

УДК 616.36-002-089-08

Кравців М.І., Дудченко М.О., Люлька О.М., Юсеф Альрагабі, Ляховський В.І.

## АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ У ГЕПАТОБІЛІАРНІЙ ХІРУРГІЇ

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Успішне лікування хірургічних захворювань органів черевної порожнини та профілактика післяопераційних ускладнень залежить як від адекватного оперативного лікування, так і від раціональної антибактеріальної терапії у периопераційному періоді. Проаналізовано ефективність емпіричної антибактеріальної терапії цефоперазон/сульбактамом у комплексному лікуванні 217 хворих з гострими хірургічними захворюваннями гепатобіліарної зони, які були прооперовані в хірургічному відділенні №2 2-ої міської клінічної лікарні м. Полтави за період з 2012 по 2015 роки. Результати дослідження показали, що чутливість мікроорганізмів до цефосульбіну, сприятливий фармакологічний профіль, хороша біодоступність, можливість впливу як на аеробну, так і анаеробну мікрофлору дозволяють вважати його препаратом вибору для лікування хірургічної патології гепатобіліарної зони та профілактики гнійних післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: антибіотикотерапія, цефоперазон, сульбактам, хірургія, лікування.

Робота є фрагментом НДР "Морфологічні і функціональні порушення органів та систем організму при гострій та хронічній хірургічній патології, оптимізація діагностики та лікувальної тактики, прогнозування, профілактика та лікування післяопераційних ускладнень" (№ держреєстрації 0111U006302)

### Вступ

Гострі хірургічні захворювання органів гепатобіліарної зони – це один із найактуальніших напрямків абдомінальної хірургії, а їхня частота в Україні, як і в цілому світі, за останні роки зростає і не має тенденції до зниження [2]. Незважаючи на сучасні методи діагностики, консервативної терапії та оперативного лікування частота ускладнень сягає від 15% до 30%. Серед ускладнень, котрі розвиваються у післяопераційному періоді, згідно даних різних авторів, переважають гнійно-запальні [3].

Успішне лікування хірургічних захворювань органів черевної порожнини та профілактика післяопераційних ускладнень залежить як від адекватного оперативного лікування, так і від раціональної антибактеріальної терапії у периопераційному періоді. Терапія хірургічної інтраабдомінальної інфекції висуває високі вимоги до антимікробного препарату, особливо враховуючи перший, емпіричний, етап терапії, коли лікування починається до ідентифікації збудника [1].

Антибактеріальні препарати цефалоспоринового ряду використовують найчастіше у терапії хірургічних захворювань органів черевної порожнини, що зумовлено їхнім широким спектром антибактеріальної дії, низькою токсичністю, оптимальним співвідношенням ціна/якість. Але збільшення кількості мікроорганізмів, що продукують  $\beta$ -лактамази, сприяє зниженню ефективності антибіотикотерапії. Щоб попередити руйнування молекул антибіотика цефалоспоринової поєднують з інгібіторами  $\beta$ -лактамаз, найефективнішим серед яких є сульбактам, який не тільки незворотно зв'язує  $\beta$ -лактамазу, а також має природну бактерицидну активність щодо *Acinetobacter* spp., *Bacteroides fragilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, деяких анаеробів і є стійким до змін pH середовища.

Одна з останніх відомих комбінацій, до складу якої входять цефалоспорин III покоління цефоперазон та інгібітор  $\beta$ -лактамаз сульбактам, є

антибіотик цефосульбін (виробництва компанії "Хаупт Фарма Латіна С.р.л.", Італія, СС). На сьогоднішній день комбінація цефоперазон/сульбактам є найбільш ефективною інгібіторзахищеною комбінацією цефалоспоринових III покоління.

Комбінація сульбактаму і цефоперазону активна до всіх мікроорганізмів, чутливих до цефоперазону. Крім того, при застосуванні вказаної комбінації спостерігається синергізм дії її компонентів відносно таких мікроорганізмів: *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides* spp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*.

Цефоперазон/сульбактам активний відносно широкого спектру мікроорганізмів. Грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* (штами, що продукують або не продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (переважно *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А); *Streptococcus agalactiae* ( $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи В), більшість інших видів  $\beta$ -гемолітичних стрептококів; більшість штамів *Streptococcus faecalis* (ентерококи). Грамнегативні мікроорганізми: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (переважно *Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (переважно *Proteus rettgeri*), *Providencia* spp., *Serratia* spp. (включаючи *S. marcescens*), *Salmonella* spp. і *Shigella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* і деякі інші види *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica* [4,6].

