

УДК 615.03:615.281.9-085:616.8-089

А.Н. Ихамбаева, Т.М. Мажитов (д.м.н.), Н.Т. Алдиярова (д.м.н.), Н.К. Дюсембаева (к.м.н.)

АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В НЕЙРОХИРУРГИИ

Обзор посвящен применению антибактериальных препаратов (АБП) в нейрохирургии, приводятся современные клинические рекомендации по антибиотикопрофилактике и антибактериальной терапии в нейрохирургической практике.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, антибактериальная терапия, антибиотикопрофилактика, нейрохирургия, нозокомиальные инфекции

Введение

Рациональное использование антимикробных средств образует основную часть текущей нейрохирургической практики. Новые разработки и фармакоэпидемиологические исследования в области антимикробной терапии способствуют дальнейшему развитию и обновлению клинических протоколов по менеджменту антибактериальной терапии и профилактики, в частности в нейрохирургической практике.

Обзор может быть полезен для разработки оценки/программ использования АБП с учетом локальной антибиотикорезистентности. При этом оптимизация использования АБП предполагает учет локальной специфики и ресурсов.

В структуре инфекционных процессов различной локализации у пациентов, по данным Национальной системы наблюдения за нозокомиальными инфекциями США (CDC's National Nosocomial Infections Surveillance system – NNIS), по клинической значимости выделена «большая четверка»:

- 1) инфекции области хирургического вмешательства – ИОХВ (в англоязычной литературе – «surgical site infection», синоним – раневые хирургические инфекции);
- 2) нозокомиальная пневмония;
- 3) ангиогенные инфекции (катетер-ассоциированная бактериемия);
- 4) инфекции мочевых путей (катетерная бактериурия) [1, 2].

ИОХВ включают в себя инфекционные осложнения [3-6] по локализации на:

- 1) поверхностные, возникающие только в области разреза (incision) кожи, фасциального/мышечного слоя апоневроза (galea aponeurotica), слизистых оболочек или костной ткани черепа до твердой оболочки головного мозга в зависимости от типа нейрохирургического доступа - чрескожного, трансфеноидального/трансорального;
- 2) глубокие, включающие краниocereбральную полость в зоне нейрохирургического вмешательства – менингит, энцефалит, абсцесс мозга, субдуральная эмпиема [7-9].

Твердая оболочка головного мозга выступает как барьер, ограничивающий поверхностное и глубокое распространение инфекции в области оперативного вмешательства [9]. Большинство послеоперационных гнойных процессов непосредственно связаны с предшествовавшим нейрохирургическим вмешательством - краниотомией, люмбальной/вентрикулярной пункцией, внедрением имплантируемого устройства - ликворошунтирующей или дренажной системы, трансплантата костного лоскута или сочетанием указанных процедур [10-14].

Помимо краниocereбральных воспалительных процессов, существенный вклад в заболеваемость и летальность нейрохирургических больных вносят нозокомиальные экстракраниальные осложнения - инфекции нижних дыхательных путей, в первую очередь, пневмония, ангиогенные и урологические инфекции, возникновение которых не зависят от проведения периоперационной антибиотикопрофилактики. В отделениях интенсивной терапии (ОИТ) риск возникновения развития инфекционно-воспалительных осложнений в 5-10 раз выше, чем в отделения общего профиля, а частота заражения составляет 25% [15]. Инфекции являются важнейшим фактором, определяющим прогноз у больных ОИТ. Примерно у 50% из них восприимчивость к нозокомиальному заражению непосредственно связана с необходимостью применения систем инвазивного жизнеобеспечения - искусственной вентиляции легких, бронхоскопии, внутрисосудистой и/или уретральной катетеризации, зондового питания [16-18].

Факторами риска возникновения нозокомиальной пневмонии являются: экстракраниальный воспалительный очаг инфекции, длительное вынужденное положение больного на спине, наличие желудочного зонда, медикаментозная терапия (миорелаксанты, антациды, глюкокортикоиды, седативные средства) [19, 20].

Установление сосудистых катетеров способствует возникновению инфекционных процессов, связанных с различными местными и системными воспалительными осложнениями. Наиболее час-



тыми (до 25%) возбудителями катетер-ассоциированных инфекций являются грамположительные микроорганизмы - коагулазоотрицательные стафилококки (*S. epidermidis*) [21]. Ведущую роль в патогенезе ангиогенных инфекций (синоним - катетер-ассоциированная бактериемия) играют адгезивные свойства стафилококков - способность прикрепляться к синтетической поверхности сосудистых катетеров.

Основным механизмом возникновения инфекции является загрязнение микроорганизмами эпителия мочеиспускательного канала и/или катетера с последующим ретроградным инфицированием мочевого пузыря [22].

Данные из большинства опубликованных клинических исследований, указывают, что ИОХВ в основном связаны с грамположительными бактериями, золотистым стафилококком и коагулазонегативными стафилококками [3, 5, 9, 23-30, 23-38]. Несколько когортных исследований выявили высокие показатели метициллин-резистентного золотистого стафилококка - MRSA (до 75 - 80% изолятов) [25-28, 32-36] и коагулазонегативных стафилококков среди пациентов, подвергшиеся различным нейрохирургическим процедурам [24, 25, 28, 35], примерно 5-8% случаев были выделены полимикробные ассоциации микроорганизмов [9, 23, 24, 26-30, 31-34, 36, 37].

Антибиотикопрофилактика и антибактериальная терапия в нейрохирургии

Антибиотикопрофилактика

Под хирургической антибиотикопрофилактикой подразумевают предупреждение инфекций, возникающих вследствие хирургических или других инвазивных вмешательств либо имеющих прямую связь с ними, но не лечение фоновой инфекции, на устранение которой направлено вмешательство. При этом достигаются необходимые концентрации антибиотиков в тканях до момента их возможной микробной контаминации [39-41].

Важно различать ситуации, в которых показано назначение антибиотиков с профилактической целью, от ситуаций, при которых необходимо проведение курсов антибактериальной терапии (АБТ). Эти ситуации требуют использования различных препаратов и различной длительности назначения антибиотиков. Антибиотикопрофилактика, начинаясь непосредственно перед хирургическим вмешательством, не должна проводиться более 24 ч после операции, так как она не имеет целью предотвращение развития инфекции, связанной с контаминацией тканей в послеоперационном периоде. В противоположность антибиотикопрофилактике, АБТ направлена на лечение подтвержденной хирургической инфекции.

Антибиотикопрофилактика у нейрохирургических пациентов проводится при следующих оперативных вмешательствах:

1) при операциях без вскрытия синусов и без установки имплантов;

2) при операциях затрагивающих краниальные синусы, трансфеноидальные доступы, чрезротовые, чрезназальные;

3) при операциях с установкой различных искусственных/инородных тел, включая шунты;

4) при переломах черепа;

5) при операциях, включающих установку искусственных материалов: остеосинтез, катетеры, электроды [42].

Принципы антибиотикопрофилактики

• Антибиотики, выбранные для профилактики должны охватывать ожидаемые возбудители области оперативного вмешательства.

• Антибактериальные препараты с узким спектром и менее дорогие должны быть препаратами выбора для проведения антибиотикопрофилактики.

• При выборе антибактериального препарата необходимо учитывать результаты мониторинга локальной резистентности возбудителей.

• Пациенты, у которых был обнаружен метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) должны пройти эрадикационную терапию до проведения оперативного вмешательства.

• Наиболее оптимальным является внутривенный путь введения.

• Внутривенное введение антибактериального препарата осуществляется за 60 мин до начала операции (Ванкомицин следует вводить внутривенно за 90 минут до разреза кожи).

• В случае значительной интраоперационной потери крови у взрослых (> 1500 мл) после переливания жидкости, требуется дополнительная доза антибактериального препарата.

• Кратность введения определяется длительностью периода полувыведения используемого антибиотика. Повторная доза вводится при продолжительности операции, превышающей в 2 раза период полувыведения ($T_{1/2}$) антибиотика [40].

• Выбор антибактериального препарата:

Цефалоспорины I и II поколений действуют на коагулазо положительный/отрицательный стафилококк, являющийся вероятным патогеном.

Цефазолин: профилактическая доза 1-2 г или 25 мг/кг внутривенно за 60 мин до операции, затем каждые 6 часов в течение 24 часов после операции.

Гликопептиды. Ванкомицин показан при наличии противопоказании к применению цефалоспоринов (при возникновении аллергической реакции) и при риске MRSA: доза 15 мг/кг внутривенно перед операцией затем 10 мг/кг через каждые 8 часов в течение 24 часов после операции.

При аллергии к цефалоспорином – клиндамицин внутривенно 900 мг, повторная доза через 6 часов [3].

Антибактериальная терапия

Эффективность лечения тяжелых форм нозокомиальных инфекций и исход заболевания напрямую зависят от своевременного установления

качественного диагноза, и наличия полиорганной дисфункции, подтвержденная данными микробиологического исследования, а также адекватного режима стартовой эмпирической антибактериальной терапии [16, 43, 44].

