

Клинико-лабораторное изучение эффективности профилактического применения пefлоксацина при операциях на печени

Е. П. ХЛЕБНИКОВ, В. А. ВИШНЕВСКИЙ, В. А. КУБЫШКИН, Р. П. ТЕРЕХОВА

Институт хирургии им. А. В. Вишневского, Москва

Clinical and Laboratory Investigation of Pefloxacin Used Prophylactically in Operations on the Liver

E. P. KHLEBNIKOV, V. A. VISHNEVSKY, V. A. KUBYSHKIN, R. P. TEREKHOVA

A. V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow

Введение

Антимикробная профилактика в абдоминальной хирургии до настоящего времени остается сложной проблемой. Несмотря на улучшение диагностической возможности очаговых образований печени и использование современных подходов к анатомической технологии выполнения операций на печени ([1, 2], частота развития послеоперационных инфекционных осложнений сохраняется высокой (от 30 до 50%) и не имеет тенденции к снижению [3—13].

Наиболее частыми инфекционными осложнениями при операциях на печени являются лёгочные (пневмония, плеврит, абсцессы лёгкого) и абдоминальные (поддиафрагмальный абсцесс, абсцесс культи печени, абсцесс верхних отделов брюшной полости) [14—16].

Наиболее часто гнойные осложнения (6—80%) отмечаются после операций по поводу альвеококкоза и эхинококкоза печени [3, 4, 17—20], при этом у 13—47% пациентов наблюдаются нагноения остаточной полости и длительно незаживающие желчные свищи [21—25].

При хирургическом лечении гемангиом печени инфекционные осложнения (поддиафрагмальный абсцесс, нагноение послеоперационной раны, пневмония) встречаются реже (5,4%) [26].

Послеоперационные инфекционные осложнения часто встречаются при сочетанных операциях. Так, при выполнении радикальных операций по поводу рака прямой кишки и одномоментной резекции печени частота послеоперационных инфекционных осложнений отмечалась выше (60,7%), чем при выполнении только резекций и экстирпации прямой кишки (30,3%); наряду с этим послеоперационная летальность при сочетанных операциях была не на-

много выше (5,9%), чем при операциях только на прямой кишке (4,9%) [27].

С появлением в хирургической клинике эффективных антимикробных препаратов появилась возможность снизить частоту послеоперационных инфекционных осложнений при профилактическом их применении.

Препараты, предназначенные для периоперационного применения в хирургической гепатологии, должны обладать спектром антимикробного действия, охватывающим предполагаемых возбудителей инфекций желчных путей, и обеспечивать концентрации в тканях, достаточные для подавления инфицирующей микрофлоры.

В последние годы широкое применение в медицинской практике нашли антибактериальные препараты из группы фторхинолонов, обладающие широким антимикробным спектром, хорошо проникающие в различные органы и ткани. Из фторхинолонов наиболее широкое применение в медицинской практике получили ципрофлоксацин, офлоксацин и пefлоксацин. В настоящее время накоплен большой опыт по применению фторхинолонов с целью профилактики инфекций в хирургии, в том числе в абдоминальной [28].

Из ранних фторхинолонов наименее изучено применение в абдоминальной хирургии пefлоксацина, фармакокинетика которого отличается от других препаратов этой группы достаточно большой внепечечной элиминацией за счёт биотрансформации в печени.

Целью настоящего исследования явилось клинико-лабораторное изучение эффективности профилактического периоперационного применения пefлоксацина при выполнении операций на печени.

Материал и методы

Пefлоксацин (Абактал, «ЛЕК», Словения) применяли периоперационно у 20 больных, в том числе у 7 мужчин и 13 женщин в возрасте от 25 до 75 лет, страдающих новообразованиями в печени, в том числе: гемангиома — у 6 больных, аде-

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 115093 Москва, ул. Серпуховская, д. 27. Институт хирургии им. А. В. Вишневского

Таблица 1. Распространённость очаговых поражений печени у исследуемых больных

Диагноз	Количество поражённых сегментов печени	Количество больных
Гемангиома печени	1	0
	2	3
	3	1
	4	2
Аденокарцинома печени	1	0
	2	1
	3	1
	4	0
Гепатоцеллюлярный рак	5	2
	1	0
	2	2
	3	2
Фиброnodулярная гиперплазия печени	4	2
	1	0
	2	1
	3	0
Эхинококковая киста печени	4	0
	1	0
	2	1
	3	1
	4	1

Таблица 2. Тип операции в зависимости от степени потенциальной контаминации операционной раны

Диагноз	Тип чистоты операций		
	I	II	III
	количество больных		
Гемангиома печени	5	1	0
Аденокарцинома печени	0	0	4
Гепатоцеллюлярный рак	0	2	4
Фиброnodулярная гиперплазия печени	1	0	0
Эхинококковая киста печени	0	0	3
Всего	6 (30%)	3 (15%)	11 (55%)

Примечание. I — чистые; II — условно-чистые; III — «загрязненные» или контаминированные операции.