Анаеробні мікроорганізми: грамнегативні бактерії (включаючи *Bacteroides fragilis*, інші види *Bacteroides* і *Fusobacterium* spp.); грам-позитивні і грамнегативні коки (включаючи *Peptococcus*

spp., Peptostreptococcus spp. і Veillonella spp.); грам-позитивні бацили (включаючи Clostridium spp., Eubacterium spp. і Lactobacillus spp.).

Цефоперазон та сульбактам інтенсивно розподіляються в тканинах і рідинах організму, особливо в жовчному міхурі, жовчі та ін. Препарат вводять по 2-4 г через кожні 12 год. Тривалість лікування 7 - 14 діб. Будь-які побічні реакції, що суттєво різняться від таких при використанні інших цефалоспоринових, не описані.

#### Мета дослідження

Проаналізувати ефективність емпіричної антибактеріальної терапії цефоперазон/сульбактамом у комплексному лікуванні гострих хірургічних захворювань гепатобіліарної зони.

#### Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз результатів комплексного лікування 217 хворих з гострими хірургічними захворюваннями гепатобіліарної зони віком від 35 до 79 років, середній вік, яких становив  $51,7 \pm 4,84$  років. Серед них було 185 (85%) жінок і 32 (15%) чоловіків, які були прооперовані в хірургічному відділенні №2 2-ої міської клінічної лікарні м. Полтави за період з 2012 по 2015 роки. Усі хворі від моменту госпіталізації, отримували комплексне консервативне лікування, яке служило передопераційною підготовкою та включало емпіричну антибактеріальну терапію.

У залежності від виду емпіричної періопераційної антибіотикотерапії пацієнти були розділені на дві групи. Пацієнти які отримували монотерапію цефосульбіном, склали першу (основну) групу дослідження, а пацієнти, які отримували інші антибіотики у монотерапії чи у комбінації з метронідазолом, були включені у другу групу

(порівняння). При аналізі двох груп за віком, статтю, важкістю стану хворих, клінічними формами запального процесу статистично значимої відмінності не було. В основній групі не відмічали ускладнень, котрі пов'язані з прийомом препарату.

Усім хворим при надходженні до стаціонару оцінювали важкість стану за шкалою американської анестезіологічної асоціації (ASA) [5], виконувалися загальноклінічні та біохімічні аналізи крові і сечі, коагулограма, глюкоза крові, електрокардіографія (ЕКГ), рентгенологічне дослідження легень, ультразвукове дослідження (УЗД), при необхідності – комп'ютерна томографія (КТ), ядерно-магнітний резонанс (ЯМР).

Статистичний аналіз проводили за допомогою визначення t-критерію Стьюдента для порівняння отриманих даних як кількісних змінних. Категоріальні дані порівнювалися з використанням критерію хі-квадрат і критерію Фішера, в разі потреби. Р-значення <0,05 вважали статистично значимим. Статистичний аналіз проводили за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення (SPSS 22 для Windows 7, SPSS Inc.).

#### Результати та їх обговорення

При проведенні аналізу встановлено, що гострий флегмонозний холецистит спостерігався у 114 (52,5%), гангренозний – у 44 (20,1%), гангренозний холецистит, перивезикальний абсцес – у 27 (12,4%), гангренозний холецистит, перитоніт – у 11 (5,2%), гострий холецистит, холангіт, механічна жовтяниця – у 19 (8,8%), гострий флегмонозний холецистит, абсцес печінки – у 2 (1,0%) пацієнтів. Об'єм оперативних втручань, котрі виконувались у досліджуваних групах представлений у таблиці 1.

Таблиця 1.  
Оперативні втручання, які проведені у досліджуваних хворих.

Операція	Кількість хворих	
	Основна група	Група порівняння
Відеолапароскопічна холецистектомія (ВЛХЕ)	65	61
ВЛХЕ з зовнішнім дрениванням холедоха	4	6
Лапаротомна холецистектомія (ЛтХЕ)	32	38
ЛтХЕ з дренивання абсцесу печінки	1	1
ЛтХЕ з зовнішнім дрениванням холедоха	4	5
Всього	106	111

Таблиця 2.  
Результати мікробіологічних досліджень

Збудник	Кількість виявлень у групах	
	Основна	Порівняння
E. coli	27	36
Staphylococcus spp.	16	22
Enterococcus spp.	9	16
Citrobacter spp.	7	8
P. aeruginosa	5	7
Klebsiella spp.	5	6
Всього	69	95

В усіх хворих інтраопераційно брали для мікробіологічного дослідження вміст із жовчного міхура або жовчних протоків, абсцесів печінки та

ексудат із черевної порожнини. Результати висвітлені в таблиці 2.

