

А.А. Литвин, И.Г. Ушкевич

Мета-анализ эффективности антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита

Гомельская областная клиническая больница,
Гомельский государственный медицинский университет

Оптимизация использования антибактериальных препаратов при тяжелом остром панкреатите – сложная и далекая от разрешения проблема. Выявляемые современными методами визуализации очаги некроза формируются примерно у 15–25% пациентов с острым панкреатитом. В этом случае летальность составляет 12–35% [25, 28, 32]. Ранняя наблюдаемая в первые 2 недели заболевания летальность связана с токсемией и полиорганной недостаточностью, поздняя – с инфицированным панкреонекрозом и осложнениями стерильного некроза. Инфекционные осложнения, в том числе с вовлечением брюшинного пространства (инфицированный панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс, инфицированная псевдокиста, флегмона брюшинной клетчатки) наблюдаются у 16–47% пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ТОП) [5, 6, 22, 31, 37]. Риск инфицирования возрастает при увеличении объема некротической ткани, а раннее развитие инфекции (до 3 недель) увеличивает риск неблагоприятного исхода [26]. Осложнение (инфицирование некротической ткани) наиболее часто развивается в первые 3 недели заболевания: в 1-ю – у 25%, во 2-ю – у 45% и 3-ю – у 60% пациентов. По окончании 5 недель риск инфицирования становится минимальным [9].

Гнойно-септические осложнения панкреонекроза представляют серьезную угрозу для жизни пациента: примерно 80% летальных исходов при ТОП непосредственно обусловлены инфекцией [8, 10, 35]. В связи с большой частотой инфекционных осложнений панкреонекроза и высоким в этом случае риском летального исхода актуален вопрос целесообразности профилактического применения антибиотиков и определение наиболее эффективных режимов антибактериальной профилактики. Исследования, проведенные в 1970-е годы, не выявили существенного влияния на исходы заболевания профилактического назначения антибиотиков [11, 15, 21]. Однако в этих исследованиях были изучены режимы антибактериальной терапии с применением антибактериальных препаратов

узкого спектра, таких как ампициллин или цефалоспорины I поколения, к которым уже в те годы был отмечен серьезный уровень устойчивости грамотрицательных микроорганизмов. В более поздних исследованиях была изучена эффективность антибактериальных препаратов широкого спектра действия, назначаемых с целью профилактики инфекционных осложнений и уменьшения летальности при ТОП. Выявлено, что раннее назначение антибиотиков широкого спектра при ТОП достоверно снижает риск развития тяжелого сепсиса,

Таблица 1

Характеристика включенных в мета-анализ РКИ

Исследование	Вид исследования	Число пациентов	Степень «ослепления»	Препарат, дозировка
Pederzoli et al., 1993 [28]	Мульти-центровое	74	Одинарное	Импипенем 0,5 в/в 3 р/день
Sainio et al., 1995 [32]	Одно-центровое	60	Одинарное	Цефутоксим 0,5 в/в 3 р/день
Takeda et al., 2001 [36]	Одно-центровое	254	Одинарное	Импипенем 1,0 в/в 3 р/день + ингибиторы протеаз (селективное внутривенное введение)
Nordback et al., 2001 [27]	Одно-центровое	58	Одинарное	Импипенем 1,0 в/в 3 р/день
Isenmann et al., 2004 [23]	Мульти-центровое	76	Двойное	Ципрофлоксацин 0,4 в/в 2 р/день и метронидазол 0,5 в/в 2 р/день
Dellinger et al., 2007 [13]	Мульти-центровое	100	Двойное	Меропенем 0,5 в/в 3 р/день
Rokke et al., 2007 [30]	Мульти-центровое	73	Одинарное	Импипенем 0,5 в/в 4 р/день
Xue et al., 2009 [40]	Одно-центровое	56	Двойное	Импипенем 0,5 в/в 4 р/день
Garcia-Barrasa et al., 2009 [16]	Одно-центровое	41	Двойное	Ципрофлоксацин 0,4 в/в 2р/день

Таблица 2

Результаты мета-анализа
по изучению влияния антибиотикопрофилактики
на частоту развития инфекционных осложнений
тяжелого острого панкреатита

РКИ	Группа	Группа	ОШ	95% ДИ
	АБП,	контроля,		
	число	число		
	случаев	случаев		
	ИПН/	ИПН/		
	всего	всего		
Pederzoli et al., 1993	5/41	10/33	0,319	0,097 – 1,055
Sainio et al., 1995	9/30	12/30	0,643	0,221 – 1,873
Takeda et al., 2001	12/156	23/98	0,272	0,128 – 0,576
Nordback et al., 2001	1/25	6/33	0,187	0,021 – 1,671
Ismann et al., 2004	7/41	5/35	1,235	0,355 – 4,304
Dellinger et al., 2007	9/50	6/50	1,610	0,527 – 4,920
Rokke et al., 2007	3/36	7/37	0,390	0,092 – 1,645
Xue et al., 2009	8/29	10/27	0,648	0,210 – 2,002
Garcia-Barrasa et al., 2009	8/22	8/19	0,786	0,223 – 2,766
Итого	62/430	87/362	0,534	0,369 – 0,772
Итого (эффект рандомизации)	62/430	87/362	0,560	0,354 – 0,886

Тест на гетерогенность: $Q = 10,9488$, $DF = 8$;
Уровень значимости – $P = 0,2046$

летальность и длительность лечения больных в стационаре [12, 20, 34].

В одних из последних практических рекомендаций по лечению больных ТОП [39] указывается на целесообразность раннего применения антибиотиков широкого спектра с целью снижения риска развития инфекционных осложнений (категория доказательности А). Несмотря на несомненное значение данных о необходимости раннего профилактического назначения антибиотиков широкого спектра при ТОП, ответ на вопрос о наиболее адекватных режимах антибактериальной терапии остается открытым.

За два последних десятилетия были опубликованы результаты новых рандомизированных клинических испытаний (РКИ), оказавшие довольно противоречивыми, что привело к абсолютно различному отношению к профилактическому использованию антибиотиков при ТОП среди практических хирургов [4]. Таким образом, все еще спорно, нужно ли профилактически применять антибиотики для предотвращения инфицированного панкреонекроза и снижения летальности у пациентов с ТОП.

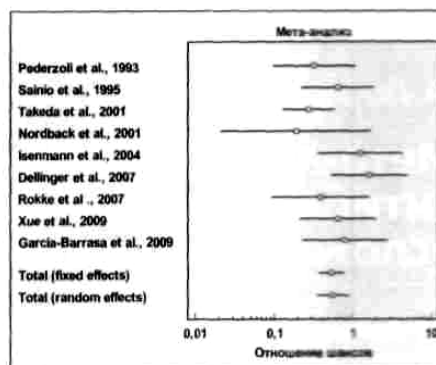


Рис. 1. Изменение отношения шансов (модель случайных эффектов), демонстрирующее снижение частоты инфицированного панкреонекроза при использовании антибиотикопрофилактики

Цель настоящего мета-анализа – оценка эффективности антибиотикопрофилактики (АБП) для снижения частоты инфекционных осложнений панкреонекроза и летальности при тяжелом остром панкреатите.

Материалы и методы

Стратегия поиска и критерии включения исследований в мета-анализ. По электронной базе данных MEDLINE за 1993–2009 гг. по рандомизированным клиническим исследованиям, благодаря доступу к полнотекстовым вариантам статей по системе HINARI, предоставленной Гомельским государственным медицинским университетом, а также при помощи зарубежных коллег, был проведен поиск по следующим ключевым словам: «prophylactic antibiotic», «severe acute pancreatitis», «randomized controlled trial».

Критерии отбора исследований: 1) дизайн исследования: рандомизированные контролируемые испытания; 2) изучаемая популяция: пациенты с тяжелым острым панкреатитом; 3) группа изучения: пациенты, которым назначалось профилактическое использование парентеральных антибактериальных препаратов; 4) группа сравнения: плацебо или отсутствие антибактериальной профилактики; 5) оценка результатов: частота инфицированного панкреонекроза и летальность. Все отобранные работы оценивались по шкале Джагада, которая является стандартизованным инструментом, характеризующим достоверность исследования [24].

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ MedCalc, Version 9.2.0.1 (Бельгия), Review Manager (RevMan) Version 5.0 (Дания). Эти пакеты программ позволяют после введения данных отдельных исследований выполнять весь спектр вычислений, необходимых для мета-анализа. С их помощью вычисляли отношение шансов (ОШ) частоты инфицированного панкреонекроза и уровня летальности при использовании антибиотикопрофилактики для каждого отдельного исследования и суммарное ОШ с помощью моделей фиксированных (метод Мантеля–Хэнзеля) и случайных (метод Дерсимоньяна–Лэрда) эффектов [14]. Гомогенность эффекта оценивали с помощью χ^2 , а также критерия F. Последний отражает степень влияния гетерогенности данных на результат мета-анализа, представляя собой процентное выражение вариабельности в оценке эффекта, обусловленной гетерогенностью данных, а не случайностью [19]. В случае большой гетерогенности данных

Таблица 3

Результаты мета-анализа по изучению влияния антибиотикопрофилактики на уровень летальности при тяжелом остром панкреатите

РКИ	Группа АБП, число летальных исходов/ всего	Группа контроля, число летальных исходов/ всего	ОШ	95% ДИ
Pederzoli et al., 1993	3/41	4/33	0,572	0,119 – 2,760
Sainio et al., 1995	1/30	7/30	0,113	0,013 – 0,988
Takeda et al., 2001	19/156	23/98	0,452	0,231 – 0,884
Nordback et al., 2001	2/25	5/33	0,487	0,086 – 2,747
Isermann et al., 2004	3/41	4/35	0,612	0,127 – 2,942
Dellinger et al., 2007	10/50	9/50	1,139	0,419 – 3,097
Rokke et al., 2007	3/36	4/37	0,750	0,156 – 3,615
Xue et al., 2009	3/29	4/27	0,663	0,134 – 3,282
Garcia-Barrasa et al., 2009	4/22	2/19	1,889	0,305 – 11,684
Итого	48/430	62/362	0,591	0,393 – 0,889
Итого (эффект рандомизации)	48/430	62/362	0,605	0,398 – 0,921
Тест на гетерогенность: Q – 6,2223; DF – 8; уровень значимости – P = 0,6223				

пользовались моделью случайных эффектов, если данные были однородны – фиксированных эффектов [2].

Результаты и обсуждение

При анализе литературы было найдено 362 публикации, из которых, согласно описанным выше критериям, отобрано 9 исследований (табл. 1).

Влияние антибиотикопрофилактики на частоту развития инфицированного панкреонекроза. В общей сложности 792 пациента были включены в 9 РКИ, сравнивающих эффективность антибиотикопрофилактики в предотвращении развития инфицированного панкреонекроза (табл. 2, рис. 1). В целом у 149 пациентов развился инфицированный панкреонекроз: у 62 – в группе, получавшей профилактически антибиотики, у 87 – в контрольной группе. Антибиотикопрофилактика привела к статистически значимому уменьшению частоты развития инфицированного панкреонекроза (ОШ 0,56, 95% ДИ 0,354–0,886, $p < 0,05$).

