

Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта GLOBAL-PPS 2017

*С. А. РАЧИНА¹, Ю. А. БЕЛЬКОВА², Р. С. КОЗЛОВ², А. С. АНИКЕЕВ¹, А. В. ТОЛПЫГО², Е. Г. БУРАСОВА³, Л. Г. ЕЖОВА^{1,4}, Е. В. ЕЛОХИНА^{5,6}, В. М. МИЩЕНКО⁷, О. Г. НИ⁸, Г. А. ПЕНЖОЯН⁸, Е. Е. СВЕНТИЦКАЯ⁹, Ю. А. СТРЕЖ⁹, В. Д. ШЕГИМОВА³

¹ Российский университет дружбы народов, Москва

² Смоленский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Смоленск

³ Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко, Улан-Удэ

⁴ Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова, Москва

⁵ Областная клиническая больница, Омск

⁶ Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Омск

⁷ Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Смоленск

⁸ Краевая клиническая больница № 2, Краснодар

⁹ Томская областная клиническая больница, Томск

Point Prevalence Multicenter Survey of Antimicrobial Utilization in Russian Hospitals: the Results of GLOBAL-PPS 2017

*S. A. RACHINA¹, YU. A. BELKOVA², R. S. KOZLOV², A. S. ANIKEEV¹, A. V. TOLPYGO², E. G. BURASOVA³, L. G. EZHOVA^{1,4}, E. V. ELOKHINA^{5,6}, V. M. MISHCHENKO⁷, O. G. NI⁸, G. A. PENZHOIAN⁸, E. E. SVENTITSKAIA⁹, YU. A. STREZH⁹, B. D. SHEGIMOVA³

¹ RUDN University, Moscow

² Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk

³ Republican clinical hospital. N. A. Semashko, Ulan-Ude

⁴ City clinical hospital. V. V. Vinogradova, Moscow

⁵ Omsk Regional Clinical Hospital, Omsk

⁶ Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Omsk

⁷ Federal Center of Traumatology, Orthopaedics and Endoprosthesis, Smolensk

⁸ Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar

⁹ Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk

Представлены результаты российского сегмента одномоментного исследования применения антимикробных препаратов (АМП) «The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance» (GLOBAL-PPS), собранные в 7 многопрофильных стационарах различных городов Российской Федерации (Краснодар, Москва, Омск, Смоленск, Томск, Улан-Удэ) за период с сентября по ноябрь 2017 г. Объектом исследования были медицинские карты пациентов, получавших с профилактической или лечебной целью системные АМП. В рамках исследования проводилось изучение практики использования указанных препаратов, а также оценка соответствия назначений индикаторам качества, заданным протоколом международного исследования GLOBAL-PPS. Выявлены основные погрешности, нуждающиеся в первоочередной коррекции: недостаточно высокая частота следования рекомендациям, отсутствие в медицинской документации сроков смены/отмены препаратов, нецелесообразно длительная периоперационная антибиотикопрофилактика, неоправданно частое назначение цефалоспоринов III поколения, низкая частота этиотропной терапии. Полученные данные могут стать основой для разработки мер по оптимизации антимикробной терапии в каждом из стационаров, участвовавших в проекте.

Ключевые слова: антимикробные препараты, фармакоэпидемиология, одномоментное исследование.

The results of Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (GLOBAL-PPS) project conducted in 7 multi-field hospitals in different cities of Russia (Krasnodar, Moscow, Omsk, Smolensk, Tomsk, Ulan-Ude) during the period from September to November 2017 are presented. Case records of patients who received systemic antimicrobial agents for the treatment or prevention of infections were analyzed. Local practices of antimicrobials administration were evaluated with help of quality indicators defined in GLOBAL-PPS study protocol. Common mistakes requiring a prompt intervention included low adherence to clinical guidelines, absence of stop/review dates in the medical records, extended duration of surgical prophylaxis, III generation cephalosporin's overuse for prophylaxis and treatment and low frequency of therapy based on microbiological data. Our data provide the basis for the development of appropriate antimicrobial stewardship programs tailored according to local practices for each multi-field hospital in the project.