нокарцинома — у 4, гепатоцеллюлярный рак — у 6, фиброnodулярная гиперплазия — у 1, эхинококковая киста — у 3 больных.

Для диагностики очаговых образований печени проводились ультразвуковые (УЗИ) и компьютерно-томографические (КТ) исследования, которые позволили не только уточнить диагноз, но и установить топическое расположение этих образований, что указывало на объём поражения печени и вероятный выбор операции. По данным УЗИ и КТ исследований, очаговые образования печени поражали от одного до пяти сегментов (табл. 1).

В исследования не включались больные, имеющие в анамнезе аллергические реакции на антибактериальные препараты из группы фторхинолонов, а также пациенты, получающие антибиотики по поводу выявленных до операций инфекций.

В зависимости от вероятной микробной контаминации операционной раны все больные, которым проводились оперативные вмешательства, вошли в первые три группы чистоты операций: чистые, условно-чистые и контаминированные или «загрязненные» (табл. 2). При этом 14 (70%) больным были выполнены условно-чистые и контаминированные операции, которые сопровождалось вскрытием тонкой кишки и желчного протока при формировании анастомоза.

С целью профилактики послеоперационных инфекционных осложнений пefлоксацин вводили периоперационно (внутривенно в дозе 400 мг) за 15 мин до начала оперативного вмешательства, а затем в течение 5 дней по 400 мг 2 раза в сутки.

С целью направленного выбора антибактериальных препаратов для периоперационного назначения с профилактической целью были изучена высеваемость возбудителей у

абдоминальных больных с гнойными осложнениями и чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Клиническую эффективность пefлоксацина оценивали по следующим критериям: удовлетворительная — клинические и лабораторные показатели указывали на отсутствие послеоперационных гнойных осложнений; неудовлетворительная — клинические и лабораторные признаки указывали на наличие гнойных осложнений.

Концентрации пefлоксацина в крови и ткани печени, полученных во время операций, определяли микробиологическим методом. Полученные концентрации пefлоксацина в сыворотке крови больных сопоставляли с МПК₉₀ для госпитальных микроорганизмов, наиболее часто вызывающих послеоперационные инфекционные осложнения.

Результаты и обсуждение

При выполнении рациональной периоперационной антибактериальной профилактики необходимо руководствоваться результатами микробиологического мониторинга резистентности возбудителей госпитальных инфекций к антибактериальным препаратам.

Известно, что риск развития послеоперационных инфекционных осложнений зависит от ряда факторов, одним из которых является инфицирование больного госпитальными штаммами микроорганизмов с множественной резистентно-

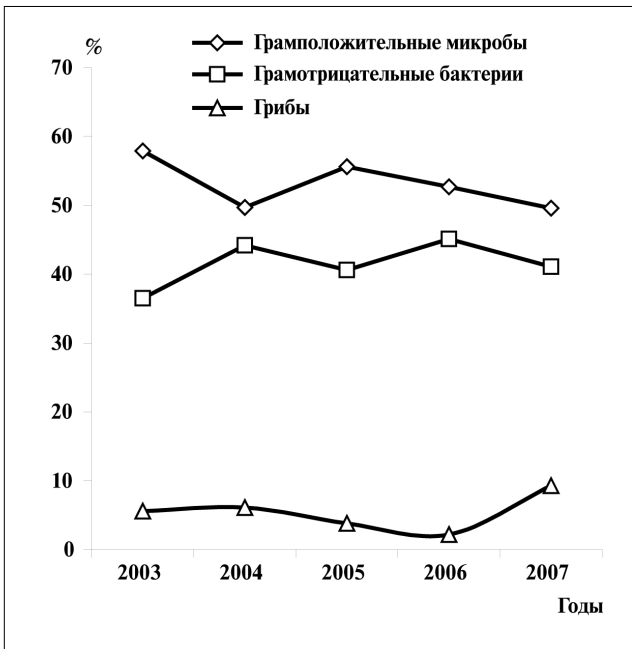


Рис. 1. Динамика высеваемости госпитальной микрофлоры у больных с послеоперационными инфекционными осложнениями.

стью к антибактериальным препаратам. Проведенный мониторинг госпитальных микроорганизмов с 2003 по 2007 гг. показал, что в развитии инфекционно-воспалительных раневых осложнений в абдоминальной хирургии доминируют грамположительные и некоторые грамотрицательные микробы (рис. 1). Среди грамположительных микробов ведущее место занимают стафилококки (18—35%) и энтерококки (17—27%), среди грамотрицательных микроорганизмов преобладали *Escherichia coli* (10—17%) и *Pseudomonas aeruginosa* (3—10%) (табл. 3).

Учитывая повсеместный рост резистентности микробов к антибактериальным препаратам, мы проанализировали чувствительность выделенной грамотрицательной микрофлоры к ранним фторхинолонам. Из представленных в табл. 4 данных видно, что значительная часть штаммов энтеробактерий и *P.aeruginosa* обладают достаточно высокой резистентностью к фторхинолонам (33—80%).

В настоящее время объем выполняемых операций в абдоминальной хирургии постоянно расширяется. При этом риск развития послеопера-

Таблица 3. Выделение микроорганизмов (в %) у больных с послеоперационными инфекционными осложнениями в 2003—2007 гг.

Микроорганизмы	2003	2004	2005	2006	2007
Грамположительные микробы:					
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30,7	16,2	19,3	9,6	15,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,3	7,5	7,2	8,1	7,9
<i>Enterococcus</i> spp.	17,3	22,8	24,4	26,9	20,4
Другие грамположительные микробы	5,6	3,2	4,7	8,1	5,8
Всего	57,9	49,7	55,6	52,7	49,6
Грамотрицательные бактерии:					
<i>E.coli</i>	16,9	15,6	17,2	15,5	10,3
<i>Enterobacter</i> spp.	5,6	2,3	6,0	1,1	0,3
<i>Klebsiella</i> spp.	0	5,6	1,7	4,4	9,0
<i>Proteus</i> spp.	1,3	0,9	0,7	0,7	0
<i>P.aeruginosa</i>	8,7	10,1	9,3	3,3	3,1
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	1,4	5,5	3,1
Другие грамотрицательные бактерии	4,0	9,7	4,3	14,6	15,0
Всего	36,5	44,2	40,6	45,1	41,1
Грибы	5,6	6,1	3,8	2,2	9,3
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 4. Чувствительность к фторхинолонам некоторых микроорганизмов, выделенных у больных с послеоперационной раневой инфекцией в 2007 г.

Микроорганизмы	Препараты	Количество чувствительных, %
<i>E.coli</i>	Офлоксацин	30,8
	Пефлоксацин	40,0
	Ципрофлоксацин	26,7
<i>P.aeruginosa</i>	Офлоксацин	20,0
	Пефлоксацин	33,3
	Ципрофлоксацин	37,5
<i>Enterobacter</i> spp.	Офлоксацин	66,7
	Пефлоксацин	66,7
	Ципрофлоксацин	55,6
<i>Klebsiella</i> spp.	Офлоксацин	30,0
	Пефлоксацин	33,3
	Ципрофлоксацин	27,8

Таблица 5. Оперативные вмешательства, выполненные на печени

Операции	Количество
Правосторонняя гемигепатэктомия	4
Левосторонняя гемигепатэктомия	2
Атипичная резекция	7
Околоопухолевого резекция	4
Эхинококкэктомия	3
Всего	20

Таблица 6. Сопутствующие заболевания у больных с очаговыми образованиями в печени

Диагноз	Количество больных
Гипертоническая болезнь	7
Ишемическая болезнь сердца	4
Состояние после АКШ	1
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	3
Хронический калькулёзный холецистит	5
Состояние после комбинированной субтотальной колэктомии	1
Состояние после мастэктомии	3
Гепатит С	1
Гепатит В и Д	1
Нейрофиброматоз	1
Киста почки	1

ционных инфекционных осложнений остаётся высоким и включает в себя:

- выполнение сочетанных операций;
- наличие сопутствующих заболеваний, отягощающих выполнение операций и течение послеоперационного периода;
- выполняемый объём операций с учётом количества резецируемых сегментов печени;
- протяжённость операционного разреза кожи и подкожной клетчатки;
- продолжительность оперативного вмешательства;
- объём кровопотери.

Среди исследуемых больных у 15 (75%) операции на печени были выполнены в сочетании с холецистэктомией. Операции выполнялись вне обострения воспалительного процесса в жёлчных путях. Операции на печени, выполненные у больных с очаговыми образованиями, представлены в табл. 5.

Течение основного заболевания у оперированных больных отягощалось сопутствующими болезнями (табл. 6), среди которых у 12 (60%) наблюдались сердечно-сосудистые заболевания, а у 1 больного был выявлен гепатит С, у 1 — гепатит В и Д.

Протяжённость оперативного разреза кожи у больных колебалась от 20 до 60 см. Продолжительность оперативного вмешательства колебалась от 60 мин до 7 час 35 мин и составляла в среднем 4 ч 20 мин.

Кровопотеря во время операций колебалась от 300 до 5000 мл, составляла в среднем 1687,5 мл. Только в одном случае — у больного с метастатическим поражением правой доли печени (состояние после брюшно-анальной резекции толстой

кишки по поводу умеренно дифференцированной аденокарциномы) была выполнена правосторонняя гемигепатэктомия и холецистэктомия, кровопотеря составила 5000 мл.

Всем больным по завершении операций дренировали брюшную полость с помощью двух силиконовых дренажей.

Учитывая тяжесть заболевания, объём оперативного вмешательства и факторы риска развития послеоперационных инфекционных осложнений, объясняли необходимость продления назначения пefлоксацина в течение 5 дней после операции.

В послеоперационном периоде температура тела у больных не превышала нормальных величин. В клиническом и биохимическом анализах крови, анализах мочи отклонений от нормальных показателей не отмечено. К 7—9 дню после операции количество отделяемого по дренажам уменьшалось и составляло менее 100 мл серозной прозрачной жидкости, что позволяло их удалять.

Снятие швов с послеоперационной раны проводили на 7—9-е сутки. Послеоперационные раны у всех 20 больных заживали первичным натяжением, без признаков воспаления. Все больные были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. У одного пациента выявлено небольшое скопление крови (до 10 мл) в области послеоперационной раны. У этого больного с аденокарциномой правой половины ободочной кишки с метастазами в 3 сегментах печени была выполнена сочетанная операция (левосторонняя гемигепатэктомия и правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза). Операция продолжалась в течение 5 час 16 мин. Кровопотеря составила 800 мл. Выполненные бакте-

риологические исследования отделяемого из послеоперационной раны не выявили роста микрофлоры. В ближайшем послеоперационном периоде других инфекционных осложнений не наблюдали.

Таким образом, при периоперационном профилактическом применении пefлоксацина при операциях на печени инфекционных осложнений не наблюдали. Пefлоксацин хорошо переносился больными. Аллергических реакций при назначении препарата не отмечалось.

Несмотря на то что фармакокинетические свойства пefлоксацина достаточно хорошо изучены, информация о его кинетике при интраоперационном применении отсутствует. Информация о фармакокинетике пefлоксацина во время оперативного вмешательства необходима, поскольку функции органов и систем во время операции могут существенно изменяться в результате действия наркоза, обездвиженности, введения других лекарств и различных жидкостей, что может отразиться на циркуляции препарата.

При изучении фармакокинетики пefлоксацина после однократного периоперационного введения было установлено, что концентрации препарата в сыворотке крови через 15 мин составляли в среднем 26,2 мг/л, через 4 ч — 1,8 мг/л, через 6 ч — 1,8 мг/л, через 12 ч — 2,6 мг/л (рис. 2). Концентрации препарата в тканях печени через 1 ч после введения равнялись 1,62 мг/кг, через 2 ч — 7,02 мг/кг, через 3 ч — 0,9 мг/кг.

Сопоставление концентраций пefлоксацина в сыворотке крови с минимальными концентрациями, задерживающими рост 90% микробов (МПК₉₀), потенциальных возбудителей инфекций, показало, что они были достаточными для подавления 90% штаммов всех исследованных микробов (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp.) на протяжении 6–12 ч., за исключением *Enterococcus* spp. и *P. aeruginosa*, для которых эти концентрации сохранялись в течение 5 ч.

Проведённые исследования свидетельствуют о том, что при периоперационном применении пefлоксацина в крови и тканях печени больных создаются концентрации препарата, достаточные для подавления роста потенциальных возбудителей послеоперационной инфекции на протяжении всего оперативного вмешательства и в ближайший послеоперационный период.

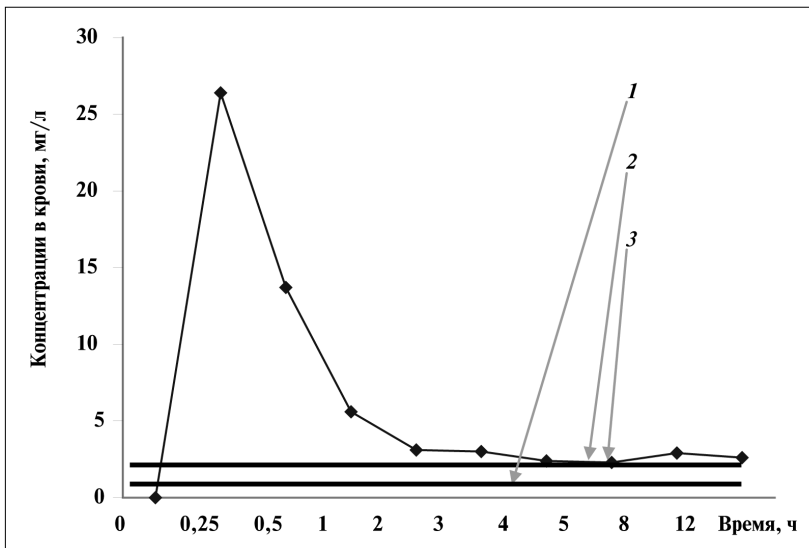


Рис. 2. Концентрация пefлоксацина в сыворотке крови больных после однократного введения в сопоставлении с МПК₉₀ препарата в отношении наиболее частых микроорганизмов, выделяемых при раневой инфекции.

1 — МПК₉₀ пefлоксацина для Enterobacteriaceae: *E. coli* — 0,12–2 мг/л, *Klebsiella* spp. — 0,12–2, *Enterobacter* spp. — 0,25–2, *Proteus* spp. — 0,25–2 мг/л; 2 — для неферментирующих грамотрицательных бактерий: *Acinetobacter* spp. 0,03–2 мг/л; *Pseudomonas* spp. — 0,06–64 мг/л; 3 — для грамположительных бактерий: *S. aureus* — 0,5–2 мг/л; *Enterococcus* spp. — 4–8 мг/л.

Заключение

Проведённые клиничко-лабораторные исследования показали, что пefлоксацин является эффективным средством профилактики инфекционных осложнений у больных, оперированных по поводу очаговых образований в печени.

Интраоперационная фармакокинетика пefлоксацина подтвердила достаточность создаваемых концентраций в крови и тканях печени пациентов для подавления роста потенциальных возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений.

Учитывая тяжесть состояния оперированных больных, наличие факторов риска, объём и длительность оперативного вмешательства, сопровождающимся большой кровопотерей, которые могут быть причиной развития послеоперационных осложнений (инфекции области хирургического вмешательства и других органов и систем) мы сочли обоснованным более длительное применение пefлоксацина (в течение 5 дней после начала операции).

При клиничко-лабораторном и инструментальном исследовании больных в послеоперационном периоде не выявлено инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства и в других органах и системах.

Полученные данные свидетельствуют о возможном применении пefлоксацина у больных с очаговыми образованиями в печени с целью периоперационной профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федоров В. Д., Журавлев В. А., Вишневецкий В. А. Решенные и нерешенные вопросы хирургии печени. Новые технологии в хирургической гепатологии. Материалы 3-й конференции хирургов-гепатологов. Санкт-Петербург; 1995; 5—13.
2. Рахимов Б. М., Лескин А. С., Федоров А. П. Хирургическое лечение очаговых поражений печени. Анналы хирургической гепатологии 1998; 3: 1: 19—22.
3. Шихман С. М. Анализ летальности после операций по поводу альвеококкоза печени. Вестник хирургии 1982; 7: 32—37.
4. Альперович Б. И. Хирургия печени. Томск; 1983; 350.
5. Альперович Б. И. Резекция печени при опухолях. Вопросы онкологии 1986; 32: 1: 98—102.
6. Альперович Б. И., Цхай В. Ф., Резников А. Т. Осложнения после резекций печени. Хирургия 1986; 7: 106—109.
7. Альперович Б. И., Казанцев Н. И., Кошель А. П. Лечение абсцессов верхнего этажа брюшной полости после операций на печени. Там же; 1993; 11: 59—65.
8. Альперович Б. И. Хирургия очаговых поражений печени. Бюллетень сибирской медицины 2002; 1: 20—25.
9. Гаврилин А. В., Вилявин М. Ю., Сивков В. В. и др. Ультразвуковое исследование в диагностике гнойно-воспалительных осложнений после операций на печени. Материалы 2-й конференции хирургов-гепатологов. Киров. 1994; 43—44.
10. Pace R., Blenkarn J. I., Edwards W. J. et al. Intraabdominal sepsis after hepatic resection. Ann. Surg 1989; 3: 209: 302—306.
11. Choi T. K., Lai Edward C. S., Fan S. T. et al. Results of surgical resection for hepatocellular carcinoma. Hepato-Gastroenterol 1990; 37: 172—175.
12. Fortner J. G., Lincer R. M. Hepatic resection in the elderly. Ann Surg 1990; 211: 2: 141—145.
13. Fan S. T., Lai E. C. S., Wong J. Hepatic resection for hepatolithiasis. Arch Surg 1993; 128: 1070—1074.
14. Северцев А. Н., Миронов Н. П., Иванова Е. Н. и др. Послеоперационные осложнения и эффективность использования антибиотика максипима при операциях на печени у больных с высоким риском инфекционных осложнений. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2001; 1: 48—52.
15. Северцев А. Н., Шуплова Е. Н., Бакай И. В. и др. Циторедуктивная хирургия печени: объём оперативного вмешательства и резекции печени при распространённых злокачественных очаговых поражениях печени. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения метастатического рака печени. Материалы III Российско-Германского симпозиума. Москва, 2001; 143—146.
16. Северцев А. Н., Шуплова Е. Н., Бакай И. В. и др. Циторедуктивная хирургия печени с использованием СРТ-11 «КАМТО» (оптимальные методы химиотерапии при метастатическом колоректальном раке печени). Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения метастатического рака печени. Материалы III Российско-Германского симпозиума. Москва, 2001; 147—149.
17. Гилевич Ю. С. и др. Осложнённый эхинококкоз печени. Хирургия 1983; 1: 54—60.
18. Милонов О. Б., Османов А. О. Рецидивный и резидуальный эхинококкоз органов брюшной полости. Хирургия, 1985; 1: 37—41.
19. Гальперин Э. И., Карагулян С. Р., Мочалов А. И. Опыт анатомических атипичных резекций печени. Хирургия, 1987; 7: 56—63.
20. Сафин И. А., Мушарпов А. Х., Соколов В. П. и др. Современные подходы в лечении эхинококкоза печени. Актуальные проблемы гепатологии. Сборник материалов Межрегиональной конференции, посвящённой 70-летию И. А. Сафина. Уфа, 2002; 97—100.
21. Земсков В. С., Радиковский А. П., Панченко С. Н. Хирургия печени. Киев, 1985; 151.
22. Вишневецкий В. А. Совершенствование методов хирургического лечения очаговых поражений печени. Дис... докт. мед. наук, М.; 1990; 397.
23. Andronlakis G. A. Surgical management of complicated hydatid cysts of the liver. Eur Surg Res 1986; 18: 3—4: 145—150.
24. Diagro A. V., Dier M. M., Ubiato M. F. Traitement chirurgical de l'hydatidose hepatique. Lion Chir 1987; 83: 4: 264—266.
25. Demirci S., Eraslan S., Anadol E. et al. Comparison of the results of different surgical techniques in the management of hidatid cysts of the liver. World J Surg 1989; 13: 88—91.
26. Янченко В. А., Бахтин В. А., Русинов В. М. Опыт хирургического лечения гемангиом печени. Новые технологии в хирургической гепатологии. Материалы 3-й конференции хирургов-гепатологов. Санкт-Петербург, 1995; 156—157.
27. Федоров В. Д., Одарюк Т. С., Шельгин Ю. А. Одномоментные радикальные операции у больных раком прямой кишки с метастазами в печень. Хирургия 1990; 4: 50—53.
28. Падейская Е. Н., Яковлев В. П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: 1998; 352.