



В.П. Польовий, Р.І. Сидорчук,
А.С. Паляниця, П.М. Воляннюк

Буковинський державний
медичний університет, кафедра
загальної хірургії, м. Чернівці

© Колектив авторів

ЕФЕКТИВНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ЕТІОТРОПНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ

Резюме. У статті проаналізовано стан системної антибактеріальної терапії абдомінального сепсису. При здійсненні системної етіотропної антибактеріальної терапії береться до уваги первинна локалізація патологічного вогнища, тяжкість перебігу захворювання та тривалість його розвитку. Необхідно враховувати фармакодинаміку та фармакокінетику препаратів, можливість досягнення достатніх (терапевтичних) концентрацій у патологічних вогнищах та на шляхах транслокації, ймовірність комбінування, потенціювання та крос-реактивності препаратів, сумачії та потенціювання побічних ефектів, що може погіршити статус хворого.

Ключові слова: абдомінальний сепсис, системна антибактеріальна терапія, ефективність.

Вступ

Незважаючи на стрімкий розвиток хірургічної науки і практики, у питанні розробки стратегії лікування абдомінального сепсису за останні 100 років прогрес практично відсутній [4, 5]. Принципи хірургічного лікування та супроводжуючої терапії у спрощеному вигляді включають хірургічний контроль інфекційних вогнищ, системну етіотропну терапію (СЕАТ), системну корекцію гомеостазу – синдрому поліорганної дисфункції/недостатності (СПОД/Н) та контроль регуляторно–месенджерних систем організму [1]. Водночас, незважаючи на крайню актуальність проблеми, СЕАТ у більшості випадків здійснюється безсистемно, недостатньо обґрунтовано, і відповідно, недостатньо ефективно.

Мета дослідження

У зв'язку із вищевикладеним ми задалися метою проаналізувати різних методів системної етіотропної антибактеріальної терапії абдомінального сепсису та розробити власні підходи до СЕАТ.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проводилось *ad hoc* у відповідності з вимогами GCP та інших нормативних актів у галузі білетики. Дані мета–аналізу доступних баз даних джерел літератури глибиною 10 років (Sciencedirect®, Cochrane®, MedConsult®, PubMed, MedLine) послужили основою для розробки та оцінки ефективності системної етіотропної антибактеріальної терапії абдомінального сепсису. У даному дослідженні прийняло участь 149 хворих (клініка загальної хірургії Буковинського державного медичного університету, хірургічне відділення № 2, Лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці) на абдомінальний сепсис (АС),

стратифікація яких здійснювалась за ступенями тяжкості та видами системної етіотропної антибактеріальної терапії (СЕАТ), табл.1. Критерії діагнозу та стратифікації – згідно Барселонського консенсусу Міжнародного сепсис-форуму [2, 3]. Слід відмітити, що мова надалі йде, в основному, про емпіричну універсальну СЕАТ. Статистична обробка отриманих масивів даних здійснювалась різними аналітичними методами, залежно від виду цифрового матеріалу, із поєднаним застосуванням програмних пакетів MS Excel® 2007 for Windows® та Statsoft Statistica® v.7.5.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих даних показує, що СЕАТ у клініці загальної хірургії БДМУ здійснюється переважно у режимах монотерапії (28,19 %), подвійної (46,31 %) та потрійної антибіотикотерапії (26,85 %). Монотерапія здійснювалась, як правило, у хворих з I ступенем тяжкості АС (60,0 %), у той же час потрійний режим СЕАТ використовувався переважно у хворих з тяжким перебігом абдомінального сепсису та ПОД/Н (37,5 %). Режим подвійної СЕАТ застосовували в усіх групах з приблизно рівномірним розподілом, хоча дещо більшою була частка хворих з АС 2–го ступеня тяжкості. Слід зазначити, фактично режим монотерапії СЕАТ був таким тільки відносно. Насправді хворі цієї групи отримували й інші антимікробні препарати, однак застосування додаткових агентів було з різних причин недостатньо тривалим (системним) і служило лише для потенціювання дії основного препарату.

При поглибленому дослідженні технологій СЕАТ при АС та аналізі виправданості застосування окремих з них, нами з'ясовано що при потрійному режимі СЕАТ, схема антибактеріальної терапії включала, як правило похідне

Стратифікація хворих на АС за ступенями тяжкості перебігу та режимом системної етіотропної антибактеріальної терапії

№ п/п	Група	Режим СЕАТ					
		×1 режим		×2 режим		×3 режим	
		п (абс.)	% (відн.)	п (абс.)	% (відн.)	п (абс.)	% (відн.)
1	I ступінь тяжкості n=65	24	60,0/16,11	27	39,13/18,12	14	35,0/9,40
2	II ступінь тяжкості n=44	10	25,0/6,71	23	33,33/15,44	11	27,50/7,38
3	III ступінь тяжкості n=40	6	15,0/4,03	19	27,54/12,75	15	37,50/10,07
	Всього: n=149 100 %)	40	100/28,19	69	100/46,31	40	100/26,85

Примітки: ×1 режим – режим моно СЕАТ; ×2 режим – режим подвійної СЕАТ; ×3 режим – режим потрійної СЕАТ; п (абс.) – абсолютна кількість пацієнтів у групі; % (відн.) – відсоток пацієнтів групи.

нітроїмідазолу (метронідазол, метрогіл, мератин, тощо), а також напівсинтетичний пеніцилін, цефалоспорин та аміноглікозид (гентаміцин, канаміцин). У окремих хворих застосовували також антифунгальні препарати.

Найчастіше схема потрійної системної антибактеріальної терапії АС включала препарати досить обмеженого спектру дії, що вибірково діють на анаеробну мікрофлору (метронідазол – у 32 (80 %) хворих) та аміноглікозиди (гентаміцин – у 24 (60 %) хворих). При аналізі розподілу застосування різних препаратів у відповідних групах хворих, виявляється, що напівсинтетичні пеніциліни застосовувались, в основному, у хворих з помірним ступенем тяжкості АС та абдомінальним сепсисом середнього ступеня тяжкості. Тільки у 5 (33,33 %) хворих з тяжким сепсисом було використано напівсинтетичний пеніцилін (амоксицилін), модифікований блокатором β-лактамаз – аугментин® (амоксицилін–клавулонат). Слід зазначити, що у багатьох хворих з важким сепсисом та АС II ступеня тяжкості відбувалась відносна «заміна» частки пеніцилінів на антибіотики фторхінолонового ряду II–III покоління ципрофлоксацин та левофлоксацин. Застосування інших β-лактамних антибіотиків (цефалоспоринів) було досить одноманітним в усіх групах спостереження, що на нашу думку зумовлено відносною універсальністю цих препаратів унаслідок широкого спектру їх дії.

Необхідно підкреслити, що у 2 (13,33 %) хворих з тяжким перебігом АС довелось до схеми СЕАТ включити антифунгальний препарат. У хворих II групи такий препарат використано тільки у 1 (9,09 %) хворого, а у I групі потреби застосування антифунгальної терапії не було.

Спектр антимікробних препаратів, що застосовуються при подвійному режимі СЕАТ подібний до потрійного режиму, однак має певні відмінності. Як і при потрійному режимі, найбільш часто використовували препарати, що вибірково діють на анаеробну мікрофлору (похідні нітроїмідазолу – 34 (49,28 %) випадки), однак значно меншою виявилась частота використання аміноглікозидів, які та-

кож володіють відносно обмеженим спектром дії, що сфокусований у першу чергу на Грам-негативну флору. Пояснюється це тим, що при СЕАТ×2 більше застосовували антибіотики з дуже широким спектром антимікробної дії (карбепенеми, цефалоспорини, фторхінолони III–IV покоління), а також нові синтетичні пеніциліни у поєднанні з блокаторами пеніцилінази.

У цієї групи хворих тільки 2 (2,90 %) отримували протифунгозний препарат ністатин, що опосередковано свідчить про нижчу частоту розвитку дизбіотичних ускладнень та меншу частоту розвитку грибкової суперінфекції при подвійній схемі СЕАТ ніж при СЕАТ×3. Характеристика антимікробних препаратів, що застосовані при монотерапії АС відрізняється від спектру антибіотиків, які застосовувались при подвійній та потрійній СЕАТ. Слід знову наголосити, що у більшості випадків термін «монотерапія» не є зовсім виправданим, однак оскільки мова йде тільки про СЕАТ, подібне твердження має достатнє підґрунтя.