Keywords: antimicrobials, pharmacoepidemiology, point prevalence survey.

© Коллектив авторов, 2019

*Адрес для корреспонденции: 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. РУДН

Введение

Антимикробная резистентность является одним из основных факторов, ограничивающих успешное лечение инфекционных заболеваний, что сопровождается неблагоприятными медицинскими, социальными и экономическим последствиями в мировом масштабе [1, 2]. Возникновение резистентности связывают с селективным давлением, оказываемым антимикробными препаратами (АМП) на популяцию микроорганизмов [3]. Одной из ведущих причин роста устойчивости к АМП в условиях лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) является нерациональное использование, на долю которого приходится до 50% всех назначений препаратов указанной группы [4].

Регулярный мониторинг практики применения АМП с оценкой качества предоставляет ключевую информацию, необходимую для направленной оптимизации фармакотерапии [5], однако использование с этой целью классических фармакоэпидемиологических исследований является трудоёмким, время и ресурсозатратным процессом, малоприменимым в рутинной клинической практике. Упомянутые сложности, а также низкий уровень компьютеризации и оснащения электронными базами регистрации информации о пациентах и движении лекарственных средств служат основными причинами отсутствия в ЛПУ Российской Федерации единой системы сбора данных о практике использования АМП. В то же время, доступные результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют об относительно высокой частоте и нерациональных подходах к применению указанных препаратов [6–8].

Одномоментные исследования зарекомендовали себя как удобный и малозатратный, но при этом стандартизированный и валидированный инструмент мониторинга практики применения лекарственных средств в условиях стационара [9]. Одним из проектов на основе данной методологии является исследование практики применения АМП «The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance» (GLOBAL-PPS), включавшее на момент выполнения публикуемой работы 391 лечебное учреждение из 51 страны мира [10]. В текущей статье представлены результаты российского сегмента проекта.

Проект ставит целью разработку и внедрение универсального метода сбора данных о практике назначения АМП у госпитализированных больных в разных странах мира с динамической оценкой качества их применения.

Материал и методы

За период с сентября по ноябрь 2017 г. проводился сбор данных о практике назначения АМП в ЛПУ следующих горо-

дов РФ: Краснодар, Москва, Омск, Смоленск (2 центра), Томск, Улан-Удэ. С целью соблюдения конфиденциальности в данной публикации стационарам были присвоены номера от 1 до 7 (далее центры 1–7), при этом ЛПУ со взрослым контингентом пациентов получили номера 1–2; стационары со смешанным контингентом, но без неонатальных отделений — 3–4; ЛПУ, включающее отделения только взрослого и неонатального профиля — 5; стационары с отделениями взрослого, детского и неонатального профиля — 6–7.

Исследование охватывало все отделения каждого стационара, при этом сбор данных в одном отделении проводился в течение одного дня, а во всем ЛПУ не превышал четырёх недель. Объектом исследования являлись медицинские карты пациентов, получавших с профилактической или лечебной целью следующие системные АМП: все антибактериальные препараты; противогрибковые, противотуберкулёзные и противомаларийные препараты; антибиотики, используемые для лечения инфекций ЖКТ; производные нитроимидазола; противовирусные препараты для лечения гриппа — ингибиторы нейраминидазы.

В рамках работы изучалась практика назначения АМП, а также проводилась оценка соответствия антимикробной терапии (АМТ) индикаторам качества, заданным протоколом международного исследования GLOBAL-PPS:

1. соответствие выбора АМП национальным и/или локальным рекомендациям;
2. документирование показаний к назначению АМП и даты его отмены/смены;
3. назначение АМП на основании биомаркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин);
4. назначение АМП на основании данных бактериологического исследования (частота этиотропной терапии).

Подробная информация о методологии исследования и результатах его международной части представлена на сайте проекта: www.global-pps.com.

