

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРЦЕФА (ЦЕФТРИАКСОН) БАЛКАНФАРМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

О.А. Беляева

Киевская медицинская академия последипломного образования

Резюме. Результаты проведенных исследований говорят о том, что применение препарата Терцеф (цефтриаксон) производства Балканфарма в дозе 2 г в сутки в течение 10–16 суток в лечении абдоминальной хирургической инфекции и 1 г в сутки в течение 5–10 суток в лечении рожистого воспаления и острого тромбоза является высокоэффективным. Отмечено, что в 86,1% случаев достигнуты положительные результаты.

Ключевые слова: абдоминальная хирургическая инфекция, абдоминальный сепсис, рожистое воспаление, острый тромбоз, Терцеф (цефтриаксон).

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРЦЕФА (ЦЕФТРИАКСОН) БАЛКАНФАРМА В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХІРУРГІЧНУ ІНФЕКЦІЮ

О.О. Беляева

Резюме. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение препарата Терцеф (цефтриаксон) производства Балканфарма в дозе 2 г на добу на протяжении 10–16 днів у лікуванні абдоминальної хірургічної інфекції та 1 г на добу протязі 5–10 днів у лікуванні бешихового запалення та гострого тромбоза є високоефективним. Відзначено, що у 86,1% випадків досягнуто позитивних результатів.

Ключові слова: абдоминальна хірургічна інфекція, абдоминальний сепсис, бешихове запалення, гострий тромбоз, Терцеф (цефтриаксон).

EFFICACY OF TERCEF (CEFTRIAXONE), MANUFACTURED BY BALKANPHARMA, IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH SURGERY INFECTION

O.A. Beliaeva

Resume. The results of the clinical study indicate high efficacy of Tercef (ceftriaxone), manufactured by Balkanpharma, in the treatment of the abdominal surgery infections in dosage 2 g daily during 10–16 days and in the treatment of erysipelous inflammation and acute thrombophlebitis in dosage 1 g daily during 5–10 days. The positive result observed in the 86,1% of cases.

Key words: abdominal surgery infections, abdominal sepsis, erysipelous inflammation, acute thrombophlebitis, Tercef (ceftriaxone).

Статья опубликована в журнале «Новости медицины и фармации», 2003, № 11(139): 4.

Материалы предоставлены компанией «Балканфарма АТ» в Украине 01034, Киев, ул. Ярославов вал, 38, тел/факс: (044) 238-64-15

Адрес для переписки:

Беляева Ольга Александровна

04215, Киев, проспект Радянської України, д. 20, кв. 166

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины, хирургические гнойно-воспалительные заболевания органов брюшной полости, кожи и мягких тканей могут приводить к тяжелым и опасным для жизни больного осложнениям, таким как перитонит, абсцессы, флегмоны, гнойные панкреатиты, сепсис, инфекционно-токсический шок. Постоянное совершенствование хирургической тактики ведения больных и техники операции оставляет, при некоторой патологии, высокий процент гнойно-септических осложнений, а летальность может достигать 40% и выше [3]. Послеоперационные гнойно-септические осложнения ведут к удлинению сроков лечения, к переходу процесса в хроническую форму, нередко — к инвалидности и в итоге приносят огромный экономический ущерб. По данным Л. Блатуна (1998), в России после хирургических вмешательств ежегодно развиваются гнойно-септические осложнения у 2,5 млн больных, что приводит к дополнительным экономическим потерям в связи с увеличением койко-дней.

Не заменяя, а дополняя хирургическое лечение, адекватная антибактериальная терапия способна предотвратить генерализацию инфекции, развитие послеоперационных осложнений и фатальной полиорганной недостаточности. Хотя вклад антибиотиков, по данным мировой литературы, в снижение летальности больных с перитонитом не превышает 20% (остальные 65–75% приходятся на долю оптимизации тактики хирургического лечения; патогенетической терапии и др.), неправильный выбор антибактериального препарата может сыграть отрицательную роль, существенно ухудшив течение абдоминальной хирургической инфекции [1].

При абдоминальной хирургической инфекции, как и при других формах инфекционной патологии, тактика применения антибиотиков включает 2 этапа.

Первый этап — эмпирическая терапия (раннее начало лечения до выделения возбудителя и определения его антибиотикограммы). Выбор антибиотиков при этом определяется предполагаемым возбудителем, локализацией и тяжестью процесса

(оцениваемой по шкале APACHE II); данными эпидемиологического контроля за уровнями антибиотикорезистентности возбудителей, выделяемых при внутрибольничной инфекции в конкретном стационаре (отделении).

Второй этап — этиотропная терапия (после получения результатов микробиологического анализа). Следует подчеркнуть, что в хирургии решающая роль отводится адекватности эмпирического назначения антибиотиков [2].

В клинике, руководимой профессором А.П. Радзиховским проведены исследования по клинической эффективности антибиотика Терцеф (цефтриаксон), синтетического противомикробного препарата группы цефалоспоринов третьего поколения.

Применяли Терцеф как на первом, так и на втором этапе антибактериальной терапии. Он обладает антибактериальным действием в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, возбудителей тяжелых уроинфекций — *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Staphylococcus spp.* [4, 5].

Бактерицидные концентрации препарата после однократного применения задерживаются в организме 24 ч. Цефтриаксон связывается с альбуминами, причем связывание уменьшается обратно по мере увеличения концентрации препарата. Из-за более низкого связывания альбумина доля свободного цефтриаксона в интерстициальной жидкости соответственно выше, чем в плазме. Применяется в дозах: 1–2 г/24 ч однократно. Максимальная дневная доза — 4 г [4, 6].

Терцеф элиминируется из организма двумя путями: почками и печенью. Около 40–65% от принятой дозы Терцефа выделяются в неизменной активной форме через почки, а остальные 35–60% выделяются с желчью и обнаруживается в кале в неизменной активной форме. Несмотря на то что Терцеф выделяется через почки, он не обладает нефротоксичным действием, чем обусловлено его применение при заболеваниях почек [7].

Цель работы — изучить эффективность антибиотика широкого спектра действия Терцефа (цефтриаксона) при различных острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости, острого тромбоза, рожистого воспаления.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены у больных, оперированных по поводу перитонита различной этиологии, панкреонекроза, острого деструктивного холецистита, абсцессов брюшной полости и др. Кроме того, в исследование включена группа больных, которым проводилось лечение острого тромбоза нижних конечностей и рожистого воспаления (табл. 1).

У всех больных Терцеф применялся для антибактериальной монотерапии.

Контрольную группу составили больные, которым проводилась терапия или профилактика полусинтетическим пенициллином (ампициллином) в сочетании с аминогликозидами, цефалоспорины I–II поколения в отдельности и в сочетании с метронидазолом. Характеристика больных основной и контрольной групп представлена в табл. 2. Показатели (пол, возраст, тяжесть состо-

Таблица 1
Распределение больных основной группы по этиологическому признаку, получавших Терцеф

Нозологическая форма	Основная группа	Контрольная группа
Перфорация язвы желудка и 12-перстной кишки	3 (7,6%)	5 (8,9%)
Острый деструктивный холецистит	4 (8,3%)	6 (10,7%)
Острый панкреатит и панкреатогенный перитонит	2 (4,7%)	1 (1,8%)
Кишечная непроходимость, осложненная перитонитом	3 (7,0%)	4 (7,2%)
Острый деструктивный аппендицит	12 (27,1%)	15 (26,7%)
Воспалительные процессы придатков матки	3 (7,0%)	3 (5,4%)
Абсцессы брюшной полости	2 (4,7%)	3 (5,4%)
Острый тромбоз нижних конечностей	5 (11,7%)	6 (10,7%)
Рожистое воспаление	9 (20,9%)	10 (17,8%)
Диабетическая стопа	2 (4,7%)	3 (5,4%)
Всего	43 (100%)	56 (100%)

Таблица 2
Характеристика больных основной и контрольной групп в зависимости от тяжести состояния

