

УДК 615.33.035:617

Длительность антибиотикотерапии у хирургических пациентов

Э.П. Деллинджер

Отделение общей хирургии Вашингтонского университета, Вашингтон, США

При лечении многих заболеваний антибиотики часто используют бесконтрольно. Например, когда можно обойтись без назначения антибактериальных средств или достаточно однократного профилактического введения антибиотика, пациентам неоправданно назначают длительный курс антибиотикотерапии. В данной статье рассматриваются вопросы о необходимости определения оптимальной длительности антибиотикотерапии при хирургической патологии, разумного ограничения применения антибиотиков, своевременности их назначения и коррекции терапии. Приводятся клинические критерии

оценки улучшения состояния пациента и отмены антибиотикотерапии. Подчеркивается, что нерациональное применение антибиотиков приводит к появлению и распространению резистентных микроорганизмов, развитию у больных новых нозокомиальных "суперинфекций", аллергических и/или токсических реакций. В конечном итоге это ухудшает состояние пациента и снижает эффективность лечения.

Ключевые слова: антибиотикотерапия, антибиотикопрофилактика, антибиотикорезистентность, интраабдоминальные инфекции.

Duration of Antibiotic Use in Surgical Patients

E.P. Dellinger

Department of Surgery, Division of Surgery, University of Washington, USA

While many studies have been completed comparing antibiotics or antibiotic combinations in the treatment of specific infections, few studies have focussed on the necessary duration of treatment. If antibiotics are generally safe, is it necessary to be concerned about the duration of antibiotic therapy as long as the drugs are continued long enough? The remainder of this paper assumes that increased antibiotic use can result in an increase in the number and frequency of resistant bacteria in

the hospital environment and an increased risk that the individual patient will acquire new nosocomial "suprainfections" caused by resistant organisms. In addition, the longer that any medication is continued, the greater the risk that a patient will experience an allergic or toxic reaction to the drug. With all drugs less is better if the therapeutic aim has been achieved.

Key words: antimicrobial therapy, antimicrobial prophylaxis, intraabdominal infection.

Контактный адрес:

Evan Patchen Dellinger
Department of Surgery,
University of Washington
Box 356410, Room BB 428
1959 N.E. Pacific Street
Seattle, Washington 98195-6410, USA
Тел.: 206-543-3682
Факс: 206-543-8136
Эл. почта: patch@u.washington.edu

Во многих исследованиях сравнительной эффективности различных антибиотиков и их комбинаций при лечении инфекций, к сожалению, приводится очень мало данных, обосновывающих необходимую продолжительность антибиотикотерапии.

Возникает вопрос: если антибиотики в целом безопасны, то стоит ли ограничивать длительность их применения? В то же время частое использование

Таблица 1. Антибиотикотерапия и антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии

Хирургическая патология, при которой проводится антибиотикотерапия	Хирургическая патология, при которой проводится только периоперационная профилактика
Осложненные формы аппендицита Осложненные формы холецистита Тромбоз мезентериальных сосудов с перитонитом Перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, если после перфорации прошло более 12 ч	Неосложненный неперфоративный аппендицит Неосложненные формы холецистита без гангрены и перфорации Перфоративная язва двенадцатиперстной кишки в первые 12 ч после перфорации
То есть любое состояние, когда произошло распространение инфекции и когда ликвидировать ее очаг только с помощью хирургического вмешательства не представляется возможным	То есть состояния, когда инфекции нет либо она локализована и может быть ликвидирована путем изолированного хирургического вмешательства

антибиотиков обуславливает появление и распространение резистентных к ним микроорганизмов, повышение риска развития новых нозокомиальных “суперинфекций”, вызванных резистентной микрофлорой. Кроме того, чем длительнее лечение, тем выше риск развития у пациентов аллергических или токсических реакций. Поэтому, если терапевтический эффект достигнут, лучше ограничить применение лекарственных средств.

