

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ БОЛЬНЫМ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

*М. А. Дробков, Н. В. Рогова, А. Н. Акинчиц, Д. М. Сердюкова*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии,  
клинической аллергологии факультета усовершенствования врачей,  
Клиника № 1 Волгоградского государственного медицинского университета,  
Волгоградский медицинский научный центр*

У больных с гнойно-септическими осложнениями на фоне сахарного диабета типа 2 хирургическая инфекция имеет более затяжной и агрессивный характер течения. Это удлиняет сроки госпитализации и приводит к увеличению финансовых затрат на лечение. Оптимизация антибактериальной терапии с учетом выделенной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности является определяющей в выборе адекватных режимов антибактериальных препаратов. Установлено, что неадекватная стартовая антимикробная терапия — независимый фактор риска летального исхода у больных с сепсисом.

*Ключевые слова:* фармакоэпидемиология, эмпирическая антибактериальная терапия, этиотропная антибактериальная терапия, сепсис, гнойно-септические осложнения, сахарный диабет типа 2.

## PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THE ANTIBIOTIC ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

*M. A. Drobkov, N. V. Rogova, A. N. Akinchits, D. M. Serdyukova*

Patients with purulent-septic complications of diabetes mellitus type 2 develop more aggressive and long-term surgical infections. This makes them stay longer in hospital and increases the cost of treatment. Antibiotic therapy optimization based on the detection of microflora and antibiotic sensitivity is crucial when choosing the appropriate antibiotic treatment regimen. We established that inadequate initial antibiotic therapy is an independent risk factor of the lethal outcome in patients with sepsis.

*Key words:* pharmacoepidemiology, empiric antibiotic therapy, antibiotic etiotropic therapy, sepsis, purulent-septic complications, diabetes mellitus type 2.

Госпитальные инфекции (ГИ) и гнойно-воспалительные осложнения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) остаются одной из существенных причин неблагоприятных исходов, удлинения сроков госпитализации и увеличения финансовых затрат на лечение [1]. Тяжесть состояния пациентов в ОРИТ обуславливает почти 10-кратное увеличение потребления антимикробных препаратов (АМП) по сравнению с обычными отделениями стационара [2]. Хирургическая инфекция у больных на фоне нейроэндокринных нарушений, в частности сахарного диабета типа 2 (СД 2), протекает атипично, с достаточно агрессивным течением [3]. Взаимное отягощение течения диабета и гнойной инфекции обуславливает возникновение различных осложнений. Интенсивное использование препаратов широкого спектра действия способствует появлению и распространению резистентности к АМП среди нозокомиальных возбудителей [3].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение структуры назначения АМП больным с гнойно-септическими осложнениями (ГСО) на фоне СД 2

в отделении анестезиологии-реанимации (ОАиР) в лечебном учреждении Волгограда и оценка соответствия проводимой терапии действующим международным рекомендациям для оптимизации фармакотерапии данной группы больных.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное исследование в параллельных группах у больных СД 2 с гнойно-септическими осложнениями и у больных без сахарного диабета. В период с 2009 по 2013 гг. в исследование было включено 105 пациентов с ГСО (после эндоскопической пиллосфинктеротомии (ЭПСТ), спленэктомии, абсцессов печени, резекции желудка), находившиеся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации стационара Волгограда. Диагноз абдоминального сепсиса выставлялся согласно критериям согласительной конференции Американского общества критической медицины (Bone R., 1997), Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., 2011). Диагноз сахарного диабета был

выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск», подготовленного в рамках программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007—2011 гг.»

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 105 взрослых пациентов с абдоминальным сепсисом. Мужчин было 67 (64 %), женщин — 38 (36 %). Средний возраст больных составил ( $50 \pm 8,6$ ) лет. Сопутствующий СД 2 был выявлен у 42 человек (41 %), из них 22 мужчины (52,4 %) и 20 женщин (47,6 %) в возрасте от 30 до 79 лет, средний возраст больных составил ( $59,75 \pm 8,4$ ) года. Длительность заболевания варьировалась от 1 до 30 лет, в среднем ( $9,52 \pm 7,54$ ) года. Большая часть обследованных была представлена пациентами с длительностью заболевания от 5 до 15 лет (45,2 %), меньшее количество имели небольшую продолжительность заболевания — не более 5 лет (31,2 %), также длительность протекающий СД — свыше 15 лет (23,7 %).

Было выявлено, что наиболее частой причиной для возникновения ГСО является постманипуляционный панкреатит после ЭПСТ (56 пациентов, 53 %). В равной степени ГСО наблюдались после спленэктомии и абсцессов печени (по 21 пациенту, 20 %), после резекции желудка (у 7 пациентов, 7 %) (рис.).

