



Периоперационная антибиотикопрофилактика при абдоминальном родоразрешении в региональном перинатальном центре

Чолпон Болотбековна Таштанбекова^{1*}, Алексей Андреевич Евстратов²,
Елена Александровна Чуенкова², Лилия Евгеньевна Зиганшина^{3,4}

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия;

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва, Россия;

⁴Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Провести сравнительный фармакоэпидемиологический анализ и оценить рациональность использования антибиотиков у женщин, родоразрешённых кесаревым сечением.

Методы. Проведён ретроспективный анализ 1025 историй родов женщин после планового и экстренного кесарева сечения с детализированной оценкой применения антибиотиков в 2007–2009 гг. (523) и 2016–2017 гг. (502) — с интервалом 10 лет, за которые были внедрены новые клинические рекомендации, принципы рациональной фармакотерапии и доказательной медицины. Оценивали время введения первой дозы, продолжительность назначения, общее количество и общий объём введённых антибиотиков. Достоверность различий относительных показателей оценивали по Пирсону (χ^2).

Результаты. В первом периоде исследования (2007–2009 гг.) антибиотики назначали женщинам при плановом и экстренном кесаревом сечении в 100% случаев, во втором периоде (2016–2017 гг.) при плановом — в 98%, при экстренном — в 96% случаев. В первом периоде первую дозу антибиотика вводили: при плановом кесаревом сечении во время операции — в 110 (44%), после операции — в 139 (56%) случаях; при экстренном во время операции — в 139 (51%) случаях, после операции — в 135 (49%) случаях. Во втором периоде антибиотики вводили за 30–60 мин до операции при плановом в 263 (96%), при экстренном — в 218 (95%) случаях; после операции при плановом варианте — в 7 (2%) случаях, в 2 (1%) случаях — при экстренном ($p < 0,05$). Антибиотики применяли в первом периоде более 5–6 сут: при плановой операции — в 166 (67%) случаях, при экстренной — в 166 (61%); во втором периоде при плановой операции — в 43 (16%), при экстренной — в 38 (17%, $p < 0,05$). В первом периоде использовали 13 антибиотиков из 7 фармакотерапевтических групп, во втором — 7 из 5.

Вывод. За период с 2007 по 2017 г. использование антибиотиков стало соответствовать внедрённым клиническим рекомендациям при абдоминальном родоразрешении: произошло уменьшение длительности применения антибиотиков, изменились время введения первой дозы и спектр используемых антибиотиков.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, кесарево сечение, антибиотикопрофилактика, антибиотикотерапия, экстренное и плановое кесарево сечение.

Для цитирования: Таштанбекова Ч.Б., Евстратов А.А., Чуенкова Е.А., Зиганшина Л.Е. Периоперационная антибиотикопрофилактика при абдоминальном родоразрешении в региональном перинатальном центре. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 428–438. DOI: 10.17816/KMJ2021-428.

Perioperative antibiotic prophylaxis for abdominal delivery at the regional perinatal center

Ch.B. Tashtanbekova¹, A.A. Evstratov², E.A. Chuenkova², L.E. Ziganshina^{3,4}

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

Abstract

Aim. To conduct a comparative pharmacoepidemiological study and assess the rational use of antibiotics in women undergoing caesarean section.

Methods. A retrospective analysis of 1,025 birth histories of women after planned and emergency cesarean section was carried out with a detailed assessment of the use of antibiotics in 2007–2009 (523) and 2016–2017 (502) — with an interval of 10 years for which new clinical guidelines, principles of rational pharmacotherapy and evidence-based medicine were introduced. The time of administration of the first dose, duration of administration, consumption of antibiotics were assessed. The significance of differences in relative indicators was assessed according to Pearson (χ^2).

Results. Antibiotics were prescribed to women with planned and emergency caesarean section in 100% of cases in the first period of the study (2007–2009) and prescribed in 98% of women with planned caesarean section and 96% with emergency caesarean section in the second period (2016–2017). In the first period, the first dose of antibiotic was administered: in 110 (44%) cases during surgery and 139 (56%) cases after surgery in planned caesarean section; in 139 (51%) cases during surgery and 135 (49%) cases after surgery in emergency caesarean section. In the second period, antibiotics were administered 30–60 minutes before the operation in 263 (96%) cases in the planned caesarean section and 218 (95%) cases in the emergency; postoperative antibiotics were administered in 7 (2%) women in the planned caesarean section and 2 (1%) women in the emergency ($p < 0.05$). Greater than 5–6 days of antibiotics were used: in 166 (67%) women in the planned operation and 166 (61%) in the emergency for the first period; in 43 (16%) women with the planned operation, and 38 (17%, $p < 0.05$) women with an emergency for the second period. In the first period, 13 antibiotics from 8 pharmacotherapeutic groups were used and in the second period, 7 out of 5 were used.

Conclusion. From 2007 to 2017, the use of antibiotics has become to comply with the implemented clinical guidelines for abdominal delivery: the duration of antibiotic use has decreased, the time of administration of the first dose and the range of antibiotics used changed.

Keywords: pharmacoepidemiology, cesarean section, antibiotic prophylaxis, antibiotic therapy, emergency and planned cesarean section.

For citation: Tashtanbekova Ch.B., Evstratov A.A., Chuenkova E.A., Ziganshina L.E. Perioperative antibiotic prophylaxis for abdominal delivery at the regional perinatal center. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 428–438. DOI: 10.17816/KMJ2021-428.

Актуальность. Риск развития инфекций у женщин после кесарева сечения (КС) в 5–20 раз выше по сравнению с таковым у женщин, которые рожают естественным путём. Это инфекции органов малого таза, инфекции в области хирургического разреза, иногда инфекции мочевыводящих путей. Инфекционные осложнения могут быть очень серьёзными, в редких случаях даже способны приводить к материнской смертности [1].

В настоящее время доказано, что однократное введение антибиотика до начала операции по эффективности профилактики инфекций соответствует 5-дневному курсу применения антибиотика, проведённому после КС [2,3]. Профилактическое назначение антибиотиков после пережата пуповины также эффективно в снижении риска инфекционной заболеваемости [4].

В Кокрейновском систематическом обзоре показано, что антибиотикопрофилактика снижает риск инфекционной заболеваемости при КС на 50–70% [5]. В другом систематическом обзоре авторы оценивали профилактическое введение антибиотиков до и после пережата пуповины при КС. Они пришли к выводу, что введение антибиотика до пережата пуповины эффективнее в отношении снижении частоты

послеоперационных инфекционных осложнений [6]. Профилактическое введение антибактериальных средств снижает бактериальную нагрузку. Строгое соблюдение сроков введения и рекомендаций по назначению антибактериальных средств играет важную роль в выздоровлении пациентки [7]. Несоблюдение этих правил и нерациональное применение антибиотиков повышают риск развития устойчивых штаммов бактерий [8].

Проблема нерационального применения антибиотиков широко распространена и имеет особую актуальность в стационарах Российской Федерации. Основными ошибками считают несоблюдение сроков введения и нерациональный выбор антибиотика [9,10]. Для улучшения практики с нерациональным назначением лекарств очень важно проведение фармакоэпидемиологических исследований. Такие исследования служат основным инструментом, позволяющим оценивать эффективность и безопасность лекарственных средств и получать сведения о применении лекарств в клинической практике, проводить сравнение, изучать изменение использования с течением времени и потребления лекарств для оптимизации их применения [11].

Улучшению использования лекарств способствуют регуляторные, административные и образовательные вмешательства, такие как клинические руководства, приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации и проведение курсов последипломного образования по клинической фармакологии для врачей по рациональному использованию лекарств, в частности антибактериальных средств [12–14].

Цель исследования — провести сравнительный фармакоэпидемиологический анализ практики использования антибактериальных средств при КС с интервалом 10 лет.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на базе Перинатального центра Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Источником информации были истории родов женщин после планового и экстренного КС.

Мы провели квази-случайную выборку историй родов женщин, подвергшихся плановой и экстренной операции КС, и осуществили ретроспективный анализ антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии у 1025 женщин, которым была выполнена операция КС.

Метод квази-случайной выборки заключался в отборе историй родов из стопок папок, расположенных по месяцам в алфавитном порядке: из каждой стопки, соответствующей букве алфавита, отбирали каждую пятую историю родов по порядку их расположения в стопке.

Мы провели выборку историй родов в два временных промежутка (периода): 2007–2009 и 2016–2017 гг. (с 10-летним интервалом). Распределение историй родов по годам получилось следующим: 2007 г. — 222 истории родов, 2009 г. — 301, 2016 г. — 198, 2017 г. — 304 истории родов. Выборку первого периода составили 523 истории родов (249 — плановое КС, 274 — экстренное КС), второго — 502 (275 — плановое КС, 227 — экстренное КС).

Для исследования мы создали базу данных в формате рабочей книги Excel. Сведения из историй родов вносили в базу данных ручным способом. Электронная запись по каждой роженнице в базе данных включала:

- назначенные лекарственные средства до, во время и после операции (дозы, пути и время введения, длительность применения);
- возраст;
- диагноз;
- срок гестации при родоразрешении;
- длительность пребывания в стационаре;
- показатели клинического состояния матери (артериальное давление, температура тела,

лабораторные анализы — лейкоциты, скорость оседания эритроцитов до и после оперативного вмешательства) и новорождённого (оценка по шкале Апгар, рост и масса тела при рождении, убыль массы тела). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского (Приволжского) федерального университета (протокол №01/32/67 от 28.12.2017).

Статистический анализ включал вычисление средних величин (медиана), диапазона значений (минимальное и максимальное значения), относительных величин [доли (%) общего числа пациенток]. Для оценки достоверности различий относительных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия между выборками считали достоверными при значении $p < 0,05$. Критерий χ^2 Пирсона позволяет оценить статистическую значимость различий между двумя или несколькими относительными показателями (частоты, доли) при анализе выборки. Статистическую обработку проводили при помощи пакета программного обеспечения Microsoft Excel.

Оценку объёма потребления антибактериальных средств до, во время, после операции и их суммарного потребления проводили по АТС/DDD-методологии (от англ. Anatomical Therapeutic Chemical classification/Defined Daily Dose), или АТХ/УСД (анатомическая терапевтическая химическая классификация/установленная суточная доза) с расчётом количества УСД на одну родильницу. Для расчёта потребления лекарственного средства, использованного в стационаре за время пребывания, суммарную дозу в миллиграммах/граммах, делили на УСД этого антибактериального средства, принятую Всемирной организацией здравоохранения [11, 15].

Расчёт УСД/родильница/сутки проводили по формуле:

$$\begin{aligned} \text{УСД/родильница/сутки} &= \\ &= \frac{\text{суммарная доза антибиотика (мг)} / \text{УСД (мг)}}{\text{число родильниц, получивших антибиотик/сутки}} \end{aligned}$$

Результаты. Возраст пациенток, включённых в исследование, колебался от 17 до 45 лет, возраст пациенток первого периода составил 28 (18–44) лет, второго периода — 30 (17–45) лет. Роженицы, включённые в два сравниваемых временных промежутка, не различались по возрасту и количеству предшествующих родов. В первом временном промежутке число первородящих составило 315 женщин, повторнородящих — 208, во втором первородящих было 208, повторнородящих — 294 женщины ($p > 0,05$).

Таблица 1. Время введения первой дозы антибиотика, n (%)

Время введения первой дозы антибиотиков	Первый временной промежуток, 2007–2009 гг., n=523		Второй временной промежуток, 2016–2017 гг., n=502	
	Плановое КС, n=249	Экстренное КС, n=274	Плановое КС, n=275	Экстренное КС, n=227
За 30–60 мин до операции	0	0	263 (96)*	218 (95)*
Во время операции	110 (44)	139 (51)	0*	0*
После операции	139 (56)	135 (49)	7 (2)*	2 (1)*
Не вводили	0	0	5(2)	7 (4)
Итого	249 (100)	274 (100)	275 (100)	227 (100)

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении планового с экстренным и экстренного с экстренным кесаревым сечением (КС) в первый и второй временные промежутки.

Анализ частоты назначения антибиотиков женщинам, подвергшимся плановой и экстренной операциям КС, показал, что в первом исследуемом периоде антибиотики были назначены в 100% случаев. Во втором периоде антибактериальные средства были назначены в 98% случаев ($n=270$) при плановом КС, в 2% случаев ($n=5$) антибиотики не назначали. При экстренном КС назначение антибактериальных средств было проведено в 96% случаев ($n=220$), не проведено — в 4% случаев ($n=7$).

Мы провели анализ времени введения первой дозы, длительности назначения антибиотиков, количества назначенных антибактериальных средств и рассчитали суммарный показатель потребления (суммарную УСД) для всех антибиотиков (до операции и после неё), суммарную антибактериальную нагрузку (потребление антибиотиков за весь период пребывания в стационаре), а также сравнили эти показатели в двух временных промежутках (периодах) (табл. 1).

В первом анализируемом периоде антибиотики назначали преимущественно эмпирически. Так, первая доза антибиотика была введена в 110 (44%) случаях при плановом КС и в 139 (51%) случаях при экстренном КС во время операции после пережатия пуповины. Приблизительно в половине случаев первая доза была введена после КС: в 139 (56%) при плановом КС и в 135 (49%) случаях при экстренном КС.

Современные клинические рекомендации [13] обосновывают рациональность введения антибактериальных средств за 30–60 мин до операции. При анализе времени введения первой дозы в историях родов женщин второго анализируемого периода показано, что антибиотики преимущественно были введены до начала оперативного вмешательства в 263 (96%) случаях при плановом КС и в 218 (95%) случаях при экстренном КС, что соответствует клини-

ческим рекомендациям [13]. В 7 (2%) при плановом КС и 2 (1%) случаях при экстренном КС антибиотики были назначены после операции. Антибиотикопрофилактика не была проведена в 5 случаях при плановом КС и 7 случаях при экстренном КС.

При проведении анализа по длительности применения антибактериальных средств статистическое различие было в однократном введении антибиотика до операции за 30–60 мин при сравнении первого со вторым временным промежутком, как при плановом и при экстренном КС (табл. 2)

Во втором временном промежутке за счёт того, что антибиотики вводили до оперативного вмешательства (однократное введение) при экстренном КС в 103 (44%) случаях, при плановом КС в 150 (55%) случаях произошло уменьшение назначения антибиотиков в послеоперационном периоде на 45% ($p < 0,05$).

В первом временном промежутке в основном длительность применения антибиотиков была более 5–6 сут (при плановом КС в 166 случаях — 67%, при экстренном в 166 случаях — 61%); во втором временном промежутке при плановом КС — в 43 (16%), при экстренном — в 38 (17%) случаях ($p < 0,05$; см. табл. 2).

Также можно отметить, что длительность применения антибиотиков в двух временных промежутках была более 7–8 дней, это характерно для пациенток с обострением хронических инфекционно-воспалительных процессов.

Были использованы антибактериальные средства из разных групп: в первом временном промежутке — 13 наименований препаратов из 8 фармакотерапевтических групп, во втором временном промежутке — 7 наименований препаратов из 5 фармакотерапевтических групп (табл. 3, 4).

В первом временном промежутке часто назначали ингибитор-защищённые аминопени-

Таблица 2. Длительность применения антибактериальных средств после операции кесарева сечения в первом и втором периодах, n (%)

Длительность назначения курса	Первый временной промежуток, 2007–2009 гг., n=523		Второй временной промежуток, 2016–2017 гг., n=502	
	Плановое кесарево сечение, n=249	Экстренное кесарево сечение, n=274	Плановое кесарево сечение, n=275	Экстренное кесарево сечение, n=227
Однократное введение	13 (5)	12 (4)	150 (55)*	103 (44)*
В течение 3 сут	20 (8)	22 (8)	42 (15)	41 (18)
В течение 4 сут	49 (19,5)	47 (17)	36 (13)	36 (16)
В течение 5–6 сут	166 (67)	166 (61)	43 (16)*	38(17)*
В течение 7–8 сут	1 (0,5)	27 (10)	1 (0,5)	2 (1)
Не проведена	0 (0)	0 (0)	5 (2)	7(4)
Итого	249 (100)	274 (100)	275 (100)	227 (100)

Примечание: *p < 0,05 при сравнении планового с экстренным, экстренного — с экстренным кесаревым сечением в первом и втором временных промежутках.

Таблица 3. Перечень антибактериальных средств, назначенных в первом временном промежутке исследования

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Дозировка
Ингибитор-защищенные аминопенициллины, J01C	Ампициллин + сульбактам	Амписид	1000 мг + 500 мг
	Амоксициллин + клавулановая кислота	Амоксиклав	1000 мг + 200 мг
Цефалоспорины (I–III поколений), J01D A	Цефазолин (I)	—	1000 мг
	Цефутоксим (II)	—	1500 мг
	Цефеперидон (III)	Цефобид, медацеф	1000 мг
	Цефотаксим (III)	—	1000 мг
	Цефтриаксон (III)	Лендацин	1000 мг
Макролиды, J01F	Азитромицин	Сумамед	500 мг
Фторхинолоны, J01MA	Ципрофлоксацин	—	500 мг
	Ципрофлоксацин	—	200 мг/100 мл
Аминогликозиды, J01G	Гентамицин	—	80 мг/2 мл
Линкозамиды, J01FF	Клиндамицин	Далацин	100 мг
Другие антибактериальные средства, G01AF01	Метронидазол	—	500 мг/100 мл
Противогрибковые средства, A07AA02	Нистатин	—	500 000 ЕД

циллины, антибиотики цефалоспоринового ряда, метронидазол и противогрибковое средство нистатин (табл. 5).

Среди пенициллинов в основном использовали ампициллин + сульбактам во время операции после пережата пуповины (в 13% случаев) и после операции (в 29% случаев), амоксициллин + клавулановую кислоту применяли реже. Среди цефалоспоринов чаще всего назначали цефазолин во время операции после пережата (в 3,5% случаев) и после операции (в 11% случаев). Из цефалоспоринов III поколения назначали цефеперидон после операции (в 3% слу-

чаев), цефтриаксон во время операции после пережата пуповины (в 0,5% случаев) и после операции (в 0,7% случаев), также были единичные случаи назначения цефутоксима и цефотаксима.

Кроме того, назначали метронидазол в 9% случаев во время операции, в 7% случаев после операции и нистатин в 9% случаев, а также применяли ципрофлоксацин в 4% случаев, что считают противопоказанием для этой категории. Другие классы антибактериальных средств (макролиды, линкозамиды, аминогликозиды) назначали реже (табл. 6).

Таблица 4. Перечень антибактериальных средств, назначенных во втором временном промежутке исследования

Фармакотерапевтическая группа	Наименование лекарственного средства	Дозировка
Цефалоспорины, J01D A	Цефазолин (I)	1000 мг
	Цефтриаксон (III)	1000 мг
Ингибитор-защищённые аминопенициллины, J01C	Амоксициллин + клавулановая кислота	1000 мг + 200 мг
Фторхинолоны, J01M A	Левифлоксацин	500 мг
	Ципрофлоксацин	200 мг/100 мл
Макролиды, J01F	Эритромицин	500 мг
Другие антибактериальные средства, G01AF01	Метронидазол	500 мг/100 мл

Таблица 5. Частота назначения антибактериальных средств в первом временном промежутке, n (%)

Наименование лекарственного средства	Во время операции	После операции
Ампициллин + сульбактам	67 (13)	152 (29)
Амоксициллин + клавулановая кислота	11 (2)	15 (3)
Цефазолин (I)	18 (3,5)	55 (11)
Цефуросим (II)	1 (0,2)	1 (0,2)
Цефазепазон (III)	—	16 (3)
Цефотаксим (III)	—	2 (0,4)
Цефтриаксон (III)	3 (0,5)	4 (0,7)
Ципрофлоксацин	5 (1)	19 (3)
Гентамицин	—	2 (0,3)
Клиндамицин	—	6 (1)
Азитромицин	—	1 (0,2)
Метронидазол	9 (2)	38 (7)
Нистатин	—	48 (9)

Таблица 6. Частота назначения антибактериальных средств во втором временном промежутке, n (%)

Наименование лекарственного средства	До операции, n=490	После операции, n=490
Цефазолин (I)	487 (99)	69 (14)
Цефтриаксон (III)	3 (1)	158 (32)
Амоксициллин + клавулановая кислота	—	2 (0,4)
Левифлоксацин	—	2 (0,4)
Ципрофлоксацин	—	1 (0,2)
Эритромицин	—	1 (0,2)
Метронидазол	—	9 (0,18)

Во втором временном промежутке из антибиотиков цефалоспоринового ряда до операции однократно преимущественно назначали цефазолин (в 99% случаев) и в 1% случаев цефтриаксон. После операции в 14% случаев продолжали использование цефазолина, для последующего применения в 32% случаев применяли цефтриаксон.

Назначения фторхинолонов (в 0,6% случаев) и амоксициллина + клавулановой кис-

лоты (в 0,4% случаев) были связаны с риском обострения хронического эндометрита (см. табл. 6). Эритромицин назначали из-за аллергической реакции на цефалоспорины.

Следующим этапом мы провели расчёт объёма потребления в УСД всех антибактериальных средств, которые применяли для антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии в первом и втором временных промежутках с помощью DDD-методологии. Также с помощью DDD-ме-

Таблица 7. Потребление антибактериальных средств системного действия в первом временном промежутке исследования: в единицах установленной суточной дозы (УСД), Ме [min–max]

Наименование лекарственного средства (международное непатентованное наименование)	2007–2009 гг., n=523		
	До операции	После операции (число УСД в сутки)	Суммарная антибактериальная нагрузка (число УСД за весь период госпитализации)
Ампициллин + сульбактам	0,5 [0,25–0,5]	0,5	3 [0,5–6]
Амоксициллин + клавулановая кислота	0,8	0,8 [0,8–1,0]	2,5 [1,2–4,5]
Цефазолин (I)	0,7 [0,3–0,7]	0,7 [0,3–1,0]	3,3 [0,3–5,0]
Цефуросим (II)	0,5	0,5	1,0
Цефеперзон (III)	0,5	0,5	2,0 [1,0–3,0]
Цефотаксим (III)	—	0,5	1,5
Цефтриаксон (III)	0,5	1,1 [0,5–1,5]	4,6 [3,0–7,0]
Ципрофлоксацин	0,25	0,6 [0,3–2,0]	0,9 [0,25–2,5]
Гентамицин	—	1,0	3,0
Клиндамицин	—	3,0 [2,0–6,0]	11,0 [10,0–12,0]
Азитромицин	1,0	2,0	2,0
Метронидазол	0,3	0,7 [0,3–1,0]	1,2 [0,3–2,0]
Нистатин	—	1,3	5,3 [2,6–8,0]

Таблица 8. Потребление антибактериальных средств системного действия во втором временном промежутке исследования в единицах установленной суточной дозы (УСД), Ме [min–max]

Наименование лекарственного средства (международное непатентованное наименование)	2016–2017 гг., n=502		
	До операции	После операции (число УСД в сутки)	Суммарная антибактериальная нагрузка (число УСД за весь период госпитализации)
Цефазолин (I)	0,3	0,8 [0,65–1,0]	3,3 [0,7–5,0]
Цефтриаксон (III)	0,5	1,3 [1,0–2,0]	5,0 [1,0–10,0]
Амоксициллин + клавулановая кислота	—	0,3	0,3
Левифлоксацин	—	2,0	6,0
Ципрофлоксацин	—	0,3	0,9
Эритромицин	—	1,0	1,0
Метронидазол	—	1,0	3,0

тодологии осуществлён расчёт суммарной антибактериальной нагрузки (все дни, которые пациентка получала антибактериальные средства) и объёма потребления в УСД (условная суточная доза) за 1 день. Результаты приведены в табл. 7 и 8.

Потребление антибактериальных средств различалось в первом и во втором временных промежутках.

При сравнении потребления амоксициллина + клавулановой кислоты в первом вре-

менном промежутке УСД препарата больше в 8 раз (2,5 УСД) по сравнению со вторым временным промежутком (0,3 УСД), так как амоксициллин + клавулановую кислоту часто применяли в первом временном промежутке. Суммарное потребление цефазолина и ципрофлоксацина показало одинаковую УСД в обоих временных промежутках — по 3,3 и 0,9 УСД соответственно. По потреблению цефтриаксона было различие на 0,4 УСД (в первом временном промежутке 4,6 УСД, во втором временном

промежутке 5 УСД). Потребление других антибактериальных средств приведено в табл. 7 и 8.

Суммарная антибактериальная нагрузка в первом временном промежутке составила 3,4 УСД, во втором временном промежутке — 2,5 УСД, то есть потребление антибактериальных средств снизилось на 0,9 УСД во втором временном промежутке.

Обсуждение. Рациональное назначение противомикробных препаратов женщинам детородной возрастной группы имеет большое значение. На рациональное применение лекарственных средств влияют инструменты лекарственной политики, которые регулируют и существенно меняют практику назначения лекарственных средств, приводят к применению лекарств в правильной дозе и в нужном режиме введения, что предотвращает ошибочное назначение [12, 13]. Время введения первой дозы лекарственного средства влияет на продолжительность пребывания пациентов в лечебном учреждении, а также на экономические затраты.

В крупном многоцентровом исследовании, проведённом в Российской Федерации в 2006 г., оценивали время введения первой дозы и выбор антибиотика. Результаты исследования показывают распространённость нерационального применения антибиотиков. Результаты нашего исследования первого временного промежутка демонстрируют распространённость нерационального выбора антибиотиков [9, 10].

Результаты нашего исследования первого временного промежутка подтвердили, что не был соблюден чёткий срок введения первой дозы, продолжительность приёма антибиотиков длилась более 5–6 сут, выбор антибиотика был нерациональным. Также часто назначали метронидазол и нистатин, что следует считать избыточным назначением.

Во втором временном промежутке вводили антибиотики за 30–60 мин до операции, что признано хорошей клинической практикой, так как сокращает частоту, уменьшает степень тяжести послеоперационных осложнений и соответствует международным стандартам доказательной медицины во всём мире.

В российских клинических рекомендациях для антибиотикопрофилактики рекомендованы: цефалоспорины I–II поколения (цефазолин в дозе 1 г, цефуроксим 1,5 г внутривенно) и ингибитор-защищённые аминопенициллины (амоксиклав + клавулановая кислота 1,2 г, амоксициллин + сульбактам 1,5 г, ампициллин + сульбактам 1,5 г внутривенно) как препараты первого выбора и наиболее эффектив-

ные, и безопасные. Если в анамнезе пациенток есть аллергические реакции на пенициллины и/или цефалоспорины, рекомендована комбинация клиндамицина (600 мг) и гентамицина (80–120 мг) внутримышечно, внутривенно капельно.

Также современные клинические рекомендации обосновывают рациональность введения антибактериальных средств за 30–60 мин до операции, а ненужность продолжения введения профилактического антибактериального средства более 24 ч после операции обосновывают тем, что это не приводит к повышению эффективности [14].

В нашем исследовании во втором временном промежутке назначали до операции цефазолин (1 г), что соответствует рекомендациям клинических руководств, но назначение цефтриаксона в послеоперационном периоде в 32% случаев остаётся общей нерешённой проблемой, в 2 случаях назначали в комбинации с фторхинолонами и метронидазол из-за риска обострения хронического эндометрита [16]. Во втором временном промежутке для профилактики до операции ингибитор-защищённые аминопенициллины не были назначены, в первом временном промежутке их назначали чаще, как во время, так и после операции.

Национальный институт здравоохранения и клинического совершенства Соединённого Королевства в 2016 г. сообщил, что препаратом выбора служит цефуроксим для внутривенного введения в однократной дозе 750 мг, который используют для профилактики при плановом и экстренном КС. Повторную дозу иногда назначают пациенткам с факторами риска [17, 18].

В клинических рекомендациях Американского колледжа акушеров и гинекологов рекомендуют введение цефазолина в дозе 1 г за 60 мин до операции. Если есть аллергические реакции на цефалоспорины, рекомендован клиндамицин [19]. Внутривенное предоперационное введение антибиотиков для профилактики при КС значительно снижает частоту инфекционных осложнений в послеродовом периоде у матери по сравнению с введением после перерезания пуповины [2].

Никакие пероральные антибактериальные препараты не рекомендованы в профилактике во всех международных и национальных руководствах. Также в Кокрейновском систематическом обзоре после клинического улучшения неосложнённого эндометрита, который лечили с помощью внутривенной терапии, использование дополнительной пероральной терапии не доказало свою эффективность [20].

Международные и глобальные клинические руководства по применению антибиотикопрофилактики у женщин, перенёвших КС, в отношении профилактики инфекций в области хирургического вмешательства утверждают, что антибиотикопрофилактику следует проводить до разреза кожи, и нет необходимости в дополнительных дозах после хирургического разреза [21].

Национальное клиническое руководство, разработанное Шотландской межвузовской сетью рекомендаций по антибиотикопрофилактике в хирургии, рекомендует использовать одну стандартную дозу антибиотика узкого спектра для профилактики инфекций [22]. Руководства по клинической практике, одобренные Исполнительным комитетом и советом Общества акушеров и гинекологов Канады, рекомендуют использовать однократную дозу цефалоспорино I поколения за 15–60 мин до разреза кожи, без дополнительных доз, что соответствует российским клиническим руководствам и современной практике назначения антибиотиков [23].

В национальных и международных руководствах рекомендуют использовать разовое введение антибиотика для профилактики инфекций. Предпочтительны антибиотики цефалоспоринового ряда, хотя по результатам Кокрейновского обзора ингибитор-защищённые аминопенициллины ни в чем не уступают по эффективности [24].

Во втором временном промежутке исследования назначение ингибитор-защищённых аминопенициллинов зарегистрировано только в 2 случаях. За эти годы антибиотики группы цефалоспоринов стали лидерами по назначению и почти полностью вытеснили ингибитор-защищённые аминопенициллины из практики.

Проведено крупное проспективное исследование в Швейцарии, учёные оценивали влияние введения антибиотиков до операции и после пережата пуповины на риск развития инфекционного осложнения в области хирургического разреза. Авторы пришли к выводу, что введение антибиотиков до операции и после пережата пуповины сопряжено с одинаковым риском инфекционных осложнений [25].

Авторы из Индии оценивали эффективность внутривенного введения цефазолина в сочетании с плацебо и цефазолина в сочетании с азитромицином до оперативного вмешательства при КС. Они сделали вывод, что назначение цефазолина с азитромицином намного эффективнее и способствует снижению затрат [26].

В нашем исследовании приведена практика назначения антибактериальных средств в

двух временных промежутках с интервалом 10 лет. Выявлены различия по времени введения первой дозы, длительности назначения антибактериальных средств и спектру антибиотиков, которые применяли в этих двух периодах. В первом периоде первая доза антибиотика была введена в 110 (44%) случаях при плановом КС и в 139 (51%) случаях при экстренном КС во время операции после пережата пуповины. Приблизительно в половине случаев первая доза была введена после КС: в 139 (56%) при плановом КС и 135 (49%) случаях при экстренном КС.

Во втором периоде антибиотики преимущественно были введены до начала оперативного вмешательства: в 263 (96%) случаях при плановом КС и в 218 (95%) случаях при экстренном КС. Во втором временном промежутке за счёт того, что антибиотики вводили до оперативного вмешательства (однократное введение), при экстренном КС в 103 (44%) случаях, при плановом КС в 150 (55%) случаях произошло уменьшение назначения антибиотиков в послеоперационном периоде на 45% ($p < 0,05$).