Существуют общепринятые схемы длительности лечения таких например, инфекций, как туберкулез легких, подострый бактериальный эндокардит, стрептококковый фарингит и неосложненные инфекции нижних отделов мочевыводящих путей. Многочисленные исследования в последние 20–30 лет окончательно подтвердили, что периоперационная антибиотикопрофилактика при плановых хирургических вмешательствах должна продолжаться не более 24 ч. Многие авторы даже поддерживают точку зрения о целесообразности однократного профилактического введения антибиотика при хирургическом вмешательстве, продолжительность которого не превышает двух периодов полувыведения используемого препарата [1].

Вопрос о длительности профилактического применения антибиотиков при травмах является более спорным. Более того, 20 лет назад обычно таким пациентам назначали антибиотики в течение 5–10 дней в целях “профилактики”. Затем, в ряде исследований у пациентов с проникающими абдоминальными повреждениями и открытыми переломами костей, была доказана эффективность антибиотиков, примененных с профилактической целью в течение первых 24 ч [2].

Однако данные о продолжительности антибиотикотерапии при интраабдоминальных инфекциях фактически отсутствуют. Мне не известно ни о каких исследованиях, действительно сравнивающих различные по длительности режимы применения антибиотиков при интраабдоминальных инфекциях. Назначение антибиотика как минимум в тече-

ние 2 нед 30 лет назад было обычным. В последующие годы длительность лечения постепенно снижалась без каких-либо формальных обоснований.

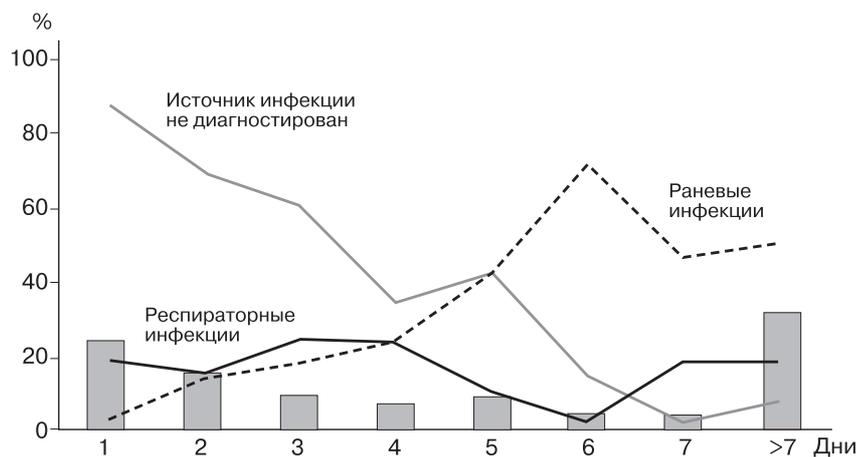
Большинство хирургов и клинических фармакологов сейчас едины в том, что при некоторых “простых” интраабдоминальных инфекционных состояниях, которые успешно лечатся хирургическим путем, достаточно только периоперационного введения антибиотиков с профилактической целью (табл. 1).

Подобная тактика допустима при неосложненных (неперфоративных) формах аппендицита, неосложненных холециститах (без гангрены и перфорации) и перфоративной язве двенадцатиперстной кишки в первые 12 ч после прободения. В этих случаях с инфекцией удастся справиться благодаря хирургическому вмешательству, а профилактическое введение антибиотиков предотвращает развитие инфекции в месте разреза.

Проблема определения длительности лечения при интраабдоминальных инфекциях, видимо, состоит в нашей неспособности точно определить, что же происходит в брюшной полости. Если изначально возникла контаминация без выраженной системной реакции организма, а при таких обстоятельствах инфекции может не быть, то в большинстве случаев проблему можно решить одним хирургическим вмешательством. Если же наличие инфекции установлено, то необходимо применить антибиотики.

Тем не менее известно, что многие симптомы инфекции могут сохраняться даже тогда, когда она уже не представляет проблему (иногда и без наличия инфекции). Эти признаки называются синдромом системного воспалительного ответа и синдромом полиорганной недостаточности. Если они имеются, то большинство врачей предпочитает продолжить использование антибиотиков ввиду непрекращающихся лихорадки, лейкоцитоза и общего тяжелого состояния пациента.

Необходимо помнить, что возникновение лихо-



Динамика частоты лихорадки в послеоперационный период

радки после обширных хирургических вмешательств является обычным явлением. В большинстве случаев она не связана с инфекцией (см. рисунок). В нескольких публикациях сообщалось, что у более трети пациентов с лихорадкой в первую неделю после обширных операций инфекции вообще отсутствовали, у 80% больных с лихорадкой в первые сутки после операции также не было инфекций. Только в том случае, если лихорадка продолжается более 4–5 сут после операции, можно с большой долей вероятности предположить наличие инфекции [3].

При оценке эффекта оперативного вмешательства и антибиотикотерапии у больных с интраабдоминальными инфекциями можно обнаружить, что у большинства из них при изначально успешном лечении четко отмечается выраженный клинический эффект со снижением температуры тела в течение 4–5 сут [4].

В последние 15 лет проведено много сравнительных исследований эффективности лечения интраабдоминальных инфекций. Для определения длительности антибиотикотерапии в большинстве случаев использовалось только мнение лечащего врача. Одно из общих правил предусматривает прекращение приема антибиотиков тогда, когда у па-

циента налицо явное клиническое улучшение и температура тела не поднимается выше 37°C в течение 24–48 ч (табл. 2). Клиническое улучшение определяется субъективным мнением врача и такими объективными признаками, как восстановление перистальтики, исчезновение тахикардии, восстановление диуреза, возможность самостоятельного приема пищи.

При использовании изложенных правил средняя продолжительность антибиотикотерапии составила 7–9 дней, хотя эти результаты во многом определялись тем, что большинство

протоколов регламентировали минимальный срок лечения 3–5 дней. В последние 10 лет многие авторы склоняются к тому, что значительно более короткие курсы антибиотикотерапии обладают достаточной клинической эффективностью.

Так, в одном исследовании пациенты получали короткие произвольные курсы антибиотикотерапии. Они были рандомизированы по длительности антибиотикотерапии на следующие группы: 1 доза, 1 день, 2 дня либо 3–4 дня [5]. Результаты лечения были такими же хорошими, как и в других исследованиях с более продолжительными курсами антибиотикотерапии. Однако в связи с отсутствием контрольной группы эти данные не могут считаться достоверными.

Недавно проведено исследование пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями, рандомизированных по методу введения антибиотика. Больным первой группы антибиотики вводили внутривенно на протяжении всего курса лечения, больным второй группы – внутривенно до тех пор, пока они не могли принимать антибиотики перорально. Пациенты получали внутривенно либо имипенем, либо ципрофлоксацин и метронидазол, либо ципрофлоксацин и метронидазол в виде ступенчатой терапии. У всех достигнута приблизи-

Таблица 2. Клинические критерии улучшения состояния пациента и критерии прекращения антибиотикотерапии при интраабдоминальных инфекциях

Клинические критерии улучшения состояния пациента	Клинические критерии отмены антибиотикотерапии
Уменьшение частоты сердечных сокращений	Улучшение состояния пациента + температура тела 37° С или меньше в течение 24–48 ч
Нормализация нервно-психического статуса	
Уменьшение болевых ощущений	
Уменьшение напряжения брюшной стенки	
Появление чувства голода	
Появление стула	
Восстановление диуреза	

Таблица 3. Тактика врача при применении антибиотиков у больных с хирургической инфекцией

Начать применение антибиотиков во время хирургического вмешательства
Пациент должен точно следовать назначенному лечению, особенно в первую неделю
Если улучшение не наступило, нужно обследовать пациента на наличие:
недренированного абсцесса
несостоятельности швов анастомоза
раневой инфекции
Провести бактериологическое исследование с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам
При обнаружении резистентных бактерий сменить антибиотик или дополнить его другим антибактериальным препаратом
При отсутствии эффекта не применять антибиотики до постановки точного диагноза

тельно одинаковая эффективность лечения [6]. Это исследование показало, что путь введения антибиотиков может быть изменен на пероральный. Однако оно не ответило на вопрос об оптимальной длительности лечения, которое, как и в других исследованиях, в среднем составило 7–9 дней.

