах

осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.

Качественные параметры были представлены в виде частот встречаемости признаков в процентах от общего числа пациентов, значения сравнивали с помощью критерия хи-квадрат.

Различия считали статистически значимыми при недостижении  $p$  порогового значения уровня статистической значимости нулевой гипотезы (альфа), равного 0,05.

**Результаты**

Концентрации исследуемых антибиотиков в лохиях в конце интервала дозирования при различных режимах введения представлены на рисунке.

У пациенток, получавших цефепим и аминопенициллины, остаточные концентрации препарата в конце интервала дозирования в режиме продленной инфузии были значимо больше ( $p < 0,05$ ).

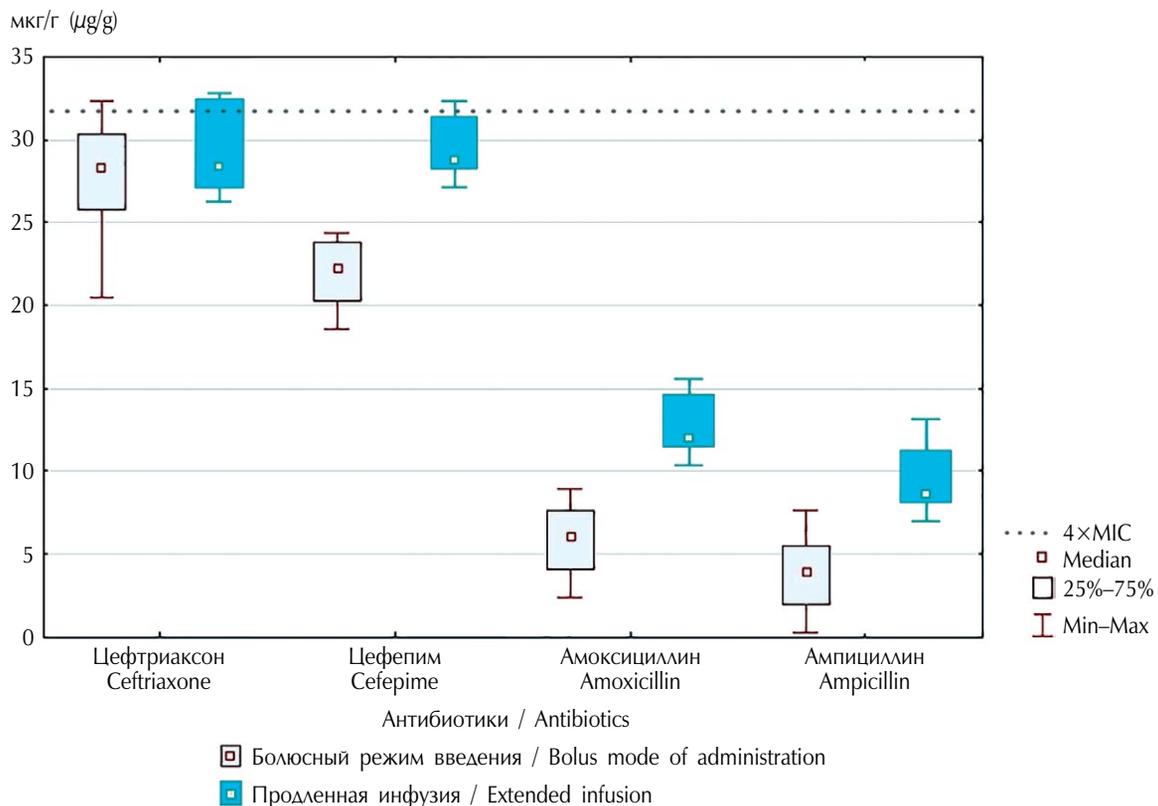
Уровни цефтриаксона при различных режимах введения также различались, но раз-

личия не достигали статистической значимости ( $p = 0,087$ ), что, по-видимому, обусловлено особенностями фармакокинетических характеристик цефтриаксона — более высокой по сравнению с другими исследуемыми препаратами вариабельностью концентраций в периферической крови и длительным периодом полувыведения ( $T^{1/2}$ ) цефтриаксона.

В то же время при всех режимах введения не был достигнут «критический» уровень  $4 \times \text{МПК}$  исследуемых препаратов. Только у пациентов, получавших цефтриаксон и цефепим в режиме продленной инфузии, концентрация антибиотиков в полости матки была близка к целевому значению.

Частота клинического излечения пациенток с эндометритом из разных групп лечения была сопоставима. Все родильницы выздоровели (не потребовались смена антибиотика, перевод в септическое отделение или оперативное лечение).

Возможные побочные эффекты, обусловленные  $\beta$ -лактамами, были редкими, и их частота в обеих группах не различалась. Не выявлено



**Концентрации** исследуемых цефалоспоринов и ингибиторозащищенных аминопенициллинов в лохиях родильниц при эндометрите после кесарева сечения в конце интервала дозирования при различных режимах введения. \*  $p < 0,05$

**Concentrations** of the investigated cephalosporins and inhibitor-protected aminopenicillins in lochia of parturient women with endometritis after a cesarean section at the end of the dosing interval for various modes of administration. \*  $p < 0.05$

статистически значимых межгрупповых различий в отношении сдвигов лабораторных показателей, связанных с безопасностью использованных антибиотиков. В то же время было отмечено увеличение концентрации печеночных ферментов в обеих группах пациенток, которым вводили  $\beta$ -лактамы, по сравнению с исходным уровнем. Начальные признаки кубитального флебита были зафиксированы у одной родильницы при проведении курса этиотропного лечения в болюсном режиме и у двух родильниц в режиме продленной инфузии.

### Обсуждение

В нашем исследовании эффективная бактерицидная концентрация ( $C > 4 \times \text{МПК}$ ) не сохранялась на протяжении всего междозового интервала ни в одной из групп лечения. Клиническая эффективность и безопасность исследуемых режимов введения антибиотиков была сходной. Однако продленная инфузия цефепима и аминопенициллинов обеспечивала значимо более высокие концентрации в лохиях, при этом показатель  $t > 4 \times \text{МПК}$  будет косвенно стремиться к целевым временным значениям интервала дозирования, что важно для прогноза эффективности исследуемых времязависимых антибактериальных препаратов [11].

В случае болюсного режима — при меньшей концентрации антибиотика, создаваемой в полости матки между инъекциями, и пиковых подъемах концентрации после инъекции (в отсутствие увеличения антимицробной активности  $\beta$ -лактамов) — теоретически больше вероятность возобновления размножения микробных возбудителей и клинической неудачи лечения. При длительной инфузии подобное «окно селекции» может существовать только в ее начале. Нагрузочная доза позволит быстро достичь необходимой концентрации антимицробного препарата и избежать начального периода размножения патогенных возбудителей с более высокими значениями МПК, а также снизить вероятность селекции резистентных штаммов [7, 8]. Однако необходимы дальнейшие исследования возможных перспектив данной стратегии.

На наш взгляд, результаты исследования в значительной мере согласуются с гипотезой преимущества продленной инфузии в достижении «критического» уровня концентраций антимицробных препаратов в очаге инфекции. Возможно, более длительные (суточные) инфузии улучшат определяющий показатель

$t > 4 \times \text{МПК}$ , что будет способствовать лучшему результату лечения послеоперационных инфекционных осложнений.

Таким образом, исследование продемонстрировало преимущество продленной инфузии как минимум по одному показателю — лучшему проникновению антибиотиков в очаг инфекции. Данный способ поддержания стабильной бактерицидной концентрации представляет собой перспективную стратегию. Вместе с тем во многих клинических ситуациях (когда возбудители не обладают полирезистентностью) не обязательно стремиться к достижению показателя  $t > 4 \times \text{МПК} = 100\%$ , следовательно, возможны перерывы в инфузии для осуществления полноценного ухода за новорожденным и проведения лечебных и диагностических процедур.

### Выводы

Продленная внутривенная инфузия цефепима, цефтриаксона, амоксициллина/клавулановой кислоты и ампициллина/сульбактама при лечении эндометрита после кесарева сечения позволяет улучшить фармакокинетические/фармакодинамические характеристики и антибактериальную активность данных  $\beta$ -лактамов в полости матки в отношении возбудителей с более высоким значением МПК (умеренно-резистентные штаммы) по сравнению с традиционным болюсным режимом введения и тем самым повысить вероятность эрадикации возбудителей и эффективность этиотропной терапии.

### Литература

1. Antimicrobial resistance. WHO. 2019. Available from: <https://www.who.int/activities/optimizing-selection-and-use-of-antimicrobial-medicines>.
2. Avent, ML, Rogers BA. Optimising antimicrobial therapy through the use of Bayesian dosing programs. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(5):1121–1130. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00886-4>.
3. Brinkmann A, Rohr AC, Koberer A, et al. Adequate anti-infective treatment: Importance of individual dosing and application. *Anaesthesist.* 2018;67(6):461–476. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0443-4>.
4. Maarbjerg SF, Thorsted A, Kristoffersson A, et al. Piperacillin pharmacokinetics and target attainment in children with cancer and fever: Can we optimize our dosing strategy? *Pediatric blood & cancer.* 2019;66(6):e27654. <https://doi.org/10.1002/pbc.27654>.
5. Marsot A. Pharmacokinetic variability in pediatrics and intensive care: Toward a personalized dosing approach.

- J Pharm Pharm Sci.* 2018;21(1):354–362. <https://doi.org/10.18433/jpps30082>.
6. Септические осложнения в акушерстве: клинические рекомендации (протокол лечения) / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокрыницкая и др. – Москва, 2017. – 45 с. [Septicheskie oslozhneniya v xakusherstve: klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) / L.V. Adamyan, N.V. Artymuk, T.E. Belokrinskaya, et al. Moscow; 2017. 45 p. (In Russ.)]
  7. Luo J, Liao J, Cai R, et al. Prolonged versus intermittent infusion of antibiotics in acute and severe infections: A meta-analysis. *Arch Iran Med.* 2019;22(10):612–626.
  8. Shiu J, Wang E, Tejani AM, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;28(3):CD008481. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008481.pub2>.
  9. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам / Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2014. С. 154. Режим доступа: <http://metodichka.x-pdf.ru/15himiya/148495-1-metodicheskie-rekomendacii-utverzhdeni-rasshirennoe-soveschanie-mezhregionalnoy-associacii-klinicheskoy-mikrobiologii-anti.php>. [Klinicheskie rekomendatsii. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam. *The Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2014. P. 154. Available from: <http://metodichka.x-pdf.ru/15himiya/148495-1-metodicheskie-rekomendacii-utverzhdeni-rasshirennoe-soveschanie-mezhregionalnoy-associacii-klinicheskoy-mikrobiologii-anti.php> (In Russ.)]
  10. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria *in vitro*: A review. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1990;(74):63–70.
  11. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26(1):1–10. <https://doi.org/10.1086/516284>.

◆ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

Николай Александрович Коробков / Nikolay A. Korobkov  
<https://orcid.org/0000-0001-7279-2535>  
 E-mail: nikolai\_korobkov@mail.ru