

616.381—002—085.779.93 Neomycin

ZKUŠENOSTI S LÉČENÍM PERITONITID RŮZNÉ ETIOLOGIE NEOMYCINEM, APLIKOVANÝM INTRAPERITONEÁLNĚ

Major MUDr. Bohumil KONEČNÝ, VLVDÚ JEvP v Hradci Králové, 2. chirurgická klinika LFKU
v Hradci Králové (přednosta prof. R. J. Procházka)

Zánět pobřišnice není zdaleka ani dnes vyřešeným problémem moderní břišní chirurgie, jak o tom svědčí rozsáhlé písemnictví posledních let, ať již jde o práce pokusné či práce klinické, hodnotící výsledky použití novodobých antibiotik či jiných chemoterapeutik v léčení zánětů pobřišnice. Touto skutečností je motivováno i toto naše sdělení, hodnotící výsledky místního použití neomycinu při zánětu pobřišnice různé etiologie.

Podávání chemoterapeutik či antibiotik, spojené s uplatňováním zásad rehydratace, rovnováhy elektrolytů, hladiny bílkoviny a podobně vedlo k značnému snížení úmrtnosti na bakteriální zánět pobřišnice. Ze sestav různých autorů si můžeme udělat představu o současném stavu úmrtnosti na bakteriální peritonitidu. Schreiber, Parker a jiní uvádějí pokles úmrtnosti na 9,36 % i níže, přičemž vlastní nezvládnutou infekcí pobřišnice zemírá podle nich jen asi 3,8 %. Wright ztratil z 235 nemocných peritonitidou 22, Sikolenko z 306 nemocných 2 (0,65%), Mazal uvádí úmrtnost dětských peritonitid na 7,2 % atd. Že na tomto snížení úmrtnosti na zánět pobřišnice nemají rozhodující vliv jen novodobá antibiotika, ukazuje Bohmanson na podkladě rozboru rozsáhlého klinického materiálu. Podle něho přechod k snížení úmrtnosti nastal po zavedení cíleného užívání infusí s obnovením elektrolytové a koloidně osmotické

rovnováhy. Jiní autoři zdůrazňují opět více vliv antibiotik. Málek, přihlížeje k poznatkům Bohmansonovým, zdůrazňuje skutečnost, že antibiotika mohou působit optimálně tam, kde pro ně upravíme optimální fyziologické prostředí. I když se antibiotika stala významným pomocníkem chirurga v léčení peritonitid, nemohou nahradit chirurgický výkon, nýbrž pouze naň navazují. Podána před výkonem mohou naopak zastřením příznaků výkon oddálit, čímž může dojít k poškození nemocného.

V léčbě bakteriálních zánětů pobřišnice můžeme tedy zdůraznit tyto tři hlavní terapeutické zásady:

1. chirurgický výkon,
2. podávání antibiotik celkově či místně,
3. péči o celkový stav nemocného (zásady rehydratace, rovnováha elektrolytů apod.).

Otázku celkového podání antibiotik při zánětu pobřišnice nebudeme rozebírat, řídí se zvyklými požadavky na podávání antibiotik.

Místní aplikace antibiotik: Požadavky na vlastnosti antibiotik podávaných intraperitoneálně stanovili různí autoři (Poth, Málek). Ševčík uvádí tato kritéria:

1. široké antimikrobiální spektrum,
2. nízká toxicita pro nemocného,
3. chemická stálost v přítomnosti trávicích šťáv,

4. mikroby nemají získávat na antibiotikum odolnost,
5. antibiotikum má rychle účinkovat,
6. nesmí potlačovat růst tkání a zabraňovat hojivým pochodům,
7. nesmí dráždit tkáně,
8. musí být účinné v nízké koncentraci,
9. musí být rozpustné ve vodě,
10. musí bránit přílišnému růstu plísní a kvasinek.

