

УДК 616.381-022.7-085.33+615.33



В. Г. Мишалов<sup>1</sup>, Л. Ю. Маркулан<sup>1</sup>, А. А. Бурка<sup>1</sup>,  
С. М. Гойда<sup>1, 2</sup>, С. М. Вamuш<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup> Александровская клиническая больница г. Киева

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ (ЦЕФЕПИМ И МЕТРОНИДАЗОЛ) В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**Цель работы** — провести анализ эффективности эмпирической комбинированной антибиотикотерапии (цефепимом и метронидазолом) в лечении осложненных интраабдоминальных инфекций.

**Материалы и методы.** В исследование вошло 53 больных с внегоспитальным вторичным перитонитом (в реактивной стадии — у 32 (60,4%), в токсической — у 21 (39,6%)), находившихся на лечении в Александровской клинической больнице г. Киева в период с 2012 по 2014 г. Мужчин было 36 (67,9%), женщин 17 (32,1%). Средний возраст — (37,3 ± 7,2) года. Цефепим («Позинег», производства «Ауробиндо Фарма Лтд.», Индия) назначали в дозе 1000 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно при перитоните в реактивной фазе и в дозе 2000 мг 2 раза в сутки — при перитоните в токсической стадии. Спустя 3–4 сут переходили на внутримышечное введение препарата. Продолжительность лечения составляла от 5 до 9 сут, в среднем — (7,2 ± 0,8) сут. Препарат вводили в дозе 2 г за 30–60 мин до начала хирургической операции. По окончании операции вводили дополнительно 500 мг метронидазола. В дальнейшем метронидазол вводили в дозе 500 мг внутривенно капельно три раза в сутки в течение всего времени применения цефепима.

**Результаты и обсуждение.** Из содержимого брюшной полости выделено 102 штамма микроорганизмов. Преобладала грамотрицательная микрофлора — у 66 (64,7%) больных. Монокультура получена у 32 (31,4%) больных, микробные ассоциации — у 70 (68,6%). Среди представителей грамотрицательной микрофлоры преобладала *Escherichia coli* (37,4%), среди представителей грамположительной микрофлоры — *Enterococcus* spp. (12,8%) и *Streptococcus* spp. (8,8%). Чувствительность микрофлоры к цефепиму и метронидазолу в большинстве случаев составляла 100%, за исключением грибов рода *Candida*, *Bacteroides* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus* spp. В периоперационный период положительный бактериологический эффект достигнут у 52 (98,1%) больных. Полная элиминация патогенов установлена у 42 (79,2%) больных. У 10 (18,9%) больных в связи с отсутствием дренажей и высокой клинической эффективностью эффект оценили как предполагаемую элиминацию. У 1 (1,9%) больного отмечена персистенция возбудителя (*Bacteroides* spp.). Положительная клиническая эффективность установлена у 52 (98,1%) больных: у 46 (86,8%) — выздоровление, у 6 (11,3%) — улучшение. Во время антибиотикотерапии (цефепим и метронидазол) не было случаев непереносимости препарата. Койко-день составлял от 6 до 16 сут, в среднем — (9,4 ± 0,6) сут.

**Выводы.** Комбинация антибактериальных препаратов цефепима и метронидазола обладает широким спектром активности по отношению к грампозитивным коккам, грамотрицательным бактериям и анаэробам, отличается хорошей переносимостью, высокой положительной бактериологической и клинической эффективностью у больных с вторичным осложненным внегоспитальным перитонитом (98,1%).

■

**Ключевые слова:** интраабдоминальная инфекция, оперативное лечение, антибиотикотерапия, цефепим.

Согласно консенсусу, принятому Союзом хирургической инфекции, Американским союзом микробиологии и Фармакологическим союзом [20], интраабдоминальная инфекция (ИАИ) — это инфекция, распространяющаяся за пределы полых внутренних органов в перитонеальное про-

странство с последующим формированием абсцессов брюшной полости, забрюшинного пространства или перитонита.

Количество больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости, сопровождающейся ИАИ, вследствие острых воспали-

Мишалов Володимир Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедры  
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60

© В. Г. Мишалов, Л. Ю. Маркулан, А. О. Бурка, С. М. Гойда, С. М. Вamuш, 2014

тельных заболеваний органов брюшной полости, их травматического повреждения, перфорации полого органа, послеоперационных осложнений неуклонно возрастает [12, 18]. В структуре внутрибольничных инфекций доля хирургической инфекции составляет от 16,3 до 22,0 % [6], причем в хирургических стационарах, которые оказывают urgentную помощь, ИАИ примерно в 90 % случаев имеют внегоспитальное происхождение.

При планировании программы антибактериальной терапии (АБТ) учитывают тип гнойно-воспалительных процессов в брюшной полости (неосложненная или осложненная инфекция). При неосложненных инфекциях отсутствуют признаки перитонита и выраженной системной воспалительной реакции. Осложненные инфекции характеризуются распространением процесса за пределы зоны его возникновения, что вызывает перитонит или формирование абсцессов брюшной полости или забрюшинного пространства [2].

Риск ИАИ во многом зависит от риска контаминации брюшной полости микроорганизмами и определяется характером патологии и типом хирургического вмешательства. При проведении условно чистых операций, во время которых вскрывают кишечник или желудок, риск инфицирования достигает 10 %. При контаминированных хирургических вмешательствах (на желчных и мочеполовых путях при наличии инфекции, желудочно-кишечном тракте при высокой степени его контаминации) неизбежна массивная обсемененность операционных ран и риск ИАИ увеличивается до 12–20 %. В случае «грязных» операций по поводу гнойных процессов в брюшной полости риск ИАИ составляет почти 40 %. Летальность при этом не имеет четкой тенденции к снижению и варьирует, по последним данным, от 19 до 70 % [1, 2, 5].

ИАИ, как правило, имеют полимикробную этиологию с участием грамотрицательных, грамположительных, анаэробных и аэробных микроорганизмов. Основную роль играют грамотрицательные возбудители, главным образом — энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и др.). Псевдомонады, неспорообразующие анаэробы (особенно *B. fragilis*). Частота выделения грамположительных микроорганизмов составляет около 30 % [4, 11].

На состав микрофлоры в перитонеальном экссудате влияет источник перитонита. В случае вторичного перитонита, обусловленного патологией желудка, это стафилококки, кишечная палочка, стрептококки, анаэробные бактерии; в случае перитонита, обусловленного патологией желчевыводящих путей, — стафилококки, кишечная палочка, энтерококки, стрептококки, анаэробные бактерии; в случае перитонита, обусловленного патологией тонкой кишки, — преимущественно энтерококки и кишечная палочка (при одновременном

поражении ее дистальных отделов — энтеробактерии и анаэробы, включая группу бактериоидов); в случае перитонита, обусловленного патологией ободочной и прямой кишки, — аэробные и анаэробные, главным образом грамотрицательные бактерии; в случае аппендицита — анаэробные бактерии, кишечная палочка и другие энтеробактерии.

В микробиологической структуре абдоминальных инфекций, развивающихся в послеоперационный период или во время пребывания больного в стационаре, особое место занимают нозокомиальные штаммы коагулазоотрицательных стафилококка и энтерококков, а также *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*. Эти микроорганизмы отличаются высокой поливалентной резистентностью к антимикробным препаратам.

Результаты лечения больных с установленной ИАИ во многом зависят от своевременного начала эмпирической АБТ. Доказано, что при неадекватной начальной эмпирической АБТ перитонита частота осложнений увеличивается вдвое, необходимость в повторных операциях — в 3 раза. Адекватная, но отсроченная АБТ также сопровождается повышением частоты формирования внутрибрюшных абсцессов и необходимостью проведения повторных операций [16].

Эмпирическая АБТ, применяемая для лечения больных с внегоспитальной ИАИ, предусматривает использование препаратов, активных в отношении как грамотрицательных анаэробов и аэробов, так и грамположительных аэробов [13]. Абсолютными показаниями к ее проведению являются: формы перитонита любой этиологии; деструктивный аппендицит; деструктивный холецистит; холангит; перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки с давностью заболевания более 6 ч; перфорация или некроз тонкой или толстой кишки любой этиологии; инфицированные формы панкреонекроза.

Современный арсенал антимикробных препаратов (АМП) обеспечивает возможность выбора при лечении ИАИ. Наиболее целесообразными режимами АБТ внегоспитального вторичного перитонита считают следующие комбинации препаратов: цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим [19], цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепим [10], цефтриаксон [3, 21]) или аминогликозид, или ципрофлоксацин [14, 15] в сочетании с метронидазолом или клиндамицином, карбопенеми [22]. В нашей стране распространено назначение цефтриаксона в комбинации с метронидазолом. Однако до сих пор не существует четких рекомендаций по применению их как для монотерапии, так и в разных комбинациях. Как отмечено в недавно опубликованном крупном метаанализе, включавшем 5094 пациентов (40 исследований), которым применяли 16 режимов АБП, доказательных данных о преимуществе одних режимов АБТ над другими при условии, что

Т а б л и ц а 1

Сравнительная активность *in vitro* цефалоспориновых антибиотиков, устойчивых к β-лактамазам [20]

Поколение цефалоспоринов	Активность в отношении		Устойчивость к β-лактамазам	
	грамположительных бактерий	грамотрицательных бактерий	грамположительных бактерий	грамотрицательных бактерий
Первое	+++	±	+	–
Второе	++	+	+	±
Третье	+	+++	±	+
Четвертое	++	+++	+	++

они имеют одинаковую незначительную токсичность, не выявлено [23].

Цефалоспориновые антибиотики в настоящее время занимают ведущее место в лечении ИАИ. Широкий спектр антибактериальной активности, хорошие фармакокинетические характеристики, низкая токсичность, хорошая сочетаемость с другими антибактериальными средствами делают цефалоспорины препаратами выбора при многих инфекциях. Однако их применение ограничивает развитие резистентных к ним штаммов микроорганизмов. Эта проблема стала актуальной в последние годы из-за широкого применения цефалоспоринов, иногда неоправданного и часто бесконтрольного. В связи с этим необходимо применять цефалоспорины, устойчивые к β-лактамазам. К таким цефалоспорином относятся препараты IV поколения (наиболее изученными являются цефепим и цефпиром) (табл. 1).

Устойчивость к β-лактамазам обусловлена особенностями биполярной структуры препаратов, которая обеспечивает быстрое проникновение молекулы через наружную мембрану грамотрицательных бактерий; положительный заряд служит проводником молекулы для нахождения благоприятной позиции в пориновом канале бактериальной клетки, а аминотиазолин-метокси-имино-группа, прикрепленная в 7-м положении цефемового ядра, оказывает более выраженное действие на грамотрицательные микробы и придает устойчивость к β-лактамазам. Кроме того, цефалоспорины IV поколения имеют высокое сродство к пенициллинсвязывающим белкам (преимущественно 3-го типа). Эти свойства цефалоспоринов IV поколения обеспечивают их активность в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе в отношении штаммов, резистентных к цефалоспорином III поколения.

Цефепим используют в клинической практике с 1994 г. Механизм его действия заключается в ингибировании синтеза бактериальной оболочки клетки, поэтому он является потенциальным бактерицидным препаратом с широким спектром действия, охватывающим как грамположительные (метициллинчувствительные стафилококки, стреп-

тококки, пневмококки), так и грамотрицательные бактерии (семейство *Enterobacteriaceae*, *Neisseriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*), и некоторые анаэробные микроорганизмы. Активность цефепима в отношении грамотрицательных бактерий не уступает или превышает таковую наиболее активных цефалоспоринов III поколения — цефотаксима и цефтриаксона и сравнима с активностью фторхинолонов и карбапенемов. По выраженности действия на грамотрицательные энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*) цефепим аналогичен имипенему и превосходит цефалоспорины III поколения и амикацин, но в то же время уступает меропенему и ципрофлоксацину. Он обладает умеренной активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, но превосходит по этому показателю гентамицин, пиперациллин/тазобактам и аналогичен по активности имипенему и амикацину.

Цефепим обладает определенной активностью в отношении некоторых анаэробов, однако не эффективен в отношении наиболее частых возбудителей анаэробных инфекций брюшной полости и ран, поэтому в таких случаях необходимо одновременное назначение метронидазола или клиндамицина.

При внутримышечном введении цефепим всасывается полностью и хорошо проникает в жидкости и ткани (табл. 2).

После введения 2 г цефепима внутривенно его концентрация в моче в течение 4 ч достигает

Т а б л и ц а 2

Проникновение цефепима и цефпинома в жидкости, органы и ткани организма [8]

Ткани и жидкости	Коэффициент пенетрации (соотношение концентраций в ткани и крови)
Воспалительная жидкость	0,8
Перитонеальная жидкость	0,66
Бронхиальная ткань	0,6
Женские половые органы	0,6

3120 мкг/мл, в желчи через 9,4 ч — 17,8 мкг/мл, в бронхиальном секрете через 4,8 ч — 24,1 мкг/г [9].

Период полувыведения цефепима и цефпирона не зависит от дозы и длительности применения и составляет около 2 ч. Антибиотики обнаруживаются в крови в терапевтических концентрациях в течение 12 ч, что является обоснованием для их применения 2 раза в сутки. Через 12 ч после внутривенного введения в дозе 1 и 2 г сывороточные концентрации цефпирона составляют соответственно 1,0 и 2,5 мг/л, что выше значений минимальной подавляющей концентрации для большинства чувствительных грамотрицательных и грамположительных бактерий.

Эффективность и безопасность цефепима в лечении осложненной ИАИ изучены в нескольких сравнительных исследованиях. В частности, P. S. Varie и соавт. [10] в проспективном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сравнения комбинации цефепима (2 г каждые 12 ч) с внутривенным введением метронидазола (500 мг каждые 6 ч; n = 164) и имипенем/циластатина (500 мг каждые 6 ч; n = 159) при максимальной длительности лечения 14 сут установили, что уровень клинического излечения при приеме цефепима и метронидазола был значительно выше (88%), чем у пациентов, принимавших имипенем/циластатин (76%) (p = 0,02). Эрадикация патогенов отмечена у значительно большего количества пациентов, принимавших цефепим в сочетании с метронидазолом (89%), по сравнению с пациентами, принимавшими имипенем/циластатин (76%) (p = 0,01).

По данным R. Budagro и соавт. [7], которые провели многоцентровое сравнительное исследование, цефепим при эмпирической терапии обеспечил более высокий уровень выздоровления у больных со средней и тяжелой ИАИ по сравнению с ампициллином, цефтриаксоном, аминогликозидами, цефалотином.

В последние годы не проводили исследований, посвященных изучению эффективности цефепима для эмпирической терапии осложненной ИАИ.

**Цель работы** — провести анализ эффективности эмпирической комбинированной антибиотикотерапии (цефепимом и метронидазолом) в лечении осложненных интраабдоминальных инфекций.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 53 больных с внегоспитальным вторичным перитонитом, находившихся на лечении в Александровской клинической больнице г. Киева в период с 2012 по 2014 г. У 32 (60,4%) больных перитонит был в реактивной стадии, у 21 (39,6%) — в токсической.

Возраст больных — от 21 года до 69 лет (средний возраст —  $(37,3 \pm 7,2)$  года). Среди больных преобладали мужчины — 36 (67,9%). Цефепим («Позинег», производства «Ауробиндо Фарма Лтд.»,

Индия) назначали в дозе 1000 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно при перитоните в реактивной фазе и в дозе 2000 мг 2 раза в сутки — при перитоните в токсической стадии. Через 3—4 сут переходили на внутримышечное введение препарата. Продолжительность лечения составляла от 5 до 9 сут, в среднем —  $(7,2 \pm 0,8)$  сут.

Препарат вводили в дозе 2 г за 30—60 мин до начала хирургической операции. По окончании операции вводили дополнительно 500 мг метронидазола. В дальнейшем метронидазол вводили в дозе 500 мг внутривенно капельно три раза в сутки в течение всего времени применения цефепима.

Данные о нозологии приведены в табл. 3

Все больные прооперированы в ургентном порядке.

Бактериологическую эффективность оценивали в конце лечения по таким критериям:

- элиминация возбудителя — исчезновение первичных возбудителей;
- предполагаемая элиминация — невозможность получения материала для микробиологического исследования (в связи с заживлением раны или по другой причине) при условии положительного клинического эффекта;
- элиминация с суперинфекцией — выделение новых микроорганизмов при повторном микробиологическом исследовании из места первичной локализации инфекционного процесса на фоне появления или усугубления клинических признаков инфекции;
- персистенция — сохранение первичного возбудителя (возбудителей) к концу лечения;
- рецидив — элиминация возбудителя с последующим его появлением во время лечения.

Случаи элиминации и предполагаемой элиминации расценивали как положительный бактериологический эффект, другие критерии свидетельствовали об отсутствии бактериологического эффекта.

Т а б л и ц а 3  
Нозологическая характеристика больных (n = 53)

Хирургическая патология	Количество пациентов
Деструктивный аппендицит	19 (35,8%)
Деструктивный холецистит	13 (24,6%)
Перфоративная язва желудка или двенадцатиперстной кишки	8 (15,1%)
Острая непроходимость толстой кишки	5 (9,4%)
Перфорация дивертикула сигмовидной кишки	4 (7,5%)
Острая непроходимость тонкой кишки	3 (5,7%)
Перфорация опухоли сигмовидной кишки	1 (1,9%)

Матеріалом для мікробіологічного дослідження служили перитонеальний ексудат, трахеобронхіальний секрет, секрет ротоглотки, венозна кров периферического басейна, моча. Забор матеріала проводили во время операції, а також в післяопераційний період.

Клінічну ефективність оцінювали по таким критеріям:

- выздоровлення — повне исчезновение всіх початкових симптомів і ознак захворювання;
- улучшение — улучшение стану, но без повного исчезновения ознак і симптомів захворювання при відсутності необхідності в додатковій антибактеріальній терапії;
- відсутність ефекта — відсутність клінічного покращення або погіршення на фоні терапії, потреба в призначенні додаткової або іншої антибактеріальній терапії;
- рецидив — выздоровлення або покращення стану к концу лікування з наступним погіршенням або повторним появою симптомів захворювання;
- неможливо оцінити — при припиненні лікування по будь-якій причині через менше ніж 48 ч від його початку або при прогресуванні іншого патологічного процесу, піддаючогося ліченню досліджуванім препаратом.

Позитивна клінічна ефективність включала випадки выздоровлення і покращення; інші критерії свідчили про неефективність терапії.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з допомогою програми SPSS 17.0.

#### РЕЗУЛЬТАТИ І ОБСУЖДЕНИЕ

До лікування в порожній брюшній порожнині були виявлені представники грампозитивної і грамотрицательной мікрофлори (табл. 4). Всього виділено 102 штами мікроорганізмів. Преобладала грамотрицательная мікрофлора — у 66 (64,7%) хворих. Монокультура отримана у 32 (31,4%) хворих, мікробні асоціації — у 70 (68,6%). Серед представителів грамотрицательной мікрофлори преобладалі: *E. coli* (37,4%), серед представителів грампозитивної — *Enterococcus spp.* (12,8%) і *Streptococcus spp.* (8,8%).

Чувствителюність мікрофлори к цефепіму/метронідазолу в більшості випадків складала 100,0%, за виключенням грибів роду *Candida*, *Bacteroides spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Enterococcus spp.*

В періопераційний період позитивний бактеріологічний ефект досягнуто у 52 (98,1%) хворих (табл. 5). Повна елімінація патогенів установлена у 42 (79,2%) хворих. У 10 (18,9%) хворих в зв'язі з відсутністю дренажів і високою клінічною ефективністю ефект оцінили як передбачувану елімінацію. У 1 (1,9%) хворого відзначена персистенція збудителя (*Bacteroides spp.*).

Таблиця 4  
Мікробіологічна характеристика перитонеального ексудата і чутливість виділених збудителів

Збудитель	Кількість виділених штамів	Кількість чутливих штамів
Грамотрицательные		
<i>Escherichia coli</i>	38 (37,4%)	37 (97,3%)
<i>Enterobacter spp.</i>	5 (4,9%)	5 (100%)
<i>Klebsiella spp.</i>	11 (10,8%)	11 (100%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (3,9%)	2 (50,0%)
<i>Bacteroides spp.</i>	8 (7,8%)	6 (75,0%)
Грампозитивные		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,0%)	1 (100%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (1,9%)	2 (100%)
<i>Enterococcus spp.</i>	13 (12,8%)	10 (76,9%)
<i>Streptococcus spp.</i>	9 (8,8%)	9 (100%)
Грибы		
<i>Candida</i>	3 (2,9%)	0
Другие	8 (7,8%)	8 (100%)
Всього	102 (100%)	91 (89,2%)

Таблиця 5  
Бактеріологічна ефективність емпіричної АБТ (цефепіму і метронідазол; n = 53)

Показатель	Кількість пацієнтів
Позитивний бактеріологічний ефект, в тому числі:	52 (98,1%)
Елімінація	42 (79,2%)
Предбачувану елімінація	10 (18,9%)
Елімінація з суперінфекцією	—
Персистенція збудителя	1 (1,9%)
Рецидив збудителя	—

Возникновения новых очагов инфекции во время лечения не отмечено.

При персистенції збудителя хворому було призначено препарат відповідно отриманій антибіотикограмі — 2 г пиперациліну/0,25 г тазобактама 4 рази в сутки внутрим'язово. Достигнуто позитивний бактеріологічний ефект.

Т а б л и ц а 6

Некоторые клинические показатели больных, получавших цефепим и метронидазол в послеоперационный период

Показатель	До назначения	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
Температура тела, °С	38,8 ± 0,6	37,4 ± 0,3*	36,8 ± 0,2*	36,7 ± 0,2*
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	18,2 ± 2,9	12,1 ± 2,1*	7,2 ± 0,6*	7,1 ± 0,5*
Лейкоцитарный индекс интоксикации, отн. ед.	2,8 ± 0,3	1,6 ± 0,2*	1,2 ± 0,2*	1,1 ± 0,08*
Креатинин, ммоль/л	0,12 ± 0,20	0,10 ± 0,01	0,80 ± 0,01*	0,80 ± 0,02*
Аланинаминотрансфераза, мкмоль/л	1,23 ± 0,02	0,80 ± 0,02*	0,70 ± 0,01*	0,70 ± 0,01*
Общий билирубин, мкмоль/л	27,3 ± 2,1	19,4 ± 1,9	11,6 ± 1,2*	10,9 ± 1,1*

\* Статистическая значимость различий относительно величины показателя до назначения цефепима и метронидазола ( $p < 0,05$ ).

Положительная клиническая эффективность отмечена у 52 (98,1 %) больных: у 46 (86,8 %) — выздоровление, у 6 (11,3 %) — улучшение.

Клинические показатели больных, получавших цефепим и метронидазол в послеоперационный период, представлены в табл. 6.

Уже на 3-и сутки назначения АБТ (цефепим и метронидазол) отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение среднего значения температуры тела, количества лейкоцитов, лейкоцитарного индекса инфильтрации, уровня аланинаминотрансферазы. Бактериальная флора высевалась из дренажей у 8 (15,1 %) больных: у 2 с перфорацией дивертикула сигмовидной кишки, у 2 с деструктивным холециститом, у 2 с деструктивным аппендицитом, у 1 с перфорацией опухоли сигмовидной кишки, у 1 с перфорацией дивертикула сигмовидной кишки.

К 5-м суткам все показатели нормализовались и их значение достоверно отличалось от такового до назначения препарата. Положительный посев получен у одного больного (отделяемое послеоперационной раны).

Во время терапии АБТ (цефепим и метронидазол) не было случаев непереносимости препарата.

Клиническая эффективность АБТ тесно связана с бактериологической. Так, положительный клинический результат получен во всех случаях положительного бактериологического эффекта АБТ. Несмотря на отсутствие чувствительности штаммов микроорганизмов к цефепиму и метронидазолу, по данным микробиологического исследования,

клинический эффект применения данной комбинации антибактериальных препаратов был во всех случаях положительным, за исключением одного больного. Это был пациент 66 лет с перфорацией злокачественной опухоли сигмовидной кишки, разлитым гнойным перитонитом, у которого после операции Гартмана отмечено нагноение послеоперационной раны. После изменения режима АБТ (на 6-е сутки) рана зажила вторичным натяжением.

Койко-день прооперированных больных составлял от 6 до 16 сут, в среднем — (9,4 ± 0,6) сут.

Таким образом, комбинированная АБТ (цефепим и метронидазол) у больных с осложненным вторичным перитонитом, наряду с адекватной хирургической тактикой, обеспечила высокую бактериологическую и клиническую эффективность у 52 (98,1 %) больных на фоне хорошей переносимости препаратов.

### ВЫВОДЫ

Комбинация антибактериальных препаратов цефепим и метронидазол обладает широким спектром активности по отношению к грамположительным коккам, грамотрицательным бактериям и анаэробам.

Комбинированная антибиотикотерапия (цефепим и метронидазол) характеризуется хорошей переносимостью, высокой бактериологической и клинической эффективностью у больных с вторичным осложненным внегоспитальным перитонитом (98,1 %).

### Литература

1. Антибактериальная профилактика инфекционных осложнений в хирургии: Метод. рекомендации / Под ред. В. К. Гостищева. — М., 1998.
2. Гельфанд Е. Б., Бурневич С. З., Бражник Т. Б. Антибактериальная терапия абдоминальных хирургических инфекций // Рус. мед. журн. — Т. 10, № 8—9.
3. Гучев И. А. Антибактериальная терапия интраабдоминальной инфекции: роль цефалоспоринов III поколения // Антибиотики и химиотерапия. — 2006. — Т. 51, № 8. — С. 10—18.
4. Интраабдоминальные инфекции: Практ. рук-во по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — С. 157—175.
5. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р. Инфекция в абдоминальной хирургии: настоящее и будущее проблемы // Вестн. хирургии. — 1990. — № 6. — С. 3—7.

- Семина Н. А., Ковалева Е. Т., Генчиков Л. А. Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций. Новое в профилактике госпитальной инфекции: Информ. бюл. — М., 1997.
- Badaró R., Molinar F., Seas C. et al.; Latin American Antibiotic Research Group (LAARG). A multicenter comparative study of cefepime versus broad-spectrum antibacterial therapy in moderate and severe bacterial infections // *Braz. J. Infect. Dis.* — 2002. — N 6 (5). — P. 206—218.
- Baldwin D. R. The penetration of the fourth generation parenteral cephalosporins // *J. Chemother.* — 1996. — N 8 (suppl. 2). — P. 71—82.
- Barbhayya R. H., Forgue S. T. et al. Pharmacokinetics of cefepime after single and multiple intravenous administration in healthy subjects // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1992. — Vol. 36. — P. 552—557.
- Barie P. S., Vogel S. B., Dellinger E. P., Baumgartner T. F. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections // *Arch. Surg.* — 1997. — N 132. — P. 1294—1302.
- Blot S., De Waele J. J. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections // *Drugs.* — 2005. — Vol. 65. — N 12. — P. 1611—1620.
- Dellinger R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36 (1). — P. 296—327.
- Kambaroudis A. G., Papadopoulos S., Christodoulidou M., Gerasimidis T. Perioperative use of antibiotics in intra-abdominal surgical infections // *Surgical infections.* — 2010. — Vol. 11 (6). — P. 535—544.
- Madan A. K. Use of ciprofloxacin in the treatment of hospitalized patients with intra-abdominal infections // *Clin. Ther.* — 2004. — Vol. 26, N 10. — P. 1564—1577.
- Matthaiou D. K., Peppas G., Bliziotis I. A., Falagas M. E. Ciprofloxacin/metronidazole versus beta-lactam-based treatment of intra-abdominal infections: a meta-analysis of comparative trials // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2006. — Vol. 28, N 3. — P. 159—165.
- Mosdell D. M., Morris D. M., Voltura A. et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis // *Ann. Surg.* — 1991. — Vol. 214 (5). — P. 543—549.
- Piriti P. Introduction: cephalosporin generations // *J. Chemotherapy.* — 1996. — N 8 (suppl. 2). — P. 3—6.
- Shani V., Muchtar E., Kariv G. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2010. — Vol. 54 (11). — P. 4851—4863.
- Sitges-Serra A., Guirao X., Diaz J. et al. Prospective randomized trial of meropenem versus cefotaxime and metronidazole in the treatment of intraabdominal infections // *Med. Clin. Barc.* — 1998. — Vol. 111, N 3. — P. 88—91.
- Solomkin J. S., Reinhart H. H., Dellinger E. P. et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intraabdominal infections // *Ann. Surg.* — 1996. — Vol. 223. — N 3. — P. 304—316.
- Starakis I., Karravias D., Asimakopoulos C. et al. Results of a prospective, randomized, double blind comparison of the efficacy and the safety of sequential ciprofloxacin (intravenous/oral) + metronidazole (intravenous/oral) with ceftriaxone (intravenous) + metronidazole (intravenous/oral) for the treatment of intra-abdominal infections // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2003. — Vol. 21, N 1. — P. 49—57.
- Wilson S. E. Carbapenems: monotherapy in intraabdominal sepsis // *Scand J. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 96. — P. 28—33.
- Wong P. F., Gilliam A. D., Kumar S. et al. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults (Review) // *The Cochrane Library.* — 2009. — N 2. — P. 195.

**В. Г. Мішалов<sup>1</sup>, Л. Ю. Маркулан<sup>1</sup>, А. О. Бурка<sup>1</sup>, С. М. Гойда<sup>1,2</sup>, С. М. Вamuш<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ (ЦЕФЕПІМ І МЕТРОНІДАЗОЛ) У ЛІКУВАННІ УСКЛАДНЕНИХ ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

**Мета роботи** — провести аналіз ефективності емпіричної комбінованої антибіотикотерапії (цефепімом і метронідазолом) у лікуванні ускладнених інтраабдомінальних інфекцій.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучено 53 хворих з позагоспітальним вторинним перитонітом (у реактивній стадії — у 32 (60,4%), у токсичній — у 21 (39,6%)), які перебували на лікуванні в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва в період з 2012 до 2014 рр. Чоловіків було 36 (67,9%), жінок — 17 (32,1%). Середній вік — (37,3 ± 7,2) року. Цефепім («Позинег», виробництва «Ауробіндо Фарма Лтд.», Індія) призначали в дозі 1000 мг двічі на добу внутрішньовенно краплинно при перитоніті в реактивній фазі і в дозі 2000 мг двічі на добу — при перитоніті у токсичній стадії. Через 3—4 доби переходили на внутрішньом'язове введення препарату. Тривалість лікування становила від 5 до 9 діб, у середньому — (7,2 ± 0,8) доби. Препарат вводили за 30—60 хв до початку хірургічної операції в дозі 2 г. Після закінчення операції вводили додатково 500 мг метронідазолу. Надалі метронідазол вводили в дозі 500 мг внутрішньовенно краплинно тричі на добу впродовж усього періоду застосування цефепіму.

