

Prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badania, których celem było porównanie skuteczności augmentinu i cefuroksymu z metronidazolem w zapobieganiu zakażeniom ran po planowych operacjach na jelicie grubym zostały przeprowadzone w 11 ośrodkach w 3 krajach (Polska, Czechy, Węgry). Spośród 353 chorych 174 otrzymało 3 dawki augmentinu a 179 trzy dawki cefuroksymu z metronidazolem zgodnie z kodem randomizacyjnym. Antybiotyki podawano dożylnie w czasie wprowadzania do znieczulenia oraz po upływie 8 i 16 godzin od pierwszej iniekcji. Zakażenie rany operacyjnej wystąpiło u 11,5 proc. chorych, którzy w profilaktyce otrzymali augmentin i u 12,3 proc. chorych, którzy otrzymali cefuroksym z metronidazolem. Różnice między grupami nie są znamienne statystycznie. Przeprowadzone badania wykazały, że w zapobieganiu zakażeniom ran operacyjnych po planowych operacjach na jelicie grubym augmentin jest równie skuteczny jak cefuroksym z metronidazolem. Dodatkowe zalety płynące z jego stosowania to: niższy koszt, łatwiejsza i wygodniejsza podaż i większe bezpieczeństwo wynikające z monoterapii.

Słowa kluczowe: jelito grube, chirurgia, profilaktyka zakażeń, Augmentin.

# Augmentin w profilaktyce zakażeń w chirurgii jelita grubego

## Augmentin as prophylaxis in elective colon surgery

Bruno Szczygieł<sup>1</sup>, Marek P. Nowacki<sup>2</sup>, Krzysztof Bielecki<sup>3</sup>, Tadeusz Popiela<sup>4</sup>, Tadeusz Tołłoczko<sup>5</sup>, Jerzy Polański<sup>6</sup>

### WSTĘP

Zakażenia należą do najczęstszych i najpoważniejszych powikłań pooperacyjnych. Przed wprowadzeniem profilaktyki antybiotykowej częstość zakażeń po planowych operacjach na jelicie grubym wahała się od 30 do 77 proc. [1, 2]. Wśród czynników zwiększających ryzyko zakażeń wymienia się: podeszły wiek chorych, cukrzycę, niedożywienie i osłabienie odporności, czas pobytu w szpitalu przed operacją > 3 dni, niedostateczne przygotowanie mechaniczne jelita grubego, czas trwania operacji > 4 godzin, doraźny tryb operacji oraz brutalne operowanie z pozostawieniem w jamie brzusznej zbiorników krwi, skrzepów i niedokrwionych tkanek.

Ponieważ mechaniczne oczyszczanie jelita, tylko w niewielkim stopniu zmniejsza ilość bakterii w jelicie grubym bardzo ważne jest profilaktyczne podawanie antybiotyków, które pozwala na zmniejszenie częstości zakażeń pooperacyjnych do 4–15 proc. [1–4]. Najczęściej antybiotyk podaje się dożylnie podczas wprowadzania do znieczulenia, co zapewnia uzyskanie w czasie operacji stężenia antybiotyku w tkankach znacznie przekraczającego najmniejsze stężenie hamujące wzrost patogenych drobnoustrojów [2]. Zwykle podaje się jeszcze 2 dawki antybiotyku co 8

godzin. Celem przedstawionych, wieloośrodkowych badań było porównanie skuteczności augmentinu oraz cefuroksymu z metronidazolem w zapobieganiu zakażeniom ran po operacjach na jelicie grubym.

### MATERIAŁ I METODA BADAŃ

Przedmiotem prospektywnych randomizowanych, wieloośrodkowych badań prowadzonych w 11 ośrodkach w 3 krajach było 353 chorych, spośród których 174 zaliczonych do grupy I otrzymało augmentin, a 179 zaliczonych do grupy II-cefuroksym z metronidazolem (Tab. 1.).

Wśród 353 chorych było 185 (52,4 proc.) mężczyzn i 168 (47,6 proc.) kobiet. Średni wiek chorych z grupy I wyniósł 61,3 lat (19–83 lat), a z grupy II 63,2 lat (22–90 lat).

Wskazania do operacji podano w tabeli 2.