Jak tyto požadavky jednotlivá antibiotika splňují:

Penicilin. Je inaktivován penicilinasou produkovanou *E. coli* a dále aminokyselinami. Působí na gram pozitivní koky, gram negativní flóra je na něj odolná. Protože nepůsobí na bakteriální toxiny, je vhodnější při masivnější infekci jeho účín doplňovat podáváním antiperitonitického séra. Není celkem toxický, nevyvolává reakci na peritoneu, velmi rychle se vstřebává. Zpomalení jeho vstřebávání pobřišnicí může se dosáhnout přidáním éteru (Liušic a Kantonovič), nebo přidáním hypertonického roztoku (Poljanskij). Podává se v dávkách 300 000—1 000 000 jednotek, velmi výhodná je jeho kombinace se streptomycinem (Ševčík).

Streptomycin. Při místním podání je zanedbatelné jeho působení na vestibulární aparát a krevní obraz (eosinofilie). Na samotný streptomycin se rychle vyvíjí resistance.

Chloramfenikol. Peritoneum nedráždí, nedostatkem je však jeho nízká účinnost.

Tetracykliny. Podle některých autorů je intraperitoneální podání nebezpečné pro možnost vzniku chemické peritonitidy, vyvolané kyselou reakcí tetracyklinu (Kudr, Heilmeyer). Toto nebezpečí má odstranit podání tetracyklinu v roztoku vitamínu C (Schatten). Málek i přesto podávání tetracyklinu intraperitoneálně ani v této modifikaci nedoporučuje. Naproti tomu Altemeyer dosáhl dobrých výsledků při podání teramycinu intraperitoneálně, stejně jako Žák, Ryffel a ostatní při podání aureomycinu.

Neomycin. Jeho výhodou je velmi široké spektrum. Působí proti gram pozitivním i gram negativním mikrobům a proti mykobakteriím. Nepůsobí jen na plísni a viry. Nejsou na něj citlivé též některé kmeny *Pseudomonas aeruginosa*. Důležité je to, že působí na mikroby, na které jiná antibiotika nepůsobí vůbec nebo omezeně. Široké spektrum tohoto antibiotika je výhodou v situacích, kdy chirurg při operaci nezná ještě pochopitelně citlivost bakteriální flóry, způsobující peritonitidu a nemůže podávat cíleně antibiotika s užším spektrem. Přítomnost hnisu a krve neoslabuje účinnost neomycinu, která však poněkud klesá působením *Escherichia coli* v kyselém prostředí (Hein). Kladem neomycinu je též skutečnost, že jej tkáně dobře snášejí a že jeho místní dráždění je mnohem menší než u tetracyklinu. Jako nedostatek neomycinu aplikovaného místně uvádí Málek, že se neomycin rychle vstřebává a k udržení účinné koncentrace je třeba dávky po 6 hodinách opakovat. Připomíná též jeho toxický účinek na tubuly ledvin a neuroepiteliální elementy Cortiho

ústroje. Ševčík a Výmola zjistili, že neomycin dosahuje maximální hladiny v krvi po intraperitoneálním podání již po 15 minutách. Dalšími experimenty prokázali, že k zastavení mikrobů je zcela dostačující styk neomycinu s mikroby po dobu asi 2 minut při hladině 1000 gamma. Menším nedostatkem neomycinu při jeho intraperitoneálním podání je bolestivost. Tento nedostatek lze však odstranit rozpuštěním neomycinu v roztoku 0,5% prokainu (Ševčík, Lichtenberg). Při intraperitoneálním podání neomycinu v dávkách 0,5—1 g jednorázově byl pozorován jeho kurariformní účín, který však lze snížit podáním neomycinu s 20 ml dextranu (Markalous) nebo snížením jednotlivé dávky neomycinu na 0,5 g (Green). Toxický účín neomycinu se při krátkodobém podávání (24—48 hodin) v běžných dávkách neuplatňuje.

Všechna zmíněná antibiotika, podávaná při zánechtech pobřišnice různé etiologie intraperitoneálně, podávají se drénem zavedeným ranou nebo ze zvláštního nářezu do dutiny břišní buď v jednorázových dávkách po určitých intervalech nebo ve formě kapénkové instilace. Tím je ovšem porušena zásada uzavřeného léčení peritonitid, všeobecně přijatá. Je však nutno podotknout, že tenký gumový drén, vyvedený z dutiny břišní, neslouží k drenáži břicha, ale pouze k aplikaci antibiotik. Vasiljev uvádí další námitky proti tomuto způsobu místního podání antibiotik. Poukazuje na to, že již v prvních dnech slepení klíček střevních zamezí rozlití antibiotika do dutiny břišní, dále poukazuje na nebezpečí sekundární infekce, která proniká do dutiny břišní kolem drénu, konečně na možnost dekubitů stěny střevní, působené tužším gumovým drénem. Tyto námitky pozbývají z valné části opodstatnění při krátkodobé drenáži dutiny břišní, která se obvykle ponechává 24—48, maximálně 72 hodin.

