

A U T O R Z Y Z A P R O S Z E N I

Okłooperacyjna profilaktyka antybiotykowa w położnictwie i ginekologii

Perioperative antibiotic prophylaxis in obstetrics and gynecology

Paszkowski Tomasz

III Katedra i Klinika Ginekologii
Akademia Medyczna im. Prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie

Streszczenie

Praca zawiera przegląd literatury z zakresu Evidence Based Medicine dotyczącej okłooperacyjnej profilaktyki antybiotykowej (OPA) w położnictwie i ginekologii.

Prawidłowo stosowana antybiotykowa profilaktyka okłooperacyjna stanowi jedno z najskuteczniejszych narzędzi prewencyjnych jakie posiadają w swojej dyspozycji położnicy i ginekolodzy. Nie stosowanie OPA lub prowadzenie tej profilaktyki w sposób nieprawidłowy może powodować poważne szkody jatrogenne o potencjalnych konsekwencjach nie tylko zdrowotnych, ale również ekonomicznych oraz prawnych.

Słowa kluczowe: **profilaktyka antybiotykowa / operacje ginekologiczne / operacje położnicze / powikłania pooperacyjne /**

Abstract

This article reviews current opinions originating from Evidence Based Medicine regarding perioperative antibiotic prophylaxis in obstetrics and gynecology.

The appropriate use of antibiotic prophylaxis constitutes one of the most effective preventive tools available for the obstetricians and gynecologists. Lack of antibiotic prophylaxis or their improper use may result in serious iatrogenic harm with potential medical but also economic and legal consequences.

Key words: **prophylactic antibiotics / gynecologic and obstetrical surgery / postoperative complications /**

Adres do korespondencji:

Tomasz Paszkowski
III Katedra i Klinika Ginekologii AM w Lublinie
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
e-mail: tomasz.paszkowski@am.lublin.pl

Otrzymano: 02.11.2007
Zaakceptowano do druku: 25.11.2007

Paszkowski T.

Wstęp

Szacuje się, że nawet co piąty pacjent poddany leczeniu operacyjnemu doświadcza konsekwencji zakażenia rany operacyjnej [1]. W odniesieniu do operacji ginekologiczno-położniczych najważniejsze źródła patogenów odpowiedzialnych za zakażenie rany operacyjnej to endogenna flora bakteryjna skóry (najczęściej tlenowe ziarniaki gram-dodatne lub/i bakterie beztlenowe) oraz pochwy (na ogół mieszana flora zarówno tlenowa jak i beztlenowa).

Momentem, któremu najczęściej towarzyszy wnikanie patogennych mikroorganizmów w obręb rany operacyjnej jest nacięcie skóry lub otwarcie pochwy [2, 3].

Możliwość kontaminacji rany operacyjnej patogenami pochodzącymi z pochwy stanowi specyficzną cechę operacji ginekologiczno-położniczych. W warunkach fizjologii dominującym elementem flory bakteryjnej pochwy są wytwarzające nadtlenek wodoru szczepy pałeczek kwasu mlekowego, obok których stwierdza się obecność wielu potencjalnie patogennych bakterii w tym również beztlenowych. Zaburzenie równowagi ekosystemu pochwy związane jest zwykle ze spadkiem zawartości szczepów *Lactobacillus* czemu towarzyszy wzrost udziału procentowego bakterii beztlenowych [4].

Najlepszym przykładem takiego zaburzenia równowagi jest waginoza bakteryjna (*Bacterial Vaginosis* – BV), która występuje u 15-20% kobiet w ciąży i u 5-15% bezobjawowych kobiet z populacji ogólnej [5]. W rezultacie BV stosunek bakterii beztlenowych do tlenowych w ekosystemie pochwy wzrasta z 2-5:1 do 100-1000:1, a dominującym szczepem staje się *Gardnerella vaginalis*. (Tabela I).

Tabela I. Flora bakteryjna pochwy w warunkach fizjologii i w przypadku waginozy bakteryjnej [4].

Bakterie	Fizjologia	Bakteryjna wagioza
Wytwarzające H ₂ O ₂ szczepy <i>Lactobacillus</i>	przeważają	brak lub nieliczne
Beztlenowce / tlenowce	2-5:1	10 ² -10 ³ :1
Udział procentowy szczepów:		
<i>Gardnerella vaginalis</i>	5-60%	95%
<i>Mycoplasma hominis</i>	15-30%	60-75%
<i>Bacteroides species</i>	15-20%	76%

Najważniejszym sposobem prewencji pooperacyjnych powikłań o charakterze infekcyjnym jest właściwe stosowanie okołooperacyjnej profilaktyki antybiotykowej (OPA). Celem OPA jest zapobieganie zakażeniom rany operacyjnej a poprzez to redukcja zachorowalności i umieralności pooperacyjnej na tle infekcyjnym. Rezultatem osiągnięcia tych celów powinno być skrócenie hospitalizacji pooperacyjnej oraz zmniejszenie kosztów związanych z leczeniem [6].

