

ЦЕФЕПИМ КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ В ГРУППАХ РИСКА

Эффективность, безопасность и экономичность периоперационной профилактики хирургической инфекции цефепимом при кесаревом сечении при наличии таких факторов риска ее возникновения, как сахарный диабет, ожирение, пиелонефрит, неблагоприятный акушерский анамнез, впервые были изучены в рандомизированном исследовании в сравнении со стандартной схемой. Методом балльной оценки определялась динамика общего состояния, температурной реакции, состояния послеоперационной раны, характера и интенсивности выделений из влагалища. Сократительная активность матки верифицировалась ультразвуковым методом. Эффективность цефепима составила 98% и не уступала таковой традиционной схемы при хорошей переносимости и необходимости проведения только 2 инъекций вместо 7-дневного курса превентивной антибиотикотерапии. Нормализация изученных признаков в группах достигалась на 4-5 сутки (уменьшение суммы баллов на 55%). Схема с цефепимом всего на 5-6% дороже, однако риск появления неблагоприятных реакций у новорожденного, находящегося на естественном вскармливании, существенно меньше, чем при проведении стандартной схемы лечения.

В настоящее время целесообразность антибиотикопрофилактики при хирургических вмешательствах не вызывает сомнения, и дискутируются вопросы не о том, нужен ли антибиотик вообще, а какой именно из них следует назначить и в каком режиме с точки зрения максимальной клинической эффективности и фармакоэкономической обоснованности его использовать [1,2,3]. Кесарево сечение выполняется у 18-19% беременных и относится к условно чистым оперативным вмешательствам, где риску послеоперационных осложнений подвергается каждая 9 - 10-я женщина [4, 5]. Частота инфицирования может значительно увеличиваться (до 70%) в зависимости от характера вмешательства (экстренное или плановое), продолжительности операции, присутствия факторов риска инфекции (сахарного диабета, ожирения, пиелонефрита и др.), неблагоприятного акушерского анамнеза. Инфекционные осложнения после кесарева сечения характеризуются тяжелым течением, обусловленным наличием смешанной грам-положительной и грам-отрицательной флоры с присоединением анаэробов [6].

Есть три главенствующие точки зрения на предупреждение инфекции. Первая, и наиболее старая, предусматривает проведение кесарева сечения без предварительного введения антибиотиков с последующим их применением в течение 5-7 дней (фактически превентивная антибиотикотерапия). Вторая концепция предусматривает использование антибиотиков во время операции, а затем проведение превентивной

антибиотикотерапии. Третья, и наиболее современная, являющаяся истинной антибиотикопрофилактикой, базируется на одно-двукратном использовании антибиотика (до оперативного вмешательства или до и еще раз в течение 24 ч после операции).

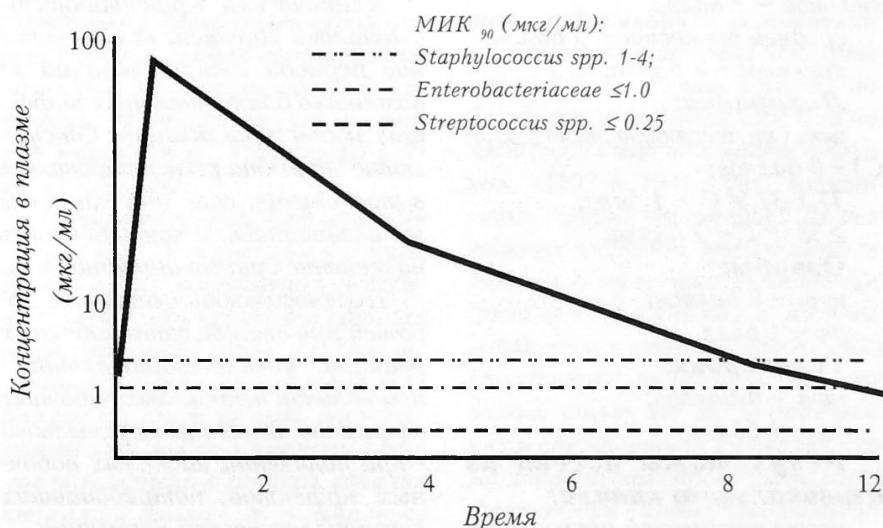
При выборе способа антибиотикопрофилактики необходимо обязательно учитывать, что антибиотики могут проникать в грудное молоко и оказывать неблагоприятное действие на новорожденного. Так, известно, что ампициллин проникает в грудное молоко, соотношение концентраций молоко/плазма = 0,2. Описаны кандидоз и диарея у новорожденных, связанные с развитием дисбактериоза (подавление бифидо-, лактобацилл). Кроме того, существует реальная угроза аллергии ребенка с развитием заболеваний, возникающих на ее фоне, - экссудативного диатеза, аллергического дерматита, экземы и др. Еще большую угрозу для ребенка представляют аминогликозиды. Распространенный в акушерских стационарах гентамицин, попавший с молоком матери, из-за плохого всасывания из кишечника может изменять нормальный микробный пейзаж в органах пищеварения новорожденного (подавление некоторых видов сапрофитов, грибковая колонизация и т.п.), что способствует возникновению гнилостной и бродильной диспепсии. Менее токсичны цефалоспорины. Принципиально для минимизации отрицательного действия антибиотиков можно на период их использования прекратить кормление грудью, но тогда может возникнуть мастит или же нарушение лактации в дальнейшем из-за

Чувствительные патогены	Резистентные патогены
<p><i>Staphylococcus spp.</i> (метициллинчувствительные)</p> <p><i>Streptococcus spp.</i></p> <p><i>Pseudomonas spp.</i></p> <p><i>Acinetobacter spp.</i></p> <p>Энтеробактерии (<i>E.coli</i>; <i>Klebsiella spp.</i>; <i>Enterobacter spp.</i>; <i>Proteus spp.</i>; <i>Serratia spp.</i>)</p> <p><i>Providencia spp.</i></p> <p>Некоторые анаэробы (<i>Peptostreptococcus spp.</i>)</p>	<p><i>Enterococcus spp.</i></p> <p><i>Staphylococcus spp.</i> (метициллинрезистентные)</p> <p>Некоторые анаэробы (<i>Bacteroides spp.</i>)</p>

Проникновение цефепима в жидкости и ткани организма

Таблица 2

Ткани и жидкости	Коэффициент пенетрации цефепима (соотношение концентраций ткань/плазма крови)
Миометрий и придатки матки	0,6
Кожа и мягкие ткани	0,8
Перитонеальная жидкость	0,66
Экссудат	0,8
Легкие	0,6
Мокрота	0,1
Грудное молоко	< 0,01



Зависимость концентрации цефепима в плазме крови от времени и связь ее с $МИК_{90}$.

стаза молока в молочных железах.

Осуществление истинной антибиотикопрофилактики при кесаревом сечении стало возможным с внедрением в клиническую практику новых современных антибиотиков, одним из которых является цефалоспорин IV поколения цефепим (максипим), безопасный

как для матери, так и для новорожденного, а кроме того, экономически оправданный. Это первый цефалоспорин с одновременным эффектом на грам-положительные и грам-отрицательные микроорганизмы. Чувствительными к нему считаются возбудители, подавляемые им в минималь-

ной ингибирующей концентрации ($МИК_{90}$) < 8 мкг/мл, резистентными – при $МИК_{90}$ > 32 мкг/мл (табл. 1).

Цефепим имеет ряд существенных спектральных преимуществ перед другими базовыми цефалоспоридами. Его $МИК_{90}$ против метициллинчувствительных стафилококков в 4 раза ниже, чем у цефтазидима (фортума). По данным *in vitro* цефепим значительно активнее против *Enterobacteriaceae* и сопоставим с цефтазидимом по активности против *P.aeruginosa*. Он обладает превосходной активностью в отношении *Enterobacter spp.*, играющих важную роль в нозокомиальных хирургических инфекциях и характеризующихся нарастающей резистентностью к цефалоспоридам III поколения.

Таким образом, цефепим удовлетворяет первому условию успешной антибиотикопрофилактики – перекрытию спектра возможных патогенов.

Фармакокинетика цефепима - вторая составляющая успеха - вполне удовлетворяет критериям быстрой и надежной профилактики: пиковая концентрация в крови устанавливается быстро, уже через 30 мин. Это важно, поскольку антибиотик вводится только после пережатия пуповины, т.е. тогда, когда рана уже имеется и дорога каждая минута для предупреждения ее микробной контаминации. В крови он находится в активной форме, хорошо проникает в различные органы и ткани, в том числе кожу, мягкие ткани, миоэпителий и биологические среды (табл. 2). Через 10 часов после введения концентрация антибиотика все еще выше, чем MIC_{90} для большинства микроорганизмов, что делает возможным его двукратное применение в течение суток (см. график).

Таким образом, цефепим (максипим) эффективно подавляет потенциальные возбудители инфекции после операции кесарева сечения и сохраняет действие в течение 8-12 ч. Это создает предпосылки для двукратного введения этого антибиотика для профилактики инфекции при кесаревом сечении в группах риска.

Материалы и методы

Изучена эффективность и переносимость цефепима (максипим, Bristol-Mayers Squibb, США) для профилактики хирургической инфекции у беременных группы риска. 75 рожениц были рандомизированы таким образом, чтобы 50 из них получили цефепим (максипим), а 25 - стандартную схему профилактики. По критериям включения в исследование у них должен был присутствовать хотя бы один из вышеперечисленных факторов риска инфекции в послеродовом периоде. В исследовании не включались беременные с непереносимостью бета-лактамов и аминогликозидов, больные с нарушенной функцией почек (креатинин сыворотки более 0,11 ммоль/л), с психическими заболеваниями, с колитом в анам-

незе, возникшим после курса антибиотикотерапии.

Цефепим (максипим) вводился роженицам при кесаревом сечении внутривенно струйно в дозе 1,0 г (в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия) сразу после пережатия пуповины новорожденному. Вторая инъекция цефепима (максипима) - 1,0 г - осуществлялась внутримышечно через 8 ч после родов.

Стандартная схема антибиотикопрофилактики предусматривала применение цефотаксима (клафорана) внутривенно в дозе 2,0 г сразу после пережатия пуповины новорожденному, а в дальнейшем внутримышечное введение ампициллина в дозе 4,0 г в сутки с гентамицином в дозе 0,24 г в сутки в течение 7 дней.

После родов все женщины кормили новорожденных грудью в установленные сроки.

Клинические признаки оценивались следующим образом:

Общее состояние:

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

Лихорадка:

нет (температура тела $\leq 37,0^{\circ}C$) - 0 баллов;
37,1-37,9 $^{\circ}C$ - 1 балл;
 $\geq 38,0^{\circ}C$ - 2 балла.

Ознобы:

нет - 0 баллов;
да - 1 балл.

Тахикардия:

нет - 0 баллов;
да - 1 балл.

Результаты посева из цервикального канала:

роста патогенной микрофлоры нет - 0 баллов;
рост патогенной микрофлоры есть - 1 балл.

Динамика сокращения матки:

соответствует сроку послеродового периода - 0;
не соответствует сроку - 1.

Состояние послеоперационной раны:

норма - 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:

нет - 0 баллов;

сукровичные - 1 балл;

кровянистые - 2 балла;

ихорозные - 3 балла.

Вышеуказанные признаки оценивались на 1, 2, 3, 4-5 и 7-10-е сутки после операции. Сумма баллов представлена в виде общего клинического счета (ОКС). По динамике ОКС судили об эффективности антибиотикопрофилактики. Дополнительно оценивали динамику сокращения матки по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) на 6-9-й дни после кесарева сечения. Оценка безопасности антибиотикопрофилактики включала также гемограмму, регистрацию побочных эффектов.

Клиническая эффективность считалась хорошей, если в течение периода госпитализации не возникало бактериальных инфекций любой локализации. Отсутствие эффекта регистрировалось в том случае, если инфекция все же развивалась, и потребовалось назначение другого антибиотика.

Переносимость считалась хорошей при отсутствии побочных реакций, удовлетворительной - при наличии нетяжелых побочных эффектов, неудовлетворительной - при появлении тяжелых побочных эффектов, потребовавших фармакологической коррекции.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходно группы обследованных достоверно не различались ни по одному показателю, что позволяет провести корректную сравнительную оценку различных режимов антибиотикопрофилактики (табл. 3).

Анализ критериев включения

Показатель	Цефепим	Стандартная схема
Общее количество включенных в исследование	50	25
Средний возраст ($M \pm m$) (лет)	$29,6 \pm 0,8$	$27,1 \pm 1,2$
Минимальный возраст (лет)	18	18
Максимальный возраст (лет)	39	37
Количество рождений, у которых настоящие роды		
первые	31 (62%)	14 (56%)
вторые	11 (22%)	7 (28%)
третьи	4 (8%)	2 (8%)
четвертые	1 (2%)	2 (8%)
пятые (% к общему числу в группе)	3 (6%)	–
Количество срочных родов	48	25
Количество запоздалых родов (> 40 нед. беременности)	2	0
Число родившихся детей	52	25
Средний вес новорожденных ($M \pm m$) (кг)	$3,19 \pm 0,29$	$3,29 \pm 0,27$
Средний балл по шкале Апгар ($M \pm m$) (ед.)	$7,64 \pm 0,09$	$7,69 \pm 0,09$
Длительность пребывания в стационаре ($M \pm m$) (дней)	$10,7 \pm 0,9$	$11,3 \pm 1,3$

свидетельствует о том, что группа больных, получивших цефепим (максипим), была более угрожающей с точки зрения вероятности развития постоперационной инфекции. В данной группе в среднем пришлось по 2 фактора риска на человека.

Показатели общеклинического счета (ОКС), оцененные в первые сутки после выполнения кесарева сечения, достоверно в группах не различались (табл. 4). При условии максимального уровня в 11 баллов на этот ранний постоперационный период времени средние показатели в группах едва достигали 4 баллов. Максимальное количество баллов в группах составило 6, минимальное – 2. Эти результаты ОКС косвенно свиде-

тельствуют об эффективности выполненных методов профилактики инфекционных осложнений.

Динамика снижения показателей ОКС в течение периода наблюдения за родившими женщинами также была идентична в группах. ОКС к 10-му дню практически достиг наименьшей из возможных отметок, что свидетельствует о том, что введение цефепима (максипима) в течение одного дня, в который проводилось оперативное вмешательство, оказалось столь же эффективным, как и стандартная 7-дневная схема антибиотикопрофилактики (а фактически - превентивной антибиотикотерапии).

Количество больных в группе цефепима, имевших повышенную

температуру тела в первый день после операции, составило 19 чел. (38%), гипертермию на 3-и сутки имели только 2 больных (4%), а на 4-5-й день у всех пациенток отмечена апирексия, как и в группе со стандартным методом профилактики. Динамика сокращения матки, определявшаяся пальпаторно, у всех больных соответствовала сроку послеродового периода. Верификация по ультразвуковому исследованию подтвердила это у 48 из 49 чел. из группы цефепима и у 24 из 25 чел. из группы стандартной профилактики, завершившим исследование согласно протоколу. При этом констатирована состоятельность швов, наложенных на матку. В 5-7% случаев в обеих груп-

Показатели балльной оценки при различных режимах антибиотикопрофилактики

Таблица 4

Группы	Показатели общеклинического счета				
	в 1-е сутки	во 2-е сутки	в 3-и сутки	на 4-5-е сутки	на 7-10-е сутки
Цефепим	0,7 - 1,4	1,5 - 3,0	0,7 - 0,2	2,1 - 4,5	7,6 - 12,3
Стандартная схема	4	5	6	7	4

пах в полости матки определялись сгустки, которые при повторном исследовании не обнаруживались, за исключением одной пациентки, которой потребовался лаваж полости матки. У 49 женщин признаков диффузного или локального воспалительного поражения матки после профилактики цефепимом (максипимом) не было. Нормальная сократительная активность матки препятствовала развитию эндометрита. Выделения из влагалища имели закономерную динамику, меняясь от кровянистых в первые 2-3 дня до сукровичных на 4-5-й и серозных на 10-й день. Ни в одном случае в обеих группах не было зафиксировано патологического изменения характера влагалищных выделений, которые могли бы указывать на воспалительный процесс в полости матки. Об этом же свидетельствуют и результаты посевов из цервикального канала. Анализ гемограмм подтверждает отсутствие сколько-нибудь убедительных признаков воспаления.

Еще одним немаловажным свидетельством эффективности цефепима (максипима) является то, что у всех обследованных состояние послеоперационной раны было удовлетворительным. Ни одного случая воспаления, нагноения или тем более расхождения швов не зарегистрировано за все время наблюдения за больными. У всех 49 пациенток, закончивших исследование согласно протоколу в группе цефепима (максипима). Швы были сняты в установленные сроки после заживления раны первичным натяжением.

Побочных эффектов применявшихся антибиотиков в обеих группах не зарегистрировано.

Фармакоэкономические расчеты показывают, что проведение стандартной схемы профилактики (клафоран, затем ампициллин+гентамицин) обходится в среднем на 18-19% дешевле, чем при использовании цефепима (максипима). Однако сюда не включены расходы по оплате труда медперсонала, а также затра-

ты на средства, препятствующие формированию побочных эффектов антибиотикотерапии на систему органов пищеварения (ферментные препараты, биопрепараты, противогрибковые средства и др.). Если учесть все это в окончательных расчетах, то стандартная профилактика на 1 пациентку окажется в среднем всего на 5-6% экономичнее. Столь незначительная экономия, по-видимому, не оправдывает как вероятности появления постинъекционных инфильтратов (внутримышечные инъекции в среднем 7 раз в день в течение недели), так и угрозы, связанной с проникновением антибиотиков в грудное молоко при стандартной антибиотикопрофилактике. Существующие иные схемы, в частности с использованием цефотаксима в день операции и в последующие дни, в среднем оказываются на 10-12% дороже, чем введение цефепима (максипима) и также не исключают ятрогенных воздействий на больные.

Выводы

1. Эффективность цефепима (максипима) в качестве средства профилактики хирургической инфекции при выполнении кесарева сечения в группе риска высока и составляет 98%.

2. Цефепим (максипим) хорошо переносится и не имеет потенциального риска для здоровья новорожденного вследствие как кратковременности использования, так и создания ничтожно малых концентраций в материнском молоке, в отличие от принятых схем с использованием других бета-лактамов и аминогликозидов. Это обстоятельство дает возможность кормления грудью в полном объеме.

3. Экономичность профилактики инфекции с помощью цефепима позволяет рекомендовать его для стандартных схем антибиотико-профилактики при кесаревом сечении в группах риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taylor EW. Abdominal and other surgical infections. In: Antibiotic and Chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. 7-th ed. Ed. by O'Grady F., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D. Churchill Livingstone, New York, 1997: 594-613.
2. Newton E.R., Wallace P.A. Effects of prophylactic antibiotics on endometrial flora in women with postcesarean endometritis. *Obstet. Gynecol.*, 1998;92(2):262-8.
3. Яковлев С.В. Схемы антибактериальной профилактики инфекционных осложнений в хирургии. Клиническая антимикробная химиотерапия, 1999; 1:32-34.
4. Norrby S.R. Antibiotic prophylaxis in surgery: summary of a Swedish-Norwegian consensus conference. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1998; 30:547-557.
5. Jackson N.V., Irvine L.M. The influence of maternal request on the elective caesarian section rate. *J Obstetr. Gynaecol. Bristol*, 1998;18 (2):115-119.
6. Woods R.K., Dellinger E.P. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *American Family Physician*.J., 1998; 57(11):2731-2740.