

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАННИХ ПОКОЛЕНИЙ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВОЙ ИНФЕКЦИИ

© Н.А. Коробков

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 71–74. doi: 10.17816/JOWD66371-74

Поступила в редакцию: 14.03.2017

Принята к печати: 24.04.2017

■ **Введение.** В данном исследовании оценена пригодность длительно используемого в акушерстве цефалоспорины I поколения Цефазолина в лечении и профилактике послеродовой инфекции. **Материалы и методы.** В основную группу вошли 10 родильниц после планового кесарева сечения, у которых в динамике оценивалась концентрация Цефазолина в лохиях и периферической крови методом газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией. Контрольную группу составила 21 родильница после выполнения планового кесарева сечения с неосложненным течением послеоперационного периода, пациентки не получали Цефазолин после родов и были отобраны для сравнения чувствительности выделенных из лохий изолятов к изучаемому антибиотик. **Результаты.** Определена чувствительность к Цефазолину наиболее клинически значимых микроорганизмов и уровень его проникновения в полость матки. Выявлено сохранение чувствительности к препарату таких микроорганизмов, как *S. agalactiae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *E. aerogenes*. Рост перечисленных микроорганизмов ингибировался концентрацией Цефазолина $\leq 0,78$ мг/мл. Цефазолин проявляет активность в отношении *S. aureus* — МПК90 составила 3,13 мг/мл. Концентрация Цефазолина в периферической крови из локтевой вены достигла пика в 1,63 мг/мл через 3 часа после введения 1,0 г препарата. Концентрация Цефазолина в лохиях постепенно увеличивалась и достигала пика в 1,26 мг/мл в полости матки через 5 ч после введения препарата и далее постепенно уменьшалась. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что активное проникновение Цефазолина в лохии, а также хороший антибактериальный эффект препарата позволяют рассматривать его в качестве препарата выбора для проведения профилактики инфекции области хирургического вмешательства после абдоминального родоразрешения, но не после операционного эндометрита.

■ **Ключевые слова:** фармакокинетика/фармакодинамика Цефазолина; концентрация в лохиях; послеродовые инфекции; кесарево сечение; инфекции области хирургического вмешательства; эндометрит.

ADVISABILITY OF USING EARLY GENERATION CEPHALOSPORINES FOR PREVENTION AND TREATMENT OF POSTPARTUM INFECTION

© N.A. Korobkov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017;66(3):71-74. doi: 10.17816/JOWD66371-74

Received: 14.03.2017

Accepted: 24.04.2017

■ **Introduction:** the following research investigates an availability of a long-time treatment of postpartum infection by using of Cephalozolin (the Cephalosporine of generation I). **Materials and Methods.** Lochia samples were obtained from the uterine cavities of 21 puerperal women who did not receive drug after delivery and were cultured for the identification and the determination of the susceptibilities of the clinical isolates to Cephalozolin. The concentrations of Cephalozolin in the supernatants were measured by highperformance liquid chromatography. **Results.** We determined the sensitivity of the most clinically important bacteria to Cephalozolin and its penetration rate to the uterine cavity. We found out the following bacteria which are sensible to Cephalozolin – *S. agalactiae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*. A low rate of Cephalozolin $\leq 0,78$ mg/ml was inhibited the growth of mentioned above bacteria. Cephalozolin is also active as for *S. aureus* – MIC90 and was equal 3.13 mg/ml. In 3 hours after the injection of 1.0 gr of Cephalozolin there was a maximum concentration in a venous blood – 1.63 mg/ml. The concentration of Cephalozolin in lochia was rising gradually and its maximum in the uterus cavity in 5 hours was 1.26 mg/ml, and then its slowly went down. **Conclusions.** The mention above results let us suggest that Cephalozolin is penetrates actively to lochia and its still has a good antibacterial effect. Cephalozolin is still a treatment of choice as for prevention and a treatment of postpartum surgical site infections by a sensitive microorganism.

■ **Keywords:** pharmacokinetics/pharmacodynamics of Cephalozolin; lochia; puerperal infection; cesarean section; surgical site infection; endometritis.

Введение

На протяжении длительного времени Цефазолин рассматривается в качестве препарата выбора для периперационной антибиотикопрофилактики при кесаревом сечении. При этом представляется целесообразным проведение оценки биодоступности препарата, поскольку клиницистам необходимо представлять степень проникновения антибиотика в лохии в ходе профилактики раневой инфекции и послеоперационного эндометрита, а также уровень резистентности к нему клинически значимой микрофлоры. В то же время информация о фармакокинетических характеристиках Цефазолина у женщин в послеродовом периоде крайне скудна [1].

Цель исследования. Изучение фармакодинамических и фармакокинетических характеристик Цефазолина для оценки пригодности использования препарата в лечении и профилактике послеродовой инфекции.

Материалы и методы

Осуществлено обследование 31 родильницы, родоразрешенной в нашей клинике в плановом порядке путем операции кесарева сечения в период исследования. Пациентки были распределены в основную и контрольную группы.

