

УДК 615.33.035:616-089

Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003*

Настоящий документ одобрен Международным обществом по химиотерапии (ISC), Европейским обществом по хирургической инфекции (SIS-E), Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ).

Проект документа обсужден на Международ-

ной конференции «Хирургические инфекции: профилактика и лечение» (Москва, 29–30 мая 2003 г.).

Оргкомитет конференции выражает благодарность за участие в обсуждении документа Н.В. Белобородовой, Л.А. Блатуну, Н.С. Богомоловой, Н.В. Власовой, А.В. Голубу, И.А. Ерюхину, Н.А. Ефименко, М.Н. Зубкову, А.С. Иванову, В.Н. Французову, В.П. Яковлеву.

Antibiotic Policy in Surgery, 2003**

The document was approved by International Society of Chemotherapy (ISC), Surgical Infection Society Europe (SIS-E), Interregional Association

for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Russian Association of Surgical Infections Specialists (RASIS).

I. Общие положения

Введение

Политика применения антибиотиков в большей степени рассматривает общие вопросы, касающиеся использования антибиотиков в хирургии, нежели частные вопросы антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии конкретной хирургической инфекции. Постоянно расширяющиеся воз-

можности использования антимикробных препаратов сталкиваются с рядом серьезных проблем. Наиболее важной из них является необоснованно широкое и нерациональное (неадекватное) использование антибиотиков, которое приводит к селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

В связи с тем, что антибиотики наиболее интенсивно используются в стационарах, внедрение ос-

* Под редакцией: Л.С. Страчунский (Россия), Ж.К. Пешере (Швейцария), П.Э. Деллинджер (США)

При участии: А. Аасен (Норвегия), Дж. Гарбино (Швейцария), Б.Р. Гельфанд (Россия), С. Геруланос (Греция), Х. Джиамареллоу (Греция), Н.Н. Клишко (Россия), Ф. Монтраверс (Франция), А. Родлоф (Германия), С.Б. Якушин (Россия).

**Editors: L.S. Strachounski (Russia), J.C. Pechere (Switzerland), P.E. Dellinger (USA)

Contributors: A. Aasen (Norway), J. Garbino (Switzerland), B.R. Gelfand (Russia), S. Geroulanos (Greece), H. Giamarellou (Greece), N.N. Klimko (Russia), P. Montravers (France), A. Rodloff (Germany), S.B. Yakushin (Russia).

новополагающих принципов применения их в хирургии именно в стационарах должно стать инструментом сдерживания антибиотикорезистентности.

Политика применения антибиотиков направлена на:

- повышение качества оказания медицинской помощи хирургическим пациентам путем разумного использования антибиотиков для профилактики и лечения;
- сдерживание появления и распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов;
- повышение уровня образования медицинского персонала в вопросах применения антибиотиков, в том числе путем создания руководств и рекомендаций по антибактериальной терапии;
- оптимизацию использования ресурсов системы здравоохранения.

Внедрение политики применения антибиотиков

Эффективное внедрение политики применения антибиотиков требует создания Национального экспертного комитета. Задачей этого комитета должна быть разработка рекомендаций по формированию политики рационального применения антибиотиков и контролю за реализацией ее основных положений на практике. В свою очередь в каждом лечебном учреждении должен быть сформирован *Формулярный комитет*, который на основе национальных рекомендаций и локальных данных по антибиотикорезистентности основных возбудителей будет разрабатывать локальную политику применения антибиотиков.

Для внедрения политики применения антибиотиков на местном уровне необходимо в каждом стационаре создать *Комитет по антибактериальной политике стационара*. Являясь подразделением *Формулярного комитета* или группой по инфекционному контролю, этот комитет должен отвечать за формирование антибактериальной политики и осуществлять контроль за ее внедрением.

Основными задачами *Комитета по антибактериальной политике* стационара являются:

- разработка/обновление больничного формуляра антибиотиков;
- разработка/обновление протоколов по профилактике и эмпирической/этиотропной терапии инфекций и широкое внедрение их в клиническую практику стационара;
- разработка, проведение и оценка эффективности мероприятий, направленных на предотвращение необоснованно широкого использования антимикробных препаратов путем:

- оценки адекватности используемых показаний для назначения антибиотиков,

- ограничения длительности назначения антибиотиков с профилактической и лечебной целью;

- организация непрерывного образования медицинского персонала стационара по вопросам диагностики и лечения инфекций, контроля за антибиотикорезистентностью и экономической эффективности антимикробной терапии;

- надзор за антибиотикорезистентностью на основе данных, предоставляемых микробиологической лабораторией;

- контроль за интенсивностью использования антибиотиков (в стационаре в целом или отдельными врачами) исходя из данных, предоставляемых аптекой, с сообщением о полученных результатах администрации стационара;

- взаимодействие между врачами стационара, клиническими микробиологами, клиническим фармакологом и группой по инфекционному контролю.

Состав *Комитета по антибактериальной политике* зависит от условий и потребностей каждого конкретного стационара. В него должны входить врачи стационара (в том числе специалист по инфекционным заболеваниям*), медсестры, клинический фармаколог, врач-бактериолог, клинический эпидемиолог (или члены группы по инфекционному контролю) и представители администрации стационара.

Чрезвычайно большое значение для создания в каждом конкретном стационаре адекватной политики применения антибиотиков имеет подход так называемых «согласованных решений». Для разработки такой политики группа по инфекционному контролю в каждом стационаре должна приглашать 1–2 хирургов, специализирующихся в разных областях, которые будут разрабатывать собственные локальные рекомендации по профилактике и антибактериальной терапии соответствующих хирургических инфекций.

Антибиотики в больничном формуляре

В каждом стационаре должен быть разработан перечень антибиотиков, который будет входить в больничный формуляр лекарственных средств. Он должен содержать информацию не о всех существующих антибиотиках, а только о тех антимикробных препаратах (с указанием активных веществ и торговых названий препаратов), которые будут использоваться в данном стационаре.

* Специалист по инфекционным заболеваниям – это врач, занимающийся лечением всех инфекционных патологий. В России данная специальность отсутствует; в большинстве стационаров эту функцию берут на себя клинические фармакологи.

При этом обязательно должны быть отдельно перечислены антибиотики выбора и антибиотики резерва (формуляр альтернативной замены). Для каждого антибиотика следует указывать стандартные режимы дозирования и стоимость одного дня лечения.

Перечень антибиотиков в больничном формуляре должен регулярно пересматриваться и обновляться по мере изменения локальных данных по антибиотикорезистентности и ситуации на фармацевтическом рынке.

II. Антибиотикорезистентность

Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам становится все более серьезной проблемой здравоохранения, которая может значительно препятствовать эффективному лечению пациентов с инфекциями. Не вызывает сомнения тот факт, что в настоящее время, несмотря на существование сотен антимикробных препаратов, человек может умереть от инфекции, вызванной полирезистентными штаммами микроорганизмов.

К факторам, способствующим развитию антибиотикорезистентности, относятся: назначение антибиотиков в недостаточных (неэффективных) дозах; применение необоснованно длительных курсов антибиотикотерапии; использование антибиотиков для лечения вирусных инфекций и неинфекционных патологий; применение антибиотиков широкого спектра действия в ситуациях, когда могут эффективно использоваться антибиотики с узким спектром действия.

Общепризнанно, что развитие антибиотикорезистентности в определенной степени является результатом неадекватного использования антимикробных препаратов. В настоящее время доказано несколько положений, указывающих на связь между необоснованно широким и неадекватным использованием антибиотиков в стационаре и развитием антибиотикорезистентности у нозокомиальных штаммов микроорганизмов. Среди них:

- резистентность к антибиотикам значительно шире распространена среди нозокомиальных штаммов микроорганизмов, чем среди штаммов, вызывающих внебольничные инфекции;
- отделения стационара с наиболее интенсивным использованием антибиотиков характеризуются наибольшей распространенностью антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов;
- с увеличением длительности антибактериальной терапии, получаемой в стационаре, у пациента возрастает вероятность колонизации/инфекции антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов как следствие селективного давления антибиотиков;

- назначение субоптимальных доз антимикробных препаратов повышает риск колонизации или развития суперинфекции, вызванной антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов.

Что должен делать хирург для предотвращения распространения антибиотикорезистентности?

Для того чтобы сдержать появление и распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов каждый хирург должен:

- соблюдать правила мытья рук;
- точно клинически диагностировать инфекционный процесс и стараться брать материал от больного для бактериологического исследования до начала антибактериальной терапии;
- назначать антибиотики с учетом происхождения инфекции (внебольничная или нозокомиальная), национальных и локальных данных по эпидемиологической ситуации и профилю антибиотикорезистентности;
- назначать только те антибиотики, которые входят в больничный формуляр;
- не использовать антибиотики широкого спектра действия в ситуациях, когда доступны антибиотики узкого спектра, обладающие по меньшей мере сходной эффективностью;
- проводить коррекцию стартовой эмпирической терапии в зависимости от динамики состояния пациента и на основании результатов микробиологического исследования;
- назначать, по возможности, короткие курсы антимикробной терапии с доказанной эффективностью применяемых лекарств;
- не использовать системные антибиотики для местного лечения;
- изолировать госпитализированных пациентов, инфицированных или колонизированных антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, такими как метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE), грамотрицательные бактерии – продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС);
- тесно сотрудничать с клиническими микробиологами, группой по инфекционному контролю (или клиническим эпидемиологом) и членами *Комитета по антибактериальной политике* стационара.

Надзор за антибиотикорезистентностью

Знание локальных или региональных данных по антибиотикорезистентности наиболее распространенных возбудителей позволяет более адекватно использовать антибиотики при эмпирической тера-

пии (например, при тяжелых инфекциях, когда антибактериальная терапия должна быть начата еще до получения результатов бактериологического исследования и определения чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам).

Надзор за антибиотикорезистентностью базируется на микробиологической диагностике. Результаты рутинной работы клинической микробиологической лаборатории и специальных эпидемиологических исследований (например, исследования распространенности инфекций) необходимы для мониторинга резистентности возбудителей к антимикробным препаратам.

В рамках всего стационара или в отделениях высокого риска развития нозокомиальных инфекций, таких как отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и хирургические отделения, надзор за антибиотикорезистентностью проводится только в отношении так называемых «проблемных» микроорганизмов (например, MRSA, VRE, продуценты БЛРС). Он также может проводиться целенаправленно в отдельных группах пациентов или среди пациентов с определенными видами инфекции.

Наиболее важными результатами надзора за антибиотикорезистентностью являются:

- получение локальных данных по антибиотикорезистентности наиболее распространенных возбудителей нозокомиальных инфекций;
- раннее выявление значимых тенденций развития резистентности возбудителей к антимикробным препаратам;
- своевременное выявление вспышек и эпидемий нозокомиальных инфекций.

III. Взаимодействие хирургов и клинических микробиологов

Цели микробиологической диагностики в хирургии

Адекватная антибактериальная терапия хирургических инфекций требует качественной микробиологической диагностики. Проведение микробиологических исследований преследует две основные цели:

- предоставление информации, необходимой для диагностики и лечения;
- предоставление эпидемиологических данных.

Когда и как следует проводить микробиологическое исследование интраоперационного материала?

Целесообразность проведения культурального исследования материала, полученного интраоперационно, для адекватного выбора антибактериаль-

ной терапии у пациентов с внебольничными хирургическими инфекциями остается спорным вопросом. В то же время у пациентов с нозокомиальными хирургическими инфекциями рекомендуется проводить микробиологическое исследование и определять чувствительность выделенного возбудителя к антибиотикам.

Для установления точного микробиологического диагноза необходимо направлять образцы, взятые непосредственно из очага инфекции во время хирургического вмешательства. У пациентов с очевидной хирургической инфекцией следует получить все доступные виды клинического материала во время операции.

Как получить качественный клинический материал для микробиологического исследования

Чтобы обеспечить возможность проведения адекватного исследования материала и анализа полученных результатов хирург должен предоставить микробиологам полные и клинически значимые сведения о пациенте и полученных образцах.

Необходимо подчеркнуть, что культуральное исследование дренажей и их содержимого не всегда дает достоверную диагностическую информацию.

Направление на микробиологическое исследование должно содержать следующие данные:

- ФИО хирурга, направившего материал в лабораторию, которому должны быть сообщены результаты исследования;
- ФИО, возраст пациента и его местонахождение;
- клиническая картина предполагаемой инфекции, которая не должна ограничиваться только такими краткими и неопределенными описаниями, как «отделяемое из раны» или «язва нижней конечности», поскольку они не представляют собой адекватной информации и не указывают на локализацию инфекции;
- вид клинического материала (например, средняя порция мочи);
- обязательное указание антибактериальных препаратов, которые пациент получает в настоящее время или получал в течение предшествующих 7 дней.

В каких ситуациях следует проводить культуральное исследование в послеоперационном периоде?

Абсолютным показанием для проведения в послеоперационном периоде культурального исследования у хирургических пациентов является наличие очевидных признаков развития инфекции в об-

ласти хирургического вмешательства (лихорадка, гнойное отделяемое из операционной раны).

Дополнительное микробиологическое исследование материала у пациентов с подтвержденной инфекцией в области хирургического вмешательства следует выполнять только в том случае, если отсутствует клинический эффект от проводимой антибактериальной терапии, то есть симптомы инфекции не имеют тенденции к разрешению. В данной ситуации результаты микробиологического исследования могут служить основой для смены режима антибактериальной терапии, которую следует проводить после получения результатов посева и определения чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам.

Следует ли проводить рутинное культуральное исследование на анаэробы?

Рутинное исследование на анаэробы является неоправданным мероприятием. Логическим обоснованием такого мнения является высокая стоимость метода, применение которого требует наличия специального оборудования и материалов. Квалифицированный хирург должен предполагать анаэробную этиологию инфекции, исходя из данных о локализации процесса и вероятного источника инфекции. Эти данные, наряду с клинической картиной заболевания, позволяют своевременно назначить с целью профилактики или лечения соответствующие антибиотики с антианаэробной активностью. Более того, простым и недорогим методом исследования, позволяющим заподозрить наличие анаэробов, является микроскопия окрашенных по Граму мазков клинически значимого материала. Обнаружение смешанной «фекальной» флоры, как правило, указывает на наличие анаэробов. В этой ситуации никаких дополнительных лабораторных исследований не требуется. Хирург должен назначить антибиотики, активные в отношении как аэробов, так и анаэробов.

IV. Антибиотикопрофилактика в хирургии

Инфекции кожи и мягких тканей в области хирургического вмешательства являются достаточно частым осложнением любой операции. Тем не менее в большинстве случаев развития послеоперационных инфекционных осложнений можно избежать. Микробная контаминация тканей области хирургического вмешательства неизбежна, при этом источником ее может быть как собственная микрофлора пациента, так и микроорганизмы, находящиеся в окружающей среде, включая микрофлору членов операционной бригады. Практически почти все хирургические пациенты имеют один или более

факторов риска развития инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ), которые должны выявляться и учитываться хирургами.

В целом, риск ИОХВ у конкретного пациента может быть рассчитан на основании трех показателей: 1) класс операции по степени бактериальной контаминации; 2) степень операционного риска (согласно критериям Американского общества анестезиологов); 3) длительность операции.

При поступлении в стационар кожа и слизистые оболочки пациента часто контаминируются нозокомиальными штаммами микроорганизмов. Очевидно, что длительное пребывание в стационаре до операции является одним из факторов риска развития ИОХВ. В связи с тем, что длительность пребывания в стационаре является потенциально предотвратимым фактором риска ИОХВ, большинство хирургических вмешательств и операций рекомендуется проводить, по возможности, непосредственно в день госпитализации или в центрах амбулаторной хирургии.

Что такое периоперационная антибиотикопрофилактика?

Антибиотикопрофилактика в хирургии (периоперационная антибиотикопрофилактика) является стандартом оказания медицинской помощи при многих хирургических вмешательствах. Антибиотикопрофилактика в хирургии – это «очень короткий курс» антибиотиков, который *начинается непосредственно перед операцией*. Периоперационная антибиотикопрофилактика является не попыткой «стерилизовать» ткани, а дополнительным мероприятием, проводимым в строго определенное время и направленным на снижение микробной контаминации тканей во время операции до уровня, при котором не могут быть преодолены защитные механизмы макроорганизма.

Показания для периоперационной антибиотикопрофилактики

Назначение антибиотиков с профилактической целью хирургическим пациентам рекомендуется в двух случаях: 1) когда имеется высокий риск развития инфекции в послеоперационном периоде; 2) пациентам с низким риском развития инфекции, но которая, однако, сопровождается тяжелыми последствиями.

Наиболее простой способ определения показаний для проведения антибиотикопрофилактики заключается *в использовании традиционной классификации хирургических ран (операций)*, учитывающей клинические характеристики, на основании которых можно предположить степень интрао-

перационной микробной контаминации тканей. Хирург принимает решение о необходимости проведения периперационной антибиотикопрофилактики еще до операции на основании установления ее класса.

Хирургические вмешательства с высоким риском развития послеоперационных инфекционных осложнений: плановые «условно-чистые» операции без использования имплантатов и некоторые «контаминированные» операции. Проведение антибиотикопрофилактики требуется при всех операциях, в ходе которых осуществляется вскрытие полого органа. Некоторые плановые «условно чистые» операции, такие как резекция толстой кишки, передненижняя и брюшно-промежностная резекция прямой кишки, требуют дополнительных предоперационных профилактических мероприятий, называемых «подготовкой кишечника». Она направлена на удаление из кишечника его содержимого и снижение количества обитающих в нем микроорганизмов. Подготовка кишечника заключается в назначении за день до операции очистительных клизм и слабительных средств, а также пероральных антибиотиков с низкой системной биодоступностью (см. главу «Селективная деконтаминация кишечника»).

Операции, в ходе которых рассекаются неинфицированные ткани, не вскрываются полые органы и не обнаруживаются признаки воспаления или инфекции. Показаниями для профилактического назначения антибиотиков при «чистых» операциях являются:

- любые операции, связанные с имплантацией сосудистых протезов (например, аортокоронарное шунтирование, операции на нижних конечностях с использованием венозных протезов) или протезов суставов;
- любые операции, при которых развитие ИОХВ (разреза или органа/полости) сопровождается высоким риском для пациента (например, нейрохирургические операции, операции на сердце, операции на молочной железе).

Экстренные «чистые» операции и экстренное кесарево сечение, которое считается «условно чистой» операцией, также являются показанием для периперационной антибиотикопрофилактики.

Антибиотикопрофилактика не показана при плановых и экстренных операциях, классифицированных как «контаминированные» и «грязные». В этих случаях пациенты, как правило, получают курс антибактериальной терапии по поводу первичной хирургической инфекции, который начинается до операции и продолжается в послеоперационном периоде.

В каких случаях не показана периперационная антибиотикопрофилактика?

Профилактическое назначение системных антибиотиков не показано: 1) при большинстве «чистых» хирургических вмешательств (за исключением указанных выше), при которых не предполагается бактериальная контаминация тканей или использование имплантатов; 2) при операциях с очень низким риском развития инфекционных осложнений (менее 1%) и/или низкой вероятностью тяжелых последствий, связанных с развитием ИОХВ (например, при небольших операциях на коже и мягких тканях).

Выбор антибиотика для периперационной антибиотикопрофилактики

В особых ситуациях выбор антибиотика должен основываться на локальных данных по наиболее распространенным возбудителям ИОХВ при данной операции и их чувствительности к антимикробным препаратам. Например, ванкомицин может быть препаратом выбора только при операциях с использованием имплантатов и только в стационарах с распространенностью метициллинорезистентных штаммов *S. aureus*, превышающей 15%.

По возможности, должен использоваться один препарат.

Оптимальными режимами антибиотикопрофилактики являются:

- для большинства «чистых» и «условно чистых» операций – цефалоспорины I (цефазолин) или II (цефуросим) поколения;
- для «контаминированных» операций:
 - на органах желудочно-кишечного тракта до терминального отдела подвздошной кишки – цефалоспорины I или II поколения (цефазолин или цефуросим);
 - на органах желудочно-кишечного тракта ниже дистального отдела подвздошной кишки, желчевыводящих путях, органах репродуктивной системы, ЛОР-органах – ингибиторозащищенные аминопенициллины (амксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) или цефалоспорины I–II поколения + антианаэробный препарат (метронидазол).

Цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, азтреонам и фторхинолоны, имеющие более высокую стоимость, не должны использоваться для периперационной антибиотикопрофилактики.

Дозирование антибиотиков, путь и время введения

В большинстве случаев для периперационной профилактики используется одна полная терапев-

тическая доза антибиотика. Антибиотик вводится внутривенно. Не следует вводить антибиотик одновременно с растворами для замещения ОЦК в связи с возможностью контаминации и возникновения ошибок, связанных с дозированием антибиотика.

Первая доза антимикробного препарата должна быть введена до операции (за 30–60 мин до разреза), чтобы к моменту разреза кожи в крови и тканях были созданы бактерицидные концентрации. Оптимальное время введения антибиотика с профилактической целью – вводная анестезия, то есть до контаминации тканей микроорганизмами. Это позволяет добиться того, что максимальные сывороточные и тканевые концентрации будут поддерживаться на протяжении всей операции и в большинстве случаев еще в течение нескольких часов после закрытия раны. Необоснованным является введение антибиотиков с профилактической целью более чем за 1 ч до операции, и тем более нецелесообразно проведение антибиотикопрофилактики после закрытия раны и в послеоперационном периоде.

В случае если адекватные сывороточные концентрации антибиотика поддерживаются на протяжении всей операции, как правило, достаточно однократного введения препарата. При массивном кровотечении или при длительности операции более 3 ч антибиотик должен вводиться повторно с интервалами, равными 2–3 периодам его полувыведения. При плановых операциях увеличение продолжительности профилактического введения антибиотиков более 24 ч не показано.

Существует лишь несколько исключений из общих правил проведения периоперационной антибиотикопрофилактики – в отношении дозирования и времени введения препаратов. Так, показано, что для достижения оптимального эффекта пациентам с ожирением следует вводить более высокие дозы антибиотиков. В частности, при массе тела более 90 кг при проведении антибиотикопрофилактики целесообразно назначать двойную дозу антибиотика. При операции кесарева сечения антимикробный препарат вводят матери внутривенно сразу после пережатия пуповины, а при операциях, во время которых необходимо использовать жгут, профилактическое введение всей дозы антибиотика следует завершить к моменту его наложения.