Wynika z niej, że najwięcej chorych leczono z powodu raka okrężnicy i odbytnicy, odpowiednio: 172 i 144 chorych. Wszyscy chorzy wyrażali pisemną zgodę na uczestnictwo w badaniach i we wszystkich ośrodkach uzyskano zgodę miejscowej Komisji Etycznej. Szczegółowe kryteria włączenia podano w innej pracy [4]. Antybiotyki podawano zgodnie z kodem randomizacyjnym, opracowanym przez firmę

Tabela 1. Liczby chorych w poszczególnych ośrodkach oraz rodzaje antybiotyków stosowanych w profilaktyce

Ośrodek	Liczby chorych		
	Augmentin	Cef +M	Razem
Prof. K. Bielecki, Warszawa	11	10	21
Prof. M.P. Nowacki, Warszawa	11	11	22
Prof. J. Polański, Warszawa	1	5	6
Prof. T. Popiela, Kraków	10	6	16
Prof. B. Szczygieł, Warszawa	21	22	43
Prof. T. Tołłoczko, Warszawa	7	6	13
Razem	61	60	121
Czechy	44	45	89
Węgry	69	74	143
Ogółem	174	179	353

<sup>1</sup> Katedra I Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Żywienia AM w Warszawie

<sup>2</sup> Klinika Chorób Jelita Grubego Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>3</sup> Klinika Chirurgii Ogólnej CMKP w Warszawie

<sup>4</sup> I Katedra Chirurgii Ogólnej i Kliniki Chirurgii Gastroenterologicznej CM UJ w Krakowie

<sup>5</sup> Klinika Chirurgii Naczyń i Transplantologii AM w Warszawie

<sup>6</sup> III Klinika Chirurgii II Wydziału Lekarskiego AM w Warszawie

*A prospective, multi-centre, randomised trial was carried out in 11 hospitals in three countries (Poland, Czech Republic and Hungary) in order to compare the efficiency of amoxicillin-clavulanic acid (Augmentin) versus cefuroxime plus metronidazole as antibiotic prophylaxis in patients undergoing elective colorectal surgery. Eligible patients were randomly assigned to receive either 3 intravenous doses of augmentin 1,2 g or 3 intravenous doses of cefuroxime (1,5) plus metronidazole (500mg) on the induction of anaesthesia and 8 and 16 hours later. Among 353 randomised patients, 174 received 3 doses of augmentin and 179 three doses of cefuroxime plus metronidazole. Wound infections occurred in 11,5% of patients who received augmentin and in 12,3% of patients who received cefuroxime plus metronidazole. There were no statistically significant differences between prophylactic regimens with regard to the incidence of wound infection or the types of organisms isolated from these wounds. The results of the trial demonstrate that both prophylactic regimens were well tolerated and have similar efficiency when used for prophylaxis of infection after elective colorectal surgery. The use of augmentin as antibiotic prophylaxis is recommended because of its easier use and lower cost.*

*Key words: colon, surgery, prophylaxis of infection, Augmentin.*

SmithKline Beecham, która dostarczyła również antybiotyki i krążki do badań bakteriologicznych. Zamknięte, nie oznakowane, opatrzone kolejnym numerem opakowania otwierano dopiero na sali operacyjnej i pierwszą dawkę antybiotyku (augmentin), lub antybiotyków (cefuroksym z metronidazolem) podawano dożylnie w czasie wprowadzania do znieczulenia. Następne dawki podawano również dożylnie po upływie 8 i 16 godzin od pierwszej iniekcji. Jedna dawka augmentinu wynosiła 1,2 g (1,0 g amoksycyliny i 0,2 g kwasu klawulanowego). Jedna dawka cefuroksymu wynosiła 1,5 g a metronidazolu 500 mg.

W celu przygotowania jelita grubego stosowano doustnie preparat X-Prep na 12 godzin przed operacją i/lub lewatywy oczyszczające. Po operacji obserwowano chorych pod kątem zakażenia rany lub innych powikłań. W każdym przypadku zakażenia rany pobierano wydzielinę na posiewy tlenowe i beztlenowe i wykonywano antybiogram jeżeli uzyskiwano wzrost bakterii.

Wyniki poddano analizie statystycznej z zastosowaniem testu  $\chi^2$ . Różnice uznawano za znamienne jeżeli  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

Spośród 174 chorych z grupy I, którzy otrzymali 3 dawki augmentinu zakażenie rany wystąpiło u 20 (11,5 proc.), a spośród 179 chorych z grupy II, którzy otrzymali 3 dawki cefuroksymu z metronidazolem u 22 (12,3 proc.). Różnice między grupami nie są znamienne statystycznie ( $p > 0,05$ ), co świadczy, że oba rodzaje profilaktyki są równie skuteczne. Spośród chorych, u których wystąpiło zakażenie rany 6,3 proc. z grupy I i 7,3 proc. z grupy II wymagało leczenia innymi antybiotykami z powodu głębokiego zakażenia rany z dużym naciekem zapalnym, zakażenia układu oddechowego i/lub moczowego. W obu grupach 1,7 proc. chorych wymagało leczenia operacyjnego z powodu ropni wewnątrzbrzusznych, ropowicy zaotrzewnowej i desuturacji.

Z zakażonych ran wyhodowano łącznie 18 rodzajów szczepów bakteryjnych, wśród których najwięcej było *E. coli*, *Pseudomonas* i *Pseudomonas aeruginosa*. Większość wyhodowanych szczepów nie była wrażli-

wa na żaden z antybiotyków zastosowanych w profilaktyce.