Podle Vasiljeva se snažili tuto relativní nevýhodu opakovaného místního podání antibiotik řešit někteří sovětské chirurgové opakovanými punkcemi přední stěny břišní k aplikaci antibiotik intraperitoneálně. Tento způsob místní aplikace antibiotik byl pro svou obtížnost a nebezpečí kritizován (Vlasov) a byly hledány jiné cesty. Řešením se zdá být snaha o intraperitoneální aplikaci pozvolna se vstřebávajícího antibiotika, např. bicillinu (dibenzylethylendiaminová sůl penicilinu) málo rozpustného ve vodě, který nemá nežádoucích ani celkových, ani místních účinků (Vasiljev). Těžko rozpustná nebo nerozpustná antibiotika depotního typu působí totiž při místním podání plastickou peritonitidu. U nás byla tato otázka řešena Málkem vytvořením lymfotropního antibiotika neolymfinu (neomycinsulfát + dextran), který se vstřebává lymfatickou cestou a déle se udržuje v břišní dutině.

Sami jsme začali podávat neomycin intraperitoneálně v září r. 1956.*) Do té doby jsme podávali do peritoneální dutiny penicilin a strep-

*) Zpracováno z materiálů chirurgické kliniky KU v Hradci Králové (přednosta prof. MUDr. J. Procházka).

TABULKA 1

Rok	Počet léčených	Appendicitis gangr. perf. peritonitis diffusa	Appendicitis gangr. perf. peritonitis circumscripta	Ulcus ventriculi-duodeni-perf.	Ruptura intestini traumatica	Jiné
1956	11	7	1	2	—	1
1957	45	33	4	3	—	5
1958	29	16	6	1	1	5
1959	44	23	4	6	3	8
Celkem	129	79	15	12	4	19

tomycin buď jednorázově, nebo opakovaně instilacním drénem zavedeným do peritonea. Vzhledem k širokému spektru neomycinu a jeho vlastnostem používáme ho k léčení peritonitid nej-různější etiologie (tab. 1). Abychom potencovali účinek neomycinu, jak vyplynulo z prací Ševčíka, podáváme jej společně s penicilínem. Instilaci antibiotik provádíme tenkým gumovým drénem o průřezu 2—3 mm, zavedeným do malé pánve nebo do krajiny ileocekální. Drén vyvádíme ranou a antibiotika aplikujeme teprve po sešití fascie. Dávku antibiotik volíme tak, že v jedné dávce podáváme 0,25—0,5 g neomycinu se 100 000—300 000 jednotek krystalického penicilinu. Tuto dávku antibiotik podáváme v 30 až 50 ml 0,5% prokainu. Stejnou dávku pak opakujeme po 6 hodinách, obvykle do 24 hodin po první aplikaci, kdy drén odstraňujeme, takže

celková dávka antibiotik se pohybuje mezi 1 až 2 g neomycinu a 400 000—1 200 000 jednotek penicilinu. Opakované dávky antibiotik podáváme buď injekční stříkačkou do drénu přímo, nebo konec drénu podvážeme a antibiotika podáváme injekční stříkačkou s jehlou do takto uzavřeného lumina drénu. Domníváme se, že tento způsob podání je výhodnější než způsob, který popisuje např. Málek, tj. podávání neomycinu ve fyziologickém roztoku ve formě kapací instilace 80—100 kapek/min. v koncentraci 2 mg neomycinu na 1 ml roztoku. Při jednorázovém způsobu dojde totiž k rychlejšímu a mohutnějšímu zaplavení dutiny břišní roztokem antibiotik. Celkově podáváme penicilin a streptomycin v denní dávce $2 \times 300\,000$ —500 000 j. penicilinu a $2 \times 0,25$ —0,5 g streptomycinu. O úpravu vnitřního prostředí staráme se aplikací fyziologického roztoku nebo F $\frac{1}{2}$ roztoku s vitaminy, kontrolou hladiny elektrolytů.

