

Профилактика гнойно-воспалительных осложнений в колопроктологии: возможности и преимущества орнидазола

Первое место среди послеоперационных осложнений в наши дни продолжает занимать гнойная хирургическая инфекция. При операциях на толстой кишке практически неизбежна микробная контаминация операционной раны и кишечных анастомозов даже при условии тщательного соблюдения правил асептики и антисептики, поскольку источником загрязнения является содержимое кишечника.

По данным научной литературы, большинство инфекционных осложнений в колоректальной хирургии обусловлены такими микроорганизмами, как *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis* (Н.Н. Stone, 1967; M.R.B. Keighley, 1976; R.E. Condon, 1979; B.J. Guglielmo, 1983). Но в развитии этих процессов участвует, как правило, не один возбудитель, а несколько – микробные ассоциации, что показано в работах D.G. Armstrong и соавт. (1995), В.П. Яковлева и соавт. (2006). От одного пациента можно выделить 3-5 микроорганизмов, включая грамположительные кокки, грамотрицательные бактерии и анаэробы. Поэтому для профилактики гнойно-воспалительных осложнений в колопроктологии рационально назначать комбинацию антибиотиков, обладающих высокой активностью в отношении аэробных и анаэробных возбудителей. Примером эффективного антианаэробного компонента является орнидазол, преимущества которого подтверждены результатами многочисленных исследований.

Орнидазол – современный антибиотик имидазольно-го ряда, который оказывает избирательный эффект в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а также анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., и анаэробных кокков.

Еще в 1989 г. исследователи из Швейцарии доказали пользу от добавления орнидазола в схемы профилактики хирургической инфекции при операциях на толстой кишке (M. Zuber, M. Durig et al., 1989). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 100 пациентов комбинация цефазолина с орнидазолом обеспечивала сокращение частоты всех инфекций до 8% по сравнению с 20% в группе цефазолин+плацебо. И хотя эта разница не достигла статистической достоверности ($p < 0,1$), результат в отношении анаэробной инфекции был достоверным – 0 против 20%. Кроме того, двойная профилактика с орнидазолом достоверно сокращала время пребывания пациентов в стационаре: 16,7 против 20,3 дня ($p < 0,05$).

Почему важна фармакокинетика антибиотика?

Очевидно, что для профилактики хирургической инфекции необходимо поддерживать в течение всей операции и некоторого времени после ее завершения бактерицидную концентрацию антибиотика в тканях, наиболее подверженных инфицированию, – слоях операционной раны и тканях кишечной стенки. Орнидазол является примером антибиотика с длительным (13 ч) периодом полувыведения и способен создавать стабильно высокую концентрацию в зонах риска.

Французские авторы (С. Martin, В. Bruguerolle, 1990) подробно изучили фармакокинетику орнидазола при однократном внутривенном введении 1000 мг препарата для профилактики гнойной хирургической инфекции у 14 пациентов перед плановыми операциями на толстой кишке. Перед инфузией орнидазола, а также через 15 и 45 мин после нее, а затем каждый час на протяжении первых суток брались образцы крови пациентов из центрального венозного катетера для составления фармакокинетического профиля орнидазола. В разные моменты операции собирались образцы тканей: всех слоев абдоминальной стенки и брыжеечного жира в момент доступа и в момент закрытия операционной раны, стенки кишки – во время наложения кишечных швов для создания анастомоза. В крови и образцах тканей определяли концентрацию антибиотика и сравнивали ее с МИК₉₀ для *Bacteroides fragilis* – частого возбудителя анаэробной хирургической инфекции. МИК₉₀ – минимальная ингибирующая концентрация, необходимая для гибели 90% бактерий, в данном случае это 2 мг/л в крови или 2 мкг/г в тканях.

В результате во всех образцах крови на момент выполнения операции и в течение суток наблюдалась концентрация антибиотика, превышающая МИК₉₀. Средняя максимальная (через 15 мин после инфузии) и последняя определяемая концентрация орнидазола (через 24 ч) составили $24 \pm 5,2$ и $6,3 \pm 1,4$ мг/л соответственно.

Длительность операций достигала 7 ч. У всех пациентов в моменты хирургического доступа (в среднем через 55 мин после инфузии орнидазола), создания кишечного анастомоза (179 ± 40 мин), а также в момент закрытия операционной раны (230 ± 40 мин) концентрация антибиотика в стенке кишки превышала МИК₉₀. Меньшая

концентрация антибиотика достигалась в брыжеечном жире и тканях абдоминальной стенки, что объясняется меньшей васкуляризацией этих тканей. Однако концентрация орнидазола все равно была выше МИК₉₀ у всех пациентов в начале операции. В момент ушивания раны концентрация превышала МИК₉₀ в абдоминальной стенке у 100% пациентов, а в брыжеечном жире – у 87% пациентов. Ни в одном случае не было зарегистрировано инфекционных осложнений.

Таким образом, после однократной внутривенной инфузии в дозе 1000 мг бактерицидная концентрация орнидазола в плазме крови и тканях сохраняется на протяжении всего хирургического вмешательства. Это объясняется длительным периодом полувыведения препарата и его легким проникновением в жиросодержащие ткани.

Ранее эти же авторы провели подобное исследование с метронидазолом (M. Condomines, С. Martin et al., 1988) и установили, что концентрация в абдоминальной стенке и брыжеечном жире выше МИК₉₀ для *B. fragilis* достигалась у 40-60% пациентов, что объясняется более коротким периодом полувыведения ($9,5 \pm 2,3$ ч) и меньшей пенетрантностью метронидазола.

Дополнительные преимущества орнидазола: доказательная база

Орнидазол хорошо изучен в составе комбинированной антибиотикопрофилактики. В проспективном рандомизированном исследовании Е.С. T simoyiannis et al. (1991) сравнивали два режима профилактики хирургической инфекции у пациентов, которым выполнялись плановые вмешательства на толстой кишке. В группе А (25 пациентов) назначали профилактику метронидазолом, неомицином и амикацином: 500 мг метронидазола + 1000 мг неомицина каждые 8 ч за день до операции, по 500 мг метронидазола и амикацина внутривенно за 2 ч перед операцией, затем в таких же дозах 2 раза в сутки метронидазол и 2 раза в сутки амикацин в течение двух дней после операции. В группе В назначали 1000 мг орнидазола + 2000 мг цефтриаксона внутривенно за 2 ч до операции, а затем в таких же дозах 1 раз в сутки в течение двух послеоперационных дней. Раневая инфекция возникла у 1 пациента группы А и у 2 пациентов группы В без статистической достоверности между группами, что с учетом специфики операций следует рассматривать как хороший результат. Таким образом, оба сравниваемых режима обеспечивали эффективный контроль хирургической инфекции, но схема профилактики с орнидазолом, очевидно, является более простой, экономной и удобной как для пациента, так и для персонала.

В рандомизированном многоцентровом исследовании, проведенном под эгидой Французской ассоциации хирургических исследований (А. Fingerhut, J.M. Ha u, 1993), также сравнивались два режима профилактики хирургической инфекции. Пациентов, у которых планировалась элективная левосторонняя колэктомия по поводу рака или дивертикулеза толстой кишки ($n=341$), случайным образом распределяли на три группы. В группах 1 и 2 (102 и 122 пациента соответственно) назначали две клизмы с 5% повидон-йодом, в группе 3 (117 пациентов) – клизмы с физиологическим раствором. В группах 1 и 3 пациентам за сутки до операции внутривенно вводили цефотаксим и метронидазол, в группе 2 назначались однократные инфузии цефтриаксона и орнидазола по 1000 мг перед операцией.

В результате между группами 1 и 2 не наблюдалось достоверных различий по частоте хирургических инфекций (8 против 11), несостоятельности кишечных анастомозов (4 и 4) и экстраабдоминальных осложнений (32 против 29). Несмотря на худшую переносимость, клизмы с раствором повидон-йода обеспечивали лучшие результаты профилактики инфекций: в группах 1 и 2 их частота составляла 8,5%, в группе 3 – 13%.

Однократные внутривенные инфузии цефтриаксона с орнидазолом в сочетании с клизмами повидон-йода были признаны наиболее эффективным режимом профилактики хирургической инфекции при выполнении операций левосторонней колэктомии. Кроме того, авторы исследования отметили, что однократная антибиотикопрофилактика с применением цефтриаксона и орнидазола сокращает расходы и экономит рабочее время медперсонала.

В исследовании швейцарских авторов (W. Schweizer, Н. Striffeler et al., 1994) сравнивали однократную профилактику антибиотиками с коротким периодом полувыведения (цефазолин, метронидазол и клиндамицин) и пролонгированным действием (орнидазол, цефтриаксон). Всего рандомизировали 429 пациентов. У 210 были запланированы операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта. 102 из них назначали цефтриаксон, 103 пациента получали цефазолин (период полувыведения цефтриаксона – 8 ч, цефазолина – 2 ч). У 117 пациентов выполнялись операции на нижних отделах ЖКТ, поэтому к цефалоспорино добавлялся антианаэробный антибиотик. 50 пациентов получали цефтриаксон и орнидазол, 55 – цефазолин и метронидазол. Период полувыведения орнидазола – 13 ч, метронидазола – 8 ч. Из 102 пациентов с аппендицитом 40 перед операцией получали орнидазол, 42 – клиндамицин. Группы пациентов были хорошо сбалансированы по возрасту, полу и типам операций.

В результате среди пациентов, которые перенесли операции на верхних отделах ЖКТ, было зарегистрировано по одному случаю раневой инфекции в группах цефтриаксона и цефазолина. После операций на нижних отделах ЖКТ отмечено два случая инфекции в группе цефтриаксон+орнидазол и девять случаев в группе цефазолин+метронидазол (различия достоверны, $p < 0,05$). После аппендэктомии зарегистрировано три случая инфекции в группе профилактики орнидазолом и четыре случая в группе клиндамицина. Частота инфекций других локализаций в послеоперационном периоде (пневмоний, инфекций мочевыводящих путей) не различалась между группами.

Таким образом, однократная предоперационная профилактика антибиотиками пролонгированного действия – орнидазолом и цефтриаксоном – в этом исследовании обеспечивала лучшие результаты по сравнению с цефазолином и метронидазолом у пациентов, перенесших операции на нижних отделах ЖКТ.

Авторы исследования отметили немаловажный факт: несмотря на то что протокол антибиотикопрофилактики препаратами с коротким периодом полувыведения предписывает вводить вторую дозу при длительности операции более 4 ч, почти в половине случаев врачи забывали об этом. При использовании орнидазола и цефтриаксона повторная доза не требуется, так как бактерицидные концентрации в тканях сохраняются до 24 ч.

Обсуждая профилактику хирургической инфекции, нельзя обойти вниманием проблему антибиотикорезистентности. В ближайшем будущем не предвидится появление принципиально новых антибиотиков, в то время как проблема нерационального применения существующих препаратов является актуальной во всем мире. Общей тенденцией современной антибиотикотерапии стало сокращение курса лечения с повышением суточной дозы для быстрого насыщения тканей препаратом и профилактики резистентности. Однократное введение орнидазола создает неблагоприятные условия для селекции антибиотикорезистентных штаммов возбудителей. В этом аспекте профилактика анаэробной хирургической инфекции одной дозой орнидазола является оптимальной.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

