

Оценка эффективности амоксициллина/сульбактама (Трифамокс ИБЛ®) в профилактике гнойно-септической инфекции после экстирпации матки

Э.К.Айламазян, В.Ф.Беженарь, А.А.Цыпурдеева, М.М.Мартиросян, Д.Р.Бикмуллина
НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН

В структуре причин воспалительных процессов в области малого таза полостные или лапароскопические гинекологические операции занимают второе место после внутриматочных вмешательств – внутриматочной контрацепции (ВМК) и аборт (20,3 и 29,9% соответственно) (В.И.Краснопольский и соавт., 2006). Е.Persson и М.Бergstrom (1996 г.) на большом клиническом материале (1060 случаев) показали, что частота инфекционных осложнений после операции экстирпации матки достигает 23%. Из них 9,4% составляют раневая инфекция и инфекции области оперативного вмешательства, 13% – инфекции мочевых путей и 4% – инфекции, не связанные с зоной оперативного вмешательства (тромбофлебит нижних конечностей и др.)

Развитие постхирургических инфекций зависит от вирулентности микроорганизмов (микробный фактор) и ряда факторов риска – экстрагенитальных (сахарный диабет, ожирение, анемия, воспалительные заболевания почек и мочевыводящей системы, иммунодефицитные состояния, заболевания сердечно-сосудистой системы, дисбактериоз, заболевания, требующие применения глюкокортикоидов), госпитальных (длительная или повторная госпитализация, наличие внутрибольничной инфекции), интраоперационных (длительность операции, повышенная кровопотеря, применение инородных материалов, квалификация хирурга, чрезмерная коагуляция), социальных (хронические стрессовые ситуации, низкий уровень жизни, в том числе недостаточное и нерациональное питание, хронический алкоголизм и наркомания). У гинекологических больных особое значение имеют хронические воспалительные заболевания органов малого таза, ин-

фекции, передающиеся половым путем, бактериальный вагиноз, наличие внутриматочных спиралей (ВМС), урогенитальные заболевания партнера, предшествующие операции и внутриматочные вмешательства, наличие в анамнезе после родов, абортов или любых внутриматочных манипуляций осложнений воспалительного характера (М.В.Мгелиашвили и соавт., 2003; В.И.Краснопольский и соавт., 2006).

Основываясь на принципах используемой в хирургии классификации операций (W.Altmeier и соавт., 1984), М.В.Мгелиашвили и соавт. (2003 г.) по степени риска развития инфекционных осложнений в гинекологии выделяют 4 основных типа оперативных вмешательств:

- «чистые» – все операции, выполненные в плановом порядке с использованием абдоминального доступа без вскрытия влагалища при отсутствии местной или системной инфекции;

- «условно чистые» – операции, выполненные с применением абдоминального (со вскрытием влагалища) или влагалищного доступа, комбинированные или травматичные операции, операции с применением аллопластических материалов;

- «загрязненные» или контаминированные операции – все повторные чревосечения, операции, выполняемые в условиях тяжелого спячного или хронического воспалительного процесса в малом тазу (с использованием как влагалищного, так и абдоминального доступов);

- «грязные» – все операции, выполняемые на фоне острого, подострого или гнойного воспалительного процесса гениталий, операции на органах с высокой бактериальной обсемененностью (например, операции со вскрытием кишечника), а также операции, выполненные в условиях

острой инфекции или гнойного процесса любой локализации.

Для благоприятного исхода оперативного вмешательства важное значение имеет рациональная антибиотикопрофилактика. Экспериментальные и клинические данные, полученные в результате многоцентровых рандомизированных исследований, доказывают, что рациональное проведение антибиотикопрофилактики в хирургической практике снижает частоту послеоперационных осложнений с 40–20 до 5–1,5% (М.Н.Зубков, 1999). Суть современной антибиотикопрофилактики заключается в создании необходимых концентраций препарата в тканях с момента их возможной микробной контаминации и поддержании этого уровня в течение операции и 3–4 ч после нее (время генерации бактерий). Факторами, определяющими эффективность антибиотикопрофилактики, являются время назначения препарата и вид препарата с учетом его клинической и фармакоэкономической эффективности. Время назначения препарата должно быть рассчитано так, чтобы его бактерицидная концентрация в тканях операционной раны сохранялась в течение всей длительности операции вплоть до момента ее окончания. Установлено, что назначение антибиотика более чем за 2 ч до операции или через 3 ч после нее повышает риск развития инфекции по сравнению с периоперационным введением (3,8; 3,3 и 0,5% соответственно) (D.Classen, 1992).