TABULKA 2

Věk	Počet nemocných	Počet úmrtí
0—10	43	1
11—20	19	—
21—30	15	—
31—40	10	—
41—50	10	—
51—60	16	1
61—70	6	2
71—80	6	3
nad 80	4	1

Jakých výsledků jsme dosáhli tímto způsobem léčení peritonitid (tab. 3)? Za tři roky, tj. od září 1956 do prosince 1959, léčili jsme tímto způsobem 129 nemocných ve věku od jednoho a půl roku do 88 let. Převážně šlo o peritonitidy z perforované apendicitidy (95 případů), ať již difusní (80) nebo ohraničené (15). Zbytek tvoří peritonitidy různé etiologie v menších skupinách (tab. 1). Nemocní se dostávali k operaci po různé době trvání příznaků. U apendicitid byla průměrná doba trvání příznaků 36—48 hodin, maximální doba trvání příznaků onemocnění byla u gangrény střeva z inkarcerace kýly, provázené peritonitidou, kdy nemocný přišel k ošetření po 5 dnech. Z operativních výkonů maximum tvořily apendektomie (72,3 %), u zbytku případů byly provedeny stehy proděravělého vředu, resekce střeva, resekce žaludku apod.

Úmrtnost léčených na peritonitidu je v naší sestavě 6,16 %, přičemž z rozboru sekčních nálezů u zemřelých vyplývá, že úmrtnost na vlastní nezvládnutou peritonitidu je 3,85 %. Stojí za povšimnutí, že 85 % zemřelých byli nemocní ve věku nad 50 let (tab. 2), stejně jako skutečnost, že v r. 1958 jsme neměli úmrtí u případů peritonitid léčených touto metodou.

TABULKA 3

Rok	Počet léčených	Úmrtnost	Absces Douglasu či meziklíčkový	Komplikace v ráně	Ileus	Doba hospitalisace
1956	11	18,1 %	–	45,4 %	–	15,8
1957	45	4,4 %	8,8 %	57,7 %	–	17,7
1958	29	0 %	–	34,4 %	–	17,7
1959	44	9,08 %	2,27 %	47,6 %	–	16,5
Celkem	129	6,16 %	1,5 %	47,7 %	–	16,9

Z komplikací jsme se setkali v 1,5 % s vytvořením abscesu Douglasova prostoru a v dalším 1,5 % s tvorbou meziklíčkového abscesu. Neměli jsme komplikací ve smyslu mechanického ileu ať již bezprostředně v době pooperační (průměrná doba hospitalisace byla 16,9 dne) či později. Svědčí to pro poznatek, že neomycin nedráždí peritoneum k plastickým procesům, jako např. tetracykly, i když je tato skutečnost některými popírána. Žák se setkal při intraperitoneálním podání aureomycinu s touto komplikací v 1,8 %. Na tomto kladném výsledku se podílí jistě i dodržování zásad chirurgického ošetření peritoneální dutiny. Nemůžeme být spokojeni s poměrně vysokým procentem komplikací v ráně, to je v 47,7 % (Žák 27,6 %), i když do této skupiny zahrnujeme vedle hnisavých komplikací i menší hematomy, seromy apod. Nesetkali jsme se s tvorbou dekubitů stěn střevních, způsobených ponechaným drénem, protože drén odstraňujeme po 24 hod., maximálně 48 hodinách. Nepozorovali jsme též negativní kurativní účinek neomycinu intraperitoneálně podaného. Příčinu vidíme v tom, že nepřekračujeme jednotlivou dávku 0,5 g neomycinu, pročez částečně též svědčí pozorování Markalouse a určitým způsobem se může uplatnit též 1/2 % roztok novokainu, kterým antibiotikum ředíme.