Лечебную тактику и, прежде всего, выбор антибиотиков необходимо обосновывать, исходя из клинических показаний и оценки тяжести состояния больных, учитывая категорию (класс) операционной раны и вероятность ее микробного загрязнения, локализацию инфекции (экстра-, интракраниальную), характер воспалительного процесса в области нейрохирургического вмешательства (поверхностный или глубокий), а также прогнозируемую устойчивость наиболее вероятных возбудителей [43-45].

Возбудителями нейрохирургических инфекций после травмы могут быть *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные бациллы как *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* и др. Типичными возбудителями внебольничных внутричерепных абсцессов часто являются *Streptococcus milleri* и анаэробы. Основными возбудителями инфекционного процесса при шунтирующих операциях являются отрицательные коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды, золотистый стафилококк и др. [10].

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о необходимости незамедлительного назначения эмпирических препаратов с учетом деэскалационного принципа при возникновении у больных нейрохирургического профиля краниocereбральных гнойно-воспалительных осложнений - наиболее трудно достижимой для антибиотиков локализации организма из-за наличия гематоэнцефалического барьера [44].

При этом решение о выборе антибиотиков принимают на основании учета их фармакокинетических характеристик, прежде всего - степени проникновения через гематоэнцефалический барьер, достижения терапевтической концентрации в СМЖ при наличии менингеального воспаления.

Проникновение антибактериальных средств через ГЭБ:

Достаточно (адекватно) проникают ампициллин, цефепим, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефуросим, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, имипенем, левофлоксацин, меропенем, метронидазол, офлоксацин, бензилпенициллин, рифампицин, триметоприм-сульфаметаксазол, ванкомицин, пиперацillin.

Среднее проникновение: азтреонам, цефокситин, тикарциллин.

Неадекватное проникновение: аминогликозиды, азитромицин, цефазолин, кларитромицин, клиндамицин, эритромицин.

Не установлено: эртапенем, моксифлоксацин.

Следует помнить, что применение антибактериальных средств, несет неотъемлемый риск нейротоксичности, что требует оценку адекватного проникновения препарата в пораженную нервную ткань.

Риски нейротоксичности некоторых АБП, используемых в нейрохирургии

Сульфаниламиды - нейротоксичность может возникнуть у недоношенных и новорожденных детей из-за желтухи, в дополнение могут возникать атаксия и психозы.

Хинолоны - нейротоксичность, связанные с обострением миастении и демиелинизирующих полинейропатии. Снижение порога судорожной и продолжительного синдрома Q-T может также быть дозозависимой.

Пенициллины - энцефалопатия связана с изменениями в гематоэнцефалическом барьере у больных с почечной недостаточностью [3].

Выбор АБП при краниocereбральных инфекциях

Абсцесс головного мозга, инфекционный источник - околоносовые пазухи, отогенные, стоматологические или неизвестный источник и вторичный абсцесс мозга (после проникающей травмы). Препараты выбора: Цефтриаксон 2 г в/в каждые 12 часов + Метронидазол 500 мг в/в, каждые 8 часов (может быть назначен Метронидазол перорально по 400 мг каждые 8 часов в течение 48 часов), продолжительность курса - 6 недель.

Абсцесс мозга, послеоперационный (после любой нейрохирургической операции / вмешательства / процедуры). Препараты выбора: Ванкомицин в/в + Меропенем в/в 2 г каждые 8 часов, 6 недель.

Субдуральная эмпиема (после нейрохирургической операции/процедуры). Препараты выбора: Ванкомицин в/в + Меропенем в/в 2 г каждые 8 часов, 6 недель.

Внутричерепной эпидуральный абсцесс. Препараты выбора: Цефтриаксон 2 г в/в каждые 12 часов + Метронидазол 500 мг в/в каждые 8 часов (может быть назначены пероральные формы Метронидазол 400 мг каждые 8 часов в течение 48 часов), 6 недель.

Гнойный/септический тромбоз в/в внутричерепной. Препараты выбора: Цефтриаксон 2 г в/в каждые 12 часов + Метронидазол 500 мг в/в каждые 8 часов (может быть назначены пероральные формы Метронидазол 400 мг каждые 8 часов в течение 48 часов), 6 недель.

Шунт - инфекции: шунт должен быть удален и EVD (внешний дренаж желудочка) должен быть вставлен. Препараты выбора: Ванкомицин в/в + Меропенем в/в 2 г каждые 8 часов. Продолжительность курса зависит от результата микробиологического исследования ликвора, если грамположительный - 1 - 2 недели, грамотрицательный - 2 - 3 недели.

