

П.Д. Фомин, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, главный специалист МЗ Украины по специальности «хирургия», г. Киев

Периоперационная профилактика инфекционных осложнений: к вопросу о выборе антибиотика

Цель профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений в современной хирургии перекликается с известным утверждением, что болезнь легче и дешевле предупредить, чем лечить. При развитии инфекционных осложнений в послеоперационном периоде повышается летальность, увеличивается срок госпитализации, требуются дополнительные затраты на проведение интенсивной терапии с применением антибиотиков широкого спектра действия последних поколений. Кроме того, может возникнуть необходимость в повторных хирургических вмешательствах. Избежать же микробной контаминации операционной раны невозможно даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики.

К окончанию операции 80-90% ран обсеменены микроорганизмами, которые могут стать причиной инфекционного процесса [1]. Поэтому профилактическое применение антибиотиков стало неотъемлемой частью хирургического лечения. Сегодня основной принцип периоперационной антибиотикопрофилактики заключается в создании адекватных бактерицидных концентраций антибиотика в плазме крови и околораневых тканях непосредственно перед, во время и после операции. Цель профилактики — снижение частоты случаев послеоперационной хирургической инфекции при минимальном применении антибиотиков, частоты осложнений, связанных с применением антибиотиков, риска приобретения устойчивости возбудителей к антибиотикам, а также сокращение расходов на лечение больных.

Выделяют три практических аспекта периоперационной антибиотикопрофилактики:

- отбор пациентов, нуждающихся в профилактическом введении антибиотиков;
- выбор конкретного антибактериального препарата;
- определение оптимального времени введения антибиотика.

В Украине эти аспекты регламентируются клиническим протоколом «Антибактериальная профилактика в хирургии, травматологии, акушерстве и гинекологии», утвержденным приказом МЗ Украины № 502 от 29.08.2008 [1]. Этот документ отражает основные позиции клинических рекомендаций междисциплинарной группы американских экспертов, изданных четыре года ранее [2].

В соответствии с отечественным клиническим протоколом необходимость в профилактическом применении антибиотиков определяется в зависимости от категории, типа и характеристики оперативных вмешательств. Выделяют четыре категории операций по чистоте операционной раны: чистые, условно чистые, загрязненные (контаминированные), инфицированные. Каждой категории соответствуют определенные типы и характеристики операций, сведенные для удобства пользования в таблицу [1]. В эпидемиологических исследованиях для каждой категории операции определена вероятность развития инфекционных осложнений (в %). Периоперационная антибиотикопрофилактика не требуется только при чистых нетравматических вмешательствах, выполненных без нарушения техники у пациентов без дополнительных факторов риска, поскольку опасность развития септических осложнений в данном случае не превышает 4,2%. Для остальных категорий профилактическое введение антибиотиков является обязательным. Кроме того, при инфицированных вмешательствах вместо антибактериальной профилактики, как правило, требуется проведение антибиотикотерапии, принципы которой выходят за рамки данной статьи и регламентируются отдельно для разных типов инфекционных осложнений.

Протокол также содержит конкретные схемы и режимы антибиотикопрофилактики для основных разделов хирургии: нейрохирургии, вертебральной, абдоминальной, колоректальной, кардиоторакальной, сосудистой, акушерских и гинекологических вмешательств, травматологии и ортопедии.

Не вдаваясь в подробности протокола, имеет смысл более подробно рассмотреть общие принципы выбора антибактериальных препаратов для проведения периоперационной антибиотикопрофилактики.

Основной принцип противомикробной профилактики — достижение и поддержание во время операции в плазме крови и тканях концентрации антибиотика, превышающей минимальную подавляющую концентрацию для вероятных возбудителей инфекции. Поэтому выбор антибактериального препарата должен проводиться в первую очередь с учетом его бактерицидной эффективности в отношении широкого спектра потенциальных возбудителей инфекционных осложнений. Кроме того, большое значение имеют фармакокинетические параметры препарата, которые определяют длительность поддержания эффективной концентрации антибиотика в плазме крови и тканях. Основным путем введения препаратов при периоперационной антибиотикопрофилактике является внутривенный. Следует принимать во внимание также параметры безопасности антибиотика с учетом анамнеза индивидуальной чувствительности и переносимости у каждого больного. В приказе МЗ Украины № 502 приводятся следующие критерии выбора антибиотика для периоперационной профилактики:

- эффективность в отношении вероятных возбудителей раневой инфекции, в первую очередь стафилококков;
 - период полувыведения, достаточный для поддержания бактерицидной концентрации в зоне операционного поля во время хирургического вмешательства и в течение первых часов после него;
 - отсутствие нежелательных взаимодействий с лекарственными средствами, которые применяются во время операции;
 - хорошее проникновение в ткани в зоне операции;
 - минимальные побочные эффекты;
 - хорошая переносимость;
 - возможность внутривенного введения.
- Также приведены ограничения выбора:
- нежелательно использовать антибиотики широкого спектра действия, они составляют резерв антибиотикотерапии;
 - нельзя использовать бактериостатические препараты;
 - нежелательно применение препаратов с коротким периодом полувыведения из-за необходимости повторных введений;
 - следует избегать применения с профилактической целью антибиотиков, к которым отмечается высокий уровень резистентности возбудителей или быстро развивается резистентность;
 - высокая стоимость препарата.

Задача антибиотикопрофилактики заключается в предупреждении развития следующих инфекционных осложнений [3]:

- раневой инфекции, вызванной грамположительными возбудителями (преимущественно золотистым и эпидермальным стафилококками);
- инфекции с локализацией бактериального воспаления в зонах, прилегающих к операционной ране, а также в других органах и тканях, вызванной грамотрицательными бактериями и анаэробными микроорганизмами.