Uvedené zkušenosti, získané v klinice na 129 případech peritonitidy různé etiologie, svědčí o vhodnosti této metody k léčení sterkorálních peritonitid. Jde o jednoduchou, časově i jinak nenáročnou metodu, plně použitelnou i v polních podmínkách. Výhodou neomycinu je dále skutečnost, že neztrácí účinnost ani v přítomnosti hleny a hnisu, jak je známo o některých jiných antibiotikách. Znamená to, že by se kladné působení neomycinu mělo uplatnit i při aplikaci u raněných, kteří nebyli dosud chirurgicky ošetřeni. Uvážíme-li, že za dnešních podmínek vedení války by mohlo docházet k prodloužení časového intervalu od poranění do poskytnutí odborné chirurgické pomoci, stojí za uvažovanou, zda by neomycin podaný u pronikajících poranění dutiny břišní intraperitoneálně nepomohl k snížení škod z oddálení chirurgické pomoci. Nejde tudíž o nahrazení chirurgického

zákroku, ale o snahu umožnit jeho oddálení v případech, kdy to taktická situace bude nutně vyžadovat. Jednorázové podání neomycinu, ať již drénem či jiným způsobem, bylo by snad možné provést v rámci první lékařské pomoci, poskytnuté raněnému ať již na praporem nebo divisním obvazišti, popř. v chirurgické polní pohyblivé nemocnici I. linie, pokud na základě taktické situace by nebylo možno chirurgické ošetření provést na této etapě. Pooperační opakované intraperitoneální podání neomycinu by pak účinně mohlo doplnit operační výkon.

Otázku účinnosti intraperitoneálně podaného neomycinu a jeho směsí s jinými antibiotiky na sterkorální peritonitidu u ozářeného organismu pracovali experimentálně v pokusech na myších Beneš a Ševčík. Prokázali vhodnost intraperitoneálně podaného neomycinu v léčbě sterkorálních peritonitid u ozářeného organismu, tedy u smíšených poranění, přičemž zdůraznili úlohu časového faktoru, tj. včasného podání antibiotika, na průběh peritonitidy a na následné procento úmrtí.

Souhrn

Bylo pojednáno o možnostech intraperitoneálního podání různých antibiotik při léčbě peritonitid a proveden rozbor vlastních výsledků dosažených u 129 nemocných v léčbě peritonitid různé etiologie směsí neomycinu a penicilinu intraperitoneálně podaného. Diskutována otázka využití těchto zkušeností v polních podmínkách.

Резюме

Автор рассматривает вопрос возможности внутрибрюшинного введения разных антибиотиков при лечении перитонита и анализирует достигнутые им самим результаты при лечении 129 больных, страдающих перитонитом разной этиологии, путем внутрибрюшинного введения больным смеси неомицина и пенициллина. Обсужден вопрос использования этого опыта в полевых условиях.

Summary

The possibilities to administer by the intraperitoneal route various antibiotics for the treatment of peritonitis are discussed. A re-

view of the results obtained in a personal series of 129 patients with peritonitis of various aetiology treated with neomycin and penicillin by the intraperitoneal route is given. The problem of utilizing these experiences in Field surgery is discussed.

Písemnictví

1. Beneš, A., Ševčík, V.: Experimentální příspěvek k prevenci sterkorální peritonitidy u ozářeného organismu. Voj. zdrav. listy 28/1, 1959.

2. Green, H. G.: Intraperitoneal Neomycin in the Treatment of Acute Bacterial Peritonitis. Surg. Gynec. Obstet. 107:169, 1958.

3. Herold, M.: Antibiotika — monografie.

4. Kudr, J.: Rozhledy v chirurgii XXXVI/1, 1957.

5. Málek, P.: Antibiotika v chirurgii, monografie, SZN.

6. Markalous, P.: Rozhledy v chirurgii XXXIX/5, 1960.

7. Ryffel, W.: Helvet. chir. Acta 4/5, 1951.

8. Schatten, W. E.: Intraperitoneal Antibiotic Administration in the Treatment of Acute Bacterial Peritonitis. Surg. Gynec. Obstet. 102:339, 1956.

9. Schlag: Zentralblatt für Chirurgie, 31, 1957.

10. Ševčík, V.: Pokusné práce o sterkorálním zánětu pobřišnice — monografie, Naše vojsko, 1958.

11. Vasiljev, M.: Vestnik chirurgii imeni I. I. Grekova, 83/8, 1959.

12. Žák, R.: Rozhledy v chirurgii XXXVII/6, 1958.

13. Jirásek, A.: Náhlé příhody břišní — monografie.