

# Рациональная антибиотикотерапия в хирургии

## По итогам IV Международных Пироговских чтений

Продолжение. Начало в № 15-16.



Выступление заведующего отделом лапароскопической хирургии и холелитиаза Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора

Михаила Ефимовича Нечигайло было посвящено вопросам профилактики инфицирования и лечения инфекционных осложнений панкреонекроза.

Базисное консервативное лечение острого панкреатита включает устранение боли (перидуральную блокаду, нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики), инфузионную терапию, обеспечивающую улучшение реологических свойств крови (Реосорбилант, Сорбилант, Латрен), подавление секреции поджелудочной железы (соматостатин, фамотидин), деконтаминацию кишечника, а также эфферентные методы детоксикации (плазмаферез). В данной схеме особое значение отводится антисекреторной терапии. С целью подавления ферментобразующей функции поджелудочной железы применяются препараты, созданные на основе соматостатина, а также блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Последние, кроме выраженных антисекреторных свойств, обеспечивают угнетение ночной базальной и стимулированной секреции пепсина, стимулируют синтез простагландинов и секрецию бикарбоната, улучшают микроциркуляцию, а также моторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки.

В этиологической структуре инфекционных осложнений острого некротического панкреатита наибольшее значение имеют *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и *Staphylococcus aureus* (H.G. Beger et al., 2005); реже обнаруживаются *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Candida albicans*, *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp. Инфицирование поджелудочной железы этими агентами при остром панкреатите может происходить гемато- и лимфогенно, во время рефлюкса содержимого двенадцатиперстной кишки и билиарного тракта, а также через дренажи, введенные в зону поджелудочной железы при оперативных вмешательствах по поводу острого панкреатита.

При выборе антибактериального препарата для терапии инфекционных осложнений острого некротического панкреатита, кроме особенностей спектра возбудителей, также необходимо помнить о разной тропности антибиотиков к ткани поджелудочной железы. Так, для нетилимицина, тобрамицина и ампициллина она является низкой, для мезлоциллина, пиперациллина и цефотаксима — средней. Наивысшей тропностью к ткани поджелудочной железы обладают имипенем/циластатин, меропенем (Мепенем), эртапенем, левифлоксацин (Флоксисум), ципрофлоксацин, метронидазол. Таким образом, карбапенемы и фторхинолоны считаются препаратами выбора при некротическом панкреатите. Цефалоспорины III поколения эффективны при остром панкреатите билиарного генеза.

В каких же случаях при остром панкреатите показана антибиотикотерапия?

Существует ряд специфических показаний к применению антибактериальных препаратов, среди которых прогрессирующая органная недостаточность, развитие синдрома системного воспалительного ответа, клинически прогрессирующее ухудшение состояния больного независимо от наличия признаков бактериальной инфекции, экстрапанкреатическая инфекция, некротический панкреатит с >50% некроза поджелудочной железы. Антибиотики также назначаются в послеоперационном периоде после вмешательств по поводу некротического панкреатита.

Антибактериальная терапия острого некротического панкреатита проводится поэтапно. На первом этапе антибиотик назначается с учетом тяжести состояния больного и микробного спектра клиники. На втором этапе (через 24-56 ч) производится первая коррекция терапии. На третьем этапе на (3-4-й день) проводится повторная коррекция с учетом чувствительности



флоры к антибиотикам. Введение антибактериального препарата проводится либо системно (внутривенно или болюсно) (Beger et al., 2007), либо регионарно (внутриартериальная инфузия) (Mayumi et al.; 2006; Mikami et al., 2005).

Консервативное лечение инфицированного панкреатита, кроме антибактериальной терапии, также может включать другие методы, в частности иммунокоррекцию. Так, совместная работа российских биотехнологов компании «Биотех» и украинских фармацевтов корпорации «Артериум» позволяет уже сегодня внедрять современные нанотехнологии в хирургическую практику. Их новейшей разработкой, успешней зарекомендовать себя в лечении пациентов с тяжелыми инфекционными осложнениями, является иммунокорректор Биолейкин (рекомбинантный человеческий интерлейкин-2). Препарат направленно стимулирует рост и пролиферацию иммунокомпетентных клеток, а также вызывает развитие цитолитической активности натуральных киллеров и Т-лимфоцитов. При его применении происходит восстановление соотношения Th1/Th2 и продление жизни активированных иммунокомпетентных клеток. Иммунотерапия Биолейкином является действенным средством профилактики и комплексной терапии тяжелой

гнойно-септической патологии в хирургии. Его применение позволяет снизить летальность при таких тяжелых и угрожающих жизни состояниях, как сепсис, перитонит, деструктивный панкреатит.

Безусловно, наряду с консервативным лечением во многих случаях приходится проводить и оперативные вмешательства. Так, результаты применения изолированного консервативного лечения инфицированного панкреатита, по данным литературы, несколько противоречивы. В исследовании Сапсина и соавт. (2002) лишь у 8 из 65 пациентов с данной патологией удалось избежать каких-либо хирургических вмешательств с удовлетворительными результатами. В то же время, по данным Whitelaw и соавт. (2004), из 22 пациентов с инфицированным панкреатитом у 19 успех в лечении был достигнут с помощью только консервативных методов. Эти результаты не являются репрезентативными и требуют подтверждения в контролируемых исследованиях у больших групп пациентов.

В комплексе с консервативной

дренирование некроза, а также лапароскопические некрэктомии). Открытые некрэктомии проводились у 131 пациента. Общая летальность составила 10,2%.

Таким образом, инфицированный панкреатит требует раннего консервативного лечения в полном объеме, в частности назначения антибиотиков широкого спектра действия с первых часов поступления больного при тяжелых формах заболевания. Миниинвазивные эндовидеоскопические операции эффективны при билиарных формах острого панкреатита (фиксированный конкремент фатерова соска, холедохолитиаз), а лапароскопия показана при ферментативном перитоните. Пункционные и дренирующие методы под контролем УЗИ и КТ применяются при ограниченных жидкостных образованиях в поджелудочной железе с преобладанием жидкостного компонента содержимого над тканевым. Открытые некрэктомии необходимы при тотальном поражении поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки, разлитом инфицированном панкреатите, а также неадекватности миниинвазивных вмешательств.



Директор Украинского медицинского центра интенсивной терапии сепсиса, заслуженный врач Украины, кандидат медицинских наук Леонид Аполлонович Харченко остановился на актуальном как в Украине, так и во всем мире проблеме сепсиса.

Сепсис — это системный воспалительный ответ на инфекцию. Универсальных физиологических или лабораторных параметров для его определения не существует. Основным терапевтическим инструментом, применяемым для борьбы с сепсисом, является антибиотикотерапия. Кроме того, выживаемость больных с сепсисом значительно повышается при контроле и коррекции уровня селена, который значительно снижен при данном состоянии.

Внутривенная антибактериальная терапия должна быть применена в течение первого часа с момента распознавания тяжелого сепсиса после получения соответствующих культур. По результатам многоцентровых исследований, отсрочка начала адекватной антибиотикотерапии на 1 ч снижает выживаемость пациентов с сепсисом на 7,6% (A. Kumar, 2008). При выборе препарата следует руководствоваться моделью

восприимчивости микроорганизмов в данном обществе или конкретном лечебном заведении. Антибактериальный режим необходимо пересматривать через 48-72 ч. В качестве монотерапии сепсиса можно применять карбапенемы. Для комбинированной антибактериальной терапии подходят цефалоспорины, аминогликозиды и фторхинолоны.

Диагноз сепсиса устанавливается на основании клинического проявления инфекции, а также в случае 2-кратного выделения возбудителя при посеве крови, наличия синдрома системного воспалительной реакции и его маркеров (прокальцитонин, С-реактивный белок, IL-1, 6, 8, 10, TNF $\alpha$ ). По данным исследования S. Harbarth (2001), при уровне прокальцитонина 1,1 нг/мл чувствительность данного маркера составляет 97%, а его специфичность – 78%. Кроме прокальцитонина, маркерами сепсиса являются также провазопрессин, проадреномедулин, NT-проBNP.

При диагностике сепсиса важно дифференцировать его от других состояний, сопровождающихся лихорадкой. Так, анализируя контингент больных, получавших лечение в Украинском медицинском центре интенсивной терапии сепсиса, можно привести такие статистические данные: у 63% больных наблюдалась лихорадка бактериального генеза без установленного очага инфекции; у 10% – лихорадка бактериального генеза с установленным очагом, однако резистентная к антибактериальной терапии; у 27% – лихорадка небактериального генеза, причиной которой выступали так называемые маски сепсиса. Причиной лихорадки, не связанной с инфекцией, могут быть системная красная волчанка и другие системные заболевания соединительной ткани, онкопатологии, лимфогранулематоз, миеломная болезнь, психоневрологическая патология.

Для достижения хорошего антибактериального эффекта важными являются проведение микробиологического исследования, правильная дозировка препарата, достаточная его экспозиция, а также качество применяемого фармакологического средства. В подборе адекватного антибактериального препарата большое значение имеет микробиологический мониторинг. Его целью является изучение особенностей клинических штаммов для выбора оптимальных схем эмпирической противомикробной терапии на основе эпидемиологического мониторинга уровня антибиотикорезистентности микроорганизмов, циркулирующих в стационаре.

В настоящее время в Украине проводится масштабное исследование, в котором изучается эффективность 17 антибиотиков – основных представителей групп цефалоспоринов, карбапенемов, фторхинолонов, аминогликозидов, линкозамидов, оксазолидинонов. В ходе исследования с помощью диско-диффузионного метода сравнивается чувствительность микрофлоры к данным антибактериальным средствам. Было показано, что в разных медицинских учреждениях страны она отличается.

На данный момент фармацевтическая корпорация «Артериум» проводит микробиологический мониторинг резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам собственного производства (Амицил, Цефтам, Гепалеф, Квадроцеф, Цефтриаксон, Флоксим, Ципрофлоксацин, Мепенем, Амоксил-К). Данное исследование охватывает практически все крупные областные центры Украины.

В настоящее время наряду с увеличивающейся резистентностью микроорганизмов к антибактериальным средствам актуальным вопросом антибиотикотерапии является ее стоимость. В связи с этим во всем мире большое внимание уделяется генерическим препаратам.

Фармацевтической компанией «Артериум» был проведен ряд сравнительных исследований оригинальных антибиотиков и их генериков собственного производства. Результаты данных испытаний подтвердили терапевтическую эквивалентность препаратов. В частности, применение Амицила позволило достичь эрадикации возбудителя в 48,44%

случаев, в то время как при использовании оригинального амикацина этот показатель составил 45,64%; условная эрадикация отмечена в 35,5% у Амицила и в 33,3% у препарата сравнения; частота рецидива была одинаковой в обеих группах (3,2%). Подобные результаты были получены и при сравнении антибактериального препарата Цефтам с оригинальным цефтазидимом. Эрадикация возбудителя была достигнута у 59,3 и 60% больных соответственно; условная эрадикация отмечена у 40,7% – в группе пациентов, получавших Цефтам, и 40% – у получавших оригинальный цефтазидим; рецидивирование инфекции не наблюдалось.

Широкое использование качественных генерических препаратов поддерживается Всемирной организацией здравоохранения в рамках программы «Основные лекарственные средства». В первую очередь это относится к странам с невысоким уровнем национального дохода, в том числе и к Украине.



Тема антибиотикотерапии в хирургии также поднималась в докладе главного хирурга Киевской городской клинической больницы № 1, доктора медицинских наук Сергея Евгеньевича Подпрятюва, выступление которого было посвящено вопросам технологии электросварки живых тканей. Сергей Евгеньевич поделился опытом применения базисной антибактериальной схемы, включающей Квадроцеф (цефепим), Амицил (амикацин) и Орнизол (орнидазол). Клиническая эффективность данных генериков (производство компании «Артериум») была показана в более чем 30 исследованиях, в то же время их цена позволяет вдвое сократить

стоимость лечения. При этом качество продукции компании «Артериум» соответствует стандартам GMP EC, ISO 9001-2000, ISO 14001:2006.

стоимость лечения. При этом качество продукции компании «Артериум» соответствует стандартам GMP EC, ISO 9001-2000, ISO 14001:2006.

Подготовил Дмитрий Демьяненко



## МЕПЕНАМ ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!

МЕПЕНАМ (меропенем) – антибіотик класу карбапенемів, призначений для лікування полімікробних інфекцій, в тому числі нозокоміальних, викликаних резистентними бактеріями.

Легкість проникнення у стінку бактеріальної клітини, високий рівень стабільності до всіх серинових бета-лактамаз та виражена спорідненість з білками, що зв'язують пеніцилін (РВР), пояснюють сильну бактерицидну дію меропенему проти широкого спектру аеробних та анаеробних бактерій.

МЕПЕНАМ – меропенем від лідера України у виробництві та просуванні антибактеріальних препаратів.

- збереження високої чутливості більшості збудників тяжких інфекцій<sup>1</sup>;
- переважає іміпенем/циластатин за клінічною та бактеріологічною ефективністю і рідше викликає побічну дію (небажані явища)<sup>2</sup>;
- меропенем – єдиний карбапенем, який можна застосовувати для лікування бактеріального менінгіту<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Turner P. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005, 51 (4), 281-289

<sup>2</sup> Edwards S, Emmas C, Campbell H. et al. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2005, 21 (5), 785-794.

<sup>3</sup> MerremRM IV (meropenem for injection): US Prescribing in infections formation. AstraZeneca, 2007 Feb.



Додаткова інформація по продукту  
**0 800 307 000\***

\* дзвінки зі стаціонарних телефонів у межах України безкоштовні

Ближче до людей

ARTERIUM