Влияние антибиотикопрофилактики на снижение летально-

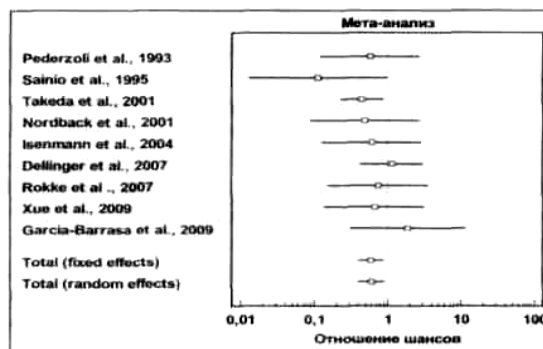


Рис. 2. Изменение отношения шансов, демонстрирующее снижение летальности от инфицированного панкреонекроза при использовании антибиотикопрофилактики

сти от инфицированного панкреонекроза. В 9 исследованиях, в которых сравнивалось влияние АБП на снижение летальности, приняли участие 792 пациента (табл. 3, рис. 2). Всего умерло 110 пациентов: 48 получающих антибиотики и 62 пациента из контрольной группы. Использование антибиотикопрофилактики привело к статистически значимому снижению летальности при тяжелом остром панкреатите (ОШ 0,61, 95% ДИ 0,398-0,921, $p < 0,05$).

Таким образом, проведенный нами анализ показал статистически значимое снижение частоты развития инфекционных осложнений ТОП при использовании антибиотикопрофилактики (среди получавших антибиотики инфицированный панкреонекроз развился в 14,4% случаев, в контрольной группе – 24%, ОШ 0,56 (95% ДИ 0,35–0,89) $p < 0,05$). Снижение летальности при использовании антибиотиков оказалось также статистически значимым (11,2% против 17,1% в контрольной группе, ОШ 0,61 (95% ДИ 0,39–0,92) $p < 0,05$). В целом мета-анализ продемонстрировал, что АБП статистически значимо снижает частоту развития инфицированного панкреонекроза и летальность при тяжелом остром панкреатите.

Результаты проведенного мета-анализа в целом соответствуют исследованиям R. Golub et al., V.K. Sharma и C.W. Howden, S. Henrich et al., E. Villatoro et al., которые также выявили, что профилактическое использование антибиотиков приводит к статистически значимому снижению частоты развития инфекционных осложнений ТОП и летальности. Однако R. Golub et al. включали в мета-анализ РКИ с пероральным, парентеральным использованием антибиотиков, а также более ранние исследования с использованием ампициллина [17]. Мета-анализ V.K. Sharma и C.W. Howden включал только 3 РКИ с 160 пациентами [34]. S. Heinrich et al. включили в мета-анализ РКИ, анализирующее эффективность АБП в сочетании с селективной деконтаминацией кишечника при ТОП [18]. E. Villatoro et al. не включили последние РКИ, так как они не были еще опубликованы [38]. Некоторые РКИ, включенные в предшествующие мета-анализы, имели методологические ограничения в виде неадекватного «ослепления».

Проведенный нами мета-анализ также имеет некоторые недостатки. Во-первых, из-за отсутствия соответствующей информации в изученных РКИ мы не смогли провести анализ в подгруппах в соответствии с возрастом пациентов с ТОП и этиологией

острого панкреатита. Во-вторых, ввиду отсутствия данных о начале антибиотикопрофилактики по отношению ко времени начала заболевания анализ эффективности АБП также был затруднен. Эти объективные ограничения проведенного мета-анализа не позволяют делать окончательные выводы об эффективности использования антибиотиков в разных фазах тяжелого острого панкреатита и в различных категориях пациентов. Для преодоления указанных методологических ограничений РКИ, рассмотренных нами в рамках данного мета-анализа, важна более детальная информация о частоте инфекционных осложнений ТОП и летальности от инфицированного панкреонекроза в различных возрастных и этиологических группах, с учетом времени начала курса АБП по отношению к манифестации заболевания.

Кроме того, выполненный мета-анализ может иметь ограниченное применение в связи с тем, что по ряду причин антибактериальные препараты с оптимальными спектральными для панкреатической инфекции характеристиками и достаточным уровнем проникновения в ткань поджелудочной железы или желчь (фторхинолоны, карбапенемы, цефалоспорины III и IV поколений) практически хирурги наиболее часто продолжают применять в качестве препаратов резерва, а не в начале заболевания [3].

