

Ильканич А.Я., Гуляев А.Е., Дарвин В.В., Лобанов Д.С.

Региональные данные по чувствительности микрофлоры к антибиотикам как основа формирования стандарта антибиотикопрофилактики в хирургии ободочной кишки

кафедра госпитальной хирургии медицинского института Сургутского государственного университета, г. Сургут

Ilkanich A. Ya., Guljaev A. E., Darvin V. V., Lobanov D. S.

Regional data of the sensitivity of microflora to antibiotics as a basis for the formation of the standard antibiotic prophylaxis in surgery of the colon

Резюме

Одним из мероприятий профилактики гнойно-инфекционных осложнений в колоректальной хирургии является антибиотикопрофилактика, общие принципы которой известны. Однако имеющиеся протоколы не учитывают локальную чувствительность и резистентность возбудителей, региональное значение соотношения эффективность/ стоимость. Настоящее сообщение содержит пример обоснования стандарта антибиотикопрофилактики при операциях на ободочной кишке в типичном хирургическом стационаре.

Ключевые слова: антибиотикопрофилактика, колоректальная хирургия, региональная чувствительность, эффективность/ стоимость

Summary

One of the activities of prevention of suppurative-infectious complications in colorectal surgery antibiotic prophylaxis is, the general principles of which are well known. However, the existing protocols do not take into account local sensitivities and resistance of pathogens, the regional value of the ratio performance / price. This report contains an example of justification of the standard antibiotic prophylaxis in operations on the colon in a typical surgical hospital.

Key words: antibiotic prophylaxis, colorectal surgery, the regional sensitivity, efficiency / cost

Введение

Послеоперационные раневые инфекции являются наиболее частым вариантом нозокомальной заболеваемости у хирургических пациентов ответственным за увеличение заболеваемости и смертности, удлиняющим срок пребывания больного в стационаре и повышающим стоимость медицинского обслуживания.

Антибиотикопрофилактика - одно из наиболее важных мероприятий позволяющих контролировать уровень бактериальных осложнений после вмешательства на колоректальной зоне. Данные доказательной медицины, в частности систематический обзор рандомизированных клинических исследований, опубликованных по проблеме антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии (147 рандомизированных исследований) подтверждает эффективность антибиотикопрофилактики как мероприятия, предотвращающего хотя бы часть послеоперационных осложнений [1] и определяет принципы

проведения процедуры выбора конкретных препаратов для стандартов антибиотикопрофилактики:

- антибиотикопрофилактика эффективно уменьшает число послеоперационных осложнений;
- антибиотики или их комбинация должны включать в свой спектр действия как аэробы, так и анаэробы;
- схема назначения должна гарантировать возможность создания эффективных терапевтических концентраций в крови и тканях операционной зоны в момент вероятного бактериального загрязнения (период хирургического вмешательства и первые часы после него).

В качестве резюме работ подобного рода можно констатировать следующее - руководящие принципы составления стандартов антибиотикопрофилактики должны модифицироваться с учетом местных обстоятельств (локальная чувствительность и резистентность выделяемых возбудителей, региональное значение соотношения эффективность/стоимость). Таким образом, наличие

национальных, а также международных протоколов по антибиотикопрофилактике позволяет не более чем ориентироваться в ситуации, но не позволяет переносить напрямую эти рекомендации в реальную клиническую практику конкретного хирургического стационара. Понятно, что конкретизация рекомендаций должна строиться на учете региональных особенностей.

В настоящем сообщении приводим в качестве примера алгоритм построения стандарта антибиотикопрофилактики для хирургии ободочной кишки, предназначенный для реализации в типичном стационаре г. Сургута.

Материалы и методы

Обработка модели антибиотикопрофилактики проводилась на базе хирургической клиники Окружной больницы г. Сургута в 2004-2008 гг. Эффективность данной модели оценивалась при проспективном анализе 317 случаев оперативного лечения больных с заболеваниями ободочной кишки.

Признанные общие принципы антибиотикопрофилактики в хирургии [2] также явились основой для разработки стандарта антибиотикопрофилактики при операциях на ободочной кишке, использованного в настоящей работе.

Ниже приведено обоснование и основные этапы составления модели антибиотикопрофилактики.

Необходимость антибиотикопрофилактики. В качестве основополагающего принципа мы приняли положение о 100% потребности в антибиотикопрофилактике при любом типе оперативных вмешательств на ободочной кишке, т.к. операции на ободочной кишке, вне зависимости от их вида, можно отнести к разряду «загрязненных», поскольку всегда имеется потенциальный очаг диссеминации патогенов – просвет кишки. При существовании гнойно-инфекционных очагов, введение антибиотиков в периоперационном периоде мы относили не к антибиотикопрофилактике, а, естественно, к антибиотикотерапии.