Podstawowe warunki, jakie muszą być spełnione, aby OPA osiągnęła nakreślone wyżej cele są następujące [7, 8, 9]:

- antybiotyk powinien być podawany w odpowiedniej dawce i we właściwym czasie, aby osiągnąć skuteczne

stężenie w miejscu nacięcia powłok przez cały okres trwania zabiegu,

- antybiotyk powinien obejmować swoim spektrum aktywności patogeny najczęściej kolonizujące ranę operacyjną i miednicę mniejszą,
- antybiotyk powinien być podawany przez minimalnie skuteczny czas, aby zminimalizować koszty, a także ograniczyć ryzyko objawów niepożądanych i wytworzenia lekooporności,
- antybiotyk używany do OPA nie może być na tym samym oddziale stosowany do leczenia zakażeń.

Okołooperacyjna profilaktyka antybiotykowa – zabiegi ginekologiczne

Najczęstszą dużą procedurą zabiegową w ginekologii jest histerektomia. W Stanach Zjednoczonych jedna na trzy kobiety, które nie przekroczyły 60-tego roku życia ma wyciętą macicę [10]. Najczęstsze powikłania histerektomii mają charakter infekcyjny – powikłania te występują u 14-51% kobiet operowanych bez zastosowania OPA [11, 12, 13, 14].

Najczęstszym powikłaniem infekcyjnym po histerektomii jest zakażenie dróg moczowych – pozostałe to zakażenie kikutka pochwy oraz rany powłok a także rzadziej występujące powikłania, takie jak zapalenie otrzewnej czy krwiopochodne zakażenia narządów odległych [11, 15, 16].

Wyniki ponad 30 prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych oraz dwóch meta-analiz wykazały znamiennej redukcję ryzyka powikłań infekcyjnych po histerektomii oraz skrócenie hospitalizacji po zastosowaniu OPA [14, 17, 18].

W tym kontekście muszą powodować zdumienie wyniki niedawno opublikowanej analizy, która wykazała, iż w połowie przypadków histerektomii profilaktyka antybiotykowa stosowana jest w niewłaściwy sposób lub nie jest stosowana w ogóle [19].

Poza brakiem OPA, do czynników ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych po histerektomii zalicza się:

- długi czas trwania operacji,
- znaczną utratę krwi,
- jednoczasowe wykonanie poza histerektomią innych procedur operacyjnych,
- cewnikowanie pęcherza moczowego,
- otyłość,
- zaawansowany wiek pacjentki,
- choroby współistniejące (cukrzyca, anemia),
- przedoperacyjne infekcje pochwy (waginoza bakteryjna).

Częstość występowania powikłań gorączkowych po histerektomii pochwowej jest niższa aniżeli po histerektomii brzusznej [19].

Większość badań dotyczących pacjentek poddanych histerektomii nie wykazała wyższości któregośkolwiek ze schematów OPA nad innymi. Za uzasadniony można zatem uznać pogląd artykułowany przez większość autorytetów i towarzyszy naukowych, że skuteczna jest w tym zakresie każda OPA zastosowana według powszechnie dzisiaj akceptowanych zasad ogólnych prowadzenia takiej profilaktyki, sformułowanych powyżej. W doborze antybiotyku do OPA należy jednak wziąć pod uwagę wyniki badań wskazujących na znamienne

Okłooperacyjna profilaktyka antybiotykowa w położnictwie i ginekologii

wyższą skuteczność cefalosporyny I generacji (cefazolina) nad penicyliną półsyntetyczną (ampicylina) w prewencji powikłań infekcyjnych po histerektomii [20].

Jedną z najpowszechniej akceptowanych rekomendacji dotyczących OPA w przypadkach operacji ginekologicznych została sformułowana przez Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (*The American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG*). (Tabela II).

Tabela II. Zalecenia ACOG w zakresie profilaktyki antybiotykowej przed zabiegami ginekologicznymi [7].

Procedury	Antybiotyk	Dawka
Pochwowa/brzuszna histerektomia ¹	Cefazolina	1 lub 2g w pojedynczej dawce <i>i.v.</i>
	Cefoksytyna	2g w pojedynczej dawce <i>i.v.</i>
	Metronidazol ²	2g w pojedynczej dawce <i>i.v.</i>
	Tinidazol ²	2g w pojedynczej dawce <i>p.o.</i> (4-12 godz. przed zabiegiem)
Laparoskopia	Rutynowa profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana	
Laparotomia	Rutynowa profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana	
Histeroskopia	Rutynowa profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana	
Histerosalpingografia	Doksycyklina ³	100mg <i>p.o.</i> 2x dz. przez 5 dni
Założenie wkładki domacicznej	Rutynowa profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana	
Biopsja <i>endometrium</i>	Rutynowa profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana	
Poronienie sztuczne/D&C	Doksycyklina	100mg <i>p.o.</i> 1 godz. przed i 200mg <i>p.o.</i> po zabiegu
	Metronidazol	500mg <i>p.o.</i> 2x dz. przez 5 dni
Badanie urodynamiczne	Rutynowa profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana	

i.v. – dożylnie;

p.o. – doustnie;

D&C – łyżeczowanie jamy macicy po rozszerzeniu kanału szyjki

¹ właściwy czas podawania antybiotyku – tuż przed rozpoczęciem znieczulenia

² podaje się u pacjentek, u których stwierdzono reakcję alergiczną na penicyline

³ jeżeli w HSG stwierdzono drożność jajowodów.

Profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana w przypadkach z brakiem drożności jajowodów.

Powszechnie zalecanym momentem zastosowania OPA w przypadkach operacji ginekologicznych jest okres bezpośrednio poprzedzający indukcję znieczulenia ogólnego. Skuteczność OPA w odniesieniu do tego typu zabiegów operacyjnych dotyczy „okna terapeutycznego” nie przekraczającego 60 minut przed nacięciem powłok [7]. Zaleca się by w przypadkach ze znaczną utratą krwi podczas zabiegu (>1500mL) a także w przypadkach przedłużonego czasu trwania operacji przekraczającego okres półtrwania leku we krwi krążącej, rozważyć podanie drugiej dawki antybiotyku [7, 21]. Warto w tym kontekście pamiętać, że okres półtrwania dla cefazoliny wynosi 1 godzinę i 48 minut. A zatem w przypadku zabiegów trwających powyżej 2 godzin można rozważyć zastosowanie 2-giej dawki cefazoliny w ramach OPA.

Zastosowanie u pacjentek zakwalifikowanych do histerektomii brzusznej jednodawkowego schematu OPA z użyciem cefalosporyny pierwszej generacji (Cefazolina – 2g *i.v.*) okazało się tak samo skuteczne jak zastosowanie tego samego antybiotyku przez 7 dni [22]. Większość spośród współczesnych rekomendacji dotyczących zasad prowadzenia OPA u pacjentek zakwalifikowanych do operacji ginekologicznych dotyczy schematów jednodawkowych.

Zwraca się uwagę na znacząco wzrastające ryzyko indukcji zjawiska lekooporności w przypadkach rutynowego stosowania schematów wielodawkowych OPA [7].

Ze względu na udokumentowaną rolę waginozy bakteryjnej jako czynnika ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych po histerektomii, a szczególnie zakażenia kikutu pochwy, zaleca się by u pacjentek z tego typu dysbakteriozą ekosystemu pochwy podawać metronidazol przez 4 dni, rozpoczynając tuż przed operacją [23].

Brak jest „twardych” dowodów na skuteczność antybiotyków stosowanych w profilaktyce powikłań infekcyjnych po zabiegach laparoskopowych nie obejmujących otwartego kontaktu z biocenozą pochwy ani środowiskiem wewnątrzjelitowym. Pojedyncze badanie kontrolowane z użyciem *placebo* dotyczące tzw. „czystych” operacji laparoskopowych i laparotomijnych, nie wykazało jakichkolwiek korzyści zastosowania OPA przy użyciu cefalosporyny [24]. W związku z powyższym, ACOG nie zaleca rutynowego stosowania OPA w odniesieniu do zabiegów tego typu [7].

Ryzyko wystąpienia stanu zapalnego narządów miednicy mniejszej (*Pelvic Inflammatory Disease – PID*) po histerosalpingografii (HSG) zostało oszacowane przez różnych autorów na 1,4-3,4% [25, 26].

Ryzyko to wzrasta znacząco u pacjentek, u których podczas HSG wykazano drożność jajowodów z penetracją do jamy brzusznej kontrastu podanego drogą przezszyjkową oraz u pacjentek z wywiadem obciążonym epizodem/epizodami PID [26]. Rutynowe stosowanie OPA u pacjentek zakwalifikowanych do HSG nie jest rekomendowane ani przez ACOG (2006) ani we wnioskach z meta-analizy niedawno opublikowanej w bazie Cochrane [27].

Powikłania infekcyjne po histeroskopii zabiegowej są stosunkowo rzadkie i dotyczą 0,18-1,5% tych zabiegów [28]. W badaniu prospektywnym oceniającym skuteczność profilaktyki przy użyciu amoksyliny z klawulanianem w przypadkach histeroskopowej resekcji *endometrium*, gorączkowy przebieg pooperacyjny zanotowano dwukrotnie częściej w grupie otrzymującej OPA w porównaniu z pacjentkami, którym nie podawano antybiotyku [29]. Wnioski z tego badania zostały potwierdzone przez inny zespół badawczy [28]. W oparciu o wyniki tych badań, rutynowe stosowanie OPA w przypadkach zabiegów histeroskopowych nie jest rekomendowane [7, 27].

Algorytmy OPA w odniesieniu do operacji ginekologicznych oraz wyniki badań dotyczących skuteczności takiego postępowania profilaktycznego dotyczą wyłącznie pacjentek bez stanów zapalnych rozpoznanych w momencie kwalifikacji do leczenia operacyjnego. W innych przypadkach należy rozważyć terapeutyczne zastosowanie antybiotyków w innych dawkach i schematach podawania aniżeli wyżej wymienione.

Paszkowski T.

Przedoperacyjna profilaktyka antybiotykowa – cięcie cesarskie

Najczęściej wykonywanym zabiegiem położniczym jest cięcie cesarskie. Odsetek cięć cesarskich przekroczył w wielu krajach rozwiniętych 20% i nadal wykazuje tendencję wzrostową. Już ponad ćwierć wieku temu określono cięcie cesarskie jako najważniejszy pojedynczy czynnik ryzyka wystąpienia poporodowych infekcji u matki [30].

Pacjentki rozwiązywane poprzez cięcie cesarskie mają ryzyko wystąpienia poporodowych powikłań infekcyjnych o 5 do 20 razy większe aniżeli kobiety rodzące drogami i siłami natury [31].

Do najczęstszych powikłań infekcyjnych cięcia cesarskiego należą [32, 33]:

- gorączkowy przebieg połogu,
- zakażenie rany pooperacyjnej,
- *endometritis*,
- posocznica, wstrząs septyczny,
- zakażenia dróg moczowych,
- ropień w obrębie miednicy mniejszej.

Częstość występowania zakażenia rany pooperacyjnej po cięciu cesarskim w populacji pacjentek nie poddanych profilaktyce antybiotykowej sięga 25% zaś częstość występowania w tej grupie połogowego zapalenia błony śluzowej macicy waha się od 20 do 85% [34].

Najważniejszym źródłem patogenów odpowiedzialnych za powikłania infekcyjne po cięciu cesarskim (c.c.) są drogi rodne. Najczęściej zakażenia rany pooperacyjnej i przypadki *endometritis* po tej operacji mają charakter polietiologiczny i spowodowane są przez takie bakterie, jak: *E.coli*, streptokoki z gr. B, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* i gronkowce koagulazo-ujemne oraz bakterie beztlenowe, *Gardereella vaginalis* oraz mykoplazmy [35, 36, 37].

Czynnikami szczególnie wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych po cięciu cesarskim są [30, 37, 38, 39, 40, 41]:

- przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PPPP), szczególnie z długo trwającym odpływaniem płynu owodniowego,
- cięcie cesarskie ze wskazań nagłych,
- cięcie cesarskie po długotrwałym pierwszym okresie porodu,
- niski status socjo-ekonomiczny pacjentki,
- mała liczba odbytych wizyt prenatalnych,
- liczne badania *per vaginam* lub/i inwazyjne monitorowanie dobrostanu płodu podczas I okresu porodu,
- współistnienie infekcji dróg moczowych,
- anemia,
- otyłość,
- waginoza bakteryjna,
- duża utrata krwi podczas cięcia cesarskiego,
- czas trwania operacji (c.c.) powyżej 1 godziny.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka *endometritis* po cięciu cesarskim wydaje się być PPPP podczas gdy w odniesieniu do zakażeń rany pooperacyjnej rolę taką odgrywa otyłość [42].

Meta-analiza randomizowanych badań dotyczących skuteczności OPA w przypadkach cięcia cesarskiego (c.c.) opublikowana w bazie Cochrane [43] wykazała, że zastosowanie

profilaktyki antybiotykowej redukuje ryzyko powikłań po tej operacji w następującym stopniu (wartości średnie):

- zakażenia rany operacyjnej – o 67%,
- *endometritis* – o 71%,
- zakażenia dróg moczowych – o 49%,
- poważne powikłania infekcyjne/zgon – o 62%.

W posumowaniu tej meta-analizy jej autorzy stwierdzają, iż „redukcja ryzyka wystąpienia *endometritis* oraz zakażeń rany pooperacyjnej nawet o trzy czwarte uzasadnia rekomendowanie stosowania profilaktyki antybiotykowej u pacjentek zakwalifikowanych zarówno do elektywnego jak i nieelektywnego cięcia cesarskiego” [43].

O ile zalecenie to nie budzi kontrowersji w odniesieniu do przypadków z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań infekcyjnych po c.c. (np. cięcie cesarskie ze wskazań nagłych), wątpliwości pojawiają się w odniesieniu do profilaktyki antybiotykowej u pacjentek z grup niskiego ryzyka tych powikłań, a szczególnie pacjentek poddawanych elektywnemu cięciu cesarskiemu z zachowaną ciągłością błon płodowych i bez czynności skurczowej mięśnia macicy [44]. Chelmon i wsp. (2001) dokonali meta-analizy skuteczności OPA w tej grupie pacjentek stwierdzając redukcję ryzyka zakażenia rany pooperacyjnej o 49% i *endometritis* o 95%. W związku z powyższym, autorzy tej meta-analizy rekomendują rutynowe stosowanie OPA nawet w grupie zakwalifikowanych do cięcia cesarskiego pacjentek z grupy niskiego ryzyka (<5%) powikłań infekcyjnych tego zabiegu. Z kolei ACOG zaleca by stosować rutynowo OPA jedynie u pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań infekcyjnych po cięciu cesarskim [45].

Fizjologiczne procesy towarzyszące ciąży takie jak: wzrost filtracji w obrębie kłębuszków nerkowych, wzrost objętości kompartmentu wewnątrznaczyniowego, hormonozależne zmiany dotyczące syntezy białek wiążących molekuły leków, transport przezłożyskowy leku do tkanek płodu, wpływają na farmakokinetykę leków podawanych kobiecie ciężarnej.

Zjawiska te należy brać pod uwagę przy wyborze rodzaju i dawki antybiotyku do OPA u pacjentek zakwalifikowanych do cięcia cesarskiego. Antybiotykami, które u kobiet w ciąży osiągają niższe aniżeli u nie ciężarnych poziomy w surowicy są na przykład penicyliny (w tym również ich formy półsyntetyczne) oraz cefalosporyny [46].

Brakuje jednolitych zaleceń co do czasu podawania antybiotyku, jego rodzaju i dawkowania w ramach OPA w odniesieniu do cięcia cesarskiego. Większość lokalnych, krajowych czy międzynarodowych rekomendacji zaleca podawanie antybiotyku po założeniu zacisku na sznur pępowinowy w celu zminimalizowania narażenia płodu na antybiotyk stosowany profilaktycznie. Zalecając takie postępowanie, autorzy tych rekomendacji powołują się na wyniki prac przeprowadzonych w latach 1979-1997 [47, 48, 49] wskazujące na brak różnic w skuteczności OPA zastosowanej po odpięciu noworodka w porównaniu z podawaniem antybiotyku przed rozpoczęciem operacji (c.c.).

Literatura przedmiotu zawiera niewiele porównań schematów OPA stosowanych podczas cięcia cesarskiego, które dostarczałyby wyników na poziomie dowodowości I-A. Wniośki najnowszej meta-analizy dostępnej w bazie Cochrane odnoszą się do wszystkich schematów OPA, które spełniają wymogi ogólne dotyczące tego typu profilaktyki, zestawione na

Okłooperacyjna profilaktyka antybiotykowa w położnictwie i ginekologii

początku tego opracowania. W starszej literaturze przedmiotu (sprzed 20-30 lat) rekomendowane były schematy wielodawkowe (pierwsza dawka przed lub podczas c.c., następna lub dwie następne w przedziale 4-12 godzin po operacji) obejmujące takie antybiotyki jak penicylina krystaliczna (2mU), ampicylina (1,0g), cefalotyna (1,0-2,0g), tikarcylina (6,0g) czy chloramfenikol (500mg) [4, 50].

W nowszych publikacjach [8, 51] zaleca się na ogół schematy jednodawkowe obejmujące podawanie antybiotyku po założeniu zacisku na pępowinę. Kilka niezależnych grup badawczych wykazało, że jednodawkowe schematy OPA w przypadkach cięcia cesarskiego są przynajmniej tak samo skuteczne jak schematy wielodawkowe [52, 53, 54, 55].

Zwraca się również uwagę na aspekt ekonomiczny, mniejszą toksyczność i mniejsze ryzyko indukcji lekooporności, które to argumenty przemawiają za schematami jednodawkowymi.

Najczęściej rekomendowane we współczesnej literaturze przedmiotu schematy OPA dotyczą jednorazowego dożylnego podawania pacjentkom zakwalifikowanym do cięcia cesarskiego takich antybiotyków jak [8, 45]:

- Ampicylina (2g),
- Ampicylina z sulbaktamem (1g /0,5g),
- Piperacylina (4g),
- Cefazolina (2g),
- Cefotetan (1g),
- Cefoksytyna (2g),
- Klindamycyna (600mg) – zalecana u pacjentek z alergią na antybiotyki beta-laktamowe).

Opublikowana niedawno w bazie Cochrane, meta-analiza wyników 51 badań dotyczących stosowania OPA podczas cięcia cesarskiego wykazała, że ampicylina i cefalosporyny 1-szej generacji wykazują podobną skuteczność jak cefalosporyny 2-giej i 3-ciej generacji [56]. ACOG nie zaleca stosowania dla celów OPA u pacjentek zakwalifikowanych do cięcia cesarskiego ampicyliny, ze względu na wzrastającą częstość występowania opornych na ten antybiotyk szczepów *E.coli* [45].

Wobec porównywalnej skuteczności starszej generacji cefalosporyn o węższym spektrum działania przeciwbakteryjnego (np. cefazolina) w porównaniu z cefalosporynami nowszej generacji o szerszym spektrum (np. cefoksytyna), zaleca się podawanie w celach profilaktycznych u pacjentek zakwalifikowanych do cięcia cesarskiego cefalosporyn starszej generacji [45].

Ponieważ skuteczność OPA u pacjentek ze współistniejącą infekcją typu bakteryjnej waginozy jest mniej skuteczna [5], niektórzy autorzy zalecają by u tych pacjentek przygotowywanych do elektywnego cięcia cesarskiego stosować dopochwo-wo przez 7 dni 2% krem z klindamycyną [8].

Szczególną sytuację kliniczną stanowi OPA u pacjentek rodzących obarczonych ryzykiem wystąpienia bakteryjnego zapalenia wsierdza. **ACOG zaleca [46], by stosować rutynowo OPA u wszystkich pacjentek rodzących z objawami infekcji wewnątrzrodznowodniowej, u których występują następujące czynniki ryzyka endocarditis:**

- stan po wszczepieniu sztucznych zastawek serca,
- bakteryjne zapalenie wsierdza w wywiadzie,
- złożone, sinicze wady serca,
- chirurgicznie wykonane szanty krążenia płucnego.

Skutki niepożądane okołooperacyjnej profilaktyki antybiotykowej w położnictwie i ginekologii

Jakkolwiek okołooperacyjna profilaktyka antybiotykowa prowadzona według współcześnie rekomendowanych zasad jest powszechnie zalecana, ginekolog-położnik sięgający po narzędzie musi być świadomy jego działań niepożądanych i być przygotowany na przeciwdziałanie ich skutkom.

Wdrożenie OPA do powszechnej praktyki klinicznej spowodowało istotne zmiany w zakresie flory bakteryjnej skóry manifestujące się wzrostem częstości występowania szczepów o wysokim stopniu antybiotykoooporności [57]. U 66-91% pacjentów poddanych OPA, zaobserwowano po operacji kolonizację antybiotykooopornymi szczepami gronkowców pomimo tego, że u żadnego z tych pacjentów nie wyhodowano takich szczepów przed operacją [57].

U około 15% hospitalizowanych pacjentów, u których stosowano antybiotyki beta-laktamowe występuje jatrogena biegunka [58]. Reakcja anafilaktyczna na penicyliny występuje w 0,2% [59]. Szacuje się, że u około 5% pacjentów leczonych antybiotykami w warunkach hospitalizacji występują znaczące klinicznie skutki uboczne tej terapii [60].

Z powyższych względów antybiotyków do zastosowania w profilaktyce okołooperacyjnej powinien być dobierany nie tylko według kryterium skuteczności, ale również stosując kryterium bezpieczeństwa oraz minimalizacji ryzyka indukcji zjawiska lekooporności.

Podsumowując powyższy przegląd literatury z zakresu Evidence Based Medicine, należy stwierdzić, że prawidłowo stosowana antybiotykowa profilaktyka okołooperacyjna stanowi jedno z najskuteczniejszych narzędzi prewencyjnych jakie posiadają w swojej dyspozycji położnicy i ginekolożki. Nie stosowanie OPA lub prowadzenie tej profilaktyki w sposób nieprawidłowy może powodować poważne szkody jatrogenne o potencjalnych konsekwencjach nie tylko zdrowotnych ale również ekonomicznych oraz prawnych.

Piśmiennictwo

1. Jarvis W. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996, 17, 552-557.
2. Hemsell D. Gynecologic postoperative infections. In: Pastorek J II, Ed. *Obstetric and Gynecologic Infectious Disease.* New York: Raven Press. 1994, 141-149.
3. Mangram A, Horan T, Pearson M, [et al.]. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999, 20, 250-278.
4. Sobel J. Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med.* 2000, 51, 349-356.
5. Eschenbach D. Bacterial vaginosis and anaerobes in obstetric-gynecologic infection. *Clin Infect Dis.* 1993, 16, 282-287.
6. Giuliani B, Periti E, Mecacci F. Antimicrobial prophylaxis in obstetric and gynecological surgery. *J Chemother.* 1999, 11, 577-580.
7. ACOG practice bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Number 74. *Obstet Gynecol.* 2006, 108, 225-234.
8. Guaschino S, De Santo D, De Seta F. New perspectives in antibiotic prophylaxis for obstetric and gynaecological surgery. *J Hosp Infect.* 2002, 50, 13-16.
9. Hemsell D. Prophylactic antibiotics in gynecologic and obstetric surgery. *Rev Infect Dis.* 1991, 13, 821-841.
10. Schwartz R, Minkoff H. Postoperative infections. In: Monif GRG, editor. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology.* Omaha: IDI Publishers. 1993, 470-478.
11. Dicker R, Greenspan R, Strauss L, [et al.]. Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States. The Collaborative Review of sterilization. *Am J Obstet Gynecol.* 1982, 144, 841-888.

Paszkowski T.

