

Д.С. ЗУБКОВ

Региональная общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы»; 127299 г. Москва, ул. Приорова, д. 10.

Инструкция по периоперационной антимикробной профилактике. Предупреждение тем, кто хочет предупредить инфекции

«Болезнь легче предупредить, чем лечить»

Гиппократ

*Сведения об авторе:***Зубков Дмитрий Сергеевич** – ведущий юрист, Региональная общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы»; тел.: +7 (499) 154-21-29, +7 (499) 194-85-89

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор антимикробных препаратов, анализ нормативно-правовых актов о стандартах специализированной медицинской помощи и принципов организации периоперационной антибиотикопрофилактики, подробно проанализированы особенности формулирования показаний и способы применения каждого из перечисленных антибактериальных препаратов в тексте их инструкций.

ВВЕДЕНИЕ

Еще в XIX в. Н.И. Пирогов предрекал будущее медицине профилактической. И будущее это уже наступило. Результаты фармакоэкономических исследований свидетельствуют о том, что прибегнуть к периоперационной антимикробной профилактике (ПАП) безопаснее и экономичнее, чем потом долго и с туманными перспективами бороться с инфекцией. Нельзя также забывать о риске привлечь внимание надзорных органов или быть втянутым в судебное разбирательство в случае развития инфекционных осложнений после операции.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ АКТЫ

Обзор антимикробных препаратов (АМП) для ПАП разумно было бы начать с анализа нормативно-правовых актов, изданных профильным ведомством. Первый же подходящий документ окажется для нас настоящим неприятнейшим сюрпризом. В приказе Минздрава от 24.12.2012 №1456н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при варикозном расширении вен нижней конечности с язвой и (или) воспалением» упоминаются два антибиотика для однократного применения – левофлоксацин и ванкомицин, и можно было бы предположить, что предназначены они для ПАП, однако даже поверхностное изучение инструкций по применению этих лекарственных средств (далее – «инструкция») указывает на обратное: ПАП в разделе «Показания к применению»

не упоминается, а в разделе «Способ применения и дозы» отсутствует указание на возможность применить препараты однократно или кратким курсом. Так врач-хирург, не искушенный в вопросах правового регулирования здравоохранения, но решивший следовать стандартам медицинской помощи, рискует нажить себе большие неприятности.

Основные подходы к ПАП в России отражены в Федеральных клинических рекомендациях «Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения», согласованных Профильной комиссией Минздрава России по эпидемиологии 20.11.2014 и утвержденных на общем собрании членов некоммерческого партнерства «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» 19.11.2014 (далее – «Рекомендации»). Изучая этот труд, следует помнить о довольно низком уровне его легитимности. Во-первых, в законодательстве упоминаются именно «клинические рекомендации» и «протоколы лечения», понятие же «федеральные клинические рекомендации» отсутствует в законодательстве и не может восприниматься как общепринятое правило оказания медицинской помощи, подобно тому, как «анатомический театр» не стоит принимать за разновидность театра в его общем понимании. Во-вторых, рассматриваемый документ не зарегистрирован в Минздраве надлежащим образом, что обязательно для признания клинических рекомендаций нормативным актом.

Тем не менее это единственный в своем роде документ, описывающий порядок ПАП.

Согласно тексту Рекомендаций наиболее распространенными препаратами для ПАП в различных отраслях хирургии являются цефазолин, цефутоксим, амоксициллин клавуланат, ампициллин сульбактам, клиндамицин, ванкомицин, азтреонам, чуть реже рекомендуются ципрофлоксацин, гентамицин или канамицин + метронидазол, доксициклин.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рассмотрим инструкции по применению перечисленных препаратов, чтобы выяснить, можно ли использовать их для ПАП, а также насколько удобно и юридически безопасно это делать.

ПАП – довольно редкое показание к применению, поэтому следует сразу оговориться, что лекарственные средства с одним международным непатентованным наименованием (МНН) и даже в одной лекарственной форме зачастую имеют принципиальные отличия в тексте инструкции, поэтому ряд АМП в настоящем обзоре будут упоминаться с указанием торгового наименования (ТН), как бы неэтично это не выглядело. Различия текстов инструкций АМП здесь принципиально влияют

на судьбу лечащего врача вследствие того обстоятельства, что препараты для ПАП, как правило, не отпускаются пациенту в аптеке, а закупаются и используются самой медицинской организацией непосредственно при оказании медицинской помощи. В этой ситуации именно лечащий врач ответственен за применение АМП, среди показаний которого присутствует ПАП, в силу чего должен контролировать содержание инструкции конкретного ТН, не удовлетворяясь отнесением имеющегося препарата к тому или иному МНН.

Какая информация должна содержаться в инструкции АМП, чтобы признать его пригодным для ПАП? В первую очередь препарат должен быть предназначен для ПАП самим производителем: в разделе «Показания к применению» должна быть формулировка «интра- или периоперационная антибиотикопрофилактика», «профилактика инфекций после хирургических вмешательств» или «профилактика послеоперационных осложнений/инфекций». Препараты, не имеющие в разделе «Показания» подобных формулировок, мы вынуждены отменить сразу.

Помимо обозначения применимости препарата для ПАП нам необходимо точно знать, каким образом и в каких дозах его применять в профилактических целях. Данная информация должна присутствовать

ТАБЛИЦА 1. Сравнительная характеристика содержания разделов «Показания к применению» и «Способ применения и дозы» инструкций по применению АМП для ПАП

Антимикробный препарат	Формулировка показаний	Формулировка способа применения
Цефазолин (Цефазолин Сандоз)	+	+
Цефутоксим (Ксорим)	+	+
Цефутоксим (Цефутоксим Каби)	+	+
Амоксициллин клавуланат (Амоксиклав)	+	+
Ампициллин сульбактам (Ампициллин + Сульбактам)	+	+
Гентамицин (Гентамицин-К)	+	+
Доксициклин (Юнидокс)	+	+
Азтреонам (Азтреабол)	+	-
Азтреонам (Азнам Дж)	+	-
Ванкомицин (Ванкомицин-Эльфа)	+	-
Ванкомицин (Эдицин)	-	-
Метронидазол (Клион)	+	+
Метронидазол (Флагил) таб. 250 мг	+	+
Метронидазол (Флагил) супп. вагинальные 0,5 г	+	-
Ципрофлоксацин (Ципрофлоксацин-Промед)	-	+
Клиндамицин	-	-
Канамицин	-	-

ТАБЛИЦА 2. Лекарственные формы, способы введения и фармакотерапевтические группы препаратов для ПАП

Антимикробный препарат	Лекарственная форма	Способ введения	Фармакотерапевтическая группа
Цефазолин (Цефазолин Сандоз)	Порошок для приготовления раствора	В/в или в/м	Цефалоспорин
Цефутоксим (Ксорим)	Порошок для приготовления раствора	В/в, потом в/м	Цефалоспорин
Цефутоксим (Цефутоксим Каби)	Порошок для приготовления раствора	В/в, потом в/м	Цефалоспорин
Амоксициллин клавуланат (Амоксиклав)	Порошок для приготовления раствора	В/в	Пенициллин полусинтетический
Ампициллин сульбактам (Ампициллин + Сульбактам)	Порошок для приготовления раствора	В/в или в/м	Пенициллин полусинтетический
Гентамицин (Гентамицин-К)	Ампулы с раствором	В/в или в/м	Аминогликозид
Доксициклин (Юнидокс)	Таблетки диспергируемые	Внутрь	Тетрациклин
Доксициклин (Доксициклин-Ферейн)	Лиофилизат для приготовления раствора	В/в капельно	Тетрациклин
Метронидазол (Клион)	Флакон с раствором	В/в капельно	П/микробное и п/протозойное
Метронидазол (Флагил)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Внутрь	П/микробное и п/протозойное

в разделе «Способ применения и дозы». Даже если среди показаний лекарственного препарата имеется ПАП, но способ ее осуществления в инструкции не указан, препарат применению не подлежит.

Итак, выявляем и исключаем лекарственные препараты, в инструкциях к которым имеется пробел хотя бы в одном из двух вышеуказанных разделов (табл. 1).

Как мы видим, препараты Азтреонама, Ванкомицина и Метронидазола порой предназначены для ПАП, однако способ их применения для этих целей не указан. Для некоторых препаратов Ципрофлоксацина, напротив, указаны дозы и способ применения для предупреждения инфекций, однако раздел «Показания к применению» такой цели применения не содержит. Разумеется, применять нельзя ни те, ни другие препараты.

Перейдем к кратчайшему обзору наиболее распространенных лекарственных форм, способов введения и отнесения препаратов для ПАП к той или иной фармакотерапевтической группе (табл. 2).

Большинство препаратов предназначено для внутривенного введения с альтернативным внутримышечным способом введения. Внутрь применяются единичные препараты. ПАП посредством применения локальных форм АМП проводить не следует. В качестве средств ПАП мы имеем два цефалоспорины, два полусинтетических защищенных пенициллина, аминогликозид, тетрациклин и противомикробное, противопрозоидное средства.

Предлагаю разобрать особенности формулирования показаний и способа применения каждого

из перечисленных препаратов в тексте их инструкций, выявить в них сильные и слабые стороны, а также опасности, подстерегающие врача-хирурга, решившего прибегнуть к ПАП.

◆ ЦЕФАЗОЛИН

Цефазолин согласно инструкции предназначен, среди прочего, и для ПАП (табл. 3). При фиксированной предоперационной дозе 1 г возникают сложности с интра- и послеоперационным дозированием. Если бы доза зависела исключительно от продолжительности операции, то было бы очевидно, что каждые последующие 2 ч операции следует вводить по 0,5 г препарата, однако смущает формулировка «доза и время введения зависят от типа операции». При этом методика

расчета времени и дозы в зависимости от типа операции в инструкции не приводится. Остается открытым и вопрос послеоперационной дозировки в первые сутки. Дельта между 1,5 г и 4 г слишком велика, чтобы не быть ограниченной рамками какого-либо правила принятия решений. Также остались в тени критерии определения продолжительности послеоперационного введения препарата от 3 до 5 дней.

◆ ЦЕФУРОКСИМ

Доза для в/в введения перед операцией стандартна – 1,5 г. Далее демонстрируется заметное различие в подходах к дозированию при разных оперативных вмешательствах (табл. 4). Так, при абдоминальных, ортопедических операциях и операциях на органах

ТАБЛИЦА 3. Формулировка показаний и способа применения препарата цефазолин

АМП (ТН)	Формулировка показаний	Формулировка способа применения
Цефазолин (Цефазолин Сандоз)	Интраоперационная профилактика развития инфекций (профилактическое назначение цефазолина может снизить вероятность развития инфекции в послеоперационном периоде)	За 30 мин – 1 ч до операции внутривенно (в/в) или внутримышечно (в/м) вводится первоначальная доза 1 г. При продолжительных операциях (2 ч и дольше) в/в или в/м вводится еще 0,5–1 г препарата непосредственно во время операции. Доза и время введения зависят от типа и продолжительности операции. В течение 24 ч после операции вводится по 0,5–1 г препарата в/в или в/м с интервалом 6–8 ч. Если возможность развития инфекции представляет собой большую опасность для пациента (например, после операции на сердце или серьезной ортопедической операции, такой как полная замена сустава), рекомендуется продолжать послеоперационное введение препарата в течение периода от 3 до 5 дней. Важно соблюдать указанные выше сроки, чтобы во время выполнения хирургического разреза в сыворотке крови и тканях больного уже присутствовали достаточные концентрации антибиотика

ТАБЛИЦА 4. Формулировка показаний и способа применения препарата цефуроксим

АМП (ТН)	Формулировка показаний	Формулировка способа применения
Цефуроксим (Ксорим)	Профилактика инфекций после хирургических вмешательств	При проведении абдоминальных, ортопедических операций и операций на органах малого таза обычная доза составляет 1,5 г в/в при вводимом наркозе. Возможно дополнительное введение двух доз по 0,75 г в/м через 8 и 16 ч после операции. При операциях на сердце, легких, пищеводе и сосудах обычная доза составляет 1,5 г в/в при вводимом наркозе, после чего в течение следующих 24–48 ч вводится по 0,75 г в/м 3 р/сут. При операциях по полной замене сустава, прежде чем смешать цементный полимер метил метакрилат с жидким мономером, в каждую его упаковку можно добавить 1,5 г порошка Ксорим
Цефуроксим (Цефуроксим Каби)	Профилактика инфекционных осложнений при операциях на органах грудной клетки, брюшной полости, таза, суставов (в т. ч. при операциях на легких, сердце, пищеводе, в сосудистой хирургии при высокой степени риска инфекционных осложнений, при ортопедических операциях)	При операциях на брюшной полости, органах малого таза и при ортопедических операциях – в/в 1500 мг при индукции анестезии, затем дополнительно – в/м 750 мг, через 8 и 16 ч после операции. При операциях на сердце, легких, пищеводе и сосудах – в/в 1500 мг при индукции анестезии, затем – в/м по 750 мг 3 р/сут в течение последующих 24–48 ч

малого таза рекомендуется в/м введение половины от стартовой дозы уже после завершения операции – спустя 8 и 16 ч. Такая формулировка полностью исключает интраоперационное поддержание концентрации антибиотика в случае длительной операции, в то время как при операциях на сердце, легких, пищеводе и сосудах рекомендовано вводить половину стартовой дозы 3 р/сут в течение 24–48 ч, следующих за вводной анестезией, а не после завершения операции.

Кроме того, инструкция Ксорима предполагает применение его в качестве присадки к цементу при эндопротезировании суставов, что не только стойко повышает локальную концентрацию АМП, но и повышает объем продаж препарата.

♦ АМОКСИЦИЛЛИН КЛАВУЛАНАТ И АМПИЦИЛЛИН СУЛЬБАКТАМ

Для ПАП применяются только парентеральные формы полусинтетических защищенных пенициллинов (табл. 5). При этом спектр показаний к ПАП Амоксиклавом включает всю общность хирургических вмешательств, а Ампициллин сульбактам применяется только при операциях на органах брюшной полости и малого таза. При этом формулировки способа применения обоих препаратов непозволительно многозначны. Применение Амоксиклава начинается при вводном наркозе. Согласно инструкции Ампициллин применяется «во время анестезии». При этом авторы инструкции

не уточняют, понимают ли они под временем анестезии начало обезболивания или весь период оперативного вмешательства. Далее неопределенность наступает в инструкции Амоксициллина: препарат рекомендуют применять до 4 р/сут, если операция превышает 1 ч. При этом непонятно, распространяется ли это правило лишь на время операции или включает послеоперационный период. Амоксициллин вводится каждые 6–8 ч в течение 1 сут именно после операции.

♦ ГЕНТАМИЦИН

Несмотря на упоминание в инструкции Гентамицина такого показания, как «профилактика послеоперационных инфекций брюшной полости, особенно при операциях на мочевыводящих путях и кишечнике», в разделе «Способ применения и дозы» указывается исключительно на хирургические вмешательства на кишечнике (табл. 6). Кроме того, указывается на необходимость совместного применения с Метронидазолом или Клиндамицином, вопреки тому, что указанные препараты имеют свои отдельные инструкции, которые могут не содержать ПАП среди показаний к применению, а Клиндамицин не имеет такого показания в принципе. Формулировка показаний к применению Клиндамицина «профилактика перитонита и внутрибрюшных абсцессов после прободения кишечника или в результате травматического инфицирования (в комбинации с аминогликозидами)» совершенно не указывает

ТАБЛИЦА 5. Формулировка показаний и способа применения препаратов амоксициллин клавуланат и ампициллин сульбактам

АМП (ТН)	Формулировка показаний	Формулировка способа применения
Амоксициллин клавуланат (Амоксиклав)	Профилактика инфекций после хирургических вмешательств	1,2 г при вводном наркозе (при продолжительности операции менее 1 ч). При продолжительности операции более 1 ч – по 1,2 г до 4 р/сут
Ампициллин сульбактам (Ампициллин + Сульбактам)	Профилактика послеоперационных осложнений при операциях на органах брюшной полости и малого таза	Для профилактики послеоперационной инфекции – 1,5–3 г во время анестезии, затем в течение 24 ч после операции в той же дозе каждые 6–8 ч

ТАБЛИЦА 6. Формулировка показаний и способа применения препарата гентамицин

АМП (ТН)	Формулировка показаний	Формулировка способа применения
Гентамицин (Гентамицин-К)	Профилактика послеоперационных инфекций брюшной полости, особенно при операциях на мочевыводящих путях и кишечнике	При хирургическом вмешательстве на кишечнике назначается разовая доза гентамицина в сочетании с метронидазолом или клиндамицином

на ПАП (и содержит все ту же ошибку распространения правила на другие препараты), а раздел «Способ применения и дозы» и вовсе не содержит никаких упоминаний ПАП и даже любого иного применения в профилактических целях.

ДОКСИЦИКЛИН

Доксициклин в таблетированной форме применяется для профилактики хирургической инфекции при производстве медицинских абортов. В инструкции Доксициклина в форме лиофилизата для приготовления раствора для инфузий (Доксициклин-Ферейн) имеется показание «профилактика послеоперационных гнойных осложнений», однако раздел «Способ применения и дозы» содержит лишь указание на внутривенное капельное введение и не содержит сведений о способе профилактического использования препарата (табл. 7).

МЕТРОНИДАЗОЛ

В разделе «Показания к применению» как парентеральных, так и пероральных форм Метронидазола указана профилактика послеоперационных осложнений с дальнейшей формулировкой «особенно вмешательства на...» (табл. 8). Трактовка формулы «особенно» всегда весьма затруднительна: является ли таким образом назначение Метронидазола в этих случаях непременно или такой акцент будет рассматриваться государственными органами в ином значении? Множество вопросов оставляет и раздел «Способ применения и дозы». В каких случаях необходимо вводить препарат в/в после операции? Как можно переходить на пероральную форму через 1–2 дня после операции, если в инструкции Клиона указано лишь на возможность единичного введения через 6–8 или 12–16 ч после вмешательства и только в случае необходимости?

ТАБЛИЦА 7. Формулировка показаний и способа применения препарата доксициклин

АМП (ТН)	Формулировка показаний	Формулировка способа применения
Юнидокс	Профилактика послеоперационных гнойных осложнений	С целью профилактики инфекций при медицинском аборте назначают 100 мг за 1 ч до и 200 мг после вмешательства
Кседоцин	Профилактика послеоперационных гнойных осложнений	Профилактика инфекций после медицинского аборта – 0,1 г за 1 ч до аборта и 0,2 г – через 30 мин после
Доксициклин-Ферейн (лиофилизат)	Профилактика послеоперационных гнойных осложнений	—

ТАБЛИЦА 8. Формулировка показаний и способа применения препарата метронидазол

АМП (ТН)	Формулировка показаний	Формулировка способа применения
Метронидазол (Клион)	Профилактика послеоперационных осложнений (особенно вмешательства на ободочной кишке, параректальной области, аппендэктомия, гинекологические операции)	Взрослым и детям старше 12 лет: 15 мг/кг массы тела в день в виде разовой дозы, инфузия должна быть завершена за 1 ч до операции; в случае необходимости через 6–8 и даже через 12–16 ч после операции можно ввести 7,5 мг/кг массы тела. Через 1–2 дня переходят на поддерживающую терапию внутрь. Детям в возрасте до 12 лет: схема введения препарата одинакова с вышеуказанной, но разовая доза – 7,5 мг/кг массы тела
Метронидазол (Флагил) таб. 250 мг	Профилактика послеоперационных осложнений (особенно вмешательства на ободочной кишке, параректальной области, аппендэктомия, гинекологические операции)	Для профилактики послеоперационных осложнений назначают по 750–1500 мг/сут в 3 приема за 3–4 дня до операции. Через 1–2 дня после операции (когда уже разрешен прием внутрь) – по 750 мг препарата Флагил в сутки в течение 7 дней
Метронидазол (Флагил) супп. вагинальные 0,5 г	Профилактика возникновения анаэробных инфекций при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости и малого таза.	—

Каким образом профилактическое назначение может быть продолжено поддерживающей терапией? Напомним, что понятия профилактики и лечения довольно четко разделены на законодательном уровне, и их смешение в тексте нормативных документов недопустимо.

ВЫВОДЫ

Обобщая информацию, полученную в результате настоящего обзора, хотелось бы заключить статью несколькими принципиальными выводами и практическими рекомендациями хирургу, практикующему ПАП:

1. При выборе препарата хирургу следует руководствоваться в первую очередь инструкцией по его медицинскому применению. Любой иной источник информации

следует рассматривать только при условии, если он не противоречит инструкции к препарату.

2. Препараты с одним МНН, но с разными ТН или в иной лекарственной форме, как правило, существенно разнятся в плане применимости для ПАП. Применяя тот или иной лекарственный препарат для ПАП, требуется предварительно изучить инструкцию к конкретному ТН.

3. ПАП осуществляется, как правило, в медицинской организации, поэтому выбор конкретного АМП – прямая обязанность лечащего врача, влекущая за собой соответствующую юридическую ответственность.



Поступила / Received 02.04.2019

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).





В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.aterotromboz.ru

- НОВОСТИ
- АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
khitrov@remedium.ru