Срок проведения антибиотикопрофилактики по отношению к моменту операции. Время введения первой дозы препаратов мы не меняли и заимствовали из базы доказательной медицины [3], первую дозу вводили за 30-60 минут до разреза тканей.

Расчетная доза препаратов для профилактики соответствовала значениям средних терапевтических разовых доз, что согласуется с догмами клинической фармакологии [4].

Путь введения антибиотиков. Доминирующим путем введения профилактической дозы препаратов в условиях нашего наблюдения являлся внутривенный. Выбор этого пути введения обосновывается опубликованными фармакокинетическими работами [5,6,7].

Продолжительность введения антибиотиков лимитирована и не превышает в условиях нашего наблюдения $4,31 \pm 1,08$ суток. При этом мы учитывали имеющийся международный опыт и факты доказательной медицины [8,9,10].

Выбор конкретных препаратов. В основе определения препаратов выбора лежали рекомендации международных обществ, в частности, CDC [11,12,13,14], они служили ориентиром для разработки схемы антибиотикопрофилактики в настоящей работе.

Результаты и обсуждение

Несомненно, что сам выбор препаратов для антимикробной профилактики в колоректальной хирургии должен определяться спектром антибиотика. Препараты должны иметь активность против анаэробной и аэробной флоры кишки. Для послеоперационных осложнений в колоректальной хирургии достаточно точно прогнозируются вероятные патогены. Так, *Bacteroides fragilis* и другие грамотрицательные анаэробы будут встречаться в 1000-10000 раз чаще, чем аэробы. Высока вероятность и такого патогена, как *Escherichia coli*. *B. fragilis* и *E. coli*, составляют приблизительно от 20% до 30% фекальной массы.

Основным ориентиром выбора конкретных препаратов для антибиотикопрофилактики служили данные по региональной чувствительности. Так, поскольку типичными возбудителями послеоперационных осложнений после операций на ободочной кишке являются именно *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli* [15], что подтвердилось данным нашей бактериологической лаборатории, к этим патогенам мониторировался уровень чувствительности к антибиотикам. Кроме того, принципиальную важность представляют данные чувствительности *S. aureus*, поскольку не оспаривается его роль в развитии нагноений послеоперационных ран [16,17].

В таблицах 1 - 5 представлены региональные данные по чувствительности к антибиотикам, использованным при составлении стандарта антибиотикопрофилактики в настоящей работе.

Как видно из приведенных данных, в качестве приоритетных по чувствительности всех трех выделенных патогенов можно выделить цефалоспорины третьего поколения (цефтриаксон, цефотаксим), аминогликозиды (нетилмицин, амикацин), препараты имидазолового ряда (метронидазол). Однако, поскольку ни один из исследованных препаратов изолированно не имеет оптимальной активности против всех предполагаемых патогенов, имеющих значение в развитии послеоперационных осложнений, априорно ставился вопрос о комбинированной антибиотикопрофилактике: цефалоспорины третьего поколения + метронидазол или аминогликозиды + цефалоспорины первого поколения + метронидазол. При выборе учитывались и литературные данные. Известно, что развитие принципов антибиотикопрофилактики в последние годы привело к смещению акцентов по ценности цефалоспоринов с первого поколения (цефазолин) на цефалоспорины третьего поколения, что особенно заметно в рекомендациях по абдоминальной хирургии [18]. Цефтриаксон, по современным понятиям, становится препаратом выбора в колоректальной хирургии еще и вследствие благоприятной фармакокинетики [19].

Использованная нами модель стандарта антибиотикопрофилактики при операциях на ободочной кишки

Таблица 1. Чувствительность штаммов *S. aureus*(%)

Антибиотики	2004 г.	2005 г.	2006 г.
Ванкомицин	100	100	100
Рифампицин	82,5	95,0	96,2
Гентамицин	65,6	66,2	75,0
Амикацин	80,1	86,8	88,3
Нетилмицин	86,4	75,9	84,1
Фузидин	76,8	73,6	90,9
Оксациллин	73,8	93,7	90,7
Цефтриаксон	70,1	78,9	89,5
Цефотаксим	60,4	77,3	66,6
Цефазолин	70,0	80,2	78,4
Линкомицин	36,8	44,7	74,2
Эритромицин	32,1	33,7	60,7
Ципрофлоксацин	84,3	75,6	90,5

Таблица 2. Чувствительность штаммов *E. coli*(%)

Антибиотики	2004 г.	2005 г.	2006 г.
Ципрофлоксацин	81,1	81,4	88,5
Цефтриаксон	80,5	86,9	85,8
Цефтазидим	46,7	71,2	89,6
Цефотаксим	58,1	61,0	89,0
Нетилмицин	86,9	84,9	95,0
Амикацин	86,5	89,5	95,4
Гентамицин	74,1	71,1	87,8
Цефоперазон	53,1	56,2	82,5
Налидиксовая кислота	60,8	69,2	81,8
Карбенициллин	47,4	35,4	49,3
Бисептол	44,3	41,4	62,6
Тетрациклин	32,9	25,1	52,7
Доксициклин	24,9	44,2	52,7
Цефазолин	32,7	57,6	67,0
Ампициллин	21,4	25,7	39,7
Нитроксалин	3,0	10,8	19,6
Нитрофурантоин	50,8	45,0	91,7
Меропенем	-	100	-
Имипенем	-	100	-

Таблица 3. Чувствительность штаммов рода *Klebsiella*(%)

Антибиотики	2004 г.	2005 г.	2006 г.
Амикацин	87,6	86,3	65,1
Ципрофлоксацин	76,6	77,6	87,6
Цефтриаксон	33,4	32,8	76,7
Цефтазидим	29,6	52	81,1
Гентамицин	77,9	79,2	84,7
Цефотаксим	35,5	40,0	75,0
Нетилмицин	86,8	89,4	92,5
Карбенициллин	-	0	0
Цефоперазон	21,8	40,9	72,4
Бисептол	-	40,4	67,6
Тетрациклин	12,5	29,8	69,7
Цефазолин	26,5	48,1	56,9
Налидиксовая кислота	-	60,4	67,6
Доксициклин	19,4	45,9	65,2
Нитроксалин	-	6,5	0
Ампициллин	0	0	0
Нитрофурантоин	-	19,3	40
Меропенем	-	100	100

Таблица 4. Чувствительность штаммов *Ps. aeruginosa*(%)

Антибиотики	2004 г.	2005 г.	2006 г.
Амикацин	63,6	78,6	62,8
Ципрофлоксацин	56,5	70,3	57,3
Имипенем	85,7	84,6	77,5
Тобрамицин	55,7	71,2	53,6
Гентамицин	42,2	58,4	50
Цефтазидим	8,2	29,0	49,5
Полимиксин	25,2	33,6	67,7
Карбенциллин	9,2	12,5	20,3
Цефоперазон	5,8	27,2	45,8
Цефтриаксон	0,9	0,9	4,6
Цефаксим	1,4	0,9	9,6
Цефипим	3,7	25,0	30,8
Меропенем	-	85,0	83,3

Таблица 5. Чувствительность штаммов *B. fragilis*(%)

Антибиотики	2004 г.	2005 г.	2006 г.
Метронидазол	95,4	100,0	97,0
Клиндамицин	75,5	70,3	61,3
Цефокситин	70,6	65,3	53,2
Цефтриаксон	0	0	0
Ампициллин	40,3	37,0	44,0
Имипенем	97,5	94,0	100,0

выглядит следующим образом: за 30-60 минут до разреза тканей в/в введение 1 г цефтриаксона + 500 мг метронидазола, в послеоперационном периоде на протяжении 3 суток ежедневное введение 1 г цефтриаксона + 500 мг метронидазола.

Альтернативный вариант: за 30-60 минут до разреза тканей в/в введение 1 г амикацина + 1 г цефазолина + 500 мг метронидазола, в послеоперационном периоде на протяжении 3-4 суток ежедневное введение 1 г амикацина + 1 г цефазолина + 500 мг метронидазола.

Особое значение придавали оценке экономической доступности анти-биотикопрофилактики для лечебного учреждения. К принципам надлежащего выбора схем антибиотикопрофилактики относили и принцип фармакоэкономической целесообразности. Доказано, что стоимость антибиотикопрофилактики составляет не более 7% от стоимости предупрежденного послеоперационного осложнения [20]. И, тем не менее, для профилактики должны использоваться препараты с оптимальным соотношением стоимость/эффективность [21].

Следует указать, что при введении стандарта антибиотикопрофилактики желательно вводить ограничения в использовании антибиотиков. Очевидно, что не имеет смысла использовать один и тот же препарат для антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии в случае неудачи профилактики и развития послеоперационных инфекционных осложнений [22]. Во всех случаях мы строго придерживались именно этого постулата.

Как уже указывалось выше, выбор конкретных препаратов для проведения антибиотикопрофилактики осуществляется на основе данных о резистентности патогенов. Для формирования уровня антибиотикорезистентности имеет значение широта использования определенных антибиотиков в конкретном лечебном учре-

ждении [20]. Поэтому в идеале в стационарах должен существовать Формуляр антибиотиков, который регулирует использование препаратов этого типа во всех отделениях. Это позволяет избежать быстрой дискредитации антибиотиков, выбранных для целей профилактики [23]. В настоящее время процесс создания лекарственных формуляров в России находится в стадии апробации (Рязань, Новгород, Смоленск, Карелия) и в лечебных учреждениях, служивших в качестве клинической базы исследования, формуляры отсутствуют. Однако введение стандарта антибиотико-профилактики в представленном виде могло бы служить первым шагом к разработке формуляра антибиотиков.

Процедура пересмотра стандартов антибиотикопрофилактики должна быть также оговорена при внедрения. Периодическая замена препаратов, стандартно используемых для антибиотикопрофилактики, является общей тенденцией и теоретически достаточно обоснована [Рекомендации ВОЗ]. Мы также предполагаем динамическую ревизию схемы антибиотикопрофилактики по результатам мониторинга антибиотикочувствительности и мониторинга доступности и уровня цен на препараты.

Основным критерием перехода от антибиотикопрофилактики к антибиотикотерапии, по нашему мнению, является неэффективность антибиотикопрофилактики, которая реализуется в клинической картине появления гнойно-инфекционных послеоперационных осложнений. Если гнойно-инфекционные послеоперационные осложнения возникают до завершения курса антибиотикопрофилактики, то отменяются препараты, назначенные для профилактики, и начинается курс полноценной антибиотикотерапии в соответствии с клинической картиной и результатами бактериологического исследования.

Таким образом, ориентируясь на общепризнанные

международные фактические данные, соответствующие критериям доказательной медицины и основываясь на характеристике локальной антибиотикорезистентности, а также сложившихся принципах привычной клинической практики, мы разработали модель стандарта антибиотикопрофилактики для колоректальной хирургии, позволяющую, по нашему мнению, в комплексе с другими мероприятиями уменьшить число послеоперационных осложнений. Безусловно, антибиотикопрофилактика и тактика антибиотикотерапии, выбранной в послеоперационном периоде, не являются доминирующим звеном в системе уменьшения вероятности послеоперационных осложнений. Большое значение имеют чисто хирургические факторы. Однако адекватная система антибиотикопрофилактики, безусловно, имеет значение в снижении числа послеоперационных осложнений, это доказано для большинства разделов хирургии, и мы предполагаем, что это положение распространяется и для частного варианта хирургии ободочной кишки. Внедрение принципов антибиотикопрофилактики в нашем исследовании привело к

снижению осложнений с 17,8% до 9,3% и позволило сократить количество койко-дней в послеоперационном периоде на $4,5 \pm 1,3$ суток и летальных исходов, связанных с хирургической инфекцией – с 3,1% до 1,7%.

Заключение

Таким образом, есть все основания считать, что введенные выше принципы составления стандарта антибиотикопрофилактики могли бы быть реализованы в любом стандартном хирургическом стационаре, имеющем систему мониторинга чувствительности бактериальной микрофлоры к антибиотикам.■

А.Я.Ильканич д.м.н., доцент, А.Е.Гуляев д.м.н., профессор, В.В.Дарвин д.м.н., профессор, Д.С.Лобанов, кафедра госпитальной хирургии медицинского института Сургутского государственного университета, г. Сургут; Автор, ответственный за переписку: Ильканич Андрей Яношевич, ул. 30 лет Победы, д.60, кв.78, ailkanich@yandex.ru

Литература:

- Song, F. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery : a systematic review of ran-domized controlled trials / F. Song, A. M. Glenny // Br. J. Surg. - 1998. - Vol. 85. - P. 1232-1241.
- De Werra, C. Peroperative control of surgical infections / C. De Werra, I. Donzelli, S. Tramontano et al // Acta Biomed. - 2005. - Vol. 76. - Suppl 1. - P. 27-28.
- Debus, E.S. Physical, biological and handling characteristics of surgical suture ma-terial: a comparison of four different multifilament absorbable sutures / E. S. Debus, D. Geiger, M. Sailer et al // Eur. Surg. Res. - 1997. - Vol. 29, u 1. - P. 52-61.
- Antimicrobial prophylaxis for surgery // Rev Esp Quimioter. - 2006. - Vol. 19. - P. 323-331.
- Dalley, A. J. Inadequate antimicrobial prophylaxis during surgery: a study of (beta)-lactam levels during burn debridement / A. J. Dalley, J. Lipman, B Venkatesh et al // J. Antimicrob. Chemother. - 2007. - Jul. - Vol. 60 (1). - P. 166-169.
- Jacobberger, B. Concentrations of pefloxacin in plasma and tissue after administration as surgical prophylaxis / B. Jacobberger, G. Ubeaud, G. Freys et al // Antimicrob. Agents Chemother. - 1998. - Feb. - Vol. 42(2). - P. 425-427.
- Wong-Beringer, A. Influence of timing of antibiotic administration on tissue concen-trations during surgery / A. Wong-Beringer, R. L. Corelli, T. R. Schrock // Am. J. Surg. - 1995. - Vol. 169. - P. 379-381.
- Aoun, E. The use and abuse of antibiotics in elective colorectal surgery : the Saga Continues / E. Aoun, S. Hachem, H. Abdul-Baki, M. Khalifeh et al // Int. J. Surg. - 2005. - Vol. 3 (1). - P. 69-74.
- Shpitz, B. Perioperative management of patients undergoing elective colorectal surgery in Israel: a national survey / B. Shpitz, P. Reissman, M. Rabau // Surg. Infect (Larchmt). - 2005. - V. 6 (3). - P. 305-312.
- Gul, Y. A. Hong, L. C. Appropriate antibiotic administration in elective surgical procedures : still missing the message / Y. A. Gul, L. C. Hong, S. Prasanna // Asian J. Surg. - 2005. - Vol. 28. - P. 104-108.
- Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline. - Edinburgh (Scot-land) : Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2002. - 36 p.
- ASHP Therapeutic Guidelines in Antimicrobial Prothylaxis in Surgery // Am. J. Health-Syst. Pharm. - 1999. - Vol. 56. - P. 1839-1888.
- Gilbert, D. N. Guide to antimicrobial therapy 34th Edition / D. N. Gilbert, R. C. Moellering, G. M. Eliopoulos et al. - USA :Antimicrobial Therapy Inc, 2004. - 155 p.
- Zanella, E. A multicenter randomized trial of prophylaxis with intravenous ce-fepime + metronidazole or ceftriaxone + metronidazole in colorectal surgery. The 230 Study Group / E. Zanella, F. Rulli // J. Chemother. - 2000. - Vol. 12, u 1. - P. 63-71.
- Nichols, R. L. Prophylaxis for intraabdominal surgery / R. L. Nichols, // Rev. Infect. Dis. - 1984. - Vol. 6, u 1. - P. 276-282.
- Shinagawa, N. Bacteria isolated from surgical infections and its suscepti-bilities to antimicrobial agents-special references to bacteria isolated between april 2003 and march 2004 / N. Shinagawa, S. Fuchimoto, T. Sueda et al // Jpn. J. Antibiot. - 2007. - Vol. 60 (2). - P. 59-97.
- Thadepalli, H. Antibiotic prophylaxis in the surgical patient / H. Thade-palli, A. K. Mandal // Infez. Med. - 1998. - Vol. 6 (2). - P. 71-80.
- Song, F. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery / F. Song, A. M. Glenny, D. G. Altman // Control. Clin. Trials. - 2000. - Vol. 21. - P. 488-497.
- Esposito, S. Antibiotic prophylaxis in surgery: news and controversies / S. Esposito, A. Novelli, F. de Lalla // Infez. Med. - 2002. - Sep. - Vol. 10 (3). - P. 131-144.
- Michalopoulos, A. Post-operative wound infections / A. Michalopoulos, L. Sparos // Nurs. Stand. - 2003. - 16-22 jul. - Vol. 17 (44). - P. 53-56.
- Wasey, N. Prophylaxis in elective colorectal surgery: the cost of ignoring the evi-dence / N. Wasey, J. Baughan, C. J. de Gara // Can. J. Surg. - 2003. - Vol. 46 (4). - P. 279-284.
- Maio, P. Pathways for surgical antibiotic prophylaxis / P. Maio // Infez. Med. - 2003. - Sep. - Vol. 11 (3). - P. 121-126.
- Руководство по рациональному использованию лекарственных средств (фор-муляр) / под ред. А. Г. Чучаллина, Ю. Б. Белоусова, Р. У. Хабриева, Л. Е. Зиган-шиной. - 2007. - 768 с.