У першій групі із 106 прооперованих хворих

збудники виявлені лише у 69 (65%) пацієнтів, а у 37 (35%) - не зважаючи на наявність клінічних ознак інфекції, результати бактеріологічного дослідження були негативними. У другій групі (111 пацієнтів) збудники виявлені у 95 пацієнтів (85%), а у 17 (15%) - результати бактеріологічно-

го дослідження були негативними, незважаючи на очевидні клінічні ознаки інфекції.

Результати визначення чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів наведені в таблиці 3.

Таблиця 3.

Препарат	Кількість досліджуваних штамів		
	Всього	Чутливих	
		абс.	%
Амікацин	164	111	68
Гентаміцин	164	89	54
Цефтазидим	164	125	76
Цефоперазон	164	128	78
Цефтріаксон	164	132	81
<b>Цефоперазон/сульбактам (цефосульбін)</b>	<b>164</b>	<b>154</b>	<b>94</b>
Цефепім	164	137	84
Левофлоксацин	164	131	80
<b>Меропенем</b>	<b>164</b>	<b>160</b>	<b>98</b>
Амоксицилін/клавуланат	164	95	58

Згідно даних антибіограми ми виявили, що комбінація цефоперазон/сульбактам виявилась найефективнішою для емпіричної антибактеріальної терапії у пацієнтів з гострою хірургічною патологією гепатобіліарної зони, у порівнянні з фторхінолонами, аміноглікозидами та іншими цефалоспоринами. Тільки меропенем

виявив більшу мікробіологічну активність. Враховуючи, що карбопенемі належать до антибіотиків резерву та їхню вартість, для емпіричної антибактеріальної терапії можна рекомендувати цефоперазон із сульбактамом.

Характер та кількість післяопераційних ускладнень наведені в таблиці 4.

Таблиця 4.

Післяопераційні ускладнення у хворих на гострий холецистит

Післяопераційні ускладнення	I група	II група	Всього	p
Інфікування п/о ран	2 (1,8%)	8 (7,2%)	10 (4,6%)	<0,05
Підтікання жовчі по дренажу з червоної порожнини	4 (3,8%)	5 (4,5%)	9 (4,1%)	<0,05
Всього	6 (5,7%)	13 (11,7%)	19 (8,7%)	<0,05

У 2(1,8%) хворих основної групи у післяопераційному періоді виявлена серома післяопераційної рани, яка ліквідована шляхом дренивання. У 8 (7,2%) пацієнтів групи порівняння виникло нагноєння післяопераційної рани, яке у п'яти випадках ліквідоване дренивання, а у трьох - вимагало зняття швів та санації ран антисептиками. В обох групах летальних випадків не було.

Отже висока чутливість мікроорганізмів до цефосульбіну, сприятливий фармакологічний профіль, хороша біодоступність, можливість впливу як на аеробну, так і анаеробну мікрофлору дозволяють вважати його препаратом вибору в лікуванні хірургічної патології гепатобіліарної зони та профілактики гнійних післяопераційних ускладнень.

### Висновки

1. Комбінація цефоперазону та сульбактаму є високоефективною і перспективною у лікуванні гострих хірургічних інфекцій гепатобіліарної зони.

2. Цефоперазон/сульбактам з успіхом може використовуватися в режимі емпіричної монотерапії при гнійному холециститі і холангіті.

3. Висока чутливість мікроорганізмів до цефосульбіну, сприятливий фармакологічний профіль, хороша біодоступність дозволяють вважати його препаратом вибору у лікуванні хірургіч-

ної патології гепатобіліарної зони та профілактики гнійних післяопераційних ускладнень.

4. Тому раціональним є більш широке його впровадження у клінічну практику.