Хворі цієї групи отримували й інший антимікробний агент (як правило специфічно діючий на анаеробну мікрофлору, зокрема метронідазол або кліндаміцин), але сумарна отримана доза препарату не перевищувала добову, що дозволила нам виключити таких хворих з групи з подвійним режимом СЕАТ, оскільки у такому застосуванні антимікробного препарату відсутня необхідна системність. Як правило така ситуація виникала через недоступність окремих препаратів унаслідок ідіосинкразії чи надмірної чутливості пацієнтів, побічних та алергічних реакцій, а також економічних проблем.

Найбільш часто використовуваними антибіотиками при монорежимі СЕАТ були фторхінолони II–III покоління, карбепенеми, а також сучасні β-лактамні бактерицидні антибіотики (амоксицилін–клавулонат, цефепім, цефтріаксон). Усі зазначені антимікробні засоби володіють дуже широким спектром антимікробної активності [2, 3], високоактивні по відношенню до більшості грампозитивні та



грамнегативні мікроорганізми з аеробним та анаеробним типом метаболізму.

У той же час β -лактамі антибіотики перших поколінь, аміноглікозиди, протигрибкові препарати та інші засоби вузького спектру дії, зокрема метронідазол, у випадку монотерапії АС не застосовувались. Таким чином, для моно СЕАТ доцільно застосовувати тільки препарати достатньо широкого спектру дії, які володіють високою активністю до різноманітних груп мікроорганізмів.

Клінічні дані отримані при різних режимах СЕАТ при АС відрізняються досить незначно. При розгляді такого параметра, як термін госпіталізації, встановлено, що тільки у групі з потрійним режимом СЕАТ цей показник був вірогідно вищим ніж у групах СЕАТ×2 та СЕАТ×1. Так, у групі хворих з помірним ступенем тяжкості перебігу АС (група А) при потрійному режимі СЕАТ ліжко-день був вірогідно вищий ніж у відповідній групі з подвійним режимом СЕАТ, а при середньому ступені тяжкості АС ліжкодень достовірно перевищував аналогічний показник групи хворих з монотерапією.

Слід відмітити, що при узагальненні наведених у табл. 2 даних, найнижчі показники тривалості госпіталізації, терміну знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії були, як правило, зафіксовані у групі з подвійною СЕАТ, а дещо вищі у групі з потрійним режимом. Водночас, при розгляді більшості показників достатньо вірогідних різниць не було встановлено, що не дозволяє однозначно рекомендувати конкретний режим системної етіотропної антибактеріальної терапії АС у якості режиму вибору, хоча такий висновок не може бути остаточним, оскільки дані отримані нами в цьому дослідженні повинні екстраполюватись на дози, вік та стать хворих, шляхи введення та інші фактори, які не вдалось адекватно рандомізувати.

Справа у тому, що режим СЕАТ×2, при якому антибактеріальна терапія здійснюється

двома сучасними антибактеріальними препаратами досить широкого спектру дії виглядає більш обіцяюче, що, нашу думку зумовлюється гармонійним балансом між достатньо широким спектром бактерицидної активності обраних препаратів, а також відносно низьким токсичним та іншим негативним впливом на макроорганізм хворої людини. На цьому фоні очевидно, що монотерапія не завжди достатньо ефективна саме у зв'язку з недостатньою антимікробною активністю одного препарату, а масивна потрійна СЕАТ виступає додатковим обтяжуючим фактором, що ймовірно погіршує детоксикаційну функцію організму та пригнічує системи резистентності людини, зокрема імунну реактивність.

Очевидно, що незважаючи на дещо кращі результати отримані в групі з подвійним режимом СЕАТ, вибір антимікробних препаратів все ж таки залишається за хірургом у кожному конкретному випадку.

Висновки

Неможливість негайного визначення патогенів призводить до єдиного можливого шляху здійснення СЕАТ – початку невідкладної емпіричної антимікробної терапії. При цьому слід брати до уваги первинну локалізацію патологічного вогнища, тяжкість перебігу АС та тривалість його розвитку. При цьому слід враховувати фармакодинаміку та фармакокінетику препаратів, можливість досягнення достатніх (терапевтичних) концентрацій у патологічних вогнищах та на шляхах транслокації, ймовірність комбінування, потенціювання та крос-реактивності препаратів, сумарної та потенціювання побічних ефектів, що може погіршити статус хворого, тощо.

Перспектива подальших досліджень

Отримані у дослідженні дані можуть бути основою для подальшого удосконалення та вибору режимів СЕАТ при абдомінальному сепсисі.

Таблиця 2

Клінічна ефективність застосування окремих режимів СЕАТ

Клінічна група – режим СЕАТ	Параметр			
	термін госпіталізації (дн)	летальність (%)	термін знаходження у ВРІТ (дн)	термін регресу симптомів ССЗР/В або ПОНД
СЕАТ×1 (А) n=24	14,43±1,17	2 (8,32 %)	1,86±0,34	3,55±0,32
СЕАТ×1 (В) n=10	19,56±0,72	2 (20,0 %)	4,59±0,84	10,37±0,59
СЕАТ×1 (С) n=6	33,47±2,21	3 (50,0 %)	8,41±0,75	25,46±3,16
СЕАТ×2 (А) n=27	13,08±0,62	1 (3,70 %)	1,46±0,30	3,14±0,25
СЕАТ×2 (В) n=23	22,46±1,14	4 (17,39 %)	3,58±0,55	9,11±0,94
СЕАТ×2 (С) n=19	31,12±1,47	7 (36,84 %)	5,39±1,09	22,46±2,51
СЕАТ×3 (А) n=14	14,47±0,93	1 (7,14 %)	2,07±0,31	3,01±0,20
СЕАТ×3 (В) n=11	25,14±1,35	3 (27,27 %)	4,94±0,73	11,72±
СЕАТ×3 (С) n=15	33,19±1,28	7 (46,67 %)	8,33±1,13	28,05±

Примітки: ВРІТ – відділення реанімації та інтенсивної терапії; А – I ступінь тяжкості перебігу АС; В – II ступінь тяжкості перебігу АС; С – III ступінь тяжкості перебігу АС.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Сепсис* и полиорганная недостаточность / В.Ф. Саенко, В.И. Десятерик, Т.А. Перцева, В.В. Шаповалюк // Кр. Рог.: Минерал, 2005. – 470 с.
2. *Сепсис*: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, М.Ц. Мосенцев: под ред. Л.В. Усенко. – Д.: Арт-пресс, 2004. – 160 с.
3. *Сидорчук Р.І.* Абдомінальний сепсис / Р.І. Сидорчук. – Чернівці: вид-во БДМУ, 2006. – 462 с.
4. *Bone R.C.* Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R.C. Bone // Crit. Care. Med. – 1996. – Vol.24. – P. 1125 – 1129.
5. *Marchall J.C.* Yearbook of Intensive Care and Emergency Med / J.C. Marchall, D.C. Evans // Ed. J. L. Vincent. – Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 1998. – 1091 p.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ
СИСТЕМНОЙ ЭТИОТРОПНОЙ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ АБДОМИНАЛЬНОЙ
СЕПСИСА

*В.П. Полевой, Р.И. Сидорчук,
А.С. Паляница, П.М. Волянюк*

Резюме. В статье проанализировано состояние системной антибактериальной терапии абдоминального сепсиса. При осуществлении системной этиотропной антибактериальной терапии учитывается первоначальная локализация патологического очага, тяжесть течения заболевания и продолжительность его развития. Необходимо учитывать фармакодинамику и фармакокинетику препаратов, возможность достижения достаточных (терапевтических) концентраций в патологических очагах и на путях транслокации, вероятность комбинирования, потенцирование и кросс-реактивности препаратов, суммации и потенцирование побочных эффектов, что может ухудшить статус больного.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, системная антибактериальная терапия, эффективность.

EFFICACY OF THE
SYSTEMIC ETIOTROPIC
ANTIBACTERIAL THERAPY
OF ABDOMINAL SEPSIS

*V.P. Poliomy, R.I. Sydorhuk,
A.S. Paljanica, P.M. Voljanjuk*

Summary. In the article, the status of systemic etiotropic antibacterial therapy of abdominal sepsis is analyzed. During systemic etiotropic antibacterial therapy it is necessary to take into consideration the primary localization of pathologic focus, gravity of course of disease, and its duration. It is necessary to emphasize pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs, ability to reach sufficient (therapeutic) concentrations in pathologic foci and ways pf translocation, probability of combination, potentiation and cross-reaction of remedies, summation of side effects, which may impair patient's status.

Key words: abdominal sepsis, systemic antibacterial therapy