Анализ данных российского сегмента проекта проводился сотрудниками Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАК-МАХ) в программе MS Office Excel 2010 для Windows 7 с использованием методов описательной статистики. Количественные признаки описывались в виде минимального, максимального, среднего значений; качественные признаки представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования была собрана информация о применении АМП в 7 многопрофильных стационарах. Основные характеристики ЛПУ и контингента пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Общая популяция пациентов каждого из ЛПУ в дни сбора данных составила от 163 до 1002 человек, что обусловлено различным размером стационаров и количеством в них отделений. При этом доля пациентов, получавших АМП, в ЛПУ значительно различалась как в целом (от 17,8% — в центре 4 до 32,6% — в центре 1), так и в пределах разделения по возрастному контингенту: от 19,4 до 32,6% — во взрослых отделениях всех ЛПУ, от 10 до 33,3% — в педиатрических отделениях и от 14,3% до 54,8% — в неонатальных отделениях.

Несмотря на значительную вариабельность показателей, можно выделить общие тенденции в частоте назначения АМП в зависимости от профиля отделений в ЛПУ (табл. 2). Так, в терапевти-

Таблица 1. Характеристики ЛПУ и пациентов, включённых в исследование

Характеристики ЛПУ	Центры						
	1	2	3	4	5	6	7
Количество отделений в ЛПУ	14	24	29	6	28	27	32
Количество педиатрических/неонатальных отделений	0/0	0/0	2/0	2/0	0/3	1/2	7/1
Общая популяция пациентов в дни сбора данных, <i>n</i>	663	902	786	163	945	1002	977
Доля пациентов, получавших системные АМП, <i>n</i> /%	216/32,6	175/19,4	152/19,4	30/18,3	186/19,7	270/26,9	191/19,5

Таблица 2. Частота назначения системных АМП в отделениях разного профиля, %

Профиль отделений	Центры						
	1	2	3	4	5	6	7
Терапевтические							
Взрослые	22,5	18,9	9,6	—	8,2	23,6	9,0
Детские	—	—	—	—	—	6,2	—
Новорождённые	—	—	—	—	35,9	—	—
Хирургические							
Взрослые	40,9	16,6	26,4	18,3	22,4	28,7	26,9
Детские	—	—	24,1	10,0	—	50,0	25,6
ОРИТ							
Взрослые	46,4	53,3	40,6	—	82,9	100	47,1
Детские	—	—	—	—	—	—	40,0
Новорождённые	—	—	—	—	76,5	14,3	100*

Примечание. * — 100% показатель обусловлен наличием в отделении одного пациента, в связи с чем не учитывался при анализе данных.

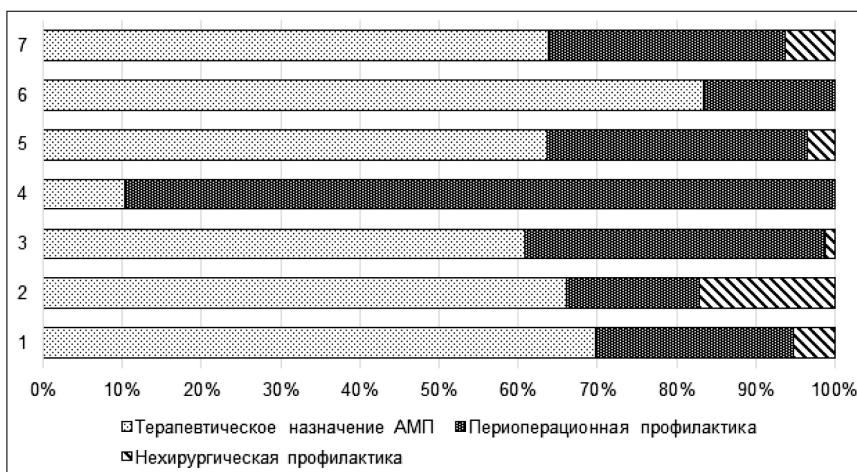


Рис. 1. Структура показаний к назначению системных АМП в исследуемых центрах.