Średni czas pobytu w szpitalu po operacji wyniósł 20,7 dnia (grupa I) i 20,8 dnia (grupa II). W okresie obserwacji wynoszącym 5 tygodni od operacji zmarło odpowiednio 9 (5,2 proc.) i 6 (3,4 proc.) chorych [4].

## OMÓWIENIE

Przedstawione wielośrodkowe badania w pełni potwierdziły dane z piśmiennictwa świadczące o wysokiej skuteczności augmentinu w zapobieganiu zakażeniom ran po planowych operacjach na jelicie grubym [1, 2, 4, 5]. Analogiczny jak w naszych badaniach zestaw antybiotyków zastosowali Palmer i wsp. [6] u 455 chorych poddanych operacjom na układzie pokarmowym, spośród których 230 otrzymywało augmentin a 225 cefuroksym z metronidazolem. Zakażenie rany wystąpiło u 5,6 proc. chorych otrzymujących w profilaktyce augmentin i u 3,1 proc. chorych otrzymujących cefuroksym z metronidazolem, co nie stanowi różnicy istotnej statystycznie ( $p=0,27$ ) test  $\chi^2$ . Oprócz zalet płynących ze stosowania jednego antybiotyku, autorzy podkreślają trzykrotnie niższe koszty profilaktyki z użyciem augmentinu.

W innych badaniach [7] porównano skuteczność augmentinu i cefradyny z metronidazolem w profilaktyce zakażeń ran operacyjnych u 722 chorych poddanych operacjom z zakresu chirurgii ogólnej. Spośród nich 521 otrzymało augmentin, a 251 cefradynę z metronidazolem wg schematu przyjętego w naszych badaniach. Zakażenie rany wystąpiło u 10 proc. chorych otrzymujących augmentin i u 11 proc. otrzymujących cefradynę z metronidazolem, w tym po operacjach na jelicie grubym odpowiednio u 20 i 25 proc., a po operacjach na górnym odcinku układu pokarmowego u 7 i 8 proc.

Wysoką skuteczność augmentinu w zapobieganiu zakażeniom ran operacyjnych wykazano również po operacjach proktologicznych [8]. W innych randomizowanych badaniach obejmujących łącznie 1797 chorych operowanych planowo z powodu chorób jelita grubego [1, 2, 4, 5, 9, 10] spośród których 884 otrzymywało w profilakty-

Tabela 2. Wskazania do operacji

Rozpoznanie	Liczby chorych		Razem
	Augmentin	Cef. +M	
Rak okrężnicy	91	81	172
Rak odbytnicy	64	80	144
Uchylkowość okrężnicy	3	3	6
Niedrożność	1	1	2
Choroby zapalne jelit	1	1	2
Inne	14	13	27
Ogółem	174	179	353

ce augmentin, a 913 inne antybiotyki częstość zakażeń ran operacyjnych wyniosła odpowiednio od 3,1 do 14,0 proc. i od 3,7 do 15,0 proc. W żadnej z cytowanych prac różnice w częstości zakażeń nie były znamienne statystycznie.

Ważnym czynnikiem mającym wpływ na zmniejszenie częstości zakażeń po operacjach na jelicie grubym jest odpowiednie przygotowanie jelita mające na celu usunięcie mas kałowych i zmniejszenie liczby bakterii w jego świetle. W tym celu stosowano pikosulfan sodu, roztwór owoców senezu i/lub lewatywy czyszczące.

Ponieważ we wszystkich cytowanych opracowaniach, jak również w naszym materiale, większość chorych była operowana z powodu raka jelita grubego ważnym zagadnieniem jest zwrócenie uwagi na stan odżywienia tych chorych. Jak wynika z licznych obserwacji ok. 50 proc. chorych na nowotwory w momencie ustalenia rozpoznania i przyjęcia do leczenia chirurgicznego wykazuje objawy niedożywienia, które ulega pogłębieniu w okresie okołoperacyjnym [11, 12].

Sprzyja temu rutynowo stosowane głodzenie przed operacją i płynoterapia stosowana przez co najmniej 5–7 dni po operacji. Dlatego tak ważne jest dokonanie oceny stanu odżywienia przed operacją i żywienie dojelitowe chorych niedożywionych przed i po operacji [11–13]. Takie postępowanie pozwala na utrzymanie lub poprawę stanu odżywienia i stanu odporności, co ma również istotne znaczenie, w zapobieganiu zakażeniom [11].

Nie ulega wątpliwości, że profilaktyczne stosowanie właściwie dobranych antybiotyków w odpowiedniej dawce, zmniejsza odsetek zakażeń, obniża koszty leczenia i skraca okres pobytu chorych w szpitalu. Należy jednak pamiętać również o innych czynnikach zwiększających ryzyko zakażeń takich jak: pobyt w szpitalu przed operacją dłuższy niż 3 dni, niedożywienie i osłabienie odporności, brutalne operowanie i nieprzestrzeganie zasad aseptyki i antyseptyki.

Wzięcie pod uwagę tych wszystkich czynników, dobór właściwego antybiotyku oraz wczesna rehabilitacja pozwalają na uniknięcie powikłań septycznych u większości chorych operowanych planowo z powodu chorób jelita grubego.

## WNIOSKI

- W chirurgii jelita grubego profilaktyczne stosowanie odpowiednio dobranych antybiotyków jest obowiązkowe. Profilaktyka antybiotykowa nie zwalnia od obowiązku właściwego przygotowania jelita grubego do operacji.
- W zapobieganiu zakażeniom ran po planowych operacjach na jelicie grubym augmentin jest równie skuteczny i bezpieczny jak cefuroksym z metronidazolem.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kwok S. P. Y., Lau W. Y., Leung K. L., i wsp.: *Amoxicillin and clavulanic acid versus cefotaxime and metronidazole as antibiotic prophylaxis in elective colorectal resectional surgery*. *Chemother.* 1993, 39: 135.
2. Nyam D. C. N. K., Yeo M., Cheong D., i wsp.: *Antibiotic prophylaxis in colorectal surgery: A randomised, double-blind, controlled trial of amoxicillin – clavulanic acid vs ceftriaxone and metronidazole*. *Asian J. Surg.* 1995, 18: 227.
3. Stone H. H., Haney B. B., Kolb L. D., i wsp.: *Prophylactic and preventive antibiotic therapy. Timing, duration and economics*. *Ann. Surg.* 1979, 189: 691.
4. Szczygieł B., Nowacki M. P., Bielecki K., i wsp.: *Wieloośrodkowe prospektywne badania skuteczności amoksyliny- kw. klawulanowego w porównaniu z cefuroksyem i metronidazolem w zapobieganiu zakażeniom rany po planowych operacjach na jelicie grubym*. *Pol. Przegl. Chir.* 1998, 70: 500–508.
5. Mosimann F., Cornu P. N., Ziya Z.: *Amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin, SmithKline Beecham) versus gentamicin /clindamycin in elective colorectal surgery: a prospective comparative randomized trial*. *Proc. 35 th ICAAC, San Francisco, USA 17–20 Sep. 1995, J 145.*
6. Palmer B. V., Mannur K. R., Ross W. B.: *An observer blind trial of co- amoxiclav versus cefuroxime plus metronidazole in the prevention of post-operative wound infection after general surgery*. *I. Hosp. Infect.* 1994, 26: 287.
7. Tehan S., Whittaker J.: *A multi- center double-blind prospective study comparing the efficacy and tolerance of augmentin with the combination of cephradine plus metronidazole as surgical prophylaxis*. *Surg. Res. Commun.* 1989, 6: 97.
8. Lobstein P., Cope R.: *Efficacy of Augmentin for antibiotic prophylaxis in proctologic surgery*. 4-th Intern. Conf. On the Prevention of Infection. Nice-France, May 6–7, 1996 Program and Abstracts p. 142.
9. Arnaud J. P., Bellissant E., Boisel P., i wsp.: *Single – dose amoxycillin – clavulanic acid vs cefotetan for prophylaxis in elective colorectal surgery: a multicentre, prospective, randomized study*. *J. Hosp. Infection.* 1992, 22 (suppl. A), 23.
10. Cornu P., Chikkis S., Mosimann P.: *Amoxicillin clavulanic acid versus gentamicin/clindamycin as prophylaxis in elective colorectal surgery: interim results of a randomized trial*. *J. Chemother.* 1991, 3 (Suppl 4) 295.
11. Pawłowski W., Kos A., Majewska K., Szczygieł B.: *Żywienie dojelitowe w okresie okołoperacyjnym*. *Polski Merkuriusz Lekarski* 1998, IV, 186–189.
12. Consensus statement.: *Perioperative artificial nutrition in elective adult surgery*. *Clin. Nutr.* 1996, 15: 223–229.
13. Klein S., Kinney., Jeejeebhoy K i wsp.: *Nutrition support in clinical practice: Review of published data and recommendations for future directions*. *JPEN* 1997, 21: 133–156.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. **Bruno Szczygieł**  
Katedra i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Żywienia AM w Warszawie  
ul. S. Banacha 1a  
02-097 Warszawa  
tel./fax (0-22) 853-59-77

\* Praca wydrukowana w całości w Polskim Przeglądzie Chirurgicznym 1998,70, 500-508. Pozycja piśmiennictwa Nr 4

\* Praca częściowo finansowana przez SmithKline Beecham