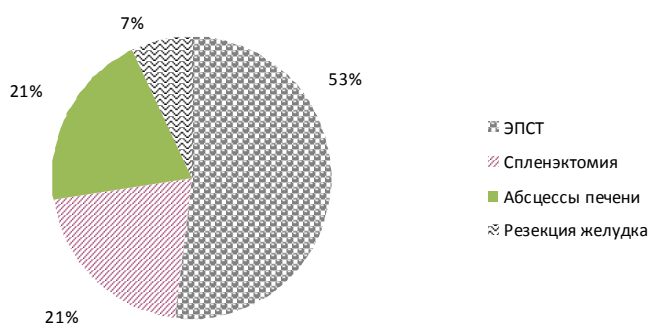


Рис. Структура причин гнойно-септических осложнений

В группе больных СД 2 ГСО наблюдались на фоне: ЭПСТ у 21 больного (50 %), спленэктомии у 13 больных (31 %), абсцессов печени у 7 больных (17 %), резекции желудка у 1 больного (2 %). В то время как у больных без СД в качестве причины ГСО встречались: ЭПСТ у 35 больных (56 %), спленэктомии у 8 больных (12 %), абсцессов печени у 14 больных (22 %), резекции желудка у 6 больных (10 %). При сравнении этиологии ГСО в обеих группах больных установлено, что у пациентов с СД 2 и без диабета основной причиной является ЭПСТ с развитием панкреонекроза, на 2-м месте у пациентов с СД 2 — спленэктомия, на 3-м — абсцессы печени, на 4-м — резекция желудка, а у пациентов без

диабета на 2-м месте — абсцессы печени, на 3-м — спленэктомия, на 4-м — резекция желудка.

При анализе врачебных назначений антибактериальных препаратов больным с ГСО установлено, что цефтриаксон назначался в 60 % случаев ( $n = 63$ ), амоксицилав в 40 % ( $n = 42$ ), метрогил в 100 % ( $n = 105$ ), левофлоксацин в 44,7 % ( $n = 47$ ), дорипрекс в 100 % ( $n = 105$ ), амикацин в 40 % ( $n = 42$ ), флуконазол в 85,7 % ( $n = 90$ ), зивокс в 100 % ( $n = 105$ ). Монотерапия встречалась в 48,5 % случаев, комбинированная терапия в 71,5 %. Среди комбинаций антибиотиков чаще всего встречалась комбинация дорипрекс и амикацин в 42,5 % случаев. У больных с СД 2 назначались такие комбинации АБП: амоксицилав 3,6 г и метрогил 1,5 г (38,1 %,  $n = 16$ ), левофлоксацин 1 г и флуконазол 0,4 г (33,3 %,  $n = 14$ ), дорипрекс 1,5 г и амикацин 1 г (100 %,  $n = 42$ ). А у больных без СД встречались следующие комбинации АБП: цефтриаксон 2 г и метрогил 1,5 г (85,7 %,  $n = 54$ ), левофлоксацин 1 г и флуконазол 0,4 г (58,7 %,  $n = 37$ ), дорипрекс 1,5 г и амикацин 1 г (100 %,  $n = 63$ ). Таким образом, использованные комбинации антибиотиков у пациентов с СД 2 и без диабета имеют различия, связанные с более затяжным течением хирургической инфекции у больных на фоне нейроэндокринных нарушений и предположительно более агрессивным микробиологическим профилем у пациентов с СД 2 по результатам бактериологического посева. Длительность антибактериальной терапии в среднем составила ( $30 \pm 3$ ) суток. У больных с СД 2 средняя длительность антибактериальной терапии была 32,3 дня, а у больных без СД — 29,5 дней, из чего следует, что у пациентов с ГСО на фоне СД 2 инфекция протекает атипично, с достаточно агрессивным течением, что требует удлинения сроков назначения антибактериальной терапии. Всем пациентам с профилактической целью вне зависимости от сопутствующей патологии согласно стандартам предоперационной подготовки проводилась антибактериальная терапия в целях снижения риска развития послеоперационной раневой инфекции препаратом цефтриаксон 2 г в/в струйно за 30 минут однократно до оперативного лечения.