Таким образом, на сегодняшний день проведено недостаточно большое количество РКИ по антибиотикопрофилактике ТОП, причем все они включали небольшое число пациентов. В наш мета-анализ вошли 792 пациента из 9 РКИ. Причем третью часть этих пациентов составили больные ТОП из РКИ K. Takeda et al. [36], в котором с целью профилактики инфекционных осложнений панкреонекроза проводилось селективное внутриартериальное введение имипенема в сочетании с ингибиторами протеаз. В настоящее время сформировалось мнение, что чем более правильно построено РКИ, тем меньше разница результатов при назначении антибиотиков или плацебо.

В литературе имеются сообщения о побочных эффектах антибактериальной профилактики при панкреонекрозе. В исследовании H.G. Beger et al., проведенном в 1986 г. (до внедрения в практику антибиотикопрофилактики), большинство выделенных микроорганизмов при инфицированном панкреонекрозе относились к группе кишечных возбудителей (*Escherichia coli* и *Bacteroides spp.*) [7]. По данным более позднего исследования, в котором сравнивались перфлораксин и имипенем у пациентов с панкреонекрозом, результаты микробиологического анализа показали, что преобладающими возбудителями были метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* и *Candida spp* [8, 29]. Такая эволюция возбудителей является важным доказательством, что инфицирование грибами и резистентными возбудителями связана с антибактериальной профилактикой и приводит к значительному увеличению летальности. Очевидно, что необходимо дополнительное изучение вероятных нежелательных эффектов широкого профилактического применения антибиотиков при остром панкреатите [33, 34].

Распространение резистентных к большинству применяющихся антибактериальных препаратов нозокомиальных штаммов грамотрицательных и грамположительных возбудителей, приводящее к высокой летальности и значительному увеличению затрат на лечение гнойно-септических осложнений острого панкреатита, представляет серьезную проблему. В последние годы при необ-

ходимости длительной АБП шире начали использоваться «защитные» цефалоспорины, представляющие собой комбинацию цефоперазона с ингибитором бета-лактамаз сульбактамом. Принимая во внимание широкий антимикробный спектр цефоперазона/сульбактама, его применение для профилактики гнойно-септических осложнений панкреонекроза вполне обоснованно [1].