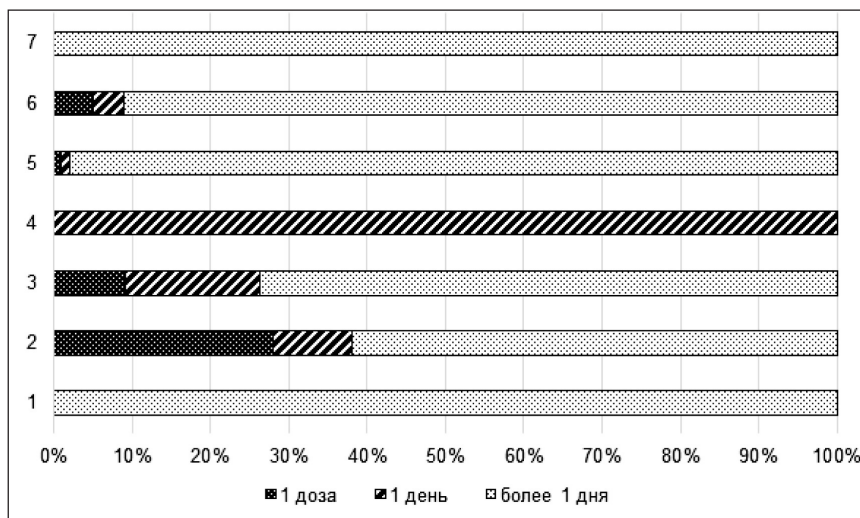


Рис. 2. Длительность проведения хирургической профилактики в исследуемых центрах.

ческих отделениях данный показатель был наиболее низким: от 6,2 до 35,9% (8,2—23,6% во взрослых отделениях, 6,2% — в единственном детском и 35,9% — в отделении для новорождённых), в хирургических отделениях более высоким: 10—50% (16,6—40,9% — во взрослых и 10—50% — в детских отделениях), тогда как в условиях ОРИТ доля пациентов, получавших АМП, была максимальной, достигая 100% (40,6—100% — во взрослых отделениях, 40% — в детских и 14,3—76,5% — в отделениях для новорождённых).

Структура показаний к назначению системных АМП в исследуемых центрах представлена на рис. 1, длительность проведения хирургической профилактики на рис. 2. Терапевтическое применение системных АМП превалировало во всех ЛПУ (от 60,9% — в центре 3 до 83,4% — в центре 6), кроме центра 4, где на долю данного типа назначений приходилось только 10,3%. Периоперационная антибиотикопрофилактика была наиболее широко представлена в центре 4 (89,7%), в других стационарах её доля варьировала от 16,7 до 37,9%; нехирургическая профилактика

Таблица 3. Структура классов системных АМП, назначавшихся пациентам в ЛПУ в дни проведения исследования, %

АМП	Центры						
	1	2	3	4	5	6	7
Пенициллины	15,2	16,3	18,1	—	20,8	13	9,3
Цефалоспорины I поколения	11,2	13,4	19,9	89,7	1,6	0,3	8,4
Цефалоспорины II поколения	—	—	—	—	—	1,8	—
Цефалоспорины III поколения	27,3	20	39,2	—	23,6	42,6	56,7
Цефалоспорины IV поколения	0,4	—	1,2	—	—	—	1
Карбапенемы	2,2	7,9	5,4	—	16,4	2,4	2,8
Хинолоны	16,5	11,2	6	—	19,2	27,5	7
Аминогликозиды	3,2	7,9	2,4	—	6	1,5	4,7
Макролиды, линкозамиды и стрептограммины	1,4	3,7	5,4	—	1,2	1,2	6,5
Сульфаниламиды и триметоприм	—	12,6	—	—	—	—	—
Тетрациклины	—	1,4	—	—	1,2	—	—
Другие АМП	22,7	5,6	2,4	10,3	10	9,7	3,7

Таблица 4. Структура АМП, наиболее часто назначавшихся в центрах по основным показаниям в рамках антимикробной терапии, %

Показания	Центры							Средняя	АМП
	1	2	3	4	5	6	7		
Пневмония	4	15	20	—	34	17	15	15	Цефоперазон
	22	16	—	—	16	17	6	11	Левифлоксацин
	10	7	—	—	8	36	15	11	Цефтриаксон
	4	—	40	—	—	—	12	8	Амоксициллин/клавуланат
	24	25	—	—	—	—	—	7	Ампициллин/сульбактам
	7	8	7	—	—	17	—	6	Ципрофлоксацин
	—	—	—	—	34	—	—	5	Имипенем
	10	—	13	—	8	—	—	4	Амикацин
	10	—	—	—	—	—	19	4	Цефотаксим
	—	10	—	—	—	—	—	5	Меропенем
	—	—	13	—	—	—	—	2	Эртапенем
	—	—	—	—	—	12	—	2	Моксифлоксацин
	—	—	—	—	—	—	9	1	Азитромицин
	—	—	7	—	—	—	—	1	Цефепим
Сепсис	50*	—	—	—	—	—	50*	—	Меропенем
	50*	—	—	—	—	—	—	—	Ванкомицин
	—	—	—	—	—	—	50*	—	Имипенем

Примечание. * — в связи с малым объемом наблюдений данные не подлежат статистическому анализу и приведены исключительно для ознакомления.

не проводилась в дни исследования в центрах 4 и 6, тогда как в других стационарах её доля составила 1,2—17,2%.

Частота назначения препаратов группы пенициллина в стационарах, включённых в проект, варьировала в пределах 10—20% за исключением центра 4, в котором указанные препараты не применялись совсем (табл. 3). Доля карбапенемов в общей структуре назначений не превышала 10%, за исключением центра 5 (16,4%). Хинолоновые АМП назначались с частотой 6—27,5%, за исключением центра 4. Примечательно, что сульфаниламиды и триметоприм назначались только в центре 2 (12,6%). Тетрациклины использовались исключительно в центрах 2 и 5 и составляли незначительную часть в структуре назначений (1,4 и 1,2%, соответственно). По преобладанию «других АМП», а именно фуразидина, метронидазола, ванкомицина, линезолида, нитроксилина, колистина, в структуре назначений лидировал центр 1 (22,7%).

Структура АМП, наиболее часто назначавшихся в центрах по основным показаниям в рамках антимикробной терапии, хирургической и нехирургической антимикробной профилактики, представлена в табл. 4—6.

Наиболее распространёнными АМП в лечении пневмонии оказались цефоперазон, который назначался во всех стационарах, кроме центра 4, с частотой 4—34%, левофлоксацин и цефтриаксон, назначавшиеся в 5 стационарах из 7, с частотой 6—22% и 8—36%, соответственно. Существенной была также суммарная доля ингибиторозащитённых пенициллинов (амоксициллин/клавуланат с частотой 4—40% и ампициллин/сульбактам с частотой 24—25%). Приведённая структура препаратов предполагает использование в терапии как нозокомиальной, так и внебольничной пневмонии. К сожалению, методология проекта не позволяет разделить указанные нозологии и, следовательно, оценить рациональность терапии. В связи с малой выборкой структура препаратов, использованных в терапии пациентов с сепсисом, не подлежит анализу и приведена исключительно для ознакомления (см. табл. 4).

Для проведения общей нехирургической профилактики наиболее широко применялся цефтриаксон, назначавшийся в 5 из 7 центров с частотой 5—40%, тогда как другие препараты назначались лишь в 1—2 центрах. Примечательной является высокая частота использования ко-тримоксазола в

Таблица 5. Структура АМП, наиболее часто назначавшихся в центрах по основным показаниям в рамках нехирургической антимикробной профилактики, %