Ошибки при проведении антибиотикопрофилактики

Профилактическое назначение антибиотиков хирургическим пациентам, как правило, оказывается неэффективным и, следовательно, ненужным в тех ситуациях, когда сохраняется высокая вероят-

ность повторной контаминации тканей в послеоперационном периоде, например:

- у пациентов с трахеостомой и интубированных пациентов (не позволяет предотвратить развитие инфекций нижних дыхательных путей);
- у пациентов с постоянными мочевыми катетерами;
- у пациентов с центральными сосудистыми катетерами;
- у пациентов с дренажами плевральной и брюшной полости;
- у большинства пациентов с открытыми ранами, включая ожоговые раны.

Несмотря на то, что эти пациенты имеют высокий риск развития инфекции, хирург не должен продолжать антибиотикопрофилактику свыше 24 ч после операции. Необходимо тщательно наблюдать таких пациентов и назначать антимикробные препараты только при констатации инфекции по результатам культурального исследования и определения чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. Увеличение длительности профилактического назначения антибиотиков не только не оправданно, но и является основным фактором, способствующим появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, а также повышению частоты нежелательных лекарственных реакций.

Сложность операции, длительные и обширные хирургические вмешательства, тяжелое состояние пациента также не являются показаниями для продолжения антибиотикопрофилактики более 24 ч после операции.

Следует подчеркнуть, что периоперационная антибиотикопрофилактика является дополнением, а не альтернативой хирургической технике или принципам асептики и антисептики, которые должны строго соблюдаться. Антибиотикопрофилактика не должна служить средством, «прикрывающим» нарушения правил асептики при «чистых» операциях. Использование инородных материалов и дренажей, неаккуратное сопоставление тканей, сдавление тканей сильно затянутыми швами, оставление нежизнеспособных тканей, гематом и сером – все это повышает риск развития инфекции в послеоперационном периоде. Однако большинство из этих факторов может быть устранено тщательным соблюдением хирургической техники.

Антибиотикопрофилактика бактериального эндокардита в хирургии

В настоящее время антибиотикопрофилактика эндокардита у пациентов с протезированными клапанами сердца, клапанными пороками сердца или

другими структурными аномалиями сердца является обязательной. Однако количество доказательных данных в пользу целесообразности этой широко распространенной практики ограничено. Патологическим обоснованием необходимости проведения профилактики эндокардита является тот факт, что некоторые хирургические вмешательства сопровождаются развитием транзиторной бактериемии. Это может стать причиной эндокардита, развитие которого можно предотвратить профилактическим назначением антимикробных препаратов.

К группам высокого риска развития эндокардита после стоматологических манипуляций, хирургических вмешательств на верхних дыхательных путях, органах желудочно-кишечного тракта и мочевых путях, относятся: пациенты с перенесенным эндокардитом, протезированными клапанами сердца, сложными врожденными пороками сердца с цианозом, с шунтами для гемодинамической разгрузки легочного кровотока, имплантатами после операций по поводу дефекта межпредсердной перегородки, дефекта межжелудочковой перегородки и коарктации аорты, приобретенными (например, ревматическими) клапанными пороками сердца, гипертрофической кардиомиопатией, пролапсом митрального клапана с регургитацией или утолщением его створок.

Наиболее распространенными возбудителями эндокардита у пациентов после стоматологических манипуляций и хирургических вмешательств на верхних дыхательных путях являются зеленящие стрептококки, после операций на ЖКТ и мочеполовых путях – энтерококки.

Препаратом выбора для профилактики бактериального эндокардита, согласно рекомендациям Американской и Британской кардиологических ассоциаций, является амоксициллин. У пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин рекомендуется использовать клиндамицин.

Надзор за инфекциями в области хирургического вмешательства

Эпидемиологический надзор за ИОХВ с предоставлением его результатов хирургам является важным компонентом стратегии по снижению частоты ИОХВ. Эффективная программа надзора за ИОХВ включает: 1) использование стандартных определений при развитии ИОХВ (общепринятые критерии ИОХВ); 2) адекватные методы наблюдения; 3) стратификацию эпидемиологических показателей ИОХВ в соответствии с факторами риска; 4) предоставление отчетов по полученным результатам.

Для выявления пациентов с ИОХВ могут использоваться (отдельно или в комбинации) два метода: 1) непосредственное наблюдение за состоянием области хирургического вмешательства хирургом, специально обученной медицинской сестрой или членом группы по инфекционному контролю; 2) выявление ИОХВ специалистами по инфекционному контролю путем анализа отчетов микробиологической лаборатории, историй болезни и бесед с медицинским персоналом. Непосредственное наблюдение за областью хирургического вмешательства является наиболее точным методом надзора за ИОХВ.

Все ИОХВ могут быть классифицированы на «потенциально предотвратимые» и «непредотвратимые». «Потенциально предотвратимой» считается инфекция, в отношении которой при изучении конкретной ситуации установлено, что определенные мероприятия, которые достоверно снижают риск ее развития, могли быть, но не были проведены у данного пациента. «Непредотвратимая» инфекция – это инфекция, для предотвращения развития которой были исчерпаны все возможные меры. Мониторинг «потенциально предотвратимых» инфекций с предоставлением его результатов хирургам и выявлением причин, по которым соответствующие профилактические мероприятия не были выполнены, позволяет провести анализ ошибок и разработать стратегию, направленную на то, чтобы избежать их в будущем. Подобная программа должна быть разработана таким образом, чтобы в конечном итоге свести к нулю частоту «потенциально предотвратимых» ИОХВ.

V. Антибактериальная терапия хирургических инфекций

Основные различия между антибиотико-профилактикой и антимикробной терапией в хирургии

Важно отличать ситуации, в которых показано назначение антибиотиков с профилактической целью, от ситуаций, при которых необходимо проведение курсов антибактериальной терапии. Эти ситуации требуют использования различных препаратов и разной длительности назначения антибиотиков. Профилактическое назначение антибиотиков в хирургии показано только для проведения периоперационной профилактики. Антибиотико-профилактика, начинаясь непосредственно перед хирургическим вмешательством, не должна проводиться более 24 ч после операции, так как она не имеет целью предотвращение развития ИОХВ, свя-

занной с контаминацией тканей в послеоперационном периоде. Необоснованно продолжительное использование антибиотиков с целью профилактики приводит к развитию антибиотикорезистентности и может стирать клиническую картину развивающейся хирургической инфекции, затрудняя установление диагноза и своевременное назначение адекватного лечения.

В противоположность антибиотикопрфилактике, антимикробная терапия первичной хирургической инфекции, начинаясь, как правило, еще в предоперационном периоде, продолжается более 24 ч после операции и направлена на лечение **подтвержденной** хирургической инфекции.

При первичной хирургической инфекции пациенты, у которых отмечается распространение инфекции за пределы первичного очага, должны получать антибиотики с целью лечения, то есть в течение более 24 часов. И наоборот, у пациентов с очагом воспаления или инфекции, который может быть радикально удален во время операции (ограниченная локальная инфекция), достаточным считается проведение только периоперационной антибиотикопрфилактики, то есть назначение антибиотиков в течение не более 24 часов. Наличие распространенной инфекции, подтвержденной интраоперационно (например, обнаружение во время операции гноя или инфицированной перитонеальной жидкости), является абсолютным показанием для назначения антибактериальной терапии, так как эти пациенты рассматриваются как пациенты с доказанной хирургической инфекцией.

Несмотря на принципиальные различия между терапевтическим и профилактическим назначением антибиотиков в хирургии, имеются ситуации, при которых назначение антибиотиков попадает в так называемую «переходную зону». Например, считается адекватным назначение антибиотиков в течение не более 24 ч у многих пациентов с травматическими и ятрогенными перфорациями кишечника (перфорация толстой кишки во время эндоскопического исследования или случайное вскрытие просвета тонкой кишки во время операции), а также у пациентов с гастродуоденальными перфорациями, оперированных в экстренном и неотложном порядке. Тем не менее существует единое мнение экспертов, что пациенты с перфорациями тонкого/толстого кишечника и гастродуоденальными перфорациями, оперированные соответственно более чем через 12 и 24 ч с момента перфорации, рассматриваются как пациенты с первичной интраабдоминальной инфекцией, по поводу которой они должны получать антибактериальную терапию.

Показания для антибактериальной терапии у хирургических пациентов

Системная антимикробная терапия показана пациентам с подтвержденной первичной (т. е. развившейся до операции) хирургической инфекцией, а также отдельным категориям пациентов с ИОХВ.

Решение о необходимости назначения антибиотиков с целью лечения ИОХВ принимается на основании клинической картины инфекции и класса ИОХВ (согласно традиционной классификации). В большинстве случаев развития поверхностной ИОХВ в области разреза без признаков системного воспалительного ответа проведение системной антибактериальной терапии не требуется. Напротив, при глубоких ИОХВ разреза и ИОХВ органа/полости, а также при любых ИОХВ с системными симптомами инфекции необходимо назначение антибиотиков.

Необходимо подчеркнуть, что первичным мероприятием при развитии ИОХВ должно быть взятие клинического материала для культурального исследования. При этом **основным необходимым методом лечения ИОХВ является дренирование раны и/или санация очага инфекции**. Антибактериальная терапия показана в качестве дополнения к адекватному хирургическому вмешательству и только при наличии системных признаков инфекции.

Всегда ли послеоперационная лихорадка связана с развитием инфекции?

Инфекции в области хирургического вмешательства, например, такие как ИОХВ разреза и, в более редких случаях, интраабдоминальные абсцессы, как правило, не выявляются в первые 5–10 дней после операции. В то же время у этих пациентов в раннем послеоперационном периоде часто развивается лихорадка. Однако, несмотря на то, что лихорадка является частым симптомом инфекции, существует большое количество неинфекционных причин для ее появления после операции.

Повышение температуры достаточно часто наблюдается у оперированных пациентов, однако оно не всегда является признаком развития инфекционного осложнения или требует проведения дополнительных диагностических мероприятий. Специфическая причина лихорадки в первые 24 ч после операции определяется менее чем у 20% пациентов. Необходимо помнить, что повышение температуры может быть обусловлено нормальной реакцией организма на операционную травму. Посттрансфузионные реакции и реакции на введение лекарственных средств также могут служить причиной ранней послеоперационной лихорадки. Наличие гематомы часто сопровождается развитием умеренной лихо-

радки. Причиной повышения температуры также может быть воспаление в области сосудистого катетера после введения растворов или лекарственных препаратов, обладающих раздражающим действием. Тромбоз глубоких вен конечностей может сопровождаться умеренной лихорадкой, которая обычно появляется не ранее 5-х суток после операции.

Основные принципы антибактериальной терапии хирургических инфекций

При назначении антибактериальной терапии каждый хирург должен строго соблюдать следующие рекомендации, позволяющие эффективно лечить пациентов и сдерживать развитие антибиотикорезистентности:

- использовать антибиотики, обладающие высокой активностью в отношении выделенного или предполагаемого возбудителя инфекции (по возможности следует использовать антибиотики узкого спектра);
- системные антибиотики не должны применяться местно;
- антибиотики следует назначать в адекватных дозах с соблюдением оптимального пути введения и режима дозирования;
- не использовать новые дорогостоящие антибиотики в тех ситуациях, когда традиционные более дешевые препараты обладают сходной эффективностью.

Эмпирическая и направленная (этиотропная) антибактериальная терапия

Необходимо проводить различия между **направленной** и **эмпирической терапией**.

В тех случаях, когда возбудитель инфекции неизвестен, назначается эмпирическая антимикробная терапия, выбор которой основывается на локализации и виде инфекции, а также исходя из предполагаемого спектра наиболее вероятных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам.

При получении данных о выделенном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам появляется возможность проведения коррекции терапии, назначения препарата в соответствии с результатами антибиотикограммы, то есть проводить целенаправленную терапию.

Пути введения антибиотиков

Адекватными способами применения антимикробных препаратов в хирургии являются парентеральный (внутримышечный, внутривенный) и пероральный пути введения. Местное использование антибиотиков допускается только в исключительных случаях.

Как только позволяет состояние пациента, следует стремиться к переходу с парентерального на пероральный путь введения антибиотика (в случае его высокой биодоступности при приеме внутрь). В то же время прием препаратов внутрь не может быть назначен пациентам с нарушением сознания, рвотой, дисфагией и не рекомендуется при нарушениях функции желудочно-кишечного тракта, которые могут повлиять на биодоступность препарата.

Другие пути введения антибиотиков являются неадекватными, в связи с чем не должны применяться на практике. Введение антибиотиков непосредственно в брюшную или плевральную полость во время операции не позволяет достичь адекватных тканевых концентраций в месте локализации инфекции. Увеличение количества вводимого антибиотика приводит к развитию системных нежелательных реакций.

Местное применение антибиотиков в хирургии

Использование местных форм антибиотиков в определенных случаях может быть эффективно при лечении инфицированных ран. Тем не менее: 1) комбинация местных и системных антибактериальных препаратов не обладает большей эффективностью, чем использование только системных антибиотиков и 2) изолированное применение местных антибиотиков часто уступает по эффективности системной антибактериальной терапии.

При проведении местной антибактериальной терапии желательнее не использовать антибиотики, предназначенные для системного применения. При невозможности избежать местного применения системных антибиотиков следует помнить, что определенная часть их будет поступать в кровоток, что увеличивает риск развития системных нежелательных реакций и способствует селекции резистентных штаммов микроорганизмов. В идеале, при проведении местной антибактериальной терапии следует использовать только те антибиотики, которые не могут применяться системно (например, мупироцин, сульфадiazин серебра).

За исключением ожоговых ран, местное применение системных антимикробных препаратов (обкалывание раны, введение в дренажные трубки, орошение полостей во время операции) с целью профилактики или лечения ИОХВ является порочной хирургической практикой и не может сравниться по эффективности с парентеральным назначением антибиотиков. Местное применение системных антибиотиков в большинстве случаев не позволяет создать оптимальные бактерицидные

концентрации препарата в очаге инфекции и окружающих тканях, что приводит к формированию антибиотикорезистентности у микроорганизмов.

Деэскалационная терапия

Неадекватная эмпирическая терапия является серьезным фактором риска развития летального исхода при тяжелых бактериальных инфекциях, особенно нозокомиальных. Таким образом, адекватная стартовая терапия представляет собой важный фактор, определяющий исход заболевания у этих пациентов.

Деэскалационная терапия – это стратегия лечения, в основе которой лежит принцип, согласно которому оптимальным режимом терапии для пациентов с тяжелыми инфекциями является эмпирическая терапия антибиотиком широкого спектра или комбинацией антибиотиков, которые охватывают всех наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и преодолевают наиболее вероятные механизмы резистентности. Такой подход имеет целью избежать высокой частоты летальных исходов, связанных с назначением неадекватной антимикробной терапии у пациентов с тяжелыми, особенно нозокомиальными, инфекциями. Примерами показаний для деэскалационной терапии являются нозокомиальная пневмония и тяжелые послеоперационные инфекции.

Деэскалационная терапия проводится в 2 этапа.

Первый этап предполагает эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра действия или комбинации антибиотиков. Основная концепция состоит в том, что при первом подозрении на инфекцию следует назначить антибиотик широкого спектра, активный в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, в том числе (в ряде случаев) и анаэробов. Это позволяет снизить летальность, предотвратить развитие органной недостаточности и уменьшить длительность пребывания пациента в стационаре. Естественно, что для каждого стационара крайне важно иметь локальные микробиологические данные о наиболее вероятных возбудителях инфекций и их чувствительности к антибиотикам.

Второй этап заключается в собственно деэскалации антибактериальной терапии и направлен на проведение более эффективного с экономической точки зрения лечения, а также на максимальное уменьшение вероятности появления резистентных штаммов микроорганизмов. После получения данных о выделенном возбудителе инфекции и его чувствительности к антибиотикам появляется возможность перейти на монотерапию с применением антибиотика направленного действия, менее токсич-

ного или менее дорогостоящего, а также, при необходимости, завершить курс антибактериальной терапии. Все это позволяет избежать лишних экономических затрат, необоснованно длительного назначения антибиотиков, их селективного давления, приводящего к развитию антибиотикорезистентности и клинической неэффективности как следствие неадекватной антибактериальной терапии.

Основные составляющие тактики деэскалации:

- выделение возбудителя и определение его чувствительности к антимикробным препаратам;
- оценка и модификация стартовой терапии на основании результатов микробиологического исследования;
- оценка клинической эффективности проводимой стартовой терапии;
- индивидуализация длительности терапии с учетом характеристик пациента и динамики клинической картины инфекции.

Ступенчатая терапия в хирургии

Современным и перспективным подходом, позволяющим оптимизировать использование антибиотиков в стационаре, является ступенчатая терапия. Целью этой стратегии является снижение стоимости лечения, связанной с применением антибиотиков, и уменьшение длительности пребывания пациентов в стационаре без ущерба эффективности лечения и качеству оказания медицинской помощи. Ступенчатая терапия – это двухэтапное применение антибиотиков, когда по мере улучшения клинического состояния госпитализированного пациента и появления возможности приема лекарственных препаратов внутрь осуществляют переход с внутривенного/внутримышечного введения стартового(ых) антибиотика(ов) на пероральный прием того же или другого, эквивалентного по эффективности, антибиотика(ов).

При лечении госпитализированных пациентов следует стремиться к назначению преимущественно пероральных антимикробных препаратов. Исключения составляют такие ситуации, как тяжелое состояние пациента, неспособность приема препаратов *per os*, отсутствие сходного по эффективности перорального антибиотика. Показано, что если пациент может принимать антибиотики внутрь и у него нет нарушений функции ЖКТ, то различий в исходах заболевания при использовании эквивалентных препаратов независимо от способа применения (внутривенное введение или пероральный прием) не наблюдается. При принятии решения о проведении ступенчатой терапии более важно учитывать не путь введения, а спектр активности антибиотика, его биодоступность и степень проникновения в ткани.

Практически все пациенты с нетяжелыми инфекциями антибактериальные препараты должны получать внутрь.

При переходе с внутривенного на пероральный режим терапии необходимо, чтобы общая длительность курса антибиотиков не превышала таковую при проведении только парентеральной антибиотикотерапии в данной ситуации. Более того, у многих пациентов при отчетливом клиническом улучшении состояния, нормализации температуры и количества лейкоцитов в крови антибиотики можно отменить, не переходя на пероральный режим терапии. Продолжение антибактериальной терапии в данной ситуации является необоснованным.

До 75% госпитализированных пациентов с различными инфекциями теоретически могли бы получать ступенчатую терапию. В контролируемых клинических исследованиях подтверждена эффективность ступенчатой терапии у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, инфекциями кожи и мягких тканей, остеомиелитом, интраабдоминальными инфекциями.

Длительность антибактериальной терапии

Определяя оптимальную длительность антимикробной терапии при различных хирургических инфекциях, следует руководствоваться существующими рекомендациями или доказательными данными, имеющимися в литературе. В целом, слишком короткий курс антибактериальной терапии может оказаться неэффективным, но в то же время необоснованное увеличение продолжительности терапии несет опасность развития антибиотикорезистентности, повышает риск развития нежелательных лекарственных реакций, а также увеличивает стоимость лечения. При применении субоптимальных доз в течение неоправданно длительного периода вероятность формирования резистентности к антимикробным препаратам становится еще более высокой.

В настоящее время имеется много доказательств того, что короткие курсы антибиотиков, назначенных в адекватных дозах, по меньшей мере так же эффективны, как ранее широко практиковавшаяся длительная (7–14 дней) антибактериальная терапия хирургических инфекций. Более того, короткие курсы антибиотиков снижают стоимость лечения, уменьшают риск развития нежелательных реакций, сводят к минимуму продолжительность воздействия антибиотиков на бактерии и таким образом снижают селективное давление, являющееся одним из факторов, способствующих развитию антибиотикорезистентности.

В настоящее время существует два основных подхода к определению оптимальной длительности

антимикробной терапии у хирургических пациентов. Первый заключается в использовании стандартов лечения, в которых длительность курса антибиотиков определяется данными, полученными при проведении первичного хирургического вмешательства. Например, пациенты с ограниченными интраабдоминальными инфекциями получают антибиотики всего в течение 2 дней, а пациенты с распространенным перитонитом – до 5 дней.

Альтернативным подходом является определение оптимальной длительности антимикробной терапии на основании динамики симптомов инфекции у пациента. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что отмена антибиотиков при исчезновении клинических симптомов инфекции является таким же эффективным подходом, как использование курсов антибактериальной терапии фиксированной длительности, и приводит в целом к уменьшению продолжительности применения антибиотиков. Таким образом, антибактериальная терапия может быть прекращена при исчезновении таких симптомов инфекции, как лихорадка и/или лейкоцитоз.

На практике часто наблюдается увеличение продолжительности терапии антибиотиками у пациентов с сохраняющейся лихорадкой или лейкоцитозом. Такие пациенты имеют более высокий риск неэффективности терапии. Большинство специалистов считают, что сохранение клинических признаков инфекции к концу определенного периода, необходимого для оценки эффективности терапии, является показанием для проведения дополнительного диагностического поиска очага инфекции, а не для пролонгирования антимикробной терапии.

Антибактериальная терапия хирургической инфекции без адекватного хирургического вмешательства в большинстве случаев неэффективна. Необходимо подчеркнуть, что наиболее важным первичным мероприятием в лечении хирургических инфекций является распознавание необходимости проведения операции.

Увеличение продолжительности курса антибиотикотерапии оправданно только у некоторых пациентов, у которых не удастся достичь адекватного контроля над очагом инфекции, то есть когда первичный очаг инфекции не может быть или не был радикально удален во время первичного хирургического вмешательства (например, остеомиелит, панкреонекроз, сальпингит, холангит, дивертикулит).

Тем не менее окончательное решение о длительности антибактериальной терапии определяется видом хирургической инфекции (например, паци-

енты с обширными инфицированными ожогами, как правило, требуют длительных курсов антимикробной терапии, что обусловлено особенностями течения заболевания).

Ошибки антимикробной терапии хирургической инфекции

Одним из серьезных нарушений принципов рационального использования антибиотиков является «слепое» назначение повторных длительных курсов антибиотиков с их периодической заменой, особенно на более мощные антимикробные препараты. Смена антибиотика показана только в тех случаях, когда, несмотря на радикальное удаление очага инфекции, сохраняются клинические симптомы инфекции через 72 ч после назначения антимикробной терапии. В большинстве этих случаев неэффективность лечения связана с резистентностью истинного возбудителя к эмпирической антибактериальной терапии. В связи с этим коррекция терапии должна проводиться только на основании результатов культурального исследования и определения чувствительности к антибиотикам выделенного в конкретном случае возбудителя.

Нецелесообразно назначение в послеоперационном периоде курсов системных антибиотиков, особенно после «чистых» и «условно чистых» операций, только для «прикрытия», или «защиты» пациентов при отсутствии у них клинических симптомов и признаков инфекции. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что подобная тактика назначения антибиотиков не предотвращает развитие инфекции и, более того, способствует появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Антибактериальная терапия в условиях отсутствия микробиологической диагностики

При отсутствии в стационаре клинической микробиологической лаборатории разработка политики применения антибиотиков должна ориентироваться на региональный или национальный формуляр. В условиях ограниченных ресурсов для микробиологической диагностики следует отдавать приоритет исследованию клинического материала от пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями, либо направляющий образцы стационар должен обеспечить проведение микробиологического исследования в другой клинической лаборатории. Не рекомендуется проводить культуральное исследование образцов, взятых из окружающей среды или у медицинского персонала.

Использование комбинаций антибиотиков

В целом при лечении хирургической инфекции предпочтение отдается монотерапии, а не комбинациям антибиотиков, за исключением случаев необходимости использования синергидного эффекта нескольких антибиотиков или расширенного спектра активности, который не может быть достигнут использованием одного препарата. Монотерапия снижает риск лекарственных взаимодействий, частоту ошибок применения препаратов, неадекватного дозирования и нежелательных лекарственных реакций и, как правило, имеет меньшую стоимость, чем комбинированная антибактериальная терапия.

Режимы комбинированной антимикробной терапии должны использоваться в качестве стартовой терапии только в случае предполагаемой полимикробной этиологии хирургической инфекции, когда не доступны антибиотики, которые перекрывают весь спектр предполагаемых возбудителей и могут быть назначены в виде монотерапии. Одной из таких ситуаций является эмпирическая терапия хирургической инфекции, вызванной ассоциацией грамотрицательных аэробов и анаэробов (например, *Bacteroides fragilis*). Такие грамотрицательные микроорганизмы, как *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp., часто являются возбудителями нозокомиальной пневмонии у хирургических пациентов, а также возбудителями интраабдоминальных инфекций и тяжелых инфекций кожи и мягких тканей. Эти микроорганизмы, как правило, характеризуются множественной резистентностью к антибиотикам и требуют назначения терапии препаратами с антисинегной активностью, такими как цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, ципрофлоксацин. Наиболее эффективной антимикробной терапией у пациентов с инфекциями, вызванными *P. aeruginosa* или *Acinetobacter* spp., до того как будут получены результаты исследования *in vitro* чувствительности выделенных возбудителей, считается назначение двух антибиотиков. Указанные микроорганизмы способны приобретать устойчивость и в ходе лечения антибиотиками. Несмотря на то, что использование комбинации препаратов не может остановить этот процесс, оно позволяет пациенту получать хотя бы один препарат с высокой активностью в отношении возбудителя.

Необходимо помнить, что в случае назначения новых антибиотиков «сверхширокого» спектра действия (например, карбапенемов), которые перекрывают весь спектр предполагаемых возбудителей, комбинирование их с другими антибиотиками (цефалоспорины, метронидазолом) не только не-

целесообразно, но и повышает риск развития антибиотикорезистентности, нежелательных реакций и стоимость лечения. Тем не менее у некоторых пациентов (например, пациенты с тяжелыми инвазивными синегнойными инфекциями) карбапенемы должны использоваться в комбинации с другими антибиотиками. Также исключением является направленная терапия тяжелых полимикробных инфекций, в состав возбудителей которых входят полирезистентные грамположительные микроорганизмы (например, MRSA, VRE).

Комбинирование антибиотиков с другими лекарственными средствами (НПВС, антигистаминными препаратами, иммуномодуляторами)

На практике часто наблюдается комбинирование антибиотиков с такими препаратами, как нестероидные противовоспалительные, антигистаминные средства. Однако в клинических исследованиях было неоднократно показано, что использование антигистаминных препаратов не предотвращает сенсибилизацию организма к антигенам и продуктам жизнедеятельности бактерий. НПВС могут маскировать клиническую картину инфекций, а также резко повышают вероятность лекарственных взаимодействий.

Несмотря на то, что иммуномодуляторы могут рассматриваться в качестве дополнительной терапии инфекций, их использование должно быть ограничено отобранной по строгим показаниям категорией пациентов с подтвержденными нарушениями функции иммунной системы. Более того, при назначении иммуномодулирующих препаратов в сочетании с антибиотиками не должны нарушаться основные принципы антимикробной терапии.

В связи с тем, что в контролируемых клинических исследованиях не было выявлено дополнительных преимуществ использования антибиотиков в комбинации с иммуномодуляторами (и другими упомянутыми выше лекарственными средствами), данный подход не может быть рекомендован для практического использования. Более того, необоснованное использование таких препаратов, как НПВС, антигистаминные средства, повышает затраты на лечение и увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций.

Спорные вопросы применения антибиотиков в стационаре

Селективная деконтаминация кишечника

Селективная деконтаминация кишечника (СДК) была разработана как метод, направленный на сни-

жение частоты летальных исходов, связанных с нозокомиальными инфекциями, вызванными грамотрицательными аэробами у пациентов в ОРИТ. Сущность этого метода состоит в элиминации грамотрицательных микроорганизмов и дрожжевых грибов из ротоглотки и ЖКТ путем использования антибиотиков с низкой при приеме внутрь системной биодоступностью, что позволяет снизить колонизацию тканей этими микроорганизмами и уменьшить риск развития инфекции.

В единичных контролируемых клинических исследованиях была доказана эффективность СДК при операциях на сердце и пищеводе, при трансплантации печени, а также в колоректальной хирургии. Однако в настоящее время не существует единого мнения в отношении целесообразности проведения СДК в перечисленных ситуациях, а также при экстренных операциях, в связи чем этот подход не может быть рекомендован для широкого применения в хирургической практике.

Ротация антибиотиков

Концепция ротации (циклической смены) антибиотиков определенного класса была предложена как одна из возможных стратегий, направленных на снижение распространенности антибиотикорезистентности в стационаре. Она заключается в том, что определенный класс антибиотиков или отдельный антимикробный препарат исключается из перечня лекарств, используемых в стационаре в течение установленного периода времени, после чего вновь вводится в применяемые схемы терапии. Такой подход позволяет замедлить развитие резистентности у бактерий к антибиотикам, подвергаемым циклической смене. Выбор антимикробных препаратов для использования в схемах ротации основывается на регулярно получаемых локальных данных о наиболее распространенных возбудителях инфекций и их чувствительности к антибиотикам.

Циклическая смена антибиотиков (например, ежеквартальная) приводит к значительному снижению частоты инфекций, вызванных резистентными штаммами как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Летальность, связанная с инфекциями, также снижалась у пациентов, которые получали антибиотики, входящие в схемы ротации.

Использование схем ротации антибиотиков наиболее эффективно, когда она применяется в течение ограниченного времени в отделениях с относительно стабильной нозокомиальной микрофлорой, таких как ОРИТ, однако этот подход требует проведения адекватного микробиологического мониторинга, что связано с монотонным селективным

давлением одного препарата и возможным развитием резистентности к другим классам препаратов за счет передачи генов, обеспечивающих устойчивость. Наконец, увеличение доступности различных классов антибиотиков, возможно, является более эффективной стратегией снижения риска развития резистентности, чем ротация антибиотиков.

Применение антибиотиков в амбулаторной хирургии

Большинство пациентов с хирургическими заболеваниями, в том числе с хирургическими инфекциями, могут получать лечение в центрах амбулаторной хирургии или в условиях поликлиники. В целом не проводится различий между хирургической помощью, оказываемой в этих учреждениях и в стационарах. Именно поэтому основные общепризнанные принципы периоперационной антибиотикопрофилактики и рациональной антимикробной терапии остаются одинаковыми для всех хирургических пациентов и не зависят от места лечения. Тем не менее следует указать на некоторые особенности, касающиеся выбора антибиотиков в условиях амбулаторной хирургии:

- у амбулаторных пациентов с хирургической инфекцией значительно реже, по сравнению с госпитализированными пациентами, возбудителями являются антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов (MRSA, VRE, *P. aeruginosa* и др.), в связи с чем традиционные менее дорогие антимикробные препараты могут так же эффективно использоваться для лечения амбулаторных хирургических пациентов, как и новые антибиотики;
- у большинства пациентов с хирургической инфекцией, получающих лечение в амбулаторных условиях, эффективным является применение пероральных режимов антимикробной терапии.

Место противогрибковых препаратов в хирургии

Инвазивные грибковые инфекции все более часто вносят вклад в заболеваемость и летальность хирургических пациентов. За последние десятилетия возросла частота микозов, а также изменился спектр возбудителей инвазивных грибковых инфекций. Наряду с *Candida* spp., ответственными за большинство случаев микозов, возрастает роль новых, зачастую резистентных к традиционным противогрибковым препаратам, патогенов, таких как *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Aspergillus* spp. и *Zigomycetes*, в развитии инфекций у хирургических пациентов в ОРИТ.

Факторами, предрасполагающими к развитию инвазивных грибковых инфекций у хирургических

пациентов, являются рецидивирующая или персистирующая перфорация органов ЖКТ, перенесенная обширная операция на органах брюшной полости, инфицированный панкреонекроз, колонизация *Candida* spp., предшествующая терапия антибиотиками широкого спектра, наличие постоянных катетеров, гемодиализ или азотемия, тяжелые ожоги, сахарный диабет, иммуносупрессивная терапия, тяжелая степень основного заболевания, длительное пребывание в стационаре, полное парентеральное питание.

Ранняя клиническая диагностика инвазивных грибковых инфекций представляет трудности. Клиническая картина этих инфекций неспецифична, а чувствительность существующих диагностических тестов остается низкой. Типичным индикатором инвазивного микоза у пациентов из группы риска является сохранение лихорадки на фоне адекватной антибактериальной терапии.

Выделение грибов из открытых ран, как правило, представляет собой контаминацию, а не истинную инвазию.

Обнаружение *Candida* spp. в интраоперационном материале из брюшной полости ассоциируется с высокой летальностью и осложненным течением послеоперационного периода у хирургических пациентов. Выделение кандид от пациентов с подтвержденным интраабдоминальным абсцессом и перитонитом требует назначения антифунгальной терапии. Антимикотики также должны назначаться пациентам даже с однократным выделением *Candida* spp. из крови, то есть пациентам, у которых зарегистрирован хотя бы один эпизод кандидемии в послеоперационном периоде. У этих пациентов в дальнейшем значительно чаще, по сравнению с пациентами без кандидемии, развиваются системные осложнения, связанные с грибковой инфекцией. Эффективность терапии инвазивных грибковых инфекций обеспечивается как можно более ранним ее назначением. Пациенты хирургических ОРИТ с сохраняющейся на фоне антибактериальной терапии лихорадкой и множественной поверхностной колонизацией грибами, либо наличием грибов в мокроте, лаважной жидкости или моче должны получать эффективную терапию антимикотиками.

Все грибы, выделенные из стерильных в норме локусов и жидкостей организма, включая кровь, перитонеальную жидкость и внутрисосудистую часть сосудистых катетеров, должны быть идентифицированы до вида, что объясняется различной чувствительностью разных видов к антимикотикам. Все грибы, выделенные из мочи у пациентов хирургических ОРИТ, также должны быть идентифицирова-

ны. Наиболее значимыми грибами, которые обладают низкой чувствительностью к противогрибковым препаратам, являются: *Candida krusei*, которая обладает природной резистентностью к флуконазолу и более низкой по сравнению с другими *Candida* spp. чувствительностью к амфотерицину В; *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum*, *Trichosporon* spp. и *Scopulariopsis* spp., которые резистентны к амфотерицину В; *Zigomyces*, которые обладают природной резистентностью ко всем зарегистрированным в настоящее время азолам; *Candida glabrata*, которая часто менее чувствительна к флуконазолу, чем другие *Candida* spp.

Окончательный выбор противогрибкового препарата должен определяться преимущественно риском развития токсических реакций и состоянием функции почек у конкретного пациента на момент начала противогрибковой терапии. Именно поэтому амфотерицин В используется в клинической практике намного реже, чем флуконазол. Кроме того, показано, что у пациентов без нейтропении эффективность флуконазола сходна с таковой амфотерицина В при лечении кандидемии. Тем не менее липосомальные формы амфотерицина В могут использоваться для лечения инвазивных микозов у пациентов с плохой переносимостью или рефрактерных к амфотерицину В, особенно при нарушении функции почек.

В настоящее время новые антимикотики, такие как вориконазол и каспофунгин, являются перспективной альтернативой для лечения грибковых инфекций у хирургических пациентов, особенно в тех случаях, когда большую проблему составляет резистентность к традиционным антимикотикам. Вориконазол – новый препарат из группы триазолов, сходный по структуре с флуконазолом и обладающий более широким спектром активности, включая флуконазолорезистентные штаммы *Candida* spp. и такие грибковые патогены, как *Blastomyces*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. и *Penicillium*

spp. Каспофунгин (класс эхинокандинов) обладает противогрибковой активностью в отношении широкого спектра клинически важных грибов, включая *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Высокая эффективность и низкая токсичность каспофунгина позволяют рассматривать его как препарат выбора для стартовой терапии кандидоза, особенно в случаях подтвержденной или предполагаемой инфекции, вызванной не-*albicans* штаммами *Candida* spp., и у пациентов, ранее получавших с целью лечения или профилактики препараты из группы триазолов.

Первичная профилактика грибковых инфекций флуконазолом в хирургических ОРИТ должна проводиться только у пациентов из группы высокого риска, т.е. у пациентов с рецидивирующей перфорацией органов ЖКТ и несостоятельностью анастомозов. Неабсорбируемые полиеновые антимикотики (нистатин) снижают частоту поверхностных микозов, но не эффективны для предотвращения или лечения инвазивных грибковых инфекций.

Заключение

«Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003» представляет собой единственный в настоящее время документ, рассматривающий общие вопросы адекватного использования антибиотиков у хирургических пациентов. Он отражает согласованное мнение ведущих специалистов в области хирургии, инфекционных болезней, клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии.

«Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003» не является руководящим или «законодательным» документом, а представляет собой рабочую основу для создания своих собственных рекомендаций (национальных, региональных, локальных) по антибиотикопрофилактике и антибактериальной терапии хирургической инфекции. Предполагается проводить его периодическое обновление по мере появления новых доказательных данных.