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Пол: муж./жен.	4:6	3:4
Возраст, годы (m±SD)	58,7±18,6	56,1±11,9
Тяжесть состояния до лечения, баллы по APACHE II (m±SD)	7,2±1,3	6,3±1,5
Больные с APACHE-II менее 15 баллов	28 (65,2%)	38 (67,4%)
Больные с APACHE-II более 15 баллов	15 (34,8%)	18 (32,6%)
Операционный риск (по классификации ASA)		
I, II	23 (53,1%)	34 (61,2%)
III	20 (46,9%)	22 (38,8%)
Всего:	43	56

яния) в указанных группах не имели статистически значимых различий.

При абдоминальной хирургической инфекции Терцеф вводили в/в по 1 г через 12 ч, при рожистом воспалении, остром тромбофлебите — в/м по 1 г 1 раз в сутки. При абдоминальном сепсисе (1 больной) с массой тела выше 100 кг дозу увеличивали до 4 г в сутки. Большинство пациентов, как правило, получали противогрибковые препараты (леворин, нистатин). Продолжительность лечения в среднем составила 8,7 суток (от 5-ти до 16-ти суток). Максимальная продолжительность терапии Терцефом была связана с необходимостью ее проведения у больных тяжелой формой перитонита, которым выполняли программируемые санации брюшной полости. При этом сохранялись признаки эффективности антибактериальной терапии без выявления резистентности микроорганизмов к этому препарату.

Клиническую эффективность оценивали по следующим критериям:

- выздоровление — полное исчезновение всех исходных симптомов и признаков заболевания;
- улучшение состояния, но без полного исчезновения признаков и симптомов заболевания при отсутствии необходимости дополнительной антибактериальной терапии;
- отсутствие эффекта — отсутствие клинического улучшения или ухудшение на фоне терапии, потребность в назначении дополнительной или другой антибактериальной терапии;
- рецидив — выздоровление или улучшение состояния к концу лечения с последующим ухудшением или повторным появлением;
- невозможно оценить — при прекращении лечения по любой причине через 48 ч от ее начала или при прогрессировании другого патологического процесса, не поддающегося лечению исследуемым препаратом [4].

Положительная клиническая эффективность включала случаи выздоровления и улучшения, а другие критерии свидетельствовали о неэффективности антибактериальной терапии.

При описании количественных данных использовали среднее значение выборки (m) и стандартное отклонение (SD). Для определения статистической значимости различий сравниваемых групп использовался критерий χ^2 , применяли двухсторонний t -тест Стьюдента и непараметрический аналог t -критерию для независимых переменных — U критерий Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая эффективность Терцефа в основной группе была зафиксирована у 37 (86,1%) больных. Положительный клинический эффект в группе пациентов с тяжестью состояния выше 15 баллов по модифицированной АРАСНЕ II был достигнут у 25 (58,1%) случаев. Этот результат весьма значим для клинической практики, по-

скольку прогнозируемая летальность при такой тяжести состояния превышает 50%. Клиническая эффективность антибактериальной терапии в контрольной группе наблюдалась у 34 (60,7%) больных, а среди тяжелобольных (тяжесть состояния выше 15 баллов по АРАСНЕ II) этой же группы, подобный показатель составил 38,6%.

Причины неэффективности Терцефа (отсутствие эффекта наблюдалось у 7 больных) были следующие: 2 больных погибли с клиническим диагнозом сепсиса, несмотря на смену режима антибактериальной терапии (был безуспешно назначен клиндамицин). 3 больных, у которых мы не смогли оценить эффект Терцефа, погибли при фатальном и быстром течении инфекционно-токсического шока (ИТШ). В 2 случаях, когда выводили больных из состояния ИТШ, в дальнейшем удалось избежать летального исхода, в том числе на фоне (и с помощью) терапии Терцефом в сочетании с ампициллином и метронидазолом. Из 6-ти больных, которые соответствовали критерию «отсутствие эффекта» по международным стандартам, у 2-х был панкреатогенный перитонит.

Состояние 2-х больных (оба с послеоперационным перитонитом) потребовало продолжения терапии комбинацией амикацин с клиндамицином и повторных хирургических вмешательств. Тем не менее, эти больные также умерли вследствие продолжающегося перитонита и синдрома полиорганной недостаточности.

Что касается развития «новых», экстраабдоминальных, очагов инфекции на фоне проводимой Терцефом терапии, в 2 случаях с воспалительным раневым процессом наблюдалось излечение без смены режима системной антибиотикотерапии, в том числе за счет адекватного местного лечения.

Летальность в основной группе составила 16,2% (7 больных), в контрольной — 19,6% (11 больных) ($\chi^2=4,21$; $p=0,0401$).

При профилактическом назначении Терцефа у больных с тяжелым деструктивным панкреатитом пациенты получали антибактериальную терапию в виде монотерапии без учета спектра его действия. Частота развития инфицированного панкреонекроза и экстрапанкреатических инфицированных осложнений в двух группах различна: 23,2% — в группе пациентов, получавших стандартную антибактериальную терапию, 14,9% — в группе получавших Терцеф. Несмотря на эти различия, летальность в основной и контрольной группах при данной патологии не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Терцеф широко применяется в нашей клинике при лечении острого тромбофлебита нижних конечностей и тяжелых форм рожистого воспаления. В качестве критерия эффективности для данной группы больных была выбрана продолжительность лечения. При сравнении этих показателей в основной группе средняя продолжительность антибиотикотерапии рожистого воспаления составила $4,2 \pm 2,7$ суток, в контрольной группе —

7,6±3,4 суток ($t=11,73$; $p<0,01$), а аналогичный показатель при остром тромбозе составил соответственно 5,3±3,1 суток и 8,1±4,5 суток ($t=9,91$; $p<0,05$). Кроме того, полное клиническое выздоровление при рожистом воспалении в основной группе в среднем на 4,7 дня происходит быстрее, чем в контрольной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании наших исследований можно говорить об эффективности Терцефа в эмпирической терапии как препарата первого ряда при хирургических инфекционных процессах (первичный и вторичный перитонит), деструктивный панкреатит, гнойно-воспалительные заболевания малого таза, острый тромбоз нижних конечностей и тяжелые формы рожистого воспаления), в том числе при исходной тяжести состояния больных, соответствующей 15 баллам по АРАСНЕ II, требующего незамедлительного назначения антибактериальных препаратов, оптимальных по антимикробному спектру действия и фармакокинетическим характеристикам.

Применение Терцефа позволило статистически достоверно уменьшить сроки пребывания

больных в стационаре, улучшить качество лечения, снизить летальность в основной группе по сравнению с контрольной на 7,9% ($\chi^2=4,21$; $p=0,0401$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Бурневич С. З. (2000) Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. В кн.: Савельев В. С. (ред.) Москва, с. 144
2. Гельфанд Е.Б., Мамонтова О. А., Бурневич З.И., Ргельфанд Б., Бражник Г. Б., Брюхов А. Н. (2001) Максим в лечении абдоминальной хирургической инфекции. Антибиотики и химиотерапия, 46(9).
3. Горшвицкова Э.В. (1999) Особенности возбудителей гнойно-септической хирургической инфекции и их антибиотикорезистентность. Клини. антибиотикотерапия, 1: 41–43.
4. Bergan T. (1988) Pharmacokinetics and tissue penetration of ceftriaxone. Insights into the treatment of serious infections, 2(1).
5. Rothwell D.L.(1988) Ceftriaxone in the treatment and prevention of urological infection. Insights into the treatment of serious infections, 2(1).
6. Hayton, WL, Stoeckel K. (1986) Ceftriaxone kinetics in the elderly: a review of published data. Clinical Pharmacokinetics, 11: 76–86.
7. Edmiston C.E. (1988) The renal and hepatobiliary elimination of beta-lactam antibiotics; effect of biliary excretion on intestinal flora. Insights into the treatment of serious infections, 2(1).