Результаты нашего исследования могут внести вклад в пересмотр отечественных клинических рекомендаций.

ВЫВОДЫ

Использование антибиотиков в диапазоне 10 лет различалось по следующим позициям.

1. Время введения первой дозы антибиотика: в первом временном промежутке препарат вводили преимущественно во время и после операции, во втором временном промежутке — до операции.

2. Длительность использования антибиотиков: в первом временном промежутке исследования антибиотики вводили преимущественно более 5–6 сут, во втором временном промежутке исследования — только в 1-е сутки.

3. Спектр использованных антибиотиков: в первом временном промежутке исследования вводили антибиотики разных групп, во втором временном промежутке исследования применяли преимущественно антибиотики цефалоспоринового ряда.

4. Разница по суммарной антибактериальной нагрузке в двух временных промежутках составила 0,9 установленной суточной дозы.

5. За 10-летний промежуток времени антибиотики цефалоспоринового ряда почти полностью вытеснили из практики ингибитор-защищённые аминопенициллины. Общей нерешённой проблемой осталось избыточное использование цефалоспорино III поколения цефтриаксона.

Участие авторов. Ч.Б.Т. — исследование, сбор и анализ данных, первоначальная версия рукописи; Е.А.Ч. и А.А.Е. — сбор материала и консультирование; Л.Е.З. — концепция работы, администрирование проекта и руководство, анализ и валидация данных, редактирование рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smaill F.M., Gyte G.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (1): CD007482. DOI: 10.1002/14651858.CD007482.pub2.
2. Mackeen A.D., Packard R.E., Ota E., Berghella V., Baxter J.K. Timing of intravenous prophylactic antibiotics for preventing postpartum infectious morbidity in women undergoing cesarean delivery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (12): CD009516. DOI: 10.1002/14651858.CD009516.pub2.
3. Westen E.H., Kolk P.R., van Velzen C.L., Unkels R., Mmuni N.S., Hamisi A.D., Nakua R.E., Vlek A.L., van Beekhuizen H.J. Single-dose compared with multiple day antibiotic prophylaxis for cesarean section in low-resource settings, a randomized controlled, noninferiority trial. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015b; 94 (1): 43–49. DOI: 10.1111/aogs.12517.
4. Lamont R.F., Joergensen J.S. Prophylactic antibiotics for caesarean section administered preoperatively rather than post cord clamping significantly reduces the rate of endometritis. *Evid. Based Med.* 2014; 19 (1): 17. DOI: 10.1136/eb-2013-101429.
5. Smaill F.M., Grivell R.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (10): CD007482. DOI: 10.1002/14651858.CD007482.pub3.
6. Bollig C., Nothacker M., Lehane C., Motschall E., Lang B., Meerpohl J.J., Schmucker C.M. Prophylactic antibiotics before cord clamping in cesarean delivery: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018; 97 (5): 521–535. DOI: 10.1111/aogs.13276.
7. Gouvêa M., Novaes C. de O., Pereira D.M., Iglesias A.C. Adherence to guidelines for surgical antibiotic prophylaxis: a review. *Braz. J. Infect. Dis.* 2015; 19 (5): 517–524. DOI: 10.1016/j.bjid.2015.06.004.
8. Всемирная организация здравоохранения. *Устойчивость к антибиотикам — серьёзная угроза общественному здравоохранению*. <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/> (дата обращения: 15.02.2021). [WHO. *Antibiotic resistance is a serious threat to public health*. <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/> (access date: 15.02.2021). (In Russ.)]
9. Чилова Р.А., Ищенко А.И., Рафальский В.В., Антонович Н.И., Белкина Е.И., Гайсарова А.Р., Манеева Е.С., Недорозенюк И.В., Очеретная Э.В., Панова И.С., Рожав М.В., Суплотова О.В., Торопова И.А., Шевченко Н.П. Практика периоперационной антибиотикопрофилактики при операции кесарева сечения в стационарах Российской Федерации. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап.* 2006; 8 (1): 48–53. [Tchilova R.Ya., Istchenko A.I., Rafalskiy V.V., Antonovitch N.I., Belkina E.I., Gaisarova A.R., Maneeva E.S., Nedorozenyuk I.V., Otcheretnaya E.V., Panova I.S., Rozhaev M.V., Suplotova O.V., Toropova I.A., Shevchenko N.P. Antimicrobial prophylaxis in Cesarean section in Russian hospitals. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2006; 8 (1): 48–53. (In Russ.)]
10. Таштанбекова Ч.Б., Чуенкова Е.А., Евстратов А.А. Сравнительный анализ назначения антимикробных препаратов при операции кесарева сечения в интервале 10 лет. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап.* 2018; 20 (S1): 43. [Tashtanbekova Ch.B., Chuyenkova Ye.A., Yevstratov A.A. Comparative analysis of the prescription of antimicrobial drugs for caesarean section in the interval of 10 years. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2018; 20 (S1): 43. (In Russ.)]
11. Зиганшина Л.Е., Магсумова Д.Р., Кучаева А.В., Пикуза О.И., Герасимов В.Б., Яворский А.Н. АТС/ДДД; классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях. *Качествен. клин. практика*. 2004; (1): 28–33. [Ziganshina L.E., Magsumova D.R., Kuchayeva A.V., Pikuza O.I., Gerasimov V.B., Yavorsky A.N. ATC/DDD; Classification system in pharmacoepidemiological studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2004; (1): 28–33. (In Russ.)]
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 ноября 2012 г. №583н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при родоразрешении посредством кесарева сечения». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8898-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-6-noyabrya-2012-g-583n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-medsinskoy-pomoschi-pri-rodorazreshenii-posredstvom-kesareva-secheniya> (дата обращения: 15.02.2021). [The Order of Ministry of Health Care of the Russian Federation No. 583n, issued at 6 November 2012. “On approval of the standard of specialized medical care for delivery by caesarean section”. (In Russ.)]
13. Серов В.Н., Адамян Л.В., Филиппов О.С., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Кан Н.Е., Шмаков Р.Г., Баев О.Р., Тютюнник В.Л., Пырегов А.В., Филиппович Г.В., Стрижаков А.Н., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б., Ерофеев Е.Н., Цхай В.Б., Салов И.А., Макаров О.В., Тетруашвили Н.К., Клименченко Н.И., Дробинская А.Н. Российские клинические рекомендации (протокол лечения). «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода», утв. МЗ РФ 6 мая 2014 г. (15-4/10/2/-3190). М. 2014. <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf> (дата обращения: 15.12.2020). [Serov V.N., Adamyan L.V., Filippov O.S., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Kan N.E., Shmakov R.G., Baev O.R., Tyutyunik V.L., Pyregov A.V., Filippovich G.V., Strizhakov A.N., Bashmakova N.V., Malgina G.B., Erofeev E.N., Tskhai V.B., Salov I.A., Makarov O.V., Tetruashvili N.K., Klimenchenko N.I., Drobinskaya A.N. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Kesarevosechenie. Pokazaniya, metody obezbolivaniya, khirurgicheskaya tekhnika, antibiotikoprofilaktika, vedenie posle operatsionnogo perioda*. [Russian clinical recommendations. Caesarean section. Indications, pain relief methods, surgical technique, antibiotic prophylaxis, post-operative period management.] approved Ministry of Health of the Russian Federation May 6, 2014 (15-4/10/2/-3190). М. 2014. <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf> (access date: 15.02.2021). (In Russ.)]
14. Александрова Э.Г., Абакумова Т.Р., Евстигнеев С.В., Титаренко А.Ф., Хазиахметова В.Н., Зиганши-

