

© Сидорчук Р.І., Плегуча О.М., Багрій В.М., Білик І.І., Хомко О.Й., Плегуча І.М., Кнут Р.П., Паляниця А.С., Сидорчук Л.П.
УДК: 616.379-002.3-085.48:615.246.2

СИСТЕМНА ЕТІОТРОПНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ

Сидорчук Р.І.¹, Плегуча О.М.², Багрій В.М.¹, Білик І.І.¹, Хомко О.Й.¹, Плегуча І.М.²,
Кнут Р.П.¹, Паляниця А.С.¹, Сидорчук Л.П.²

Буковинський державний медичний університет¹, кафедра загальної хірургії, Лікарня швидкої медичної допомоги²
(пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000)

Резюме. У статті проаналізовано стан системної антибактеріальної терапії абдомінального сепсису. При здійсненні системної етіотропної антибактеріальної терапії слід брати до уваги первинну локалізацію 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, сумації та потенціювання побічних ефектів, що може погіршити статус хворого.

Ключові слова: абдомінальний сепсис, системна антибактеріальна терапія.

Вступ

Незважаючи на стрімкий розвиток хірургічної науки і практики, у питанні розробки стратегії лікування абдомінального сепсису за останні 100 років прогрес практично відсутній [Bone, 1996; Marchall, Evans, 1998]. Принципи хірургічного лікування та супроводжувачої 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 [Саєнко и др., 2005]. Водночас, не зважаючи на крайню актуальність проблеми, СЕАТ у більшості випадків здійснюється безсистемно, недостатньо обґрунтовано, і відповідно, недостатньо ефективно.

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

Матеріали та методи

Дослідження проводилось ad hoc у відповідності до вимог GCP та інших нормативних актів у галузі біоетики. 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 [Сидорчук, 2006; Мальцева и др., 2004]. Слід відмітити, що мова надалі йтиме, в основному, про емпіричну універсальну СЕАТ. Статистична обробка отриманих масивів да-

них 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. 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 І-м 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 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

Таблиця 1. Стратифікація хворих на АС за ступенями тяжкості перебігу та режимом системної етіотропної антибактеріальної терапії.

№ п/п	Група	Режим СЕАТ					
		x1 режим		x2 режим		x3 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: x1 режим - режим моно СЕАТ; x2 режим - режим подвійної СЕАТ; x3 режим - режим потрійної СЕАТ; п (абс.) - абсолютна кількість пацієнтів у групі; % (відн.) - відсоток пацієнтів групи.

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 ПОН/Д
СЕАТx1 (А) n=24	14,43±1,17	2 (8,32%)	1,86±0,34	3,55±0,32
СЕАТx1 (В) n=10	19,56±0,72	2 (20,0%)	4,59±0,84	10,37±0,59
СЕАТx1 (С) n=6	33,47±2,21	3 (50,0%)	8,41±0,75	25,46±3,16
СЕАТx2 (А) n=27	13,08±0,62	1 (3,70%)	1,46±0,30	3,14±0,25
СЕАТx2 (В) n=23	22,46±1,14	4 (17,39%)	3,58±0,55	9,11±0,94
СЕАТx2 (С) n=19	31,12±1,47	7 (36,84%)	5,39±1,09	22,46±2,51
СЕАТx3 (А) n=14	14,47±0,93	1 (7,14%)	2,07±0,31	3,01±0,20
СЕАТx3 (В) n=11	25,14±1,35	3 (27,27%)	4,94±0,73	11,72±
СЕАТx3 (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.

помірним ступенем тяжкості АС та абдомінальним сепсисом середнього ступеня тяжкості. Тільки у 5 (33,33%) хворих з тяжким сепсисом було використано напівсинтетичний пеніцилін (амоксцилін), модифікований блокаторм β-лактамаз - аугментин® (амоксцилін-клавулонат). Слід зазначити, що у багатьох хворих з важким сепсисом та АС II-го ступеня тяжкості відбувалась відносна "заміна" частки пеніцилінів на антибіотики фторхінолонового ряду II-III-го покоління цiproфлоксацин 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-й групі потреби застосування антифунгальної терапії не було.

Спектр антимікробних препаратів, що застосовують-

ся 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 також володіють відносно обмеженим спектром дії, що сфокусований у першу чергу на Грамнегативну флору. Пояснюється це тим, що при СЕАТx2 більше застосовували антибіотики з дуже широким спектром антимікробної дії (карбепенемі, цефалоспорини, фторхінолони III-IV покоління, а також нові синтетичні пеніциліни у поєднанні з блокаторами пеніциліназ.

У цій групі хворих тільки 2 (2,90%) з них 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 СЕАТx3. Характеристика антимікробних препаратів, застосованих при монотерапії АС відрізняється від спектру антибіотиків, що 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 кліндамицин), 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-го покоління, карбепенемі, а також сучасні β-лактамні бактерицидні антибіотики (амоксцилін-клавулонат, цефепім, цефтріаксон). Усі зазначені антимікробні засоби володіють дуже широким спектром антимікробної активності [Сидорчук, 2006; Мальцева і др., 2004], високоактивні по відношенню до більшості грам+ та грам- мікроорганізмів 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 СЕАТх2 та СЕАТх1. 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 ліжко-день достовірно перевищував аналогічний показник групи хворих з монотерапією.

Слід відмітити, що при узагальненні наведених у таблиці 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 остаточною, 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 СЕАТх2, при якому антибактеріальна терапія здійснюється двома сучасними антибактеріальними препаратами досить широкого спек-

тру 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 та перспективи подальших розробок

1. 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.

2. 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, сумачії та потенціювання побічних ефектів, що може погіршити статус хворого, тощо.

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

Література

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

СИСТЕМНАЯ ЭТИОТРОПНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

Сидорчук Р.И., Плегутца А.М., Багрий В.Н., Билык И.И., Хомко О.Й., Плегутца И.М., Кнут Р.П., Паляница А.С., Сидорчук Л.П.

Резюме. В статье проанализировано состояние системной антибактериальной терапии абдоминального сепсиса. При проведении системной этиотропной антибактериальной терапии необходимо учитывать первичную локализацию патологического очага, тяжесть заболевания и быстротечность его развития. Необходимо учитывать фармакодинамику и фармакокинетику препаратов, возможность накопления достаточных (терапевтических) концентраций в патологическом очаге и на пути транслокации, возможности комбинации, потенцирования и кросс-реактивности препаратов, сумации и потенцирования побочных эффектов, что может ухудшить состояние больного.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, системная антибактериальная терапия.

SYSTEMIC ETIOTROPIC ANTIBACTERIAL THERAPY OF ABDOMINAL SEPSIS

Sydorchuk R.I., Plegutsa O.M., Bagriy V.M., Bilik I.I., Khomko O.J., Plegutsa I.M., Knut R.P., Palyanitsa A.S., Sydorchuk L.P.

Summary. In the article, the status of systemic etiotropic antibacterial therapy of abdominal sepsis is analyzed. During the conducting the systemic etiotropic antibacterial therapy it is necessary to take into consideration the primary localization of pathologic focus, gravity