

УДК 616-029.4-054.8

КОЗАЧЕНКО А.В., ТЕСЛЕНКО И.В., ГУБСКИЙ К.А., НУДЬГА А.Н., КОВАЛЕВА Е.А.

Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРНИДАЗОЛА И МЕТРОНИДАЗОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Резюме. В статье приводится обоснование терапии гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости, включая перитонит, современными антибактериальными препаратами, которые имеют широкий спектр антимикробного действия. Особое место в этой комбинации уделяется орнидазолу (Мератину). Обследовано 45 больных (основная, или первая, группа) с различными гнойно-воспалительными заболеваниями брюшной полости, которым требовалось экстренное хирургическое вмешательство. В комбинацию антимикробных препаратов в этой группе был включен Мератин. Группу сравнения составили 25 больных, сопоставимых по тяжести заболевания, диагнозу, получавших в комбинации антибиотиков метронидазол. Результаты обследования подтвердили высокую эффективность орнидазола по сравнению с метронидазолом.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания, брюшная полость, метронидазол, орнидазол.

Лечение гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости, а по сути — сепсиса остается актуальной проблемой хирургии, а тем более неотложных состояний.

Лечение больных с острым абдоминальным сепсисом является актуальным, так как сохраняется достаточно высокая смертность при данном состоянии [1, 2], а наиболее частыми осложнениями у этих больных являются пневмония, септицемия, инфекции мочевыделительной системы, которые имеют свое течение и требуют дополнительной терапии [3].

Диагноз сепсиса устанавливали при наличии синдрома системного воспалительного ответа организма, синдрома полиорганной недостаточности и при выделении гемокультуры. Но, к сожалению, по ряду причин это не всегда возможно. Поэтому диагноз сепсиса часто ставится на основании клинической картины.

Существенную роль в развитии патогенеза сепсиса играет очаг инфекции, вирулентность возбудителя, массивная микробная инвазия из зоны очага инфекции, приводящая к тяжелым нарушениям гемостаза организма.

Любой септический процесс требует определенного интервала времени и начинается с внедрения инфекционного агента в ткани организма, где грамотрицательный микроорганизм продуцирует эндотоксины (липополисахаридный компонент), а грамположительные микробы «сбрасывают» компоненты своей оболочки (пептидогликан, липотейхоевую кислоту и др.), которые поступают в кровоток и взаимодействуют с макрофагами, тучными системами, тем самым стимулируя выброс цитокинов, что приводит к развитию патологического процесса. В связи с этим решающую роль в лечении сепсиса играют антибактериальные препараты. Естественно, антимикробные

препараты не влияют на запущенные механизмы системной воспалительной реакции, однако они обеспечивают этиотропное лечение, блокирующее системный воспалительный каскад на уровне его экзогенных микробных медиаторов.

Наличие абдоминального очага полимикробной инфекции, быстрое включение механизмов эндогенной транслокации микроорганизмов и их токсинов запускают реакцию системного воспалительного ответа и инициируют развитие полиорганной недостаточности. В связи с этим *основной задачей антибактериальной терапии* является этиотропное направление, блокирующее системную воспалительную реакцию на уровне микробных медиаторов повреждения [1, 2].

Современные подходы к антибактериальной терапии гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости, в том числе и перитонита, предполагают сочетание препаратов, исходя из наличия полимикробной флоры, учета их фармакодинамических особенностей, сочетания антибактериальной терапии с разрешением синдрома кишечной недостаточности, коррекции нарушений метаболизма, гемодинамики, транспорта кислорода. Вместе с тем неудовлетворенность результатами антибактериальной терапии диктует необходимость поиска более эффективных путей ее реализации и применения новых препаратов.

Наиболее ранние схемы антибактериальной терапии этой патологии включали различные комбинации препаратов, обладающих антиаэробной активностью (5-нитроимидазол — НИМЗ), аминопенициллинов и аминогликозидов. В последующем появление средств более широкого спектра действия (цефалоспорины II–III поколения) позволило заменить этими препаратами аминопенициллины и аминогликозиды, оставив из предыдущей

комбинации антибактериальных средств только орнидазол [9].

Дальнейшее совершенствование схем антибактериальной терапии связано с появлением препаратов, сочетающих широкий спектр активности в отношении Гр(+), Гр(–) и анаэробной микрофлоры, что позволяло применять их в режиме монотерапии при лечении перитонита. Однако наряду с клинической эффективностью схем антибактериальной терапии при выборе препаратов определенное значение имеют экономические показатели (стоимость лечения).

Вместе с тем антибактериальная терапия часто может быть неэффективной в силу различных причин. К причинам неудовлетворительного эффекта антибактериальной терапии относятся, в частности, назначение препаратов без учета полимикробной этиологии (аэробы + анаэробы) интраабдоминальной инфекции, недостаточная биодоступность препарата в очаге инфекции, обусловленная нарушением системного и регионарного кровотока в этой зоне, а также рост культуральной резистентности. Следует также отметить, что в большинстве случаев оперативные вмешательства выполняются в экстренном порядке и антибактериальная терапия в ближайшие сутки после операции носит эмпирический характер. В связи с этим **в клинической практике наиболее часто используют комбинацию орнидазол + цефалоспорины + аминогликозиды, а также Мератин + цефалоспорины III–IV поколения.**

В середине пятидесятих годов прошлого столетия в ходе анализа одного из соединений с рабочим названием «азомицин» было установлено, что в состав его молекулы (пятичленного имидазольного кольца) во втором положении входит нитрогруппа NO_2 , а в 1956 году была синтезирована молекула метронидазола, в состав которой входила нитрогруппа в пятом положении (5-нитроимидазол). В 1969 была синтезирована молекула орнидазола, лишенная целого ряда недостатков метронидазола. К основным отличиям орнидазола от метронидазола следует отнести:

- малое количество штаммов микроорганизмов, нечувствительных к орнидазолу;
- возможность применения Мератина вместе с антикоагулянтами;
- существенно более низкую токсичность;
- меньшее количество побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта;
- возможность приема внутрь с интервалом 12 часов (дважды в сутки) благодаря более длительному периоду полувыведения;
- отсутствие взаимодействия с алкоголем [1, 5, 8] и цитохромом P450.

Как показывает табл. 1, преимуществами орнидазола являются более длительный период полувыведения и более низкий процент связываемости с плазменными белками. Биодоступность — это показатель, характеризующий скорость и степень абсорбции активной субстанции или ее активной составляющей из лекарственной формы до достижения доступности в месте ее ожидаемого действия. Данный показатель определяют путем сравнения концентраций активного вещества в крови и в тканях. Чем выше биодоступность препарата, тем выше его эффективность. Биодоступность лекарственных пре-

Таблица 1. Основные фармакокинетические характеристики метронидазола и орнидазола [2, 8]

Показатель	Метронидазол	Орнидазол
Период полувыведения, часы	6–8	12–14
Связываемость с белками плазмы крови, %	20	13

паратов — производных 5-нитроимидазола составляет 92–98 % [5–7].

При условно-чистых, контаминационных и «загрязненных» (инфицированных) оперативных вмешательствах целесообразно применять антибактериальные лекарственные средства широкого спектра действия [3, 5, 7, 9].

Выбор антибактериального препарата/препаратов носит эмпирический характер и продиктован бактериальным спектром, характерным для определенной операционной зоны.

При операциях на органах брюшной полости наиболее оптимальными являются комбинации аэробно- и анаэробобидных препаратов. Наиболее распространенные схемы включают препараты группы производных 5-нитроимидазола. К сожалению, широкое применение метронидазола в практической медицине и в ветеринарии на протяжении длительного периода (более 50 лет) привело к появлению резистентных штаммов микроорганизмов и существенному снижению эффективности антибактериальной профилактики и терапии. По данным литературы европейских стран, частота первичной резистентности к метронидазолу составляет около 40 % [4]. Альтернативой метронидазолу являются другие представители НИМЗ, в частности орнидазол (Мератин).

Цель работы — изучение эффективности орнидазола (Мератин) для антибактериальной профилактики в случаях оперативного вмешательства при гнойно-воспалительных заболеваниях органов брюшной полости.

Материалы и методы исследования

Обследовано 45 больных (20 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 30 до 76 лет, находящихся на лечении в отделении хирургии Харьковской городской клинической больницы скорой и неотложной медицинской помощи.

Распределение больных по зоне Locus morbi было следующим: толстый кишечник (опухоли) — 10,21 %; гепатобилиарная зона — 9,4 %; острый панкреатит — 10,0 %; желудок и тонкий кишечник — 18,3 %.

На момент поступления у 70 % пациентов была клиника разлитого перитонита с выраженными признаками синдрома системного воспалительного ответа. В 18 % случаев диагностирован тяжелый сепсис.

Развитие тяжелого сепсиса в подавляющем большинстве случаев связано с поздней обращаемостью в клинику.

Всем пациентам проведено хирургическое вмешательство согласно протоколам.

Для подтверждения характера абдоминальной инфекции были проведены посевы из очага инфекции и посев крови на гемокультуру. Одновременно определялась чувствительность к антибиотикам.

При бактериологическом исследовании перитонеального экссудата во время операции выделены в 28 %

случаев — *Streptococcus faecalis*, в 23 % — *Escherichia coli*, в 15 % — *Serratia marcescens*, а также в 49 % случаев — анаэробная флора (семейство *Bacteroides*, *Fusobacterium* и др.). При этом следует отметить, что выделенная микрофлора преимущественно представлена Гр(–) бактериями в ассоциациях. В 62 % это Гр(+) и Гр(–) бактерии, в 21 % — Гр(–) и Гр(–) бактерии; монокультуры: в 10 % — Гр(–), в 7 % — Гр(+).

При определении чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам отмечен достаточно высокий процент чувствительности к цефалоспорином, из аминогликозидов наиболее активным оказался аминогликозид III поколения — амикацин.

В 72 % случаев пациенты в течение 2–3 суток, в связи с гипертермией, самостоятельно принимали различные антибактериальные препараты, анальгетики, спазмолитики. Бесконтрольный прием антибактериальных препаратов способствовал развитию антибиотикорезистентности.

Причиной резистентности у пациентов данной группы могут быть и другие факторы, к которым необходимо отнести следующее:

- не учтены чувствительность микроорганизмов и спектр действия антибактериального препарата;
- недостаточна концентрация препарата в очаге инфекции и местах диссеминации микроорганизмов;
- антибактериальную монотерапию.

С учетом всех этих факторов и тяжести клинического течения заболевания у таких пациентов целесообразно назначение эмпирической антибиотикотерапии, состоящей из нескольких антибактериальных средств. К ним можно отнести орнидазол (Мератин), цефалоспорины III поколения и аминогликозиды, в частности амикацин. Эта схема лечения была использована и у обследованных больных.

Доза Мератина была следующей: 500 мг внутривенно капельно перед операцией, затем 500 мг дважды в сутки в течение 5–7 суток, в тяжелых случаях до 10 суток.

Цефтазидим 1 г внутривенно перед операцией, после операции по 1 г три раза в сутки внутривенно. Продолжительность не менее 10 суток.

Амикацин 1 г внутривенно 1 раз в сутки — 10 суток.

Базовая интенсивная терапия проводилась согласно протоколам.

В контрольную (или вторую) группу входили 25 больных с аналогичным диагнозом и объемом оперативного вмешательства. Отличие заключалось в том, что вместо орнидазола (Мератина) в комбинации с указанными выше антибиотиками использовался метронидазол.

Эффективность антибактериальной терапии гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости представлена в табл. 2.

На 3-и сутки после операции в контрольной группе микробиологический спектр по сравнению с исходными данными существенных изменений не претерпел. Однако следует отметить некоторый рост высеваемости *Enterobacter aerogenes* и *Staphylococcus epidermidis*; в 5 % случаев посевы были отрицательные. В основной группе отмечено уменьшение частоты высеваемости практически всех видов микроорганизмов, при этом отрицательные посевы составили 11 %. В последующем, на 5–7-е сутки после операции, в контрольной группе увеличивается частота высева *Streptococcus faecalis*, *Enterobacter Aerogenes* и *Pseudomonas aeruginosa*, на прежнем уровне сохраняется *Proteus mirabilis* и *Staphylococcus epidermidis*; отрицательные посевы составили 10 %. В основной группе отмечается снижение частоты высеваемости практически всех видов микрофлоры, несколько увеличивается высеваемость *Staphylococcus epidermidis* и значительно (до 31 %) возрастает число отрицательных посевов.

Что касается 10-х суток после операции, в контрольной группе больных остается высокой и даже возрастает частота высева энтерококков (*Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*), *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, не высеивается микрофлора только в 40 % случаев. В основной группе в 65 % случаев микрофлора из брюшной полости

Таблица 2. Динамика бактериологического исследования микрофлоры брюшной полости у обследованных больных во время и после операции (%)

Микрофлора	Во время операции	3-и сутки		5–7-е сутки		10-е сутки	
		Осн. группа	Контр. группа	Осн. группа	Контр. группа	Осн. группа	Контр. группа
<i>Streptococcus faecalis</i>	28	24	21	18	25	10	20
<i>Escherichia coli</i>	23	15	15	8	8	–	–
<i>Serratia marcescens</i>	15	12	14		–	–	–
<i>Enterobacter aerogenes</i>	10	13	15	13	25	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	4	9	2	12	–	–
<i>Proteus mirabilis</i>	7	4	7	4	7	5	15
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	7	8	12	7	5	5
<i>Bacteroides tradilis</i>	25	23	21	3	4	–	–
Др. из группы <i>Bacteroides</i>	13	11	12	2	3	–	–
<i>Fusobacterium</i>	11	9	10	1	2	–	–
Отрицательные посевы	–	11	5	31	10	65	40

не высевается — существенная разница между группами хорошо видна и отражает эффективность антибактериальной терапии орнидазолом в комбинации с другими антибактериальными препаратами. Особенно следует отметить *выраженную чувствительность анаэробов к Мератину*, о чем свидетельствует резкое снижение процента высеваемости микроорганизмов к 5–7-м суткам, в среднем 1–3 %, и отрицательные посевы с 7-х суток в обеих группах. Мератин достоверно повышает эффективность комбинированных антибактериальных мероприятий.

Об эффективности предложенной терапии свидетельствует также динамика показателей средних молекул (с $0,44 \pm 0,03$ ед. до $0,25 \pm 0,02$ ед. к 5–7-м суткам в группе орнидазола и с $0,45 \pm 0,02$ ед. до $0,35 \pm 0,02$ ед. в группе метронидазола).

Лейкоцитарный индекс интоксикации на 5–7-е сутки в первой группе $2,3 \pm 0,02$ ед., во второй группе — $3,4 \pm 0,02$ ед., рост фагоцитарного числа к 7-м суткам с 50 до 90 ед. в первой группе и практически отсутствие роста — с 38 до 43 ед. — во второй группе больных; увеличение процента завершенности фагоцитоза в первой группе до 86 % и во второй группе — только до 60 %.

Следует отметить, что длительность лечения в отделении реанимации в первой группе была на 2–3 дня меньше, чем во второй; в первой группе реже встречались такие осложнения, как пневмония и нагноение ран.

Выводы

Применение комбинированных схем антибактериальной терапии, включающих Мератин, при операциях на желудке, тонком, толстом кишечнике, органах гепатопанкреатобилиарной системы считаем эффективным, поскольку никаких признаков гнойно-септического послеоперационного инфицирования не наблюдалось. Об эффективности схем также свидетельствуют динамичное улучшение общего состояния большинства пациентов в послеоперационный период в соответствии с тяжестью патологии и объемом перенесенного оперативного вме-

шательства, позитивная динамика клинической картины и лабораторных показателей крови и мочи. В случаях внешнего дренирования брюшной полости наблюдались только серозно-геморрагические выделения, что опосредованно характеризует антибактериальную эффективность Мератина. Невозможность получения материала для микробиологического исследования является свидетельством элиминации микробного возбудителя.

Высокая эффективность и безопасность схем антибактериальной терапии, включающих Мератин, является основанием для его широкого использования в хирургической практике. Мератин достоверно повышает эффективность комбинированных антибактериальных мероприятий. Считаем Мератин обоснованной заменой метронидазолов.

В схемах периоперационной профилактики возможно использовать Мератин вместо метронидазола как обязательный компонент антибактериальных мероприятий.

Список литературы

1. Березняков И.Г. Резистентность к антимикробным препаратам; механизмы возникновения и клиническое значение: Методические рекомендации. — Харьков, 2006. — 72 с.
2. Компендиум 2010 — лекарственные препараты / В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2010. — 1388 с.
3. Кондратенко П.Г., Соболев В.В. Хирургическая инфекция: Практическое руководство. — Донецк, 2007. — 512 с.
4. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее. — К.: Здоров'я, 2003. — 256 с.
5. Мамчиц В.И., Бойко В.В., Криворучко И.А. и др. Профилактика и основные принципы лечения абдоминальной хирургической инфекции: Методические рекомендации. — К., 2003. — 32 с.
6. Страчунский Л.С., Козлова С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. — М.: Боргес, 2002. — С. 395–403.
7. Шалимов А.А., Грубник В.В., Ткаченко А.И., Осуненко О.В. Инфекционный контроль в хирургии. — К.: PC World Ukraine, 2000. — 182 с.
8. Bratzler D.W., Houck P.M. Antimicrobial Prophylaxis for Surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38. — P. 1706–1715.
9. Risk factors in surgery / R. Dionigi, F. Rovera, G. Dionigi et al. // J. Chemother. — 2001. — P. 6–11.

Получено 18.09.12 □

Козаченко А.В., Тесленко І.В., Губський К.А., Нудьга А.Н., Ковальова Е.А.
Харківська міська клінічна лікарня швидкої й невідкладної медичної допомоги

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ОРНІДАЗОЛУ Й МЕТРОНІДАЗОЛУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Резюме. У статті наводиться обґрунтування терапії гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини, включаючи перитоніт, сучасними антибактеріальними препаратами, що мають широкий спектр антимікробної дії. Особливе місце в цій комбінації приділяється орнідазолу (Мератину). Обстежено 45 хворих (основна, або перша, група) із різними гнійно-запальними захворюваннями черевної порожнини, яким було потрібно екстрене хірургічне втручання. У комбінацію антимікробних препаратів у цій групі був включений Мератин. Групу порівняння склали 25 хворих, порівнянних за тяжкістю захворювання, діагнозом, які одержували в комбінації антибіотиків метронідазол. Результати обстеження підтвердили високу ефективність орнідазолу в порівнянні з метронідазолом.

Ключові слова: гнійно-запальні захворювання, черевна порожнина, метронідазол, орнідазол.

Kozachenko A.V., Teslenko I.V., Gubsky K.A., Nudga A.N., Kovaleva Ye.A.
Kharkiv Municipal Clinical Emergency and Immediate Care Hospital

COMPARATIVE EFFICACY OF ORNIDAZOLE AND METRONIDAZOLE IN PATIENTS WITH PURULENT- INFLAMMATORY DISEASES OF THE ABDOMINAL CAVITY

Summary. The paper outlines the rationale therapy of purulent-inflammatory diseases of the abdominal cavity, including peritonitis, with modern antibacterial drugs, which have a wide spectrum of antimicrobial action. A special place in this combination is given to ornidazole (Meratin). A total of 45 patients (primary, or first, group) with various purulent-inflammatory diseases of the abdominal cavity, which required emergency surgery, were examined. In the combination of antimicrobial drugs in this group Meratin was included. The comparison group consisted of 25 patients, matched for severity of illness, diagnosis, they received metronidazole in combination of antibiotics. The survey results confirmed the high efficiency of ornidazole compared with metronidazole.

Key words: purulent-inflammatory diseases, abdominal cavity, metronidazole, ornidazole.