Десяти пациенткам основной группы перед операцией проводилась антибиотикопрофилактика Цефазолином. Критериями невключения пациенток в исследование были: наличие заболеваний почек и печени, прием лекарственных препаратов, влияющих на фармакодинамические и фармакокинетические параметры Цефазолина, склонность к аллергическим реакциям (наличие гиперчувствительности к изучаемому антибиотику).

Контрольную группу составила 21 родильница с неосложненным течением послеоперационного периода. Эти пациентки не получали Цефазолин и были отобраны для сравнения чувствительности выделенных из лохий изолятов к изучаемому антибиотику.

По массо-ростовым показателям, данным анамнеза, паритета, объему кровопотери и периперационной инфузии обе группы были сопоставимы. Всем пациенткам абдоминальное родоразрешение проводилось под эпидуральной анестезией.

Применение исследуемого препарата и его дозировка регламентированы приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н и клиническими рекомен-

дациями «Кесарево сечение, показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (2014). Все родильницы дали информированное согласие на участие в исследовании.

Схема проведения антибиотикопрофилактики при абдоминальном родоразрешении у родильниц основной группы была следующей: однократное внутривенное медленное введение 1,0 г Цефазолина за 30 минут до начала операции, сразу после установки внутривенного катетера при поступлении в операционную. Взятие крови из локтевой вены и метроаспирата осуществляли через 3, 5, 7, 9 и 12 ч после введения Цефазолина. Лохии были аспирированы из полости матки при помощи катетера Nelaton (size, 12 Fr.). Полученные образцы центрифугировали (1500 г, 30 мин) и хранили при температуре -20°C до проведения анализа.

Концентрацию Цефазолина в образцах крови измеряли с помощью метода газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией (ГХ–МС) (Agilent Technologies, США), чувствительность метода — 0,1 мг/мл. Цефазолин сохранялся в стабильной концентрации не менее 14 дней в замороженной сыворотке крови.

Культуры микроорганизмов выращивались на кровяном агаре (Eiken Chemical Corporation Ltd.), шоколадном агаре (Eiken Chemical Corporation Ltd.), агаре Mueller-Hinton (BBL) для аэробных бактерий. Комплект идентификации программного интерфейса приложения BioMerieux использовался для повторной идентификации бактерий. МПК определяли методом растворения агаровой пластины в агаре Mueller-Hinton, пороговым уровнем было выбрано значение 10^6 /мл.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью пакета программ STATISTICA for Windows 8,0. Методы описательной статистики включали в себя расчет среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m) для признаков. Для оценки различий количественных показателей в разных группах применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова – Смирнова) или непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Чувствительность выделенной флоры к Цефазолину. В табл. 1 представлены данные по антибиотикочувствительности 106 клинически значимых изолятов, выделенных в динамике из интактных к Цефазолину образцов лохий родильниц контрольной группы.

Выделенная микрофлора состояла из 62 штаммов грамположительных кокков и 44 грамотрицательных микроорганизмов семейства энтеробактерий. В 14 из 106 образцов (12,1 %) был выделен *S. aureus*. Рост подавляющего большинства таких болезнетворных микроорганизмов, как *S. agalactiae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *E. Aerogenes*, был подавлен концентрацией Цефазолина в 0,78 мг/мл или меньшей. Минимальная подавляющая концентра-

ция (МПК) 90 % образцов *S. aureus*, *S. epidermidis* и энтерококков, где их рост был подавлен (МПК 90), составила 3,13; 12,5 и > 100 мг/мл соответственно. Изоляты *S. aureus* были умеренно восприимчивы к Цефазолину. Выделенные энтерококки сохраняли выраженную природную устойчивость к цефалоспорином.

Проникновение Цефазолина в лохи. Динамика концентрации Цефазолина в периферической крови и лохиях обследуемых женщин представлена на рис. 1.

Максимальная концентрация Цефазолина в сыворотке венозной крови отмечена через 3 ч после внутривенной инъекции препарата в дозе 1,0 г и составила $1,63 \pm 0,22$ мг/мл. В последующем отмечалось постепенное уменьшение концентрации антибиотика. С другой

Таблица 1

Чувствительность к Цефазолину клинически значимых изолятов, выделенных из метрoаспирата родильниц контрольной группы

Table 1

Sensitivity to Cefazolin clinically significant bacteriae isolated from microasperity puerperas of the control group

| Микрофлора | Кол-во | Минимальная подавляющая концентрация (мг/мл) | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--------|--|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|------|
| | | ≤ 0,05 | 0,1 | 0,2 | 0,39 | 0,78 | 1,56 | 3,13 | 6,25 | 12,5 | 50 | >100 |
| <i>S. aureus</i> | 11 | | | | | | | 11 | | | | |
| <i>S. epidermidis</i> | 9 | | | | 1 | 5 | 1 | 1 | | 1 | | |
| <i>S. agalactiae</i> | 13 | 13 | | | | | | | | | | |
| <i>E. faecalis</i> | 22 | | | | | | | | | | | 22 |
| <i>E. faecium</i> | 7 | | | | | | | | | | | 7 |
| <i>E. coli</i> | 29 | | | 15 | 12 | 1 | 1 | | | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 8 | | | | | 8 | | | | | | |
| <i>E. aerogenes</i> | 7 | | | | | 7 | | | | | | |