Послеоперационный менингит:

Асептический менингит чаще возникает после операции с участием задней черепной ямки, и это может произойти в результате местной воспалительной реакции на продукты распада крови или к опухолевым антигенам. Микробиологическое исследование ликвора остаются отрицательными или



стерильными. Препараты выбора: Ванкомицин в/в + Меропенем в/в 2г каждые 8 часов. Продолжительность курса зависит от результата микробиологического исследования ликвора, если грамположительный - 1-2 недели, грамотрицательный - 2-3 недели [4].

Вентрикулит: Препараты выбора: при предполагаемой грамположительной инфекции Ванкомицин 20 мг интратекально; при предполагаемой грамотрицательной инфекции Гентамицин 5 мг интратекально +/- Меропенем 2 г каждые 8 часов. Продолжительность курса зависит от результата микробиологического исследования ликвора, если грамположительный - 1-2 недели, грамотрицательный - 2-3 недели [46].

Показаниями для интратекального введения антибиотиков являются инфекции ЦНС вызванные с множественной лекарственной устойчивостью [47]. Препараты лицензированные для интратекального введения: Ванкомицин 5-20 мг, Гентамицин 1-8 мг, Тобрамицин 5-20 мг, Амикацин 5-50 мг, Полимиксин В – 5 мг, Колистин 10-20 мг, Хинупристин/Дальфопристин (не зарегистрированы в РК) 2-5 мг [48].

Выбор схемы стартовой эмпирической антибактериальной терапии при нозокомиальной пневмонии (НП) [49]

Согласно руководству Американского общества инфекционных болезней (IDSA) и Американского торакального общества (ATS) при нозокомиальной пневмонии и вентилятор ассоциированной пневмонии (ВАП) рекомендуется 7-дневный курс лечения антибиотиками, но бывают ситуации, когда может быть показана более короткая или более длительная продолжительность антибактериальной терапии в зависимости от скорости улучшения клинических, рентгенологических и лабораторных параметров. Также рекомендуют снижать интенсивность антимикробной терапии за счет использования антибиотиков с более узким спектром вместо препаратов с широким спектром действия, а также назначения вначале монотерапии, а не комбинаций.

При НП рекомендуют:

А) один из следующих АБП при невысоком риске смертности и малой вероятности MRSA: Пиперациллин тазобактам 4,5 г каждые 6 часов или Цефепим 2 г каждые 8 часов или Левофлоксацин 750 мг каждые 24 часа или Меропенем 1 г каждые 8 часов.

В) один из следующих АБП при невысоком риске смертности и высоком риске MRSA: Пиперациллин тазобактам 4,5 г каждые 6 часов или Цефепим 2 г каждые 8 часов или Левофлоксацин 750 мг каждые 24 часа, Ципрофлоксацин 400 мг каждые 8 часов или Меропенем 1 г каждые 8 часов или Азтреонам 2 г (не зарегистрирован в РК) каждые 8 часов + Гликопептиды - Ванкомицин 15 мг/кг каждые 8-12 часов или Оксазолидиноны – Линезолид 600 мг каждые 12 часов.

С) один из следующих АБП при высоком риске смертности или пациентам получившим АБП за последние 90 дней: Пиперациллин тазобактам 4,5 г каждые 6 часов или Цефепим 2 г каждые 8 часов или Левофлоксацин 750 мг каждые 24 часа, Ципрофлоксацин 400 мг каждые 8 часов или Меропенем 1 г каждые 8 часов или Азтреонам 2 г каждые 8 часов или Аминогликозиды – Амикацин 15-20 мг/кг каждые 24 часа, Гентамицин 5-7 мг/кг каждые 24 часа, Тобрамицин 5-7 мг/кг каждые 24 часа + Гликопептиды - Ванкомицин 15 мг/кг каждые 8–12 часов или Оксазолидиноны – Линезолид 600 мг каждые 12 часов.

У пациентов с подозреваемой вентилятор ассоциированной пневмонией во всех схемах эмпирической антибиотикотерапии рекомендуется охват таких возбудителей, как *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и прочих грамотрицательных микроорганизмов.

При ВАП рекомендуются:

А) АБП влияющие на грамположительные возбудители активные в отношении MRSA: Гликопептиды - Ванкомицин 15 мг/кг каждые 8 – 12 часов или Оксазолидиноны – Линезолид 600 мг каждые 12 часов.

В) АБП влияющие на грамотрицательные антибиотики с антипсевдомонадной активностью (β-лактамы антибиотики): антипсевдомонадные пенициллины – Пиперациллин тазобактам 4,5 г каждые 6 часов или Цефалоспорины – Цефепим 2 г каждые 8 часов, Цефтазидим 2 г каждые 8 часов или Карбапенемы – Меропенем 1 г каждые 8 часов или Монобактамы – Азтреонам 2 г каждые 8 часов.