на Л.Е. Программа мониторинга и обучения использованию лекарств в многопрофильном учреждении здравоохранения: влияние на использование антибиотиков. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 403–411. [Aleksandrova E.G., Abakumova T.R., Evstigneev S.V., Titarenko A.F., Khaziakhmetova V.N., Ziganshina L.E. Multidisciplinary health care monitoring and training program: impact on antibiotic use. *Kazan Medical Journal.* 2020; 101 (3): 403–411. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020-403.

15. WHO. *ATC/DDD Index 2021*. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (access date: 15.02.2021).

16. Tashtanbekova Ch.B., Evstratov A.A., Chuenkova E.A., Ziganshina L.E. *Antibiotic use for caesarean section prophylaxis at a specialized regional perinatal centre. International Society to Improve the Use of Medicines. People improving the use of medicines: What we know & don't know.* 2020; 79.

17. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). *Caesarean section*. NICE Clinical Guideline. London: The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press. <http://guidance.nice.org.uk/CG132/Guidance/pdf> (access date: 10.02.2021).

18. Gholitabar M., Ullman R., James D., Griffiths M. Caesarean section: Summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2011; 343: 7108. DOI: 10.1136/bmj.d7108.

19. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 199: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132 (3): e103–e119. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002833.

20. Mackeen A.D., Packard R.E., Ota E., Speer L. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2: CD001067. DOI: 10.1002/14651858.CD001067.pub3.

21. Berrios-Torres S.I., Umscheid C.A., Bratzler D.W., Leas B., Stone E.C., Kelz R.R., Reinke C.E., Morgan S., Solomkin J.S., Mazuski J.E., Dellinger E.P., Itani K.M.F., Berbari E.F., Segreti J., Parvizi J., Blanchard J., Allen G., Kluytmans J.A.J.W., Donlan R., Schechter W.P.; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017; 152 (8): 784–791. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0904.

22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Antibiotic prophylaxis in surgery*. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN. 2008; 1–71.

23. Van Schalkwyk J., Van Eyk N.; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Infectious Diseases Committee. Antibiotic prophylaxis in obstetric procedures. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010; 32 (9): 878–892. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34662-X.

24. Gyte G.M.L., Dou L., Vazquez J.C. Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 11: CD008726. DOI: 10.1002/14651858.CD008726.pub2.

25. Sommerstein R., Marschall J., Atkinson A., Surbek D., Dominguez-Bello M.G., Troillet N., Widmer A.F.; Swissnos. Antimicrobial prophylaxis administration after umbilical cord clamping in cesarean section and the risk of surgical site infection: a cohort study with 55,901 patients. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2020; 9: 201. DOI: 10.1186/s13756-020-00860-0.

26. Jyothi M.S., Kalra J.K., Arora A., Patil A., Suri V., Jain V., Shafiq N., Saini S.S., Gautam V. Randomized controlled trial of cefazolin monotherapy versus cefazolin plus azithromycin single dose prophylaxis for cesarean deliveries: A developing country's perspective. *J. Family Med. Prim. Care.* 2019; 8: 3015–3021. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_593_19.