Установлено, что чаще всего пациентам без СД в первые сутки после операции назначалась стартовая эмпирическая терапия, которая была представлена комбинацией цефтриаксона в/в 2 г в сутки и метрогила 500 мг 3 раза в сутки (85,7 % случаев), а пациентам с СД 2 комбинацией амоксицилава 1,2 г 3 раза в сутки и метрогила 500 мг 3 раза в сутки (38,1 % случаев). Стандартом назначений антибактериальных препаратов при эмпирической терапии ГСО при хирургических заболеваниях рекомендуется назначение амоксициллин/клавуланат и аминогликозид (амикацин) или цефотаксим и метронидазол, или цефтриаксон и метронидазол [4, 5]. Поэтому выполняемые назначения в лечебном учреждении в основном соответствовали протоколам интенсивной терапии критических состояний. Установлено, что ни одному пациенту в первые сут-

ки нахождения в стационаре до начала антибактериальной терапии не производился забор биологического материала для проведения бактериологического исследования (отделяемое из раны, бакпосев крови, мочи). Это несоблюдение стандарта обследования связано с отсутствием во время дежурства транспортных средств для забора биологического материала. Мы считаем, что в таких условиях раннее назначение антибактериальных препаратов до первого взятия биологического материала для бактериологического исследования является абсолютно правильным и согласуется с данными исследования В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда и соавт. (2011), где было установлено, что антибиотики при сепсисе должны назначаться неотложно до получения результатов бактериологического исследования (эмпирическая терапия). После получения результатов бактериологического исследования режим АБТ должен быть скорректирован с учетом выделенной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности. Рациональная фармакотерапия больных с СД значительно улучшает результаты терапии и существенно снижает затраты на их лечение [6].

В группе больных независимо от сопутствующей патологии забор биологического материала на бактериологическое исследование производился в среднем на третьи сутки лечения. В направлениях на бактериологическое исследование был указан антибактериальный препарат, на фоне которого производился забор биологического материала для исследования в 100 % случаев.

Результативность бактериологического исследования в группе больных с СД 2 составила 98 %, а в группе без СД — 95 %. В группе больных с СД 2 были высеяны следующие возбудители: *E. Coli*,  $10^7$  КОЕ в 73,8 % случаев ( $n = 31$ ), *Candida spp.*  $10^7$  КОЕ в 80,9 % ( $n = 34$ ), *Enterococcus spp.*,  $10^6$  КОЕ в 61,9 % ( $n = 26$ ), *Klebsiella spp.*,  $10^4$  КОЕ в 16,7 % ( $n = 7$ ), *H. Influenzae*  $10^5$  КОЕ в 14,3 % ( $n = 6$ ), *Proteus spp.*  $10^7$  КОЕ в 23,8 % ( $n = 10$ ), *Enterococcus faecalis*  $10^6$  КОЕ в 7,1 % ( $n = 3$ ). А у больных без СД: *E. coli*  $10^5$  КОЕ в 71,4 % случаев ( $n = 45$ ), *Candida spp.*  $10^4$  КОЕ в 46 % ( $n = 29$ ), *Enterococcus spp.*,  $10^4$  КОЕ в 23,8 % ( $n = 15$ ), *Klebsiella spp.*,  $10^5$  КОЕ в 4,7 % ( $n = 3$ ). Таким образом, по результатам микробиологического мониторинга у больных с ГСО на фоне СД 2 выявлено большее количество возбудителей сепсиса, чем у больных без СД, на 42,9 % (7 против 4). При этом отмечается более высокий диагностический титр всех возбудителей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы проанализировали выбор эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии с результатами бактериологического исследования и констатируем, что в основном назначение антибактериальной терапии соответствует стандартам лечения ГСО, однако следует рекомендовать как можно более ранний забор биологического материала на бактериологическое исследование в целях оптимизации и коррекции антибактериальной терапии с учетом выделенной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности, уменьшения неблагоприятных исходов лечения, укорочения сроков госпитализации и снижения финансовых затрат на лечение. Неадекватная стартовая антимикробная терапия — независимый фактор риска летального исхода у больных с сепсисом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАК-МАХ). URL: [www.antibiotic.ru/iacmac](http://www.antibiotic.ru/iacmac).
2. Семина Н. А. с соавт. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. — М., 2005. — С. 96—120.
3. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р. Сепсис. Классификация, клинко-диагностическая концепция, лечение. — М.: МИА, 2012. — С. 65—94.
4. Протоколы интенсивной терапии критических состояний: методические указания по интенсивной терапии и организации анестезиолого-реанимационной службы в Волгоградской области / Под ред. В. И. Петрова, А. С. Попова. — Волгоград, 2007. — С. 11—39.
5. Петров В. И., Недогода С. В., Лопатин Ю. М. // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 1. — С. 62.
6. Рогова Н. В., Сердюкова Д. М., Бутранова О. И. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2014. — № 3 (51). — С. 111—113.

## Контактная информация

**Дробков Михаил Александрович** — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, Волгоградский государственный медицинский университет, клиника № 1 ГБОУ ВПО «ВолгГМУ Минздрава России», e-mail: [drobkov1982@eandex.ru](mailto:drobkov1982@eandex.ru)