12. Duff P. Antibiotic prophylaxis for abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1982, 60, 25-29.
13. Pothinam S, Sirinavasatn P, Lumbiganon P. Febrile and infectious morbidity after abdominal hysterectomy at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai.* 1992, 75, 178-183.
14. Tanos V, Rojansky N. Prophylactic antibiotics in abdominal hysterectomy. *J Am Coll Surg.* 1994, 179, 593-600.
15. Mead P. Abdominal wound infections. In: Schaefer G, Graber E. Ed. *Complications in Obstetric and Gynecologic Surgery. Prevention, Diagnosis and Treatment.* Hagerstown: Harper & Row Publishers. 1981, 130-139.
16. Schwartz R. Postoperative infection. In: Monif GRG, Ed. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2nd edn. Philadelphia: Harper & Row Publishers. 1982, 601-604.
17. Duff P, Park R. Antibiotic prophylaxis in vaginal hysterectomy: a review. *Obstet Gynecol.* 1980, 55, 193-202.
18. Mittendorf R, Aronson M, Berry R, [et al.]. Avoiding serious infections associated with abdominal hysterectomy: a meta-analysis of antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993, 169, 1119-1124.
19. Peipert J, Weitzen S, Cruickshank C, [et al.]. Risk factors for febrile morbidity after hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2004, 103, 86-91.
20. Chongsomchai C, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, [et al.]. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of prophylactic antibiotics in elective abdominal hysterectomy. *J Hosp Infect.* 2002, 52, 302-306.
21. Dellinger E, Gross P, Barrett T, [et al.]. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 1994, 18, 422-427.
22. Kocak I, Ustun C, Gurkan N. Prophylactic antibiotics in elective abdominal hysterectomy. *Int J Gynecol Obstet.* 2005, 90, 157-158.
23. Larsson P, Carlsson B. Does pre- and postoperative metranidazole treatment lower vaginal cuff infection rate after abdominal hysterectomy among women with bacterial vaginosis? *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002, 10, 133-140.
24. Kocak I, Ustun C, Emre B, [et al.]. Antibiotics prophylaxis in laparoscopy. *Ceska Gynecol.* 2005, 70, 269-272.
25. Moller B, Allen J, Toft B, [et al.]. Pelvic inflammatory disease after hysterosalpingography associated with Chlamydia trachomatis and Mycoplasma hominis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984, 91, 1181-1187.
26. Pittaway D, Winfield A, Maxson W, [et al.]. Prevention of acute pelvic inflammatory disease after hysterosalpingography: efficacy of doxycycline prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol.* 1983, 146, 623-626.
27. Thinkhamrop J, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotics for transcervical intrauterine procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007, 18, CD005637.
28. Baggish M. Complications of hysteroscopic surgery. In: Baggish M, Valle R, Barbot J. Ed. *Diagnostic and operative hysteroscopy.* 2nd ed. St. Louis Mosby. 1999, 367-379.
29. Bhattacharya S, Parkin D, Reid T, [et al.]. A prospective randomised study of the effects of prophylactic antibiotics on the incidence of bacteraemia following hysteroscopic surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995, 63, 37-40.
30. Gibbs R. Clinical risk factors for puerperal infection. *Obstet Gynecol.* 1980, 55, 178-183.
31. Henderson E, Love E. Incidence of hospital-acquired infections associated with caesarean section. *J Hosp Infect.* 1995, 29, 245-255.
32. Boggess K, Watts D, Hillier S, [et al.]. Bacteremia shortly after placental separation during cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 1996, 87, 779-784.
33. Leigh D, Emmanuel F, Sedgwick J, [et al.]. Post-operative urinary tract infection and wound infection in women undergoing caesarean section: a comparison of two study periods in 1985 and 1987. *J Hosp Infect.* 1990, 15, 107-116.
34. Enkin M, Enkin E, Chalmers [et al.]. Prophylactic antibiotics in association with caesarean section. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse M. Ed. *Effective care in pregnancy and childbirth.* Oxford: Oxford University Press. 1989, 1246-1269.
35. Martens M, Kolrud B, Faro S, [et al.]. Development of wound infection or separation after cesarean delivery. Prospective evaluation of 2,431 cases. *J Reprod Med.* 1995, 40, 171-175.
36. Roberts S, Maccato M, Faro S, [et al.]. The microbiology of post-cesarean wound morbidity. *Obstet Gynecol.* 1993, 81, 383-386.
37. Watts D, Hillier S, Eschenbach D. Upper genital tract isolates at delivery as predictors of post-cesarean infections among women receiving antibiotic prophylaxis. *Obstet Gynecol.* 1991, 77, 287-292.
38. Desjardins C, Diallo H, Audet-Lapointe P, [et al.]. Retrospective study of post-cesarean endometritis. 1992-1993, Notre-Dame Hospital, Montreal, Canada. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1996, 25, 419-423.
39. Killian C, Graffunder E, Vinciguerra T, [et al.]. Risk factors for surgical-site infections following cesarean section. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001, 22, 613-617.
40. Magann E, Washburne J, Harris R, [et al.]. Infectious morbidity, operative blood loss, and length of the operative procedure after cesarean delivery by method of placental removal and site of uterine repair. *J Am Coll Surg.* 1995, 181, 517-520.
41. Webster J. Post-caesarean wound infection: a review of the risk factors. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1988, 28, 201-207.
42. Beattie P, Rings T, Hunter M, [et al.]. Risk factors for wound infection following caesarean section. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1994, 34, 398-402.
43. Small F, Hofmeyr G. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Cochrane Database Syst Re.* 2002, 3, CD000933.
44. Branch D Jr, Silver R. Antimicrobial therapy for obstetric patients. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1998. *ACOG Technical Bulletin*, 245.
45. ACOG practice bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologist, Number 47. *Obstet Gynecol.* 2003, 102, 875-882.
46. Sweet R, Gibbs R. Antimicrobial agents. In: *Infectious diseases of the female genital tract.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 609-660.
47. Cunningham F, Leveno KJ, DePalma R, [et al.]. Perioperative antimicrobials for cesarean delivery: before or after cord clamping? *Obstet Gynecol.* 1983, 62, 151-154.
48. Gordon H, Phelps D, Blanchard K. Prophylactic cesarean section antibiotics: maternal and neonatal morbidity before or after cord clamping. *Obstet Gynecol.* 1979, 53, 151-156.
49. Wax J, Hersey K, Philput C, [et al.]. Single dose cefazolin prophylaxis for postcesarean infections: before vs. after cord clamping. *J Matern Fetal Med.* 1997, 6, 61-65.
50. Chelmos D, Rueli M, Huang E. Prophylactic use of antibiotics for nonlaboring patients undergoing cesarean delivery with intact membranes: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2001, 184, 656-661.
51. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 1999, 56, 1839-1888.
52. Faro S, Martens M, Hammill H, [et al.]. Antibiotic prophylaxis: is there a difference? *Am J Obstet Gynecol.* 1990, 162, 900-907.
53. Gonik B. Single-Versus three-dose cefotaxime prophylaxis for cesarean section. *Obstet Gynecol.* 1985, 65, 189-193.
54. Roex A, Puyenbroek I, van Loenen C, [et al.]. Single-versus three-dose cefoxitin prophylaxis in caesarean section: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1987, 25, 293-298.
55. Saltzman D, Eron L, Tuomala R, [et al.]. Single-dose antibiotic prophylaxis in high-risk patients undergoing cesarean section. A comparative trial. *J Reprod Med.* 1986, 31, 709-712.
56. Hopkins L, Small F. Antibiotic prophylaxis regimen and drugs for cesarean section. In: *The Cochrane Library* 2003. Issue 2. Oxford: Update Software.
57. Archer G. Alteration of cutaneous staphylococcal flora as a consequence of antimicrobial prophylaxis. *Rev Infect Dis.* 1991, 13, 805-809.
58. McFarland L, Surawicz C, Greenberg R, [et al.]. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Soccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol.* 1995, 90, 439-448.
59. Idsoe O, Guthe T, Willcox R, [et al.]. Nature and extent to penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ.* 1968, 38, 159-188.
60. Moellering R. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R. Ed. *Principles and practice of infectious diseases.* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000, 1, 223-235.

Biochemiczne aspekty zmodyfikowanej, przezskórnej hormonoterapii zastępczej

Biochemical aspects of modified, transdermal replacement hormone therapy

Stanosz Stanisław, Żochowska Ewa, Stanosz Małgorzata

Pracownia Menopauzy i Andropauzy Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Streszczenie

Cel pracy: Ocena wpływu zmodyfikowanej hormonoterapii zastępczej (HTZ) i hormonoterapii wspomaganej (HTW) na stężenia FSH, LH, E1, E2, PR, IGF1, GH i stopień mineralizacji trzonów kręgów lędźwiowych z osteopenią w okresie pomenopauzalnym.

Materiał i metody: Badaniem objęto 65 kobiet, w wieku 43-58 lat podzielonych losowo na trzy grupy, według listy randomizowanej. Grupa I otrzymywała przezskórnie placebo, grupa II stosowała przezskórną hormonalną terapię zastępczą (HTZ) a grupa III stosowała doustną hormonoterapię wspomaganą (HTW). Stężenie hormonów oceniono metodami radioimmuno-enzymatycznymi. Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu programu Statistica PL.

Wyniki: U kobiet po hormonoterapii przezskórnej (HTZ) występują normalizacje stężeń hormonów i zamienny wzrost stężeń gęstości mineralnej kości. Natomiast u kobiet po HTW już po 3 miesiącach leczenia nastąpiło mniejsze stężenia IGF-1, wzrost stężenia E1, E2, prolaktyny, GH oraz nieznamiennie obniżenie BMD.

Wnioski: 1. Przezskórna HTZ wpływa modulująco na stężenie hormonów i metabolizm kostny.

2. Patologiczne wzrosty stężeń estrogenów prolaktyny i niskie IGF 1 u kobiet po HTW są spowodowane strukturą chemiczną i zaburzeniami ich metabolizmu.

Słowa kluczowe: **hormony / osteopenia / hormonoterapia zastępczą /
/ hormonoterapia wspomagana /**

Adres do korespondencji:

Stanisław Stanosz
Pracownia Menopauzy i Andropauzy
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1,
71-256 Szczecin

Otrzymano: 20.07.2007

Zaakceptowano do druku: 30.09.2007