

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТА КАЛИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

Проведенное исследование показало, что ступенчатая терапия А/КК (1,2 г внутривенно-капельно 2 раза в сутки в течение трех дней, с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 625 мг 3 раза в день в течение 4 дней) обладает высокой клинической и бактериологической эффективностью у родильниц с осложненным течением послеродового периода. Идентичные результаты получены в сравнительном рандомизированном исследовании при применении антибактериальных средств (ампициллин+гентамицин + метронидазол).

Послеродовые инфекционные заболевания представляют одну из наиболее важных проблем в современном акушерстве. Это обусловлено высокой частотой послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний, которые занимают одно из ведущих мест в структуре материнской смертности [3].

Несмотря на совершенствование методов профилактики, частота развития послеродовых инфекционных заболеваний не только не уменьшается, а имеет тенденцию к росту. Основными причинами такого роста являются изменение видового состава микробной флоры с возникновением агрессивных и антибиотико-устойчивых форм бактериальной инфекции, увеличение частоты инвазивных методов диагностики и оперативных вмешательств в родах, снижение иммунологической реактивности организма, широкое и нередко нерациональное использование антибиотиков [3].

Устойчивость этиологических агентов инфекций к антибактериальным препаратам является основной причиной, ограничивающей эффективность антибактериальной терапии [1,6]. Одним из путей преодоления резистентности бактерий является создание нового поколения антибактериальных препаратов, представляющих собой комбинации антибиотика с ингибитором бета-лактамаз, продуцирование которых микроорганизмами во многом определяет их антибиотикорезистентность [1].

В соответствии с требованиями Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств (1996), лечение акушерско-гинекологических инфекций должно быть направлено против аэробного и анаэробного компонентов полимикроб-

ной флоры - с обязательным достижением в качестве приемлемого - показателя клинической эффективности не менее 90% [1].

Стремление обеспечить высокую эффективность лечения при уменьшении его стоимости привело к созданию программ ступенчатой (step-down) терапии [2,4]. При использовании этой методики лечение начинается с парентерального введения антибиотика, которое после получения клинического эффекта, через 2-3 дня от начала терапии, заменяется пероральным введением препарата. Ступенчатая терапия характеризуется хорошими фармакоэкономическими показателями [2]. Пероральные формы лекарств стоят дешевле, сокращаются расходы на шприцы, стерильные растворы, уменьшаются затраты рабочего времени, отсутствуют такие побочные явления, как флебиты, инфильтраты и т.д.

Актуальность проблемы послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний диктует необходимость поиска новых высокоэффективных, безопасных для новорожденного и экономически выгодных антибактериальных препаратов.

Практически всем этим требованиям отвечает беталактамный антибиотик амоксиклав, выпускаемый фирмой ЛЕК (Словения), представляющий собой комбинацию амоксициллина с клавуланатом калия, который необратимо связывается с бета-лактамазами микробной клетки и таким образом предотвращает разрушение антибиотика. Комбинация в одном препарате амоксициллина (А) и клавулановой кислоты (КК) в соотношении 4:1 обеспечивает ему широкий спектр противомикробного действия, охватывающий многочисленные клинически значимые

грам-положительные и грам-отрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы [4,5].

Целью настоящего исследования было изучение клинической и бактериологической эффективности применения амоксициллин/клавуланата калия при лечении родильниц с гнойно-септическими осложнениями в послеродовом периоде.

Материал и методы

В отделении послеродовых заболеваний НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН проведена оценка клинической эффективности лечения амоксиклавом 25 родильниц с осложненным течением послеродового периода. Средний возраст обследованных составил $26 \pm 3,6$ лет, 28% из них были первородящими, 72% - повторнородящими; 7 (28%) женщин были родоразрешены путем операции кесарева сечения. У 10 (40%) родильниц послеродовый период осложнился эндометритом, у 15 (60%) родильниц диагностирована субинволюция матки.

Амоксиклав назначали внутривенно-капельно по 1,2 г 2 раза в сутки в течение 3 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 625 мг 3 раза в день в течение 4 дней.

В группу сравнения вошли 15 родильниц (у 5 из них диагностирован послеродовый эндометрит, у 10 женщин развилась субинволюция матки). Эти пациентки получали общепринятую терапию с использованием трех антибиотиков: ампициллин (4 г в сутки) + аминогликозиды (гентамицин 160 мг) + метронидазол (1,5г). Продолжительность лечения в обеих группах была одинаковой.

Всем обследованным женщинам назначали комплекс общеклинических методов исследования, учитывали данные ультразвукового исследования, результаты бактериологических посевов.

В лаборатории микробиологии НИИ АГ им. Д.О.Отта РАМН проведено изучение антибиотикочувствительности различных микроорганизмов к А/КК с использо-

ванием дискового метода. Результаты оценивали по зоне задержки роста культуры вокруг диска в миллиметрах. Все выделенные штаммы были разделены на устойчивые к данному антибиотику, умеренно устойчивые и чувствительные (согласно инструкции предприятия-изготовителя дисков). При наличии зоны задержки роста < 20 мм микроорганизмы расценивались как устойчивые, 21-28 мм - умеренно чувствительные, > 29 мм - чувствительные.

Результаты исследования и их обсуждение

При бактериологическом обследовании родильниц основной группы установлено, что в посевах из цервикального канала у 8 (32%) женщин выделена *E. coli*, у 2 (8%) - *Klebsiella pneumoniae*, у 10 (40%) родильниц рост *Streptococcus B* или *D*, в 9 (36%) случаях отмечался рост смешанной аэробно-анаэробной флоры и у 1 родильницы рост патогенной флоры отсутствовал. У женщин контрольной группы ос-

Чувствительность А/КК в отношении наиболее частых возбудителей послеродовых заболеваний

Микроорганизмы	Чувствительны		Умеренно чувствительны		Устойчивы		Всего штаммов	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>C. Enterobacteriaceae</i>	129	92,8	0	0	10	7,2	139	100
- <i>E. Coli</i>	100	100	0	0	0	0	100	100
- <i>Klebsiella pneum.</i>	22	81,5	0	0	5	18,5	27	100
- <i>Citrobacter sp.</i>	4	(50)	0	0	4	(50)	8	100
- <i>Proteus vulgaris</i>	3	(75)	0	0	1	(15)	4	100
Под <i>Streptococcus</i>	309	98,1	0	0	6	1,9	315	100
- <i>Streptococcus B</i>	68	100	0	0	0	0	68	100
- <i>Streptococcus D</i>	144	97,3	0	0	4	2,7	148	100
- <i>Streptococcus sp.</i>	97	98,0	0	0	2	2,0	99	100
Под <i>Staphylococcus</i>	5	8,5	35	59,3	19	32,2	59	100
- <i>St. Aureus</i>	3	11,1	11	40,7	13	48,2	27	100
- <i>St. Epidermidis</i>	2	6,3	24	75,0	6	18,7	32	100
Прочие								
- <i>Corynebact. sp.</i>	2	11,8	9	52,9	6	35,3	17	100

новными возбудителями были *E.coli* и микроорганизмы рода *Streptococcus*.

Данные об изучении чувствительности различных микроорганизмов к А/КК представлены в таблице.

Из представленных данных видно, что высокочувствительными к А/КК были стрептококки (98,1%) и грамотрицательные бактерии кишечной группы (92,8%). Менее чувствительны к этому антибиотику оказались стафилококки (высокочувствительными были 8,5% штаммов стафилококков, умеренно чувствительными - 59,3%, устойчивыми - 32,2%).

Таким образом, амоксиклав является высокоэффективным антибактериальным препаратом в отношении большинства микроорганизмов, вызывающих послеродовые гнойно-септические заболевания.

Проведенный клинической анализ течения послеродового периода у родильниц обследуемых групп позволил выявить ряд характерных особенностей. Так, для послеродового эндометрита характерна стертая клиническая картина заболевания. Основными симптомами были признаки субинволюции матки, которую целесообразно рассматривать не как отдельную нозологическую форму, а как эндометрит, протекающий моносимптомно.

У 9 (36%) обследованных родильниц отмечалось однократное повышение температуры или кратковременный субфебрилитет.

Информативность общеклинического анализа крови была невелика и характерные для воспалительного процесса изменения выявлены лишь у 64% обследованных родильниц и заключались в незначительном повышении уровня лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза выявлены признаки замедленной инволюции переднезаднего размера и длины матки, в сочетании с расширением полости органа и наличием в ней аномальных эхоструктур.

С целью предотвращения генерализации инфекции 33 (82,5%) родильницам была произведена ваку-

ум-аспирация содержимого полости матки с последующим гистологическим исследованием аспирата. У всех родильниц обнаружена некротизированная децидуальная ткань с признаками гнойного воспаления.

Помимо антибактериальных средств все родильницы получали комплексную терапию, включающую препараты утеротонического действия, витамины, физиотерапевтические методы лечения, иммуномодуляторы. У 7 (28%) родильниц проводилось промывание полости матки охлажденными антисептическими растворами (лаваж).

Применение А/КК и стандартной схемы при лечении осложненного течения послеродового периода сопровождалось быстрой положительной динамикой. В течение первых трех суток происходила нормализация температуры, улучшалось общее самочувствие, изменялся характер лохий, снижался уровень лейкоцитарного индекса интоксикации, происходила постепенная нормализация числа лейкоцитов и СОЭ.

В группе родильниц, получавших А/КК, средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $11,2 \pm 2,3$ дня, в группе сравнения - $11,9 \pm 2,8$ дня.

Таким образом, клиническая эффективность А/КК в ступенчатом режиме терапии и стандартной схемы при лечении осложненного течения пуэрперия была одинаково высокой. Эффект от лечения наблюдали более чем у 90% больных в каждой из сравниваемых групп. Нетяжелые побочные явления в виде крапивницы были отмечены у 2 родильниц (по одной в каждой группе). Однако, аминопенициллины и аминогликозиды в настоящее время не могут рассматриваться в качестве средств первого ряда эмпирической терапии для лечения послеродовых инфекционных заболеваний в связи со значительно возросшей устойчивостью микрофлоры к аминопенициллинам и высокой токсичностью гентамицина для новорожденного в период грудного вскармливания.

Заключение

Проведенное исследование показало, что ступенчатая терапия А/КК (1,2 г внутривенно-капельно 2 раза в сутки в течение 3-х дней, с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 625 мг 3 раза в день в течение 4 дней) обладает высокой клинической и бактериологической эффективностью у родильниц с осложненным течением послеродового периода. Идентичные результаты получены в сравнительном рандомизированном исследовании при применении схемы из трех антибактериальных средств (ампициллин+гентамицин+метронидазол).

При одинаковой клинической эффективности терапия амоксиклавом имеет ряд преимуществ перед стандартной схемой в плане экономической выгоды и традиционно присущая пенициллинам низкая токсичность позволяет считать его клинически безопасным препаратом в период грудного вскармливания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вильямс Д. // Антибиотики и химиотерапия, 1997, том 42, - №10. - с.5-9.
2. Ноников В.Е., Константинова Т.Д., Ленкова Н.И. и др. // Там же, с.15-18.
3. Кулаков В.И., Зак И.Р., Куликова Н.Н. Послеродовые инфекционные заболевания. - М.: Медицина, 1984. - 160 с.
4. Davey P.G., Malek M., Dodd T. et al. Avery's Drug Treatment. 4th Ed. Speight T.M., Holford H.G. Ed. Auckland, 1997, p. 393.
5. Friese S. et al. Prophylaxis in gynaecological surgery: a prospective randomized comparison between single dose prophylaxis with amoxycillin/clavulanate and the combination of cefuroxime and metronidazole. J.Antimicrob. Chemother., 1989; 24: Suppl. B: 213-6.
6. Wilson A.P.R., Shrimpton S., Jaderberg M. A meta-analysis of the use of amoxicillin-clavulanic acid in surgical prophylaxis. J. of Hospital. Infection, 1992; 22: Suppl. A: 9-21.