

Изучение способности воспаленной стенки кишки кумулировать тиенам в эксперименте

В. В. Непомнящий

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Studying of capacity of the inflamed intestinal wall to accumulate tienam preparation in experiment

V. V. Nepomniashchy

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education

Реферат

Цель. На модели механического илеуса изучить способность неизменной и воспаленной кишки кумулировать препарат тиенам.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 60 лабораторных животных в два этапа. На первом этапе определяли содержание компонентов тиенама в крови, паренхиматозных органах и стенке неизменной кишки. На втором этапе определяли содержание компонентов тиенама в крови, паренхиматозных органах и стенке воспаленной кишки, расположенной выше места препятствия. В обеих сериях препарат вводили внутривенно по схеме согласно инструкции в пересчете на массу тела животных. Количество компонентов препарата тиенам в исследуемом материале определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Проведенное экспериментальное исследование показало, что компоненты препарата тиенам у неоперированных животных накапливаются в терапевтических дозах в крови, печени и почках. У животных, которым моделировали механический илеус, компоненты тиенама обнаруживались только в крови и паренхиматозных органах. В стенке воспаленной кишки компоненты тиенама не были найдены даже при введении дозы, в 2,5 раза превышающей среднюю терапевтическую дозу.

Выводы. Имипенем и циластатин, входящие в состав препарата тиенам, при повторных его введениях в дозе, в 2,5 раза превышающей лечебную дозу, не обнаружены в стенке воспаленной кишки при экспериментальном механическом илеусе.

Ключевые слова: кумуляция антибактериальных препаратов в стенке кишки; тиенам; экспериментальный механический илеус.

Abstract

Objective. Using experimental pattern of mechanical ileus, to study the capacity of nonchanged and inflamed intestine to accumulate a tienam preparation.

Materials and methods. The experiment was conducted on 60 laboratory animals in two stages. On the first stage the content of tienam in the blood, parenchymatous organs and in the nonchanged intestinal wall was determined. On the second stage the content of the tienam components was determined in the blood, parenchymatous organs and in the wall of inflamed supragenotic part of intestine. In both series the preparation was injected intravenously in accordance to scheme, calculated for the animals body mass. The quantity of tienam preparation in the investigated material was determined, using the method of a highly effective liquid chromatography.

Results. The experimental investigation conducted have shown, that the tienam preparation components in nonoperated animals are accumulated in therapeutic doses in the blood, liver and kidneys. In the animals, in whom mechanical ileus was simulated, the tienam components were revealed only in parenchymatous organs and in the blood. In the inflamed intestinal wall the tienam components were not revealed even while injection of a dose, prevailing a middle therapeutic one in 2.5 times.

Conclusion. Imipenem and cilastatin, which are included into tienam preparation, while secondary injections in a dose, prevailing a middle therapeutic one in 2.5 times, were not revealed in the wall of the inflamed intestine in experimental mechanical ileus.

Keywords: accumulation of antibacterial preparations in intestinal wall; tienam; experimental mechanical ileus.

Несмотря на совершенствование технологий и широкое использование в хирургии современных антибактериальных препаратов, результаты лечения больных с острой непроходимостью кишечника (ОНК) остаются неудовлетворительными на протяжении последних лет. По данным литературы послеоперационная смертность при ОНК составляет 10 – 35% [1 – 5]. На смертность существенно влияет длительность заболевания до момента госпитализации больных. Так, после операций, выполненных по поводу ОНК в 1–е сутки, смертность составляет 4 – 5%, а после оперативных вмешательств, выполнен-

ных позднее 24 ч, – 30 – 40% [2, 4–7]. Основной причиной высокой смертности у больных с ОНК является развитие тяжелых гнойно–септических осложнений (ГСО) в послеоперационном периоде, частота которых достигает 26 – 31% [2, 5]. К наиболее фатальным осложнениям при ОНК в послеоперационном периоде относятся несостоятельность межкишечных анастомозов, абсцессы брюшной полости и перитонит, которые возникают у 6,2 – 17,5% [7 – 9], 3,7 – 11,1% [1, 9, 10] и 3,5% [9, 11] больных соответственно. Нагноение ран в послеоперационном периоде развивается у 11 – 77% больных с ОНК [4, 6, 11].

У больных, оперированных по поводу ОНК, в 2 – 3 раза чаще возникают бактериальные пиелонефрит и пневмония [1, 6]. Целенаправленными исследованиями установлено, что источником ГСО у больных с ОНК является стенка самой кишки, расположенной выше места препятствия, с наличием в ней гнойного воспаления. Причем, чем длительнее у больного существует непроходимость кишечника, тем более выражено в его стенке, по данным морфологических исследований, гнойное воспаление [1].

Для профилактики ГСО предложены: интубация кишечника, введение различных антибактериальных препаратов в просвет кишки и парентеральное, субоперационный лаваж кишечника. Однако использование перечисленных методов не приводит к существенному снижению частоты ГСО, которая по-прежнему составляет 4,7% [12, 13].

Это связано с тем, что названные методы не всегда оказывают воздействие непосредственно на источник гнойного воспаления, расположенный в самой стенке кишки. Антибактериальные препараты назначают больным с ОНК чаще с профилактической целью, а выбирают их эмпирически.

Известно, что одним из условий успешной антибактериальной терапии является способность антибактериального препарата накапливаться в очаге воспаления, то есть в стенке воспаленной кишки. В отечественной и зарубежной литературе имеются лишь единичные сообщения [1, 6] об исследовании способности накопления пенициллинов, аминогликозидов, цефалоспоринов и фторхинолонов в стенке воспаленной кишки при механическом илеусе. Сообщений о способности воспаленной стенки кишки кумулировать тиенам, который нередко применяют как препарат резерва в лечении запущенного илеуса, при анализе отечественной и зарубежной литературы нами не найдено.

Цель исследования: изучить на модели механического илеуса способность неизменной и воспаленной стенки кишки кумулировать тиенам.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проведен на 60 крысах линии «Вистар» массой тела 180 – 220 г. Все манипуляции выполняли в соответствии с международными требованиями по проведению экспериментальных исследований и нормами Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения» от 21.02.2006 г. №3477 – IV. Выполняли хирургические операции и выводили животных из эксперимента в условиях общей анестезии.

На первом этапе исследования 36 животным однократно вводили в хвостовую вену препарат тиенам в дозах 40 мг/кг (18 особей) и 100 мг/кг (18 особей). Дозы препарата были определены на основании данных литературы о фармакодинамике имипенема/циластатина и других карбопенемов у крыс [14]. При внутривенном введении тиенама в дозе 40 мг/кг его компоненты – имипенем и циластатин – были обнаружены только в крови и внутренних органах крыс. В стенке неизменной кишки иссле-

дуемые компоненты тиенама не были найдены. Доза 40 мг/кг комбинированного препарата тиенам соответствует содержанию имипенема 20 мг/кг, что в свою очередь соответствует средней терапевтической дозе у человека с учетом коэффициентов перерасчета [14, 15]. В связи с отсутствием составляющих тиенама в стенке кишки в эксперименте использовали повышенную в 2,5 раза дозу препарата – 100 мг/кг. Через 5, 15 и 30 мин после введения препарата из эксперимента выводили по 6 животных. Материалом для исследования явились кровь, участки печени и почек, а также сегмент тонкой кишки в средней ее трети. В исследуемом материале определяли количество компонентов тиенама методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

На втором этапе использовали 24 животных, из которых у 12 (основная группа) формировали модель механического илеуса методом перевязки лигатурой просвета тонкой кишки на середине расстояния между двенадцатиперстной кишкой и илеоцекальным переходом. Сразу после операции всем животным в хвостовую вену вводили тиенам в дозе 100 мг/кг 3 раза в день. Контролем служили 12 животных, которым выполняли только лапаротомию без формирования илеуса, а тиенам вводили по схеме, как в основной группе животных. Из эксперимента животных контрольной и основной групп выводили через 12, 24 и 48 ч после операции по 4 особи.

Компоненты тиенама определяли в образцах плазмы крови и депротеинизованных центрифугатах тканей (по 4 мкг) методом ВЭЖХ с помощью прибора «Миличром А-02». Концентрации тиенама фиксировали по наличию характерных пиков циластатина и по времени (объему) его удержания. Полосы поглощения имипенема и циластатина были введены в базу данных хроматографа. Спектральные соотношения для имипенема и циластатина в ультрафиолетовом (УФ) спектре совпали с известными из литературных источников спектрами [15].

Содержание циластатина в органах рассчитывали с учетом массы ткани, взятой для исследования, объема физиологического раствора и трихлоруксусной кислоты. Для статистической обработки данных использовали критерий Стьюдента, уровень значимости – p меньше 0,05.

Результаты

Для калибровки хроматографа и введения в базу данных спектральных соотношений для каждого компонента тиенама – циластатина и имипенема – проводили исследование стандартного раствора с известной концентрацией.

Как видно на хроматограмме (рис. 1), в состав препарата тиенам входят три вещества, два из которых являются изомерами имипенема с почти одинаковыми молекулярными массами и одинаковым УФ спектром, а третье – циластатином.

Полученные в эксперименте графические кривые циластатина и имипенема (рис. 2) совпадают с данными литературы [13, 15], поскольку имипенем является таутоме-

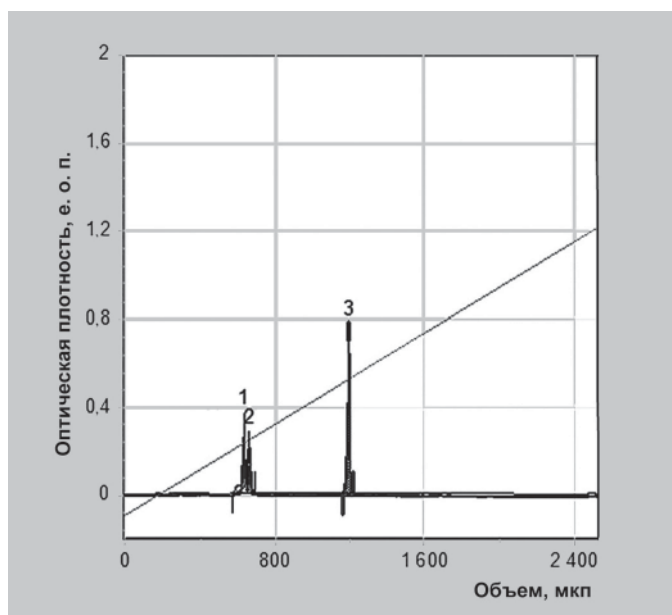


Рис. 1.

Хроматограмма разделения компонентов препарата тиенам методом ВЭЖХ: 1, 2 – изомеры имипенема; 3 – циластатин.

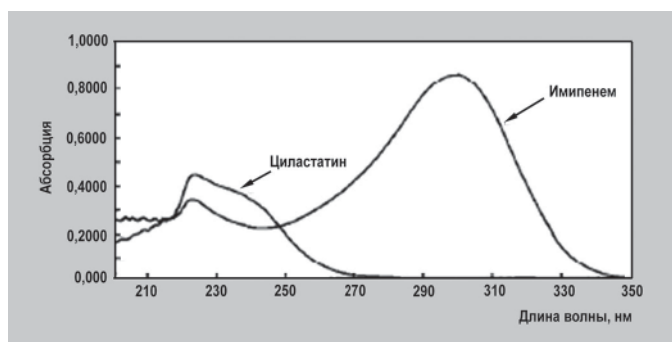


Рис. 2.

УФ спектры имипенема гидрата и циластатина.

ром. Поэтому циластатин был избран как референтный компонент для определения содержания препарата в тканях животных.

В ходе эксперимента было установлено, что через 5, 15 и 30 мин после однократного введения препарата тиенам

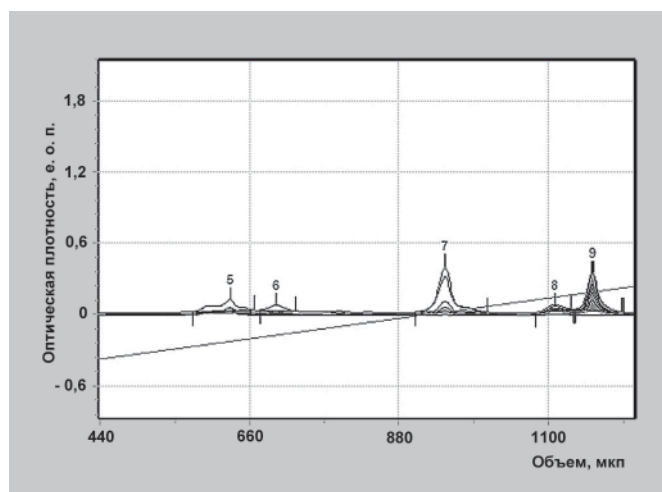


Рис. 3.

Фрагмент хроматограммы крови (пик 9 соответствует циластатину).

в дозе 40 мг/кг intactным крысам в периферической крови у всех животных находили циластатин.

Во всех образцах плазмы крови животных, полученной через 15 мин после введения препарата тиенам в дозе 100 мг/кг, обнаружен циластатин (рис. 3). Аналогичная картина выявления циластатина наблюдалась для образцов печени и почек. В тот же временной интервал на хроматограммах биоптата кишечника у всех животных пик циластатина отсутствовал, что свидетельствовало об отсутствии концентрации препарата в стенке неизменной кишки.

Из данных табл. 1 следует, что наибольшие концентрации циластатина обнаружены в крови и почках через 5 и 15 мин после введения. Через 30 мин следов циластатина в крови и печени не найдено. Обнаружена лишь небольшая его концентрация – $(5,5 \pm 1,5)$ мг/кг в почках. Это можно объяснить тем, что препарат имеет преимущественно почечную элиминацию.

Установлено, что концентрация препарата зависит не только от времени, но и от дозы, поскольку содержание циластатина в крови, печени и почках во все временные интервалы было выше при введении дозы 100 мг/кг ($p < 0,05$). Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что концентрация препарата, введенного в дозе 40 мг/кг, с течением

Таблица 1. **Динамика содержания тиенама (по циластатину) в плазме крови и органах животных после его внутривенного введения (n = 36)**

Доза и время после введения препарата	Содержание циластатина			
	кровь, мкг/мл	печень, мкг/г	почки, мкг/г	кишечник, мкг/г
40 мг/кг				
5	$35,2 \pm 6,1^*$	$7,0 \pm 1,8^*$	$34,0 \pm 4,4^*$	-
15	$24,6 \pm 2,7^*$	$5,5 \pm 2,9^*$	$20,0 \pm 3,6^*$	-
30	-	-	$5,5 \pm 1,5$	-
100 мг/кг				
5	$67,3 \pm 8,4^*$	$11,5 \pm 2,1^*$	$61,5 \pm 5,5^*$	-
15	$40,1 \pm 3,6^*$	$8,5 \pm 1,8^*$	$45,5 \pm 5,2^*$	-
30	$16,0 \pm 5,7$	$3,0 \pm 1,5$	$21,5 \pm 2,3$	-

Примечание. * - достоверность различий между показателями при дозе 40 мг/кг и 100 мг/кг ($p < 0,05$).

Таблица 2. Содержание циластатина в плазме крови и стенке тонкой кишки на модели механического илеуса

Группа животных	Содержание циластатина после операции			
	24 ч		48 ч	
	кровь, мкг/мл	кишечник, мкг/г	кровь, мкг/мл	кишечник, мкг/г
Основная (n=12)	45,5 ± 4,8*	-	42,0 ± 4,6*	-
Контрольная (n=12)	39,2 ± 2,4*	-	36,3 ± 3,1*	-
<i>Примечание.</i> * - достоверность различий относительно контрольной группы (p > 0,05).				

нием времени постепенно уменьшалась. При введении дозы препарата в 2,5 раза больше средней терапевтической дозы через 30 мин он обнаружен больше в почках, крови и в незначительном количестве в печени. В эти же сроки следов циластатина в стенке неизменной кишки не обнаружено.

Таким образом, при однократном введении препарата тиенам в дозах 40 и 100 мг/кг циластатин не определялся в тканях неизмененного кишечника крыс ни в одном из временных интервалов.

Из представленных выше результатов исследования, которые совпадают с данными литературы, известно, что компоненты тиенама в стандартной дозировке не кумулируются в органах животных до 30-й минуты, но их концентрация может повышаться при многократных введениях в высоких дозах, особенно при сниженной функции почек, что соответствует данным G. L. Drusano [15].

Во второй части эксперимента была исследована возможность проникновения в стенку кишечника имипенема/циластатина при повторных введениях тиенама в лечебных дозах в условиях экспериментального механического илеуса.

После формирования механического илеуса животным начато введение препарата в хвостовую вену в дозе 100 мг/кг, которая превышала среднюю терапевтическую дозу в 2,5 раза. Одновременно животным контрольной группы, которым выполнили лапаротомию без формирования механического илеуса, тиенам вводили в такой же дозе.

При выведении из эксперимента животных с механическим илеусом через 24 ч после операции макроскопически были обнаружены в брюшной полости признаки гнойного энтерита и реактивного перитонита, а через 48 ч у 10 (83,3%) животных обнаружены участки некроза в стенке приводящей кишки.

В плазме крови животных обеих групп циластатин находили во все сроки наблюдения, причем в условиях ОНК его концентрация была несколько выше, чем у крыс контрольной группы, но разница была статистически незначимой (табл. 2).

В эти же сроки при механическом илеусе в стенке воспаленной кишки, как и у животных контрольной группы, циластатин не обнаружен. Результаты экспериментального исследования показали, что в стенке неизменной кишки не найдены компоненты тиенама при его введении в лечебной дозе. В стенке кишки с наличием ее гнойного воспаления компоненты тиенама также не обнаружены даже тогда, когда препарат вводили в дозе, в 2,5 раза превышающей лечебную дозу.

Обсуждение

Для правильной интерпретации полученных результатов эксперимента возникла необходимость анализа данных литературы по исследованию фармакокинетики тиенама и других антибактериальных препаратов. По данным обзора и источников литературы установлено, что попадание различных антимикробных препаратов в стенку кишки существенно меньше, чем в паренхиматозные органы. Информация о таких исследованиях очень ограничена. В литературе представлены данные по кинетике содержания в тканях кишки, а также в брюшной стенке и абдоминальном жире (сальнике) цефалоспоринов, метронидазола, орнидазола и тайгециклина. Препараты вводили пациентам непосредственно перед плановой операцией в качестве средства профилактики инфекционных осложнений [15, 16].

Так, цефалоспорином свойственна большая разница между их содержанием в плазме крови и брюшной стенке. После введения препарата в дозе 1000 мг до операции его содержание в сыворотке крови в начале операции составляло 100 мкг/мл, в брюшной стенке – 6,2 мкг/г (соотношение концентраций ткань/сыворотка составило 0,06). При закрытии раны (через 4 ч) эти показатели составили соответственно 56 и 2,5 мкг/г (соотношение 0,04), у некоторых пациентов содержание препарата в брюшной стенке было ниже его минимально подавляющей концентрации (МПК). В то же время в печени цефалоспорины создавали более высокие концентрации (соотношение концентраций ткань/плазма составило 0,45) [1, 6].

Для антибактериальных препаратов с более длительным пребыванием в крови и более широким распределением характерно интенсивное поступление в ткани кишечника, хотя оно все равно было ниже, чем поступление в паренхиматозные органы. Так, после введения метронидазола в дозе 1000 мг перед резекцией толстой кишки его адекватные плазменные уровни в отношении *Bacteroides fragilis* отмечены в течение 24 ч. Период полувыведения препарата составил 9,5 ч. В стенке неизменной толстой кишки при формировании анастомоза уровень, превышающий МПК, наблюдался у 91% пациентов (8,9 мкг/г ткани), в брюшной стенке – у 40 – 60% пациентов (2,4 – 2,6 мкг/г). При этом известно, что в печени, селезенке и различных жидкостях организма препарат достигает существенно более высоких концентраций, равноценных с сывороточными, то есть 19 – 25 мкг/мл [16].

Такой препарат, как тайгециклин, обладает высокой продолжительностью пребывания в крови, создавая тем

самым условия для более высокой концентрации его в стенке кишечника. Период полувыведения тайгедцилина составляет 42 ч. В стенке толстой кишки он создавал концентрации, превышающие сывороточные. Соотношение концентраций ткань/сыворотка составило 1,73 [17].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что в тканях кишечника наблюдается существенно более низкая концентрация различных антимикробных препаратов, чем в сыворотке крови и в паренхиматозных органах. Высокая биодоступность к ткани кишечника характерна только для препаратов с более длительным периодом пребывания в крови, например, для тайгедцилина. Имипенем и циластатин не относятся к числу таких препаратов. Объем распределения у них невысок и составляет соответственно 13,6 и 10,3 л (то есть около 0,2 л/кг), период полувыведения – 90 и 66 мин, площадь под фармакокинетической кривой – 64 и 60 мкг × ч/мл. Компоненты тиенама через час после введения человеку в дозе 1000 мг обнаружены в количестве 47,2 мкг/мл только в сыворотке крови, в клапанах сердца их количество составляло 3,3 мкг/г, в мышечной ткани – 2,5 мкг/г [15].

При анализе отечественной и зарубежной литературы информации о содержании имипенема и циластатина, являющихся компонентами тиенама, в тканях кишечника человека на фоне ОНК не обнаружено. Можно предположить, что концентрации их в стенке кишки должны быть невысокими и не поддерживаться в течение длительного времени. Отсутствие этой информации послужило показанием для проведения изложенного выше экспериментального исследования [17].

В зарубежной литературе есть информация о кинетике и распределении имипенема (с циластатином) в органах лабораторных животных. Имипенем, как и другие карбапенемы, быстро выводится из крови. Его период полувыведения после введения в дозе 20 мг/кг составляет у крыс 0,2 ч. В плазме крови мышей имипенем через 5 мин после введения в дозе 20 мг/кг создавал концентрации около 49 мкг/мл, а через 1 ч – лишь 1,99 мкг/мл. В печени его концентрация через 5 мин составила 10,3 мкг/г, а через 1 ч препарат в печени уже не определялся. В почках его выявляли в концентрации 44,4 и 2,37 мкг/г соответственно. В сердце и легких имипенем не обнаруживался через 1 ч после введения, а в селезенке – уже через 15 мин [15, 16].

Таким образом, полученные нами данные о концентрации имипенема/циластатина в сыворотке крови, печени, почках и стенке кишечника у животных согласуются с данными литературы и свидетельствуют о том, что фармакологические параметры имипенема и циластатина очень близки [15]. Результаты исследования концентрации составляющих тиенама у интактных животных показали наличие их равноценных максимальных концентраций в крови. Так, максимальные концентрации имипенема при внутривенном введении в дозах 250, 500 или 1000 мг в течение 20 мин составляют 14 – 24, 21 – 58 и 41 – 83 мкг/мл соответственно; а циластатина, введенного в тех же дозах – 15 – 25, 31 – 49 и 56 – 80 мкг/мл соответствен-

но. Для обоих компонентов тиенама характерно преимущественное выведение их почками с почти одинаковыми периодами полувыведения (1 – 1,5 ч).

Полученные данные соответствуют информации о кинетике содержания имипенема/циластатина в крови и неизмененных органах лабораторных животных. Так, концентрация препарата в плазме крови крыс к 15-й минуте после введения в дозе 20 мг/кг уменьшалась более чем вдвое, период полувыведения составлял 6 – 10 мин, площадь под фармакокинетической кривой – 9,3 мкг × ч/мл, клиренс – 35,7 мл × кг/мин [16].

Следует подчеркнуть, что в отечественной и зарубежной литературе не обнаружено данных о присутствии компонентов тиенама (имипенема/циластатина) в стенке воспаленной кишки при развитии механического илеуса. Результаты проведенного экспериментального исследования показали, что в условиях многократного введения тиенама в стандартных лечебных дозах и даже в дозах, в 2,5 раза превышающих лечебную дозу, животным с механическим илеусом его компонент циластатин в стенке воспаленной кишки не обнаруживался.

Можно предположить, что эффективность применения карбапенемов в качестве средств профилактики ГСО при ОНК является сомнительной из-за отсутствия их кумуляции в стенке воспаленной кишки.

Выводы

1. Компоненты препарата тиенам после однократного введения интактным животным в средней терапевтической дозе обнаруживаются в плазме крови, печени и почках, но не в стенке кишки. При увеличении дозы в 2,5 раза компоненты тиенама также не проникают в стенку неизменной кишки.

2. Имипенем и циластатин, входящие в состав тиенама, при повторных его введениях в дозе, в 2,5 раза превышающей лечебную дозу, не обнаружены в стенке воспаленной кишки при экспериментальном механическом илеусе.

Подтверждение

Финансирование. Это исследование является фрагментом плановой НИР. Финансирование за счет госбюджета.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в отношении этой рукописи.

References

1. Bohun OA. Profilaktyka hniino-septychnykh uskladnen u khvorykh na hostru neprokhidnist kyshechnyku. PhD [thesis]. Kharkiv. 2010. 16 s. [In Ukrainian].
2. Tamm TI, Nepomniashchyi VV, Shakalova EA. Eksperimentalnoe obosnovanie vozmozhnosti sanaczii gnojnogo enterita pri mekhanicheskoy ostroj neprokhidnosti kishechnika. Klin khir. 2015;(2):73–5. [In Russian].
3. Benedykt VV, Samarchuk VI, Pyzhevskyi OA, Prodan AM. Diahnostychni pomylky na dohospitalnomu etapi u khvorykh na hostru neprokhidnist tonkoi kyshky. Mozhlyvi shliakhy yikh podolannia. In: Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny: materialy pidsumkovoi LX nauk.–prakt. konf. Ternopil; 2017. 142–4. [In Ukrainian].

4. Ivanova YuV, Lohachev VK. Mestnoe lechenie posleoperacionnykh gnoyno-vospalitelnykh oslozhneniy. Kharkivska khirurgichna shkola. 2012;(3):92–4. [In Russian].
5. Tamm TI, Bohun OA, Hvozdk YuA. Morfolohichni zminy u pryvidnomu viddili tonkoi kyshky pry obturatsiinii kyshkovii neprokhidnosti. Acta medica Leopoliensia. 2008;14(3):119–22. [In Ukrainian].
6. Tamm TI, Zakharchuk AP, Kramarenko KA, Nepomniashchyi VV, Dvornyk YA. Puti profilaktiki gnojnykh oslozhnenij u bolnykh rakom obodochnoj kishki. Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu. 2014;18(1):198–201. [In Ukrainian].
7. Aghayev EK, Ismayilova ZE, Mamedov TE. Ocenka effektivnosti kombinirovannogo primeneniya sposobov profilaktiki nesostoyatelnosti shvov kishechnykh anastomozov. Klinichna khirurgiia. 2019;86(8):9–12. doi:10.26779/2522–1396.2019.08.09. [In Russian].
8. Kaminskiy IV, Ilchenko FN, Lyashenko NV, Serbul MM, Sapegin VI. Optimizatsiya kompleksnoj profilaktiki posleoperacionnykh gnoyno-vospalitelnykh oslozhnenij s ucheto mikrobnogo spektra operacionnogo polya i krovi. Kharkivska khirurgichna shkola. 2013;(5):58–61. [In Russian].
9. Radzikovskiy AP, editor. Neprokhodimost kishechnika. Kyiv: Feniks; 2012. 504 s. [In Russian].
10. Phillips B. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions. J Open Access Surgery. 2016;2016(9): 5–14. doi.org/10.2147/oas.154936.
11. Matviichuk BO, Matviichuk OB, Fetsych MT. Aktualni problemy nevidkladnoi khirurgii kolorektalnogo raku. Shpytalna khirurgiia. 2015;(2): 20–3. [In Ukrainian].
12. Galkin DV. Karbapenemy cherez 20 let posle otkrytiya: sovremennye mikrobiologicheskie i klinicheskie aspekty. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2007;(2):133–52. [In Russian].
13. Turrentine FE, Denlinger CE, Simpson VB, Garwood RA, Guerlain S, Agrawal A, et al. Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks. J Am Coll Surg. 2015;220(2):195–206. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.
14. Forsyth RJ. Determination of imipenem and cilastatin sodium in Primaxin by first order derivative ultraviolet spectrophotometry. Pharm Biomed Anal. 1994;12(10):1243–8. doi:10.1016/0731–7085(94)00067–0.
15. Drusano GL. An overview of the pharmacology of imipenem/cilastatin. J Antimicrob Chemother. 1986;18 (Suppl E): 79–92. doi: 10.1093/jac/18.supplement_e.79.
16. Hori T, Nakano M, Kimura Y, Murakami K. Pharmacokinetics and tissue penetration of a new carbapenem, doripenem, intravenously administered to laboratory animals. In Vivo. 2006;20(1):91–6. PMID:16433034.
17. Rubino CM, Ma L, Bhavnani SM, Korth–Bradley J, Speth J, Ellis–Grosse E, et al. Evaluation of tigecycline penetration into colon wall tissue and epithelial lining fluid using a population pharmacokinetic model and Monte Carlo simulation. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(11):4085–9. doi:10.1128/AAC.00065–07.

Надійшла 12.09.2019