С) АБП влияющие на грамотрицательные антибиотики с антипсевдомонадной активностью (не β-лактамы антибиотики): Фторированные хинолоны – Ципрофлоксацин 400 мг каждые 8 часов, Левофлоксацин 750 мг каждые 24 часа или Аминогликозиды – Амикацин 15-20 мг/кг каждые 24 часа, Гентамицин 5-7 мг/кг каждые 24 часа, Тобрамицин (не зарегистрирован в РК) 5-7 мг/кг каждые 24 часа или Полимиксины – Колистин (не зарегистрирован в РК) 5 мг/кг (ударная доза), затем 2,5 мг/кг каждые 12 часов.

Выбор АБП при катетер-ассоциированных инфекциях мочевыводящих путей

Согласно Рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов пока катетер установлен, системная антибактериальная терапия при наличии бессимптомной катетер-ассоциированной бактериурии не рекомендуется. Антибактериальная терапия показана лишь при симптоматической инфекции.

АБП, рекомендуемые для стартовой эмпирической терапии: фторхинолоны, ингибиторозащитные аминопенициллины, цефалоспорины II-III поколений, аминогликозиды. АБП рекомендуемые для эмпирической терапии при неэффективности стартовой терапии или при тяжелых инфекциях: фторхинолон (если не использовался для стартовой

терапии), ингибиторозащищенный уреидопенициллин (пиперациллин), цефалоспорины, каарбапенемы или комбинированная терапия аминогликозид + ангибиторозащищенный пенициллин или аминогликозид + фторхинолон.

АБП, не рекомендуемые для эмпирической терапии: аминопенициллины (ампициллин и амоксициллин), ко-тримаксазол (только при доказанной чувствительности к нему возбудителя), фосфомицина трометамол [50].

Эмпирическая антимикробная терапия сепсиса

При неизвестном источнике инфекции (катетер ассоциированные ангиогенные инфекции): Ванкомицин 25 мг/кг в/в (начальная нагрузочная доза) + Пиперациллин тазобактам 4,5 г в/в каждые 8 часов или Цефепим 1 г в/в каждые 6 часов +/- Тобрамицин (не зарегистрирован в РК) 7 мг/кг в/в каждые 24 часа. При наличии аллергической реакции на бета-лактамы антибиотики Ванкомицин в/в + Азтреонам (не зарегистрирован в РК) 2 г в/в каждые 8 часов +/- Тобрамицин 7 мг/кг в/в каждые 24 часа.

При интраабдоминальном источнике инфекции: Пиперациллин тазобактам 4,5 г в/в каждые 8 часов или Цефепим 1 г в/в каждые 6 часов + Метронидазол 500 мг в/в каждые 8 часов +/- Гентамицин или Тобрамицин 7 мг/кг каждые 24 часа +/- Ванкомицин 25 мг/кг (начальная нагрузочная доза). При наличии аллергической реакции на бета-лактамы антибиотики Ванкомицин в/в + Азтреонам 2 г в/в каждые 8 часов + Метронидазол 500 мг в/в каждые 8 часов +/- Гентамицин или Тобрамицин 7 мг/кг в/в каждые 24 часа.

Источник инфекции уринарный тракт при отсутствии риска множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов: Цефтриаксон 1 г в/в каждые 24 часа (2 г если > 80 кг) +/- Гентамицин 7 мг/кг в/в каждые 24 часа; при риске множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов: Цефепим 1 г в/в каждые 6 часов или Пиперациллин тазобактам 4,5 г в/в каждые 8 часов +/- Гентамицин 7 мг/кг в/в каждые 24 часа +/- Ванкомицин в/в. При наличии аллергической реакции на бета-лактамы антибиотики Азтреонам 2 г в/в каждые 8 часов + Гентамицин 7 мг/кг в/в каждые 24 часа + Ванкомицин в/в.

Источник внебольничная пневмония при отсутствии риска синегнойной инфекции: Цефтриаксон 1 г в/в каждые 24 часа (2 г если > 80 кг) + или либо Левофлоксацин 750 мг в/в каждые 24 часа или Азитромицин 500 мг в/в каждые 24 часа. При

наличии аллергической реакции на бета-лактамы антибиотики Левофлоксацин 750 мг в/в каждые 24 часа +/- Ванкомицин в/в +/- Азтреонам 2 г в/в каждые 8 часов; при риске синегнойной инфекции: Цефепим 1 г в/в каждые 6 часов или Пиперациллин тазобактам 4,5 г в/в каждые 8 часов + Азитромицин в/в 500 мг каждые 24 часа +/- Тобрамицин 7 мг/кг в/в каждые 24 часа.

Источник нозокомиальная пневмония и вентилятор-ассоциированная пневмония: Ванкомицин или Линезолид в/в + Пиперациллин тазобактам 4,5 г в/в каждые 8 часов или Цефепим 1 г в/в каждые 6 часов +/- Тобрамицин 7 мг/кг в/в каждые 24 часа +/- Азитромицин 500 мг в/в каждые 24 часа. При наличии аллергической реакции на бета-лактамы антибиотики Ванкомицин в/в + Азтреонам 2 г в/в каждые 8 часов + Тобрамицин 7 мг/кг в/в каждые 24 часа +/- Левофлоксацин 750 мг в/в каждые 24 часа +/- Клиндамицин 600 мг в/в каждые 8 часов.

Источник инфекции кожа и мягкие ткани: Ванкомицин или Даптомицин (не зарегистрирован в РК) 6 мг/кг в/в или Оксациллин 2 г в/в каждые 4 часа; некротизированная кожа / мягкие ткани, газовая гангрена или некротический фасцит: Ванкомицин (предпочтительнее) или Даптомицин + Пиперациллин тазобактам 4,5 г в/в каждые 8 часов +/- Клиндамицин 900 мг в/в каждые 8 часов [51].

Согласно рекомендациям Европейского общества интенсивной терапии внутривенная терапия антибиотиками должна начинаться в течение первого часа с момента установления диагноза. Стартовая эмпирическая АБТ должна состоять из одного или нескольких препаратов, которые обладают активностью в отношении наиболее вероятных возбудителей и хорошо проникают в предполагаемый очаг инфекции. Эффективность эмпирической терапии должна оцениваться через 3-5 суток на основании микробиологических и клинических данных. Длительность терапии составляет 7-10 дней и определяется динамикой клинической картины [52].

Заключение

Применение АБП на основе клинических руководств, оценке клинических и фармакологических данных с учетом локальных особенностей антибиотикорезистентности позволит рационально применять их в нейрохирургической практике, направленные на повышение эффективности антибиотикопрофилактики, антибиотикотерапии и сдерживание антибиотикорезистентности возбудителей.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зозуля Ю.А., Цымбалюк В.И., Ткачик И.П. Нозокомиальные инфекции в нейрохирургии: проблемы и поиск решений. Профилактика нозокомиальных инфекций с позиций доказательной медицины // Украинський нейрохірургічний журнал. – 2008. – №1.
2. Зозуля Ю.А., Цымбалюк В.И., Ткачик И.П. Антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в нейрохирургии с позиций доказательной медицины // Украинський нейрохірургічний журнал. – 2008. – № 2.
3. Maharaj P. The Rational Use of Antibiotics in Neurosurgery. http://neurosurgery.ukzn.ac.za/Libraries/Seminars/The_Rational_Use_of_Antibiotics_in_Neurosurgery.sflb.ashx.
4. Antibiotic Guidelines - Neurosurgical infections (adult only). Salford Royal.
5. Antimicrobial prophylaxis for surgery // Treat Guidel Med Lett. – 2009. – Vol. 7. – P. 47-52.
6. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., et al. Guideline for prevention of surgical site infection // Infect Control Hosp Epidemiol. – 1999. – Vol. 20. – P. 250-78.
7. Horan T.C., Gaynes R.P., Martone W.J. et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections. A modification of CDC definitions of surgical wound infections // Infect. Control Hosp. Epidemiol. -1992. - V. 13 - P. 606–608.
8. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. Guideline for the prevention of surgical site infection, 1999 the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee// Infect. Control Hosp. Epidemiol. - 1999. - V.172. - P.68-74
9. Narotam P.K., van Dellen J.R., du Trevo M.D., Gouws E. Operative sepsis in neurosurgery: A method of classifying surgical cases // Neurosurgery. - 1994. - V.34, N3. - P.409-415.
10. Blomstedt G.C., Kytta J. Results of randomized trial of vancomycin prophylaxis in craniotomy // J. Neurosurg. - 1988. - V.69. - P.216-220.
11. Mollman D.H., Haines S.J. Risk factors for postoperative wound infection // J. Neurosurg. - 1986. - V.64. - P.902-906.
12. Renier D., Lacombe J., Pierre-Kahn A. et al. Factors causing acute shunt infection // J. Neurosurg. - 1984. - V.61. - P.1072-1078.
13. Tenney J.H., Vlahov D., Sachman M., Ducker T.B. Wide variation in risk of wound infection found in clean neurosurgery. Implication for perioperative antibiotic prophylaxis // J. Neurosurg. - 1985. - V.62. - P.243-247.
14. Winston K.R. Hair and Neurosurgery // Neurosurgery. - 1992. - V.31, N2.-P.320-329 Wagenletner F.M., Naber K.G. Hospital-acquired urinary tract infections // J. Hosp. Inf. - 2000. - N46. - P.171-181.
15. Wenzel R.P., Thompson R.L., Landry S.M. et al. Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: An Overview with emphasis on epidemics // Infect. Control. - 1983.- V.4. - P.371-375.
16. Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society & Infectious Diseases Society of America // Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2005. - V.171. - P.388–416.
17. Pittet D. Nosocomial bloodstream infections // Prevention and control of nosocomial infections /Ed. R.P. Wenzel.- 3rd ed.- Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.- P. 712-769.
18. Waren J.W. Urinary tract infections // Prevention and control of nosocomial infections / Ed.Wenzel R.P.- 3rd ed.- Baltimore: Williams & Wilkins. - 1997.- p. 821-840.
19. Hubmayr R.D. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care in ICU-Acquired Pneumonia, Illinois, May, 2002 // Intens. Care Med. -2002. - N28. - P.1521-1536.
20. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N., et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic blind broncho-alveolar lavage fluid // Am. Rev. Respir. Dis. - 1991. - V.143. - P.1121-1129.
21. Goldmann D.A., Pier G.B. Pathogenesis of infections related to intravascular catheterization // Clin. Microbiol. Rev. - 1993. - V. 6. - P.176-192.
22. Wagenletner F.M., Naber K.G. Hospital-acquired urinary tract infections // J. Hosp. Inf.- 2000. - N46. - P.171-181.
23. Kourbeti I.S., Jacobs A.V., Koslow M., et al. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis // Neurosurgery. – 2007. – Vol.60. – P.317-26.
24. Rebeck J.A., Murry K.R., Rhoney D.H., et al. Infection related to intracranial pressure monitors in adults: analysis of risk factor and antibiotic prophylaxis // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2000. – Vol.69. – P.381-4.
25. Korinek A.M., Bagnon T., Golmard J.L., et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis // Neurosurgery. – 2006. – Vol.58. – P.126–33.
26. Lietard C., Thébaud V., Besson G., et al. Risk factors for neurosurgical site infections: an 18-month prospective survey // J Neurosurg. – 2008. – Vol.109. – P.729-34.
27. Korinek A.M., for the French Study Group of Neurosurgical Infections SEHP C-CLIN Paris-Nord. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a prospective multicenter study of 2944 patients // Neurosurgery. – 1997. – Vol.41. – P.1073–81.
28. Korinek A.M., Golmard J.L., Elcheick A., et al. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4578 patients // Br J Neurosurg. – 2005. – Vol.19. – P.155–62.