Таким образом, данный мета-анализ показал, что профилактическое использование антибиотиков у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в целом приводит к статистически значимому снижению частоты инфекционных осложнений и летальности при панкреонекрозе. Однако настоящий мета-анализ оценивает эффективность только «панкреатотропных» антибактериальных препаратов, использование которых в ранней фазе развития тяжелого острого панкреатита зачастую ограничено. Не все исследования, показывающие явное преимущество антибиотикопрофилактики при панкреонекрозе, были построены методологически правильно. Кроме того, необходимо дополнительное изучение вероятных нежелательных эффектов широкого профилактического применения антибиотиков при остром панкреатите, анализ эффективности новой генерации бета-лактамов антибактериальных препаратов в рандомизированных контролируемых испытаниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин Д.В., Козлов Р.С. // Фармацевт. – 2008. – № 4 (165). – С. 7–10.
2. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бельфанд Е.Р. и др. // Consilium Medicum. – 2000. – Т. 2 – № 7. – online.
4. Яковлев С.В. // Анализы хирургической патологии. – 2008. – Т. 13, № 1. – С. 29–33.
5. Banks P.A., Freeman M.L. // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, N. 10. – P. 2379–2400.
6. Baron T.H., Morgan D.E. // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 340, N. 18. – P. 1412–1417.
7. Beger H.G., Bittner R., Block E. et al. // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91. – P. 433–438.
8. Beger K.G., Rau B., Mayer J., Poole J. // World J. Surg. – 1997. – Vol. 21. – P. 130–135.
9. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Bakker E., Gooszen H.G. // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 244, N. 4. – P. 637–639.
10. Cicalese L., Sahai A., Slier P. et al. // Dig. Dis. Sci. – 2001. – Vol. 46. – P. 1127–1132.
11. Craig R.M., Dordal E., Miles L. // Am. Int. Med. – 1975. – Vol. 83. – P. 831–832.
12. Delcensene R., Yzet T., Ducrocq J.P. // Peritoneal. – 1996. – Vol. 13, N. 2. – P. 198–201.
13. Dellinger E.P., Tello J.M., Scribner E. et al. // Am. Surg. – 2007. – Vol. 245. – P. 674–683.
14. DerSimonian R., Laird N. // Control Clin. Trials. – 1985. – Vol. 7, N. 3. – P. 177–188.
15. Finch W.T., Sawyers J.L., Schenker S. // Am. Surg. – 1975. – Vol. 183. – P. 667–671.
16. Garcia-Barrasa A., Borobie F.G., Pallares R. et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2009. – Vol. 13. – P. 768–774.
17. Golub R., Siddiqi E., Pohl D. // J. Gastrointest. Surg. – 1998. – Vol. 2. – P. 496–503.
18. Heinrich S., Schafer M., Rousson R. et al. // Am. Surg. – 2006. – Vol. 243. – P. 154–168.
19. Higgins J.P., Thompson S.G., Dewey J.J., Altman D.G. // BMJ. – 2003. – Vol. 327, N. 7414. – P. 557–660.
20. Howard T.J., Temple M.B. // J. Am. Coll. Surg. – 2002. – Vol. 195, N. 6. – P. 759–767.
21. Howes R., Zuidema G.D., Cameron J. // J. Surg. Res. – 1975. – Vol. 18. – P. 197–200.
22. Isermann R., Beger H.G. // Best Practice Research. – 1999. – Vol. 13, N. 2. – P. 291–301.
23. Isermann R., Runzi M., Kron M. et al. // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 997–1004.
24. Jagad A.R. // Control Clin. Trials. – 1996. – Vol. 17, N. 1. – P. 1–12.
25. Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F., Brunning H.A. // Am. Surg. – 1995. – Vol. 222, N. 1. – P. 57–65.
26. Lumsden A., Bradley E.L.R. // Surg. Gynecol. Obstet. – 1990. – Vol. 170, N. 5. – P. 459–467.

Доказательная медицина и фармакоэкономика

27. Nordback I., Sand J., Saaristo R. et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2001. – Vol. 5. – P. 113–118.
28. Pederzoli P., Bassi C., Vesentini S. et al. // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1993. – Vol. 176. – P. 480–483.
29. Rau B., Uhl W., Buchler MW, Beger H.G. // *World J. Surg.* – 1997. – Vol. 21. – P. 155–161.
30. Rokke O., Harbitz T.B., Liljedal J. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 771–776.
31. Runzi M., Luyer P., Buchler MW. et al. // *Zeitschr. Gastroenterolog.* – 2000. – Vol. 38, N. 7. – P. 571–581.
32. Sainio V., Kempainen E., Puolakkainen P. et al. // *Lancet.* – 1995. – Vol. 346. – P. 663–667.
33. Shanmugam N., Isenmann R., Barkin J.S., Beger H.G. // *Pancreas.* – 2003. – Vol. 27, N. 2. – P. 133–138.
34. Sharma V.K., Howden C.W. // *Pancreas.* – 2001. – Vol. 22, N. 1. – P. 28–31.
35. Steinberg W., Tenner S. // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 1198–1210.
36. Takeda K., Matsuno S., Ogawa M. et al. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2001. – Vol. 8. – P. 216–220.
37. Uhl W., Isenmann R., Buchler MW. // *New horizons.* – 1998. – Vol. 6, suppl. 2. – S. 72–79.
38. Villatoro E., Bassi C., Larvin M. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 4. – CD002941.
39. Waldemar U., Warshaw A., Imrie C. et al. // *Pancreatol.* – 2002. – Vol. 2. – P. 565–573.
40. Xue P., Zhang Z.D., Yang X.N. et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 736–742.
-