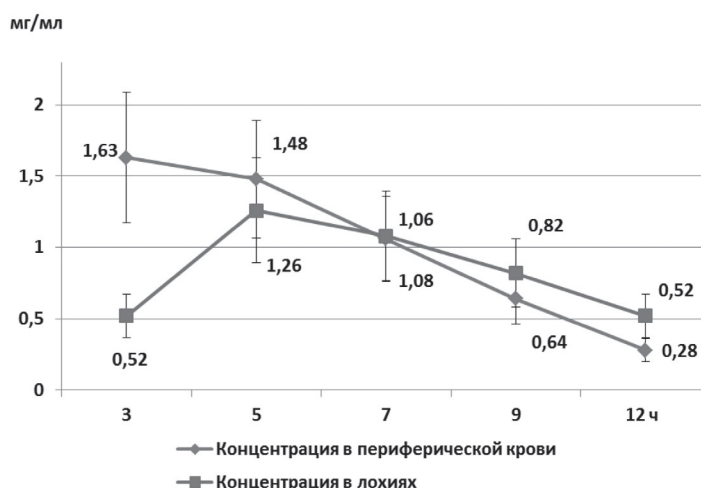


Рис. 1. Динамика концентрации Цефазолина в сыворотке венозной крови и лохиях после внутривенного введения в дозе 1,0 г

Fig. 1. The dynamics of the concentration of Cefazolin in the serum of venous blood and lochia after intravenous administration at a dose of 1.0 g

стороны, концентрация Цефазолина в лохиях постепенно увеличивалась и достигла пика только спустя 5 ч после инъекции. Через 9 часов от момента введения антибиотика концентрация Цефазолина в лохиях превысила венозную концентрацию и составила $0,82 \pm 0,19$ и $0,64 \pm 0,20$ мг/мл соответственно.

Обсуждение

По результатам исследования установлено, что МПК 90 для клинически значимых в пуэрперии микроорганизмов (*S. agalactiae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *E. aerogenes*) составила 0,78 мг/мл или ниже. Изоляты семейства энтеробактерий проявляли умеренную чувствительность к Цефазолину, при этом уровень антибиотика в лохиях лишь в течение относительно короткого промежутка времени незначимо превышал необходимый уровень МПК. МПК 90 для изолятов *S. aureus* составила 3,13 мг/мл. Полученные результаты позволяют предположить, что у Цефазолина, несмотря на длительное использование в акушерской практике, сохраняется антимикробная активность только против микроорганизмов области операционного поля и в меньшей степени против микроорганизмов, значимых при эндометрите. Эти результаты сопоставимы с данными, представленными в предыдущих исследованиях [2, 3].

Проведение исследований фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков в организме женщины при беременности и лактации является весьма сложным. В мировой литературе имеются единичные сообщения, посвященные оценке проникновения лекарственных средств в лохии. В то же время информация о биодоступности антимикробных химиопрепаратов, разрешенных при беременности, крайне важна, поскольку может быть использована для профилактики и лечения послеродовой инфекции. Результаты нашего исследования свидетель-

ствуют о хорошем проникновении Цефазолина из кровеносного русла в полость матки, где, как показано, концентрации препарата в определенные сроки после введения в организм превышали таковые в периферической крови родильниц.

Выводы

Полученные результаты дают основание предполагать, что применение Цефазолина с достаточно выраженным антимикробным действием и относительно высокой биодоступностью может быть рекомендовано для клинического применения с целью профилактики инфекции области хирургического вмешательства при абдоминальном родоразрешении. В то же время использование Цефазолина в дозе 1,0 г с целью профилактики послеоперационного эндометрита представляется сомнительным.

Литература

1. Rayburn W, Varner M, Galask R, et al. Comparison of moxalactam and cefazolin as prophylactic antibiotics during cesarean section. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;27(3):337-9.
2. Коробков Н.А. Антибиотикорезистентность грамположительной микрофлоры, выделенной из метроаспирата у родильниц с послеродовым эндометритом // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 73–78. [Korobkov NA. Antibiotic-resistant gram-positive microflora isolated from metro aspirates in parturients with postpartum endometritis. *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2015;(3):73-78. (In Russ.)]
3. Коробков Н.А. Аэробные грамотрицательные возбудители послеродовых инфекций в акушерском стационаре: проблемы антибиотикорезистентности // Фарматека. – 2015. – № 12. – С. 29–32. [Korobkov NA. Aerobnye gramotricatel'nye vzbuditeli poslerodovyh infekcij v akusherskom stacionare: problemy antibiotikorezistentnosti. *Farmateka.* 2015;(12):29-32. (In Russ.)]

■ Адрес автора для переписки (Information about the author)

Николай Александрович Коробков — канд. мед. наук, доцент кафедры репродуктивного здоровья женщин. ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург.
E-mail: nikolai_korobkov@mail.ru.

Nikolay A. Korobkov — Chair of reproductive health of women. Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nikolai_korobkov@mail.ru.