**Результати та обговорення.** З вмісту черевної порожнини виділено 102 штами мікроорганізмів. Переважала грамнегативна мікрофлора — у 66 (64,7%) хворих. Монокультуру отримано у 32 (31,4%) хворих, мікробні асоціації — у 70 (68,6%). Серед представників грамнегативної мікрофлори переважала *Escherichia coli* (37,4%), серед представників грампозитивної мікрофлори — *Enterococcus* spp. (12,8%) і *Streptococcus* spp. (8,8%). Чутливість мікрофлори до цефепіму і метронідазолу у більшості випадків становила 100%, за винятком грибів роду *Candida*, *Bacteroides* spp., *Pseudomonas aeruginosa* і *Enterococcus* spp. У періопераційний період позитивного бактеріологічного ефекту досягнуто у 52 (98,1%) хворих. Повну елімінацію патогенів встановлено у 42 (79,2%) хворих. У 10 (18,9%) хворих у зв'язку з відсутністю дренажів і високою клінічною ефективністю ефект оцінили як передбачувану елімінацію. У 1 (1,9%) хворого відзначено персистенцію збудника (*Bacteroides* spp.). Позитивну клінічну ефективність встановлено у 52 (98,1%) хворих: у 46 (86,8%) — одужання, у 6 (11,3%) — поліпшення. Під час антибіотикотерапії (цефепім і метронідазол) не було випадків непереносності препарату. Ліжко-день становив від 6 до 16 діб, у середньому — (9,4 ± 0,6) доби.

**Висновки.** Комбінація антибактеріальних препаратів цефепім і метронідазол має широкий спектр активності щодо грам-позитивних коків, грамнегативних бактерій та анаеробів, відрізняється доброю переносністю, високою позитивною бактеріологічною і клінічною ефективністю у хворих з вторинним ускладненим позагоспітальним перитонітом (98,1%).

**Ключові слова:** інтраабдомінальна інфекція, оперативне лікування, антибіотикотерапія, цефепім.

V. G. Mishalov<sup>1</sup>, L. Yu. Markulan<sup>1</sup>, A. A. Burka<sup>1</sup>, S. M. Goyda<sup>1,2</sup>, S.M. Vamush<sup>2</sup>

<sup>1</sup>O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

## COMBINED (CEFEPIME AND METRONIDAZOLE) ANTYBIOTIC THERAPY EFFECTIVENESS IN THE TREATMENT OF COMPLICATED INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS

**The aim** — to analyze the effectiveness of empirical combined antibiotic therapy (cefepime and metronidazole) in the treatment of complicated intra-abdominal infections.

**Materials and methods.** The study included 53 patients with community-acquired secondary peritonitis (in the reactive stage — in 32 (60.4%), and toxic — in 21 (39.6%)) who were treated at the hospital during the period from 2012 to 2014; there were 36 men (67.9%), women — 17 (32.1%). Average age was  $37.3 \pm 7.2$  years. Cefepime (Aurobindo Pharma Limited., India) was administered at a dose of 1000 mg twice daily intravenously for peritonitis in the reactive phase and a dose of 2000 mg twice a day — for peritonitis in the toxic stage. After 3–4 days switched to intramuscular injection. The duration of treatment ranged from 5 to 9 days, on average —  $7.2 \pm 0.8$  days. The drug was administered for 30–60 minutes before the surgery start, at a dose of 2 g was administered after the operation an additional 500 mg of metronidazole. Further metronidazole was administered at a dose of 500 mg intravenously three times a day throughout the period of application of cefepime.

**Results and discussion.** From the contents of the abdominal cavity isolated 102 strains of microorganisms. Gram-negative microflora prevailed — in 66 (64.7%) patients. Monocultures were obtained in 32 (31.4%) patients, microbial associations — in 70 (68.6%). Among the gram-negative flora dominated by *Escherichia coli* (37.4%), among gram-positive microorganisms — *Enterococcus* spp. (12.8%) and *Streptococcus* spp. (8.8%). The sensitivity of microorganisms to cefepime and metronidazole in most cases was 100.0%, with the exception of fungi of the genus *Candida*, *Bacteroides* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus* spp. In the perioperative period, positive bacteriological effect was achieved in 52 (98.1%) patients. Complete pathogens elimination was established in 42 (79.2%) patients. In 10 (18.9%) patients due to drainage lack and high clinical efficacy was assessed as the estimated elimination effect. In 1 (1.9%) patients had persistent pathogen (*Bacteroides* spp.). Positive clinical efficacy was established in 52 (98.1%) patients: 46 (86.8%) — recovery in 6 (11.3%) — an improvement. During antibiotic therapy (cefepime and metronidazole) was no cases of drug intolerance. In-hospital stay terms ranged from 6 to 16 days on average —  $9.4 \pm 0.6$  days.

**Conclusions.** The combination of antimicrobials cefepime and metronidazole has a broad spectrum of activity against gram-positive cocci, gram-negative bacteria and anaerobes; good tolerance, high positive bacteriological and clinical efficacy in patients with community-acquired peritonitis secondary complications (98.1%).

**Key words:** intra-abdominal infections, surgical treatment, antibiotic therapy, cefepime. □