### Література

1. Головач І.Ю. Клінічні і мікробіологічні переваги цефоперазону/сульбактаму (сульцефу) / І.Ю. Головач // Острые и неотложные состояния в практике врача. – №1. – 2012. – С. 37-40.
2. Дудченко М.О. Лікування гострого калькульозного холецистити: "рання" чи "планова" лапароскопічна холецистектомія. / М.О.Дудченко, М.І. Кравців, О.М. Люлька [та ін.] // Клінічна хірургія. – №6 (684) – 2015. – С. 19-21.
3. Ничитайло М.Е. Лечение и профилактика инфекционных осложнений в гепатобилиарной хирургии / М.Е.Ничитайло, Л.М.Булику, Б.Ф.Яковлев // Клінічна хірургія. – №10. – 2013. – С. 10-13.
4. Akova M. Sulbactam-containing beta-lactamase inhibitor combinations/ M.Akova // Clin. Microbiol. Infect. – 2008. – Vol. 14, Suppl. 1. –P. 185–188.
5. American society of Anesthesiologists. New classification of physical status [editorial]. Anesthesiology 1963; 24: 111.
6. Singh A. V. Multidrug-resistant gram-negative bacteria in postoperative infections / A. V. Singh, B. Mishra, A. Thakur // Ind. Med. Assoc. — 2009. — Vol. 107, N 3. — P. 148 — 150.

### References

1. Holovach I.Iu. Klinichni i mikrobiologichni perevahy tsefoperazonu/sulbaktamu (sultsefu) / I.Iu.Holovach // Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha. – N1. – 2012. – p. 37-40.
2. Dudchenko M.O. Likuvannya hostroho kalkuloznoho kholetsystytu: "rannia" chy "planova" laparoskopichna kholetsystektomiya. / M.O.Dudchenko, M.I. Kravtsiv, O.M. Liulka [ta in.] // Klinichna khirurhiya. – N6 (684) – 2015. – p. 19-21..
3. Nychitaylo M.E. Lechenie i profilaktika infektsionnykh oslozhneniy v gepatobiliarnoy hirurhii / M.E.Nychitaylo, L.M.Buliku, B.F.Yakovlev // Klinichna khirurhiya. – N10. – 2013. – p. 10-13.

4. Akova M. Sulbactam-containing beta-lactamase inhibitor combinations/ M.Akova // Clin. Microbiol. Infect. – 2008. – Vol. 14, Suppl. 1. –P. 185–188.
5. American society of Anesthesiologists. New classification of physical status [editorial]. Anesthesiology 1963; 24: 111.
6. Singh A. V. Multidrug-resistant gram-negative bacteria in postoperative infections / A. V. Singh, B. Mishra, A. Thakur // Ind. Med. Assoc. — 2009. — Vol. 107, N 3. — P. 148 — 150.

#### **Реферат**

##### **АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ХИРУРГИИ**

Кравців Н.І., Дудченко М.А., Люлька О.М., Юсеф Альрагаби, Ляховский В.И.

Ключевые слова: антибиотикотерапия, цефоперазон, сульбактам, хирургия, лечение.

Успешное лечение хирургических заболеваний органов брюшной полости и профилактика послеоперационных осложнений зависит, как от адекватного оперативного лечения, так и от рациональной антибактериальной терапии в периоперационном периоде. Проанализирована эффективность эмпирической антибактериальной терапии цефоперазон/сульбактама в комплексном лечении 217 больных с острыми хирургическими заболеваниями гепатобилиарной зоны, которые были прооперированы в хирургическом отделении №2 2-ой городской клинической больницы г. Полтавы за период с 2012 по 2015 годы. Результаты исследования показали, что чувствительность микроорганизмов к цефосульбину, благоприятный фармакологический профиль, хорошая биодоступность, возможность влияния как на аэробную, так и анаэробную микрофлору позволяют считать его препаратом выбора для лечения хирургической патологии гепатобилиарной зоны и профилактики гнойных послеоперационных осложнений

#### **Summary**

##### **ANTIBIOTIC THERAPY IN HEPATOBILIARY SURGERY**

Kravtsiv M.I., Dudchenko M.O., Liulka O.M., Yousef Alragabi, Liakhovskiy V.I.

Key words: antibiotic, cefoperazone, sulbactam, surgery, treatment.

Successful treatment of surgical diseases of the abdominal cavity and prevention of postoperative complications depends on sufficient surgical treatment and on reasonable antibiotic therapy in the perioperative period. The efficiency of empirical antibiotic therapy with cefoperazone / sulbactam has been analyzed in the treatment of 217 patients with acute surgical diseases of hepatobiliary area. They were operated on in the surgical departments No.2 of the Poltava City hospital No. 2 during the period of 2012 - 2015. The results of the investigation show the sensitivity of microorganisms to cefosulbinum, favourable pharmacological profile, good bioavailability, ability to influence of both the aerobic and anaerobic microflora and they suggest this antibiotic as a medicine of choice for the treatment of surgical pathology of hepatobiliary zone and prevention of purulent postoperative complications.