Оптимальной считается комбинированная антибиотикопрофилактика двумя

препаратами с соответствующими спектрами действия. Выбор конкретных препаратов осуществляется эмпирически, на основании известного спектра возбудителей, характерных для определенной операционной зоны. Значительное количество схем периоперационной профилактики при операциях на органах брюшной полости, а также при акушерских и гинекологических вмешательствах содержат в качестве препарата, влияющего на аэробную флору, цефалоспорины II поколения, а в качестве антианаэробного средства — производное 5-нитроимидазола метронидазол.

К неоспоримым преимуществам нитроимидазолов относятся незначительное связывание с белками плазмы крови и хорошее проникновение в жидкости и ткани организма. Однако применение метронидазола с целью профилактики ограничено по ряду причин. **Метронидазол не является препаратом с хорошей переносимостью, частота побочных эффектов (в первую очередь тошноты и рвоты) в послеоперационном периоде достигает 59%. Это требует назначения дополнительной терапии для их коррекции или замены препарата, что продлевает сроки госпитализации.** Из-за короткого периода полувыведения (6-8 ч) препарат необходимо вводить минимум 3 раза в сутки, что приводит к дополнительной нагрузке на средний медицинский персонал и удорожанию лечения. Тетурамоподобный эффект метронидазола опасен на фоне приема алкоголя и этанолсодержащих лекарств. **Кроме того, широкое применение метронидазола в разных областях медицины, в частности в эрадикационных схемах при хеликобактерной инфекции желудочно-кишечного тракта, на протяжении более 40 лет привело к образованию устойчивых штаммов микроорганизмов, что повышает вероятность неэффективности профилактической антибиотикотерапии и способствует дискредитации данного подхода.** Уровень первичной резистентности к метронидазолу в Европе составляет от 6 до 40%, в Украине — около 40% [4].

Альтернативой метронидазолу являются новые представители класса, в частности орнидазол [5]. Механизм действия орнидазола аналогичен таковому других производных 5-нитроимидазола. После проникновения в микробную клетку под влиянием клеточных нитроредуктаз препарат превращается в высокотоксичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты бактериальной ДНК. Кроме того, продукты метаболизма орнидазола нарушают процесс клеточного дыхания. Орнидазол оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении широкого спектра анаэробных микроорганизмов: анаэробных кокков, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Clostridium* spp., *Fusobacterium*. При этом микроорганизмы, нечувствительные к метронидазолу, не обладают перекрестной устойчивостью к орнидазолу.

Фармакокинетика орнидазола полностью соответствует критериям выбора антибиотика для превентивного назначения при хирургических вмешательствах. Менее 20% препарата связывается с белками плазмы крови. Орнидазол легко проникает через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический, и создает бактерицидные концентрации во многих тканях и биологических жидкостях организма, таких как желчь, слюна, плевральная,



П.Д. Фомин

перитонеальная и спинномозговая жидкость, влагалищный секрет, костная ткань, печень, эритроциты. Период полувыведения составляет около 13 ч, этого достаточно для поддержания бактерицидного эффекта во время большинства операций и в раннем послеоперационном периоде.

Наконец, орнидазол характеризуется хорошей переносимостью и в отличие от метронидазола не обладает тетурамоподобным эффектом.

В Украине инфузионная форма орнидазола представлена в частности препаратом Орнигил производства отечественной компании «Юрия-Фарм». Орнигил выпускается во флаконах и контейнерах по 100 и 200 мл (500 и 1000 мг орнидазола соответственно), содержащих раствор для внутривенных инфузий с концентрацией действующего вещества 5 мг/мл. Инфузия осуществляется в течение 15-30 мин. Для профилактики анаэробных инфекций взрослым и детям старше 12 лет Орнигил вводят в дозе 500-1000 мг однократно за 30 мин до оперативного вмешательства. Как уже отмечалось, период полувыведения однократной дозы превышает длительность большинства оперативных вмешательств, поэтому бактерицидная концентрация орнидазола сохраняется и в течение первых часов после операции. В схемах комбинированной антибиотикопрофилактики Орнигил можно применять с аминогликозидами, пенициллинами, цефалоспоридами и фторхинолонами. При этом вводить препараты необходимо раздельно.

Таким образом, благодаря улучшенной фармакокинетике, низкому уровню резистентности, лучшей переносимости, препарат Орнигил является разумной альтернативой метронидазолу в профилактике послеоперационных осложнений. Несмотря на то что Орнигил — относительно новый препарат, он является наиболее дешевым инфузионным орнидазолом на рынке Украины, фармакоэкономические характеристики которого сопоставимы с метронидазолом.

Литература

1. Наказ МОЗ України № 502 від 29.08.08 р. Клінічний протокол «Антибактеріальна профілактика в хірургії, травматології, акушерстві та гінекології».
2. Bratzler D.W., Houck P.M. for the Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Infect Dis. — 2004. — Jun. 15; 38 (12): 1706-1715.
3. Горпинченко И.И., Мельников С.Н. Современные подходы к профилактике гнойно-воспалительных осложнений при хирургических вмешательствах в гинекологической практике // Новости медицины и фармации. — № 1 (205). — 2007.
4. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее. — Киев: Здоров'я, 2003. — 256 с.
5. Зупанец І.А., Песоцкий О.М., Шевченко О.І., Сахарова Т.С. Оцінка фармакоекономічної ефективності застосування орнидазолу порівняно з метронидазолом для антибактеріальної профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень // Жіночий лікар. — № 5. — 2006. — С. 20.