На самом деле, как представляется, это исследование явилось опасным прецедентом для злоупотребления пероральным применением антибиотиков. Мне приходилось наблюдать, как молодые врачи выписывали пациентов домой, назначая им антибиотики внутрь лишь потому, что сейчас они вправе это делать. В прошлом эти пациенты выписывались бы домой без назначения им антибиотиков из-за трудности внутривенного введения в амбулаторных условиях. Тактика врачей будет неверной, если мощные антибиотики станут общедоступными. Ибо это приведет к значительному росту потребления антибиотиков, которые используются для лечения хирургических инфекций, что неизбежно обусловит появление и распространение резистентных штаммов бактерий.

Очевидно, что назрела необходимость в получении данных сравнительных исследований по уточнению оптимальной длительности антибиотикотерапии хирургических инфекций, в частности интраабдоминальных. Сами собой напрашиваются три возможных направления исследования. Можно сравнить два различных, произвольных по длительности, курса антибиотикотерапии, например, 4 и 10 дней при определенных интраабдоминальных инфекциях. Мы могли бы сравнить длительность лечения, основанную на клинических критериях (табл. 2) с произвольной длительностью антибиотикотерапии, например 4 дня. И наконец, можно сравнить два различных варианта принятия решения о продолжительности терапии.

Пока у нас не будет более детальной информации в данном вопросе, я знаю только то, что можно эффективно и безопасно лечить пациентов, руко-

водствуясь мнением лечащего врача о продолжительности терапии в каждом конкретном случае при средней длительности антибиотикотерапии, равной 8 дням. Я также знаю, что в некоторых случаях мы могли бы использовать более короткие курсы лечения, чем сейчас. Кроме того, уверен, что опубликованные материалы часто неправильно интерпретируются.

Так, в 1982 г. мы опубликовали статью, в которой приводились наблюдения над пациентами с выраженным лейкоцитозом [7]. В ней мы отметили, что более длительное использование антибиотиков не предотвращало развития инфекций. Мы рекомендовали прекращение антибиотикотерапии и тщательное наблюдение за пациентами, чтобы поставить верный диагноз и назначить специфическое лечение (табл. 3). С тех пор я неоднократно встречал статьи, в которых рекомендовалось продолжать лечение антибиотиками до тех пор, пока количество лейкоцитов не будет в пределах нормы.

По моему мнению, рационально начинать антибиотикотерапию (разумеется, когда она необходима) во время хирургического вмешательства. Пациент должен строго выполнить курс назначенного лечения, особенно в первую неделю. Если за 4–5 дней не наступило явного клинического улучшения, нужно всесторонне его обследовать для исключения недренированного абсцесса, несостоятельности швов анастомоза, раневой инфекции и т. д. Необходимо также провести бактериологическое исследование с определением чувствительности микроорганизмов для оценки правильности выбора антибиотика.

Если обнаружатся резистентные бактерии, то нужно заменить антибиотик. При упорной антибиотикотерапии без постановки диагноза и без ее коррекции пациент лишь станет еще “более больным”. В дальнейшем возможно развитие полиорганной недостаточности, что, в свою очередь, также будет способствовать развитию инфекций.

Л и т е р а т у р а

1. Dellinger E.P. Antibiotic prophylaxis in trauma: penetrating abdominal injuries and open fractures. *Rev Inf Dis* 1991; 13 (Suppl 10):847-57.
2. Dellinger E.P. Approach to the patient with postoperative fever. In: Gorbach S., Bartlet J., Blacklow N., editors. *Infectious diseases in medicine and surgery*. Philadelphia: Saunders W.B.; 1999.
3. Dellinger E.P., Gross P.A., et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Inf Dis* 1994; 18:422-7.
4. Doberneck R.C., Mittelman J. Reappraisal of the problems of intra-abdominal abscess. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154:875-9.
5. Lennard E.S., Dellinger E.P., et al. Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intra-abdominal sepsis. *Ann surg* 1982; 195:19-24.
6. Shein M., Assalia A., et al. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: a prospective study. *Br J Surg* 1994; 81:989-91.
7. Solomkin J.S., Reinhart H.H., et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996; 233(3):303-15.