Активность антибактериального препарата, применяемого с целью профилактики, должна распространяться на основные известные виды возбудителей послеоперационных инфекций. После любой операции возможно развитие двух основных типов инфекционных осложнений:

Таблица 1. Структура гинекологических заболеваний у обследованных больных основной и контрольной группы

Показания к экстирпации матки	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=25)	
	абс.	%	абс.	%
Множественная миома матки	10	33,3	6	24,0
Аденомиоз	3	10,0	3	12,0
Аденомиоз в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия	1	3,4	2	8,0
Множественная миома матки в сочетании с аденомиозом	6	20,0	5	20,0
Миома матки в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия	2	6,6	3	12,0
Миома матки в сочетании с несостоятельностью мышц тазового дна	6	20,0	4	16,0
Несостоятельность мышц тазового дна со значительной (неполное и полное выпадение матки) степенью пролапса гениталий	2	6,6	2	8,0

Таблица 2. Хирургические доступы, использованные при выполнении экстирпации матки

Вид доступа	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=25)	
	абс.	%	абс.	%
Лапароскопия	4	13	4	16
Лапаротомия	14	47	10	40
Влагалищный	10	33,3	10	40
Влагалищный с лапароскопической ассистенцией	2	6,7	1	4

раневой инфекции, связанной с грамположительной флорой кожных покровов (золотистый и эпидермальный стафилококк, являющийся причиной воспаления подкожной клетчатки у 70–90% больных), и инфекции в тканях, непосредственно связанных с зоной оперативного вмешательства. В последнем случае присутствует полимикробный спектр возбудителей, поэтому антибактериальный препарат должен проявлять активность также в отношении грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов.

Основные требования, предъявляемые к антибиотикам с целью профилактики (В.И.Краснопольский и соавт., 2006):

- препарат должен быть активным в отношении основных возбудителей послеоперационных осложнений;
- препарат должен быть бактерицидным;
- препарат должен хорошо проникать в ткани;
- препарат должен быть малотоксичным;
- препарат не должен повышать риск развития кровотечений;
- для профилактики не должны применяться резервные антибиотики, которые используются с лечебной целью (цефалоспорины III–IV поколений, фторхинолоны, карбапенемы, уреидопенициллины);
- препарат не должен взаимодействовать со средствами для анестезии.

В.В.Омельяновский и соавт. (1999 г.) в требованиях к антибиотикам, используемому для профилактики, отмечают также, что последний

должен обладать периодом полувыведения, достаточным для поддержания бактерицидной концентрации в крови и тканях в течение всей операции после однократного введения и не должен вызывать быстрое развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

Всем необходимым требованиям из большого числа антибактериальных препаратов удовлетворяют защищенные пенициллины, представляющие собой комбинацию бета-лактаманного антибиотика и необратимого ингибитора бета-лактамаз. Одним из эффективных представителей защищенных пенициллинов является сочетание «амоксициллин+сульбактам».

Амоксициллин – традиционный бета-лактаман, обладающий бактерицидным эффектом в отношении часто встречающихся этиологически значимых бактерий (кроме штаммов, продуцирующих бета-лактамазы): *Staphylococcus spp.* (за исключением метициллинорезистентных), *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Neisseria spp.*, *Haemophilus spp.*, *Bacillus spp.*, *Helicobacter pylori* (О.И.Карпов, 2006; E.Gassibe, 1992).

Сульбактам является стабильным необратимым ингибитором бета-лактамаз, предотвращающим расщепление амоксициллина, что позволяет потенцировать эффект аминопенициллинов в отношении грамотрицательных бактерий, увеличивая его с 5% до 40–60%. Сульбактам имеет ряд преимуществ перед другими ингибиторами (клавуланатом и тазобактамом):

- более устойчив к большинству плазмидных бета-лактамаз и ряду хромосомных бета-лактамаз;
- обладает собственной бактерицидной активностью в отношении *Bacteroides fragilis*, *Acinetobacter spp.*, *N. gonorrhoeae*;

- обладает значительно большей, чем клавуланат и тазобактам, устойчивостью к изменениям pH, что в условиях инфекционного процесса, протекающего со значительным варьированием кислотности среды, позволяет ему активнее проникать в ткани;

- более термостоек, чем клавуланат (при нагревании до 37°C сульбактам остается стабильным в течение 6–7 ч, а клавуланат лишь 2 ч), что позволяет первому сохранять активность при инфекционном процессе, сопровождающемся гипертермией (О.И.Карпов, 2006; M.Kremer, 1992).

Время достижения максимальной концентрации (ТС^{max}) амоксициллина, так же как и сульбактама, составляет 1–2 ч, период полувыведения – 1 ч, при этом сульбактам не влияет на фармакокинетику амоксициллина. Для амоксициллина характерны минимальная зависимость эффекта от концентрации (выраженный бактерицидный эффект достигается при концентрации антибиотика, всего в 4 раза превышающей минимальную подавляющую концентрацию – МПК) и слабый постантибиотический эффект. Превышение определенных концентраций амоксициллина не сопровождается усилением его действия. Выбор режима дозирования амоксициллина поэтому ориентирован на обеспечение максимальной длительности поддержания концентрации препарата в крови или тканях, превышающей МПК. Для амоксициллина, как и для других бета-лактаманов, сохранение концентрации в крови, в 4 раза превышающей МПК, не должна обязательно поддерживаться в течение всего периода между введениями (так называемый междозовый интервал) (О.И.Карпов, 2006).

Целью настоящей работы являлся анализ клинической эффективности антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений препаратом Трифамокс ИБЛ® (амоксициллин/сульбактам) после экстирпации матки по сравнению с применением комбинации антимикробных препаратов – цефалоспоринов III поколения с метронидазолом.

Материалы и методы

В исследование были включены 55 пациенток, госпитализированных для оперативного лечения по поводу миомы матки, генитального эндометриоза, пролапса гениталий и сочетания указанных заболеваний. Критериями исключения из исследо-

ТРИФАМОКС ИБЛ®

амоксциллин + сульбактам (ингибитор бета-лактамаз: ИБЛ)

вания являлись повышенной чувствительность к антибиотикам группы пенициллинов и цефалоспоринов, нарушение функции центральной нервной системы (ЦНС; судорожный синдром), почек (креатинин сыворотки крови более 0,11 ммоль/л), колит после лечения антибиотиками в анамнезе и злокачественные новообразования матки или яичников.

Основную группу данного исследования составили 30 больных 40–74 лет (средний возраст – 49,7±3,1 года), которым проводили антибиотикопрофилактику препаратом Трифамокс ИБЛ® по схеме:

- 1-е введение внутривенно (в/в) струйно в дозе 1,5 г (1,0 амоксциллина и 0,5 сульбактама) за 1 ч до операции;
- 2-е введение внутримышечно (в/м) в дозе 1,5 г через 8 ч после завершения операции.

В контрольную группу вошли 25 пациенток 45–69 лет (средний возраст – 50,7±4,8 года), которым проводили курс антибиотикопрофилактики по схеме: цефограм 2 г в/в интраоперационно, далее по 1,0 г в/в 1 раз в сутки в течение 2 дней после операции, метрогил 100 мг в/в 2 раза в сутки в течение 3 дней после операции.

Показаниями к оперативному лечению являлись миома матки, аденомиоз, несостоятельность мышц тазового дна с разной степенью пролапса гениталий и сочетание указанных патологий (табл. 1).

В основной группе 21 (70%) пациентке была выполнена операция экстирпация матки без придатков или с удалением придатков, у 9 (30%) пациенток экстирпация матки сочеталась с коррекцией пролапса гениталий, в том числе с использованием синтетических материалов (в 6 случаях).

В контрольной группе контроля 16 (64,0%) пациенткам была выполнена операция экстирпация матки без придатков или с удалением придатков, которая у 9 (36,0%) пациенток сочеталась с коррекцией пролапса гениталий, а также с использованием синтетических материалов (в 4 случаях).

По характеру хирургического доступа пациентки обследованных групп были сопоставимы (табл. 2).

Экстрагенитальные факторы риска развития послеоперационных инфекционных осложнений имели 26 (86,7%) пациенток основной группы и 17 (72,0%) контрольной (табл. 3).

Наиболее частой экстрагенитальной патологией у пациенток обеих групп были анемия, артериальная гипертензия, ожирение, при этом у 11 (36,6%) больных основной и у 4 (24,0%) контрольной групп имелась сочетанная экстрагенитальная патология.

В оценку клинической эффективности применения антибактериальных препаратов в обеих группах включена балльная система на основании следующих признаков:

Общее состояние:

- удовлетворительное – 1 балл;
- относительно удовлетворительное – 2 балла;
- средней тяжести – 3 балла;
- тяжелое – 4 балла.

Лихорадка:

- нет (температура тела <37,0°C) – 0 баллов;
- лихорадка при температуре тела равна 37,1–37,9°C – 1 балл;
- ≥38,0°C – 2 балла.

Ознобы:

- нет – 0 баллов;
- да – 1 балл;

Тахикардия:

- нет – 0 баллов;
- да – 1 балл.

Состояние послеоперационной раны:

- без осложнений – 0 баллов;
- воспаление слабой интенсивности – 1 балл;
- интенсивное воспаление – 2 балла;
- воспаление с гнойным отделяемым – 3 балла;
- воспаление с расхождением швов – 4 балла.

Характер выделений из влагалища:



Вершина мастерства в единстве партнеров



Препарат выбора для лечения:

- инфекций верхних и нижних дыхательных путей
- инфекций ЛОР органов
- инфекций кожи и мягких тканей
- госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии
- и профилактики инфекционных осложнений при хирургических вмешательствах

Представительство АО «Лабораториос Багó»
Москва, 119571, ул. 26-ти Бакинских Комиссаров, д. 9, офисы 22.23.
Тел/факс (многоканальный): +7 (495) 980-66-03.
e-mail: info@bago.ru

Bagó

Этика на службе здоровья
www.bago.ru

Таблица 3. Структура экстрагенитальных заболеваний у больных основной и контрольной групп

Экстрагенитальные заболевания	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=25)	
	абс.	%	абс.	%
Ожирение	5	16,7	5	20,0
Анемия	10	33,3	10	40,0
Сахарный диабет	1	3,3	1	4,0
Артериальная гипертензия	17	56,7	6	32,0
Хронический пиелонефрит	4	13,3	1	4,0

Таблица 4. Показатели балльной оценки в исследуемых группах

Группа	Время наблюдения, сут				
	1-е	2-е	3-и	4-5-е	7-8-е
Основная	3,7	3,8	3,7	2,6	1,6
Контрольная	3,8	3,9	4,2	3,7	2,1

Таблица 5. Показатели клинической эффективности антибиотикопрофилактики в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=25)
Без инфекционных осложнений	28 (93,3%)	22 (88%)
Инфекционные осложнения	2 (6,7%)	3 (12%)
Средний койкодень (послеоперационный)	6,9±0,4	9,2±0,8

- серозные – 0 баллов;
- кровянистые – 1 балл;
- гнойные – 2 балла.

Показатели гематограммы:
• без отклонений (WBC – до $9,0 \times 10^3/\text{мм}^3$) – 0 баллов;

- WBC – до $12 \times 10^3/\text{мм}^3$ – 1 балл;
- WBC > $12 \times 10^3/\text{мм}^3$ – 2 балла.

Максимальной оценке по представленной системе соответствуют 18 баллов, минимальной – 1 балл.

Мониторинг указанных признаков проводили на 1, 2, 3, 4–5, 7–8 сутки после операции. Сумма баллов представлена в виде общего клинического счета (ОКС). По динамике ОКС судили об эффективности антибиотикопрофилактики. Дополнительно оценивали данные ультразвукового исследования малого таза на 2-й и 7-й день послеоперационного периода, а также наличие побочных эффектов.

Клиническая эффективность считалась хорошей, если в течение всего наблюдения не возникало проявлений бактериальной инфекции, обусловленной перенесенным оперативным вмешательством. Отсутствие эффекта констатировали, если возникали инфекционные осложнения, потребовавшие смены антибиотика с лечебной целью.

Результаты исследования

Полученные нами результаты убедительно доказывали высокую эффективность препарата для профилактики гнойно-септической инфекции после экстирпации матки.

Показатели ОКС на 1-е и 2-е сутки после операции достоверно по группам не отличались (табл. 4).

При максимальном уровне в 10 баллов средние показатели в группах не превышали 3–4 баллов за счет

оценки температурной реакции и характера выделений. Эти результаты ОКС косвенно свидетельствуют об эффективности профилактики инфекционных осложнений.

Динамика снижения показателей ОКС наблюдалась с 3-го дня после операции и была более выражена в основной группе. ОКС к 7–8-му дню достиг наименьшего из возможных значений, что свидетельствует об эффективности профилактики Трифамоксом ИБЛ®.

Сравнительный анализ клинической эффективности антибиотикопрофилактики показал, что применение Трифамокса ИБЛ® позволяет за счет оптимальной схемы профилактики инфекционных осложнений значительно снизить показатели среднего койко-дня, а следовательно, добиться и экономического эффекта (табл. 5).

Трифамокс ИБЛ® оказался эффективным средством антибиотикопрофилактики у 28 (93,3%) пациенток основной группы. В 2 (6,7%) случаях в послеоперационном периоде потребовался другой антибиотик в связи с возникающими инфекционными осложнениями после лапаротомии (инфильтрат в области послеоперационной раны, гематома малого таза). Обе пациентки имели экстрагенитальную патологию: сахарный диабет 1-го типа и анемию средней степени в первом случае, гипертоническую болезнь и анемию легкой степени – во втором. Назначенными дополнительно антибактериальными препаратами в первом случае были амоксициллина клавуланат в суточной дозе 3,6 г в течение 5 сут и метронидазол 200 мг/сут в течение 3 дней, во втором случае – цефтриаксон 1,0

г/сут в течение 4 дней и метронидазол 200 мг/сут в течение 3 дней.

В группе контроля эффективность антибиотикопрофилактики была хорошей у 22 (88,0%) больных. Трех (12,0%) пациенткам в связи с послеоперационными осложнениями (инфильтрат послеоперационного шва после лапаротомии – в 1 случае, лихорадящее состояние в течение 4 сут – в 2) проведена антибактериальная терапия. Во всех трех случаях пациентки имели экстрагенитальную патологию: анемию легкой степени, сахарный диабет 2-го типа, ожирение I степени.

Индивидуальная переносимость периоперационной профилактики была хорошей, побочные эффекты не наблюдались ни у одной из обследованных женщин.

Выводы

Таким образом, данное исследование свидетельствует о том, что периоперационное введение препарата Трифамокс ИБЛ® с целью профилактики инфекционных осложнений после экстирпации матки, с клинической точки зрения, оказалось более эффективным по сравнению с применением комбинации антибактериальных препаратов (цефалоспорины III поколения с метронидазолом) интраоперационно и в течение 2 сут после операции. При этом эффективность указанных схем применения антибактериальных препаратов при экстирпации матки составила 93,3 и 88,0% соответственно.

Внедрение в широкую практику Трифамокса ИБЛ® обеспечит снижение послеоперационных инфекционных осложнений в оперативной гинекологии, расширит возможность выбора лекарственных средств, позволит получить экономический эффект при надежных клинических результатах.

Литература

1. Гуртовой БЛ, Кулаков ВИ, Воропаева СД. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М, 2004.
2. Карпов ОИ. Амоксициллин/сульбактам сквозь призму свойств и клинического опыта. Фарматек, 2006; 5.
3. Карпов ОИ, Айламазян ЭК. Инновация в антимикробной защите в акушерстве и гинекологии: амоксициллин/сульбактам. Журн. акуш. и женск. болезн. 2006; 2.
4. Краснопольский ВИ, Буянова СН, Щукина НА. Гнойная гинекология. М, 2006.
5. Мгелишвили МВ, Щукина НА, Буянова СН. Клиническое и фармакоэкономическое обоснование антибиотикопрофилактики в гинекологии. Рос. вестн. акуш.-гинекол. 2003; 3 (3).
6. Омеляновский ВВ, Буянова СН, Щукина НА. Основные принципы антибиотикопрофилактики в гинекологии. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинекол. 1999; 3.
7. Gassibe E, Rodriguez G, Ampuero P, Crespin C. Amoxicilina-sulbactam en el tratamiento de infecciones ginecologicas bacterianas. La Prensa Medica Argentina. 1992; 79: 3–6.
8. Kremer Müller R, Monzon A, Olmos J, Casero R. Tratamiento de las infecciones gineco-obstetricas con amoxicilina-sulbactam. La Prensa Medica Argentina. 1992; 79: 7–11.
9. Mateucci A, D'Andrea E, Gonzalez Ortiz R et al. Eficacia de la asociacion amoxicilina-sulbactam en infeccion urinaria. La Prensa Medica Argentina 1992; 79: