

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕННОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

А.Э. Карамов¹, Л.Г. Куртенок^{1,2},
Н.А. Кузнецов²

¹2-е хирургическое отделение,
Городская клиническая больница
№13, Москва; ²кафедра общей
хирургии ГОУ ВПО РГМУ
Росздрава, Москва

Контакты: Карамов Арсен Эдуардович akaramov@tochka.ru

Ключевые слова: абдоминальная инфекция, перитонит, пожилой возраст, антибактериальная терапия

Key words: abdominal infection, peritonitis, old age, antibacterial therapy

ANTIBACTERIAL THERAPY FOR COMPLICATED ABDOMINAL INFECTION IN ELDERLY PATIENTS

A.E. Karamov¹, L.G. Kurtenok^{1,2}, N.A. Kuznetsov²

¹Second Surgical Unit, City Clinical Hospital No. 13, Moscow

²Department of General Surgery, Russian State Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow

Antibacterial therapy for complicated abdominal infections in elderly patients presents great difficulties due to the fact that there is a trend for their severe course and poor prognosis. Choice for an antibacterial therapy regimen depends on the local microbiological situation, the conditions of patients, and the latter's poor response to therapy. An effective and safe combination of ceftriaxone and metronidazole may be used in the elderly. When giving antibacterial therapy, it is necessary to take into account an increase in antibiotic resistance among the causative agents of abdominal surgical infections.

В последние годы увеличилось число пожилых больных с хирургическими инфекциями брюшной полости [1]. Клиническое течение абдоминальной инфекции (АИ) у пациентов старше 65 лет, как правило, более тяжелое, чем у пациентов молодого и среднего возраста [2]. Сопутствующие заболевания, связанное с возрастом снижение иммунного ответа, нарушения питания приводят к повышению риска инфекционных осложнений у пожилых пациентов [3]. Кроме того, у пожилых снижена скорость заживления ран, уменьшена доставка кислорода к тканям, замедлена элиминация возбудителя [4]. Летальность при перитоните у пожилых больных, особенно при развитии сепсиса, может достигать 90% [5].

В соответствии с современными рекомендациями, к осложненной АИ относят неотграниченный перитонит или абсцедирование, т.е. ситуации, когда инфекция распространяется за пределы зоны возникновения [6]. Наряду со своевременным хирургическим вмешательством больным с осложненной АИ необходимо проведение антибактериальной терапии (АБТ) [1,7]. В статье на основе современных рекомендаций [6–9] представлены данные о выборе эмпирической АБТ осложненных АИ с учетом особенностей пожилых больных.

Этиология перитонита и абсцессов брюшной полости

Этиология внебольничных АИ определяется составом нормальной флоры вовлеченных органов [10]. При перфорации желудка, двенадцатиперстной

кишки, желчного пузыря микробная флора представлена грамположительными и грамотрицательными аэробными патогенами. Перфорация дистальных отделов тонкой кишки может приводить к формированию абсцесса с отсроченным развитием перитонита. Частыми возбудителями являются факультативные грамотрицательные микроорганизмы. Перфорации толстой кишки сопровождаются обсеменением брюшной полости факультативными и облигатными анаэробами [10]. Среди грамотрицательных аэробных микроорганизмов чаще всего высеваются *Escherichia coli*. Часто (22,8–44,5% случаев) обнаруживается *Bacteroides fragilis* [7].

Микробиологическая ситуация во многом зависит от профиля отделения и конкретного стационара. Так, в «чистых» хирургических отделениях ГКБ №13 при исследовании биологического материала более чем в 50% случаев высеивалась *E. coli* (в 2002 г. — в 53,7%, в 2003 г. — в 58,4%). В отделении гнойной хирургии ведущей микрофлорой были стафилококки (43,0 и 54,7%), *E. coli* (13,5 и 9,1%) и *Pseudomonas aeruginosa* (11,6 и 11,3%), *Acinetobacter sp.* (7,0 и 6,4%) и энтеробактерии (13,7 и 7,3% соответственно) [11].

У пожилых больных нозологическая структура АИ отличается от таковой у пациентов моложе 65 лет (табл. 1). Так, по данным американских авторов, у больных старше 65 лет значительно реже причиной инфекции является перитонит, чаще — дивертикулит и деструкция желчных путей.

Таблица 1. Нозологическая структура осложненной АИ в зависимости от возраста (адаптировано из [12])

Этиология	Доля больных, %	
	> 65 лет (n=43)	≤ 65 лет (n=88)
Аппендицит	28	61
Дивертикулит	28	6
Холецистит	12	2
Холангит	12	8
Внутрибрюшной абсцесс	9	14
Рак толстой кишки и мезентериальная ишемия	11	9

Наши данные по нозологической структуре перитонита у лиц старше 60 лет в хирургическом стационаре ГКБ №13 представлены на рисунке.

Первое место среди причин перитонита занимает острый холецистит. Это обусловлено, вероятно, значительным преобладанием женщин в анализируемой группе больных и более частым поражением желчных путей у женщин этого возраста по сравнению с мужчинами. Среди больных острым холециститом в наблюдаемой группе женщин было 22

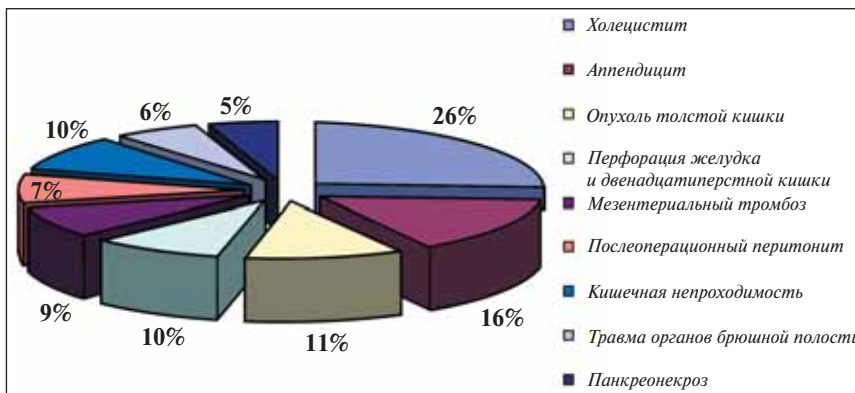
ратов, что особенно важно у пожилых.

Выбор режима АБТ

Существуют различные режимы АБТ внебольничной осложненной АИ, основанные на использовании одного препарата или комбинации [8].

Для рационального выбора режима АБТ необходимо иметь сведения о наиболее распространенных возбудителях АИ в конкретном стационаре, а также локальные данные об антибиотикорезистентности основных возбудителей [7]. Выбор зависит также от тяжести инфекции: при легкой и средней тяжести применяются препараты с более узким спектром действия, в то время как терапия тяжелых инфекций включает препараты с более широким спектром действия, включающим условно-патогенную флору и анаэробы (табл. 2).

У пациентов пожилого возраста с распространенным перитонитом АИ обычно протекает тяжело. Как правило, присутствуют факторы риска возможной неэффективности терапии: сопутствующие заболевания и со-



Нозологическая структура распространенного перитонита у лиц старше 60 лет (n=87)

(81%), мужчин 5 (19%). Второй частой причиной перитонита является острый аппендицит. Таким образом, у лиц старше 60 лет относительная частота аппендицита как причины перитонита ниже, а холецистита выше, чем у лиц молодого возраста.

Показания к назначению АБТ при осложненной АИ

Диагностика инфекционного осложнения при деструктивных процессах органов брюшной полости основывается на данных анамнеза (длительность заболевания) и интраоперационных признаках воспалительного процесса, включая гнойный экссудат. Следует учитывать, что у пожилых клинические проявления перфорации полого органа могут быть стертыми [12]. При наличии перитонита необходи-

стояния, снижение физиологического ответа на инфекцию, распространенность АИ, причем все эти факторы, по последним данным, имеют большее значение, чем оценка по шкале APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II [13].

Возможные режимы АБТ осложненных АИ тяжелого течения включают: пиперацillin/тазобактам или карбапенем (монотерапия); цефалоспорины III или IV поколения, фторхинолон или монобактам в сочетании с метронидазолом (комбинированная терапия) [8]. Широко применяемые (в комбинации с антианаэробными препаратами) аминогликозидные антибиотики недостаточно эффективны, потенциально токсичны и не должны применяться как

Таблица 2. Антибактериальные препараты для лечения внебольничных осложненных АИ (адаптировано из [8])

Вид терапии	Инфекции легкой и средней степени тяжести	Тяжелые инфекции
Один препарат Бета-лактамы/ингибитор бета-лактамаз	Ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат	Пиперациллин/тазобактам
Карбапенемы	Эртапенем	Имипенем/циластатин, меропенем
Комбинации Цефалоспорины+метронидазол	Цефазолин и /или цефуроксим + метронидазол	Цефалоспорины III или IV поколения (например, цефтриаксон) + метронидазол
Фторхинолоны+метронидазол	Ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин + метронидазол	Ципрофлоксацин + метронидазол
Монобактамы+метронидазол	—	Азтреонам + метронидазол

препараты первого ряда [14]. Профиль безопасности антибиотика имеет большое значение для пожилых больных, в частности, при применении аминогликозидов высок риск нефротоксичности [2]. В качестве эффективной и безопасной можно рассматривать комбинацию цефалоспорины III поколения цефтриаксона и метронидазола.

Комбинация цефтриаксон/метронидазол в лечении хирургических АИ

Цефтриаксон (Роцефин, Roche, Швейцария) активен в отношении большинства возбудителей хирургической АИ, за исключением анаэробов [10]. Комбинация с метронидазолом позволяет применять цефтриаксон для лечения осложненных хирургических АИ, при которых обычно наблюдается инфекция бактероидами. Эффективность комбинации цефтриаксон/метронидазол изучалась в рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 190 больных бактериальным перитонитом [15]. Комбинация цефтриаксона (1 г однократно) и метронидазола (1,5 г однократно) была назначена 94 больным, 96 пациентам контрольной группы назначали комбинацию ампициллина 2 г, нетилмицина 150 мг двукратно и метронидазола 1,5 г однократно. В результате частота неэффективности терапии составила 6% в группе цефтриаксона/метронидазола против 28% в контроле.

В другом рандомизированном исследовании, проведенном у больных осложненными АИ, изучалась эффективность внутривенной терапии эртапенемом (1,0 и 1,5 г однократно) и комбинацией цефтриаксон/метронидазол (2 г однократно и 500 мг каждые 8 ч, соответственно) [16]. В результате клиническое и микробиологическое улучшение наступило у 84% больных, получавших эртапенем в дозе 1,0 г, (83% в дозе 1,5 мг) и у 85% пациентов, получавших цефтриаксон/метронидазол. Безопасность обеих схем терапии была сопоставимой.

Цефтриаксон обладает благоприятным фармакокинетическим профилем и хорошо распределяется в тканях брюшной полости, что важно для пожи-

лых больных [17]. При введении цефтриаксона и метронидазола здоровым добровольцам бактерицидные концентрации препаратов в сыворотке крови сохраняются через 24 ч после введения [18].

В связи с широким распространением дженериков (копий оригинального препарата) имеет большое значение оценка их качества. Сравнение нескольких дженериков цефтриаксона с оригинальным препаратом (Роцефином) выявило существенные отличия в фармакокинетике и фармакодинамике отдельных препаратов [19,20], что может приводить к недостаточной клинической эффективности.

Таким образом, представленные данные позволяют рассматривать комбинацию цефтриаксон (Роцефин)/метронидазол как терапию выбора у пожилых больных с осложненной АИ.

Мероприятия по ограничению резистентности к антибиотикам

Существенной проблемой АБТ АИ является резистентность. Так, широкое использование амоксициллина/клавуланата в хирургическом стационаре ГКБ №13 привело к росту резистентности среди штаммов *E. coli* [11]. Меры по предотвращению антибиотикорезистентности включают: взятие материала для микробиологического исследования до начала АБТ; назначение антибиотиков с учетом локальных данных об эпидемиологической ситуации и профиле резистентности; применение антибиотиков узкого, а не широкого спектра действия; коррекцию стартовых доз эмпирической терапии в зависимости от состояния пациента и результатов микробиологического исследования; ограничение длительности АБТ [21]. Длительность АБТ не должна превышать 5–7 дней, критериями ее прекращения являются улучшение состояния пациента и нормализация температуры тела в течение 24–48 ч [22]. Циклическая смена антибиотиков, по данным последних исследований, также приводит к снижению резистентности возбудителей и повышению эффективности АБТ [23].

Заключение

АБТ осложненных АИ у лиц пожилого возраста представляет большие сложности в связи с тенденцией к тяжелому течению и неблагоприятному прогнозу. Существует несколько различных режимов антибио-

тикотерапии. У пожилых больных возможно применение эффективной и безопасной комбинации цефтриаксона и метронидазола. При назначении АБТ необходимо принимать во внимание рост резистентности к антибиотикам среди возбудителей хирургических АИ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Blot S., De Waele J.J. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs* 2005; 65(12):1611–20.
2. Podnos Y.D., Jimenez J.C., Wilson S.E. Intra-abdominal sepsis in elderly persons. *Clin Infect Dis* 2002; 35:62–8.
3. Gavazzi G., Krause K.H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(11):659–66.
4. Castle S.C. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2):578–85.
5. Uggeri F.R., Perego E., Franciosi C., Uggeri F.A. Surgical approach to the intraabdominal infections. *Minerva Anestesiol* 2004; 70:175–9.
6. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.; 2003.
7. Гарау Х. Основы рационального выбора антимикробных препаратов при интраабдоминальных инфекциях. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002; 4(3):278–87.
8. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J. et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37:997–1005.
9. Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B. et al. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal

- infections: an executive summary. *Surg Infect (Larchmt)* 2002; 3(3):161–73.
10. Goldstein E., Snyderman D.R. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(Suppl 2):ii29–ii36.
11. Оболенский В.Н., Аронов Л.С., Родоман Г.В. и др. Антибиотикопрофилактика, антибиотикотерапия и микробиологическая ситуация в хирургическом стационаре. *Антибиот химиотер* 2004; 49(10):13–9.
12. Cooper G.S., Shlaes D.M., Salata R.A. Intraabdominal infection: differences in presentation and outcome between younger patients and the elderly. *Clin Infect Dis* 1994; 19:146–8.
13. Mazuski J.E. Clinical challenges and unmet needs in the management of complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6 Suppl 2:s49–s69.
14. Bailey J.A., Virgo K.S., DiPiro J.T. et al. Aminoglycosides for intra-abdominal infection: equal to the challenge? *Surg Infect (Larchmt)* 2002; 3(4):315–35.
15. Luke M., Iversen J., Sondergaard J. et al. Ceftriaxone/metronidazole is more effective than ampicillin/netilmicin/metronidazole in the treatment of bacterial peritonitis. *Eur J Surg* 1991; 157(6-7):397–401.
16. Yellin A.E., Hassett J.M., Fernandez A. et al. Ertapenem monotherapy versus combina-

- tion therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20(3):165–73.
17. Leone M., Albanese J., Tod M. et al. Ceftriaxone (1 g intravenously) penetration into abdominal tissues when administered as antibiotic prophylaxis during nephrectomy. *J Chemother* 2003; 15(2):139–42.
18. Freeman C.D., Nightingale C.H., Nicolau D.P. et al. Serum bactericidal activity of ceftriaxone plus metronidazole against common intra-abdominal pathogens. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51(14):1782–7.
19. Lambert P.A., Conway B.R. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. *J Chemother* 2003; 15(4):357–68.
20. Schito G.C., Keenan M.H. Predicting the clinical efficacy of generic formulations of ceftriaxone. *J Chemother* 2005; 17 Suppl 2:33–40.
21. Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003; 4(5):302–16.
22. Деллинджер Э.П. Длительность антибиотикотерапии у хирургических пациентов. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2000; 2(3):63–7.
23. Barie P.S., Hydo L.J., Shou J. et al. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6(1):41–54.

Уважаемые читатели!

В 2006 г. журнал «КЛИНИЦИСТ» будет выходить раз в квартал и рассылаться бесплатно. Чтобы получать журнал, вы должны заполнить анкету и выслать ее по адресу: 125047, Москва, 2-я Тверская-Ямская, 40/3 или по e-mail:

wpr@netoncology.ru

Тел./факс: 411 66 28.

Ф.И.О.
 Ученая степень, звание
 Должность, стаж
 Лечебное учреждение, отдел, кафедра
 Адрес с почтовым индексом (домашний и рабочий)
 Электронный адрес

Нам интересно узнать, как вы оцениваете первый номер журнала, какие рубрики и темы хотели бы видеть в следующих выпусках. Ваши комментарии и пожелания, а также статьи просьба присылать по e-mail: kftn@rsmu.ru