29. Valentini L.G., Casali C., Chatenoud L., et al. Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients // *Neurosurgery*. – 2007. – Vol.61. – P.88-96.
30. Zabramski J.M., Whiting D., Darouiche R.O., et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized controlled trial // *J Neurosurg*. – 2003. – Vol.98. – P.725-30.
31. Holloway K.L., Smith K.W., Wilberger J.E., et al. Antibiotic prophylaxis during clean neurosurgery: a large, multicenter study using cefuroxime // *Clin Ther*. – 1996. – Vol.18. – P.84-94.
32. Whitby M., Johnson B.C., Atkinson R.L., et al. The comparative efficacy of intravenous cefotaxime and trimethoprim/sulfamethoxazole in preventing infection after neurosurgery: a prospective, randomized study // *Br J Neurosurg*. – 2000. – Vol.14. – P.13-18.
33. Govender S.T., Nathoo N., van Dellen J.R.. Evaluation of an antibiotic-impregnated shunt system for the treatment of hydrocephalus // *J Neurosurg*. – 2003. – Vol.99. – P.831-9.
34. Tacconelli E., Cataldo M.A., Albanese A., et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cerebrospinal shunt placement in a hospital with a high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J Hosp Infect*. – 2008. – Vol.69. – P.337-44.
35. Wong G.K., Poon W.S., Lyon D., et al. Cefepime vs ampicillin/sulbactam and aztreonam as antibiotic prophylaxis in neurosurgical patients with external ventricular drain: result of a prospective randomized controlled clinical trial // *J Clin Pharm Ther*. – 2006. – Vol.31. – P.231-5.
36. Ragal B.T., Browd S.R., Schmidt R.H. Surgical shunt infection: significant reduction when using intraventricular and systemic antibiotic agents // *J Neurosurg*. – 2006. – Vol.105. – P.242-7.
37. Sarguna P., Lakshmi V. Ventriculoperitoneal shunt infections // *Indian J Med Microbiol*. – 2006. – Vol.24. – P.52-4.
38. Langley J.M., Gravel D., Moore D., et al. Study of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in the first year following placement, by the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program // *Infect Control Hosp Epidemiol*. – 2009. – Vol.30. – P.285-8.
39. Antimicrobial prophylaxis for surgery // *Treat Guidel Med Lett*. – 2009. – Vol.7. – P.47-52.
40. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf (2014).
41. Мажитов Т.М., Карабаева Р.Ж., Макалкина Л.Г. и др. Антибиотикопрофилактика в кардиохирургической практике // *Медицина и экология*. – 2014. – №1. – С.37. (Материалы I Среднеазиатского конгресса МАКМАХ).
42. Iacob G., Simona Iacob. Prophylactic antibiotherapy in Neurosurgery: review // *Romanian Neurosurgery*. – 2010. – Vol. XVII 3. – P.321-326.
43. Phillip R., Dellinger J.M., Masur H.C. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med*. – 2004. – V.32, N3. – P.858-873.
44. Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S.L. et al. Practice Guidelines for Management of Bacterial Meningitis // *Clin. Infect. Dis*. – 2004. – N39. – P.1267-1284.
45. Aronin S.L., Peduzzi P., Quagliarello V.J. Communityacquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing // *Ann. Intern. Med*. – 1998. – N129. – P.862-869.
46. Amani Alnimr. A Protocol for Diagnosis and Management of Cerebrospinal Shunt Infections and other Infectious Conditions in Neurosurgical Practice // *Basic and Clinical neuroscience*. – 2012. – Vol. 3(5).
47. Remeš F., Tomáš R., Jindrák V., Vaniš V., Setlík M. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state // *J Neurosurg*. – 2013. – Vol. 119(6). – P.1596-602.
48. SWAB Guidelines on Antibacterial Therapy of Patients with Bacterial Central Nervous System Infections. Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB), 2012 [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FE54A057082AA54CC1257A2B00293B1D/\\$FILE/SWAB_CNSguideline_%20June12.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FE54A057082AA54CC1257A2B00293B1D/$FILE/SWAB_CNSguideline_%20June12.pdf)
49. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases Advance Access*, 2016.
50. Guidelines on Urological infections. European Association of Urology, 2015.
51. Sepsis: Empiric Antibiotic Selection Pathway, 2014. http://www.nebraskamed.com/app_files/pdf/careers/education-programs/asp/sepsis-antibiotics-2014.pdf
52. Деллинджер Р.Ф., Карле Ж.М. и др. Рекомендации по ведению пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Методические рекомендации. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2005. – Том 7. – № 3.



ТҮЙІНДЕМЕ

А.Н. Ихамбаева¹, Т.М. Мажитов (м.ғ.д.)¹, Н.Т. Алдиярова (м.ғ.д.)², Н.К. Дюсембаева (м.ғ.к.)¹

¹«Астана медицина университеті» АҚ, Астана қ., Қазақстан

²«Ұлттық нейрохирургия орталығы», Астана қ., Қазақстан

НЕЙРОХИРУРГИЯДА БАКТЕРИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРДЫ ҚОЛДАНУДЫҢ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ЖОЛДАРЫ

Шолу нейрохирургияда қолданылатын бактерияға қарсы препараттарға арналған және шолуда нейрохирургия тәжірибесіндегі антибиотикопрофилактика мен бактерияға қарсы терапия бойынша заманауи клиникалық ұсыныстар келтірілген.

Негізгі сөздер: бактерияға қарсы препараттар, бактерияға қарсы терапия, антибиотикопрофилактика, нейрохирургия, нозокомиалды инфекциялар.

SUMMARY

A.N. Ikhambayeva¹, T.M. Mazhitov (D.Med.Sci.)¹, N.T. Aldiyarova (D.Med.Sci.)², N.K. Dusembayeva (Cand.Med.Sci.)¹

¹ JSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan

² JSC «National Centre for Neurosurgery», Astana, Republic of Kazakhstan

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE USE OF ANTIBACTERIAL PREPARATIONS IN NEUROSURGERY

The review deals with the use of antibacterial drugs in neurosurgery, provides advanced clinical recommendations for antibiotic prophylaxis and antibacterial therapy in neurosurgical practice.

Key words: antibiotics, antibiotic therapy, antibiotic prophylaxis, neurosurgery, nosocomial infections.