Показания	Центры							Средняя	АМП
	1	2	3	4	5	6	7		
Общая профилактика	—	62	—	—	—	—	—	62	Ко-тримоксазол
	47	—	—	—	—	—	—	47	Фуразидин
	38	—	—	—	—	—	—	38	Ампициллин/сульбактам
	15	5	50*	—	40	—	36	24	Цефтриаксон
	—	—	—	—	—	—	22	22	Цефотаксим
	—	—	—	—	20	—	—	20	Метронидазол
	—	17	—	—	—	—	—	17	Кетоконазол
	—	—	50*	—	—	—	15	15	Амоксициллин/клавуланат
	—	—	—	—	—	—	15	15	Цефазолин
	—	5	—	—	20	—	—	13	Амикацин
	—	3	—	—	20	—	—	12	Ципрофлоксацин
	8	—	—	—	—	—	—	8	Цефоперазон/сульбактам
	8	—	—	—	—	—	—	8	Ампициллин
	—	8	—	—	—	—	6	7	Флуконазол
—	—	—	—	—	—	6	6	Цефоперазон	
Профилактика респираторных инфекций	50	—	—	—	—	—	50	Ампициллин/сульбактам	
	—	—	—	—	—	—	40	40	Цефазолин
	25	—	—	—	—	—	—	25	Ампициллин
	25	—	100*	—	—	—	20	23	Цефтриаксон
	—	—	—	—	—	—	20	20	Амоксициллин/клавуланат
Профилактика в урологии	100*	—	—	—	—	—	—	—	Фуразидин
	—	—	—	—	100*	—	—	—	Амикацин
	—	—	—	—	—	—	65*	—	Цефтриаксон
	—	—	—	—	—	—	35*	—	Флуконазол
Профилактика заболеваний ЖКТ	100*	—	—	—	—	—	—	—	Цефтриаксон
	—	—	—	—	50*	—	—	—	Метронидазол
	—	—	—	—	50*	—	—	—	Ципрофлоксацин

Примечание. Здесь и в табл. 6: * — в связи с малым объёмом наблюдений данные не подлежат статистическому анализу и приведены исключительно для ознакомления.

центре 2 (62%) и фуразидина в центре 1 (47%). Для нехирургической профилактики респираторных инфекций применялись исключительно бета-лактамы АМП, однако малое количество наблюдений не позволяет проанализировать структуру препаратов в полной мере. Не подлежат анализу и данные нехирургической профилактики урологических заболеваний и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (см. табл. 5).

В общей периоперационной антибиотико-профилактике преобладали цефазолин (использовался во всех ЛПУ с частотой 2—100%) и цефтриаксон (6 из 7 ЛПУ, частота 13—62%). Значимая доля назначений приходилась на ципрофлоксацин (5 из 7 центров, частота 4—31%), ингибиторозащищённые пенициллины (ампициллин/сульбактам — 2 из 7 центров, 33%, и амоксициллин/клавуланат — 4 из 7 центров, 3—18%) и метронидазол (5 из 7 центров, 2—14%).

Для антибиотико-профилактики при операциях на лёгких применялись ингибиторозащищённые пенициллины, преимущественно амоксициллин/клавуланат, что согласуется с рекомендациями, а также цефалоспорины III поколения и левофлоксацин, что представляется нерациональным. Периоперационная антибиотико-профилактика у урологических пациентов наиболее широко проводилась цефтриаксоном (4 центра,

средняя частота 55%, причём в центрах 3 и 7 данный препарат использовался у 100% пациентов), что является нерациональным. Из других опций лидировали фуразидин, ампициллин/сульбактам и фторхинолоны. Для профилактики при операциях на органах ЖКТ применялись ингибиторозащищённые пенициллины, цефазолин, метронидазол и фторхинолоны, что отвечает современным подходам, а также цефтриаксон (в среднем 43%), цефоперазон (в среднем 13%) и эртапенем (6% — в центре 5), что представляется нерациональным (см. табл. 6).

Необходимо подчеркнуть, что данные о применении АМП как с терапевтическими, так и с профилактическими целями, при указанных нозологиях в большинстве случаев получены в отдельных центрах и не подлежат экстраполяции на все стационары, участвующие в проекте.

Анализ практики назначения АМП в исследовательских центрах подтвердил преобладающую долю внутривенной терапии в условиях стационара (от 76,8% — в центре 5 до 100% — в центре 4); частота комбинированной терапии варьировала от 0% — в центре 4 до 26,9% — в центре 1 (табл. 7). В абсолютном большинстве случаев (84,9—96,8%) назначение АМП проводилось эмпирически. При этом в большинстве центров выбор препарата соответствовал национальным и/или локаль-

Таблица 6. Структура АМП, наиболее часто назначавшихся в центрах по основным показаниям в рамках периоперационной антибиотикопрофилактики, %

Показания	Центры							Средняя	АМП
	1	2	3	4	5	6	7		
Общая профилактика	30	22	42	100	7	2	8	30	Цефазолин
	20	17	44	—	13	48	62	29	Цефтриаксон
	15	3	—	—	31	16	4	10	Ципрофлоксацин
	—	33	—	—	33	—	—	9	Ампициллин/сульбактам
	3	—	9	—	—	18	6	5	Амоксициллин/клавуланат
	14	3	—	—	7	6	2	5	Метронидазол
	—	12	4	—	—	—	8	3	Цефотаксим
	15	—	—	—	—	—	—	2	Фуразидин
	—	—	—	—	—	—	13	2	Линкомицин
	—	—	—	—	—	10	—	1	Цефуроским
Профилактика при операциях на лёгких	—	—	—	—	7	—	—	1	Амикацин
	—	6	—	—	—	—	—	1	Левифлоксацин
	—	—	2	—	—	—	—	0,3	Гентамицин
	—	—	50	—	—	—	—	50	Амоксициллин/клавуланат
	—	32	50	—	—	—	100*	41	Цефтриаксон
	—	32	—	—	—	—	—	32	Левифлоксацин
Профилактика в урологии	—	18	—	—	—	—	—	18	Цефотаксим
	—	18	—	—	—	—	—	18	Ампициллин/сульбактам
	65	—	—	—	—	—	—	65	Фуразидин
	7	—	100	—	13	—	100	55	Цефтриаксон
	—	—	—	—	32	—	—	32	Ампициллин/сульбактам
	14	36*	—	—	34	—	—	24	Ципрофлоксацин
	14	—	—	—	—	—	—	14	Левифлоксацин
	—	—	—	—	13	—	—	13	Амикацин
	—	—	—	—	8	—	—	8	Амоксициллин
	—	64*	—	—	—	—	—	—	Цефотаксим
Профилактика при операциях на органах ЖКТ	—	—	—	—	58	—	—	58	Ампициллин/сульбактам
	65	—	—	—	6	63	37	43	Цефтриаксон
	—	100*	—	—	—	—	25	25	Цефазолин
	22	—	—	—	6	24	7	15	Метронидазол
	13	—	—	—	—	13	—	13	Ципрофлоксацин
	—	—	—	—	18	—	7	13	Цефоперазон
	—	—	—	—	—	—	12	12	Амоксициллин/клавуланат
	—	—	—	—	—	—	12	12	Цефотаксим
	—	—	—	—	6	—	—	6	Эртапенем
	—	—	—	—	6	—	—	6	Амикацин

Таблица 7. Локальная практика назначения АМП в исследовательских центрах и её соответствие индикаторам качества, доля пациентов в %

Практика назначения АМП	Центры						
	1	2	3	4	5	6	7
Комбинированная АМТ	26,9	22,8	7,2	0	14	20,2	8,7
Внутривенная терапия	87,5	87,7	90,2	100	78,9	76,8	87,8
Этиотропная АМТ	3,2	9,8	15,1	6,9	14,4	4,8	3,2
АМТ, соответствующая рекомендациям	53,2	69,1	44,5	100	63,2	91,1	52,5
АМТ, обоснованная показаниями в медицинской документации	86,9	79,4	92,9	100	77,3	97,9	63,4
Наличие в документации даты отмены/смены АМП	7	36,5	15,4	100	64,5	98,5	23,5

ным рекомендациям, лишь в центре 3 данный показатель составлял 44,5%. Наличие в медицинской документации пациентов записей, обосновывающих назначение АМП, варьировало от 63,4% (центр 7) до 100% (центр 5), тогда как отмена и/или смена препаратов документировалась значительно реже (7—64,5%, кроме центра 5, где данный показатель достигал 100%).

Обсуждение результатов

АМП представляют уникальный класс лекарственных средств. Их внедрение в клиническую практику радикально изменило подходы к оказанию

медицинской помощи, структуру заболеваемости и летальности [11]. Активность АБП является ценным, но ограниченным ресурсом. В последние годы в стационарах нашей страны отмечается устойчивый рост распространённости полирезистентных микроорганизмов, в первую очередь энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия, устойчивых к карбапенемам штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* и метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* [12—15]. Так, уже к 2012 г. каждая 8-я нозокомиальная инфекция в российских стационарах была вызвана

экстремально резистентными грамотрицательными бактериями [16].

По данным многоцентрового российского исследования МАРАФОН, охватывающего 35 стационаров 22 городов РФ, доля продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра среди нозокомиальных штаммов энтеробактерий к 2013—2014 гг. составила более 75% в сочетании с высокими уровнями устойчивости к традиционно используемым в терапии вызванных ими инфекций небета-лактамами АМП, такими как аминогликозиды (49,7—65,5%) и фторхинолоны (65,4%). Несмотря на то, что карбапенемы сохраняют активность в отношении большинства (82—92%) нозокомиальных штаммов энтеробактерий, тревожной тенденцией является увеличение доли изолятов, резистентных к препаратам данной группы, в том числе, в силу продукции карбапенемаз (7,8%) [12]. Рост устойчивости к карбапенемам был отмечен и у нозокомиальных изолятов *P.aeruginosa* (65,7% — для имипенема и 59,7% — для меропенема) и *A.baumannii* (70,9 и 74,7%, соответственно). При этом фенотипом множественной устойчивости к АМП обладали 83,2% изолятов *P.aeruginosa* и 98% изолятов *A.baumannii*, фенотипом экстремальной резистентности — 51,4 и 64,4% изолятов, соответственно [13, 14].

Столь выраженный рост устойчивости микроорганизмов к антибиотикам на фоне отсутствия перспектив появления в ближайшем будущем принципиально новых препаратов подчёркивает настоятельную необходимость переоценки практики использования данных препаратов, а также её влияния на эпидемическую ситуацию в ЛПУ. Одним из главных барьеров на пути целенаправленной разработки и успешного внедрения в российских стационарах программ по рационализации антимикробной терапии является недостаток информации о количественных и качественных аспектах использования АМП. Для повышения осведомленности при разработке подобных программ, а также оценки их эффективности необходим регулярный мониторинг практики применения указанных препаратов, и одномоментные исследования, такие как GLOBAL-PPS предоставляют такую возможность [17].

Протокол международного исследования GLOBAL-PPS был разработан на основе опыта трёх одномоментных исследований, выполненных Европейским проектом по надзору за антимикробными препаратами (ESAC) в период с 2006 по 2009 гг. Серия исследований ESAC стартовала с 20 ЛПУ из 20 стран Европейского союза и к моменту завершения проекта включала 200 ЛПУ из 25 стран [9, 18]. В исследование GLOBAL-PPS, начавшееся в 2014 г., вошли данные 335 ЛПУ из 53 стран мира, к 2017 г. количество стационаров-участников достигло 391 [10]. Проект был спланирован как универсальный

инструмент, позволяющий не только получить информацию о применении АМП у госпитализированных пациентов, но и определить круг проблем на уровне каждого ЛПУ с целью разработки адресных мер по улучшению практики применения данного класса лекарственных средств, а также контроля эффективности их внедрения [19].

Хотя GLOBAL-PPS является не первым одномоментным исследованием использования АМП в нашей стране, его актуальность очевидна. Выполненный в 2015 г. сегмент проекта выявил распространённые ошибки, нуждающиеся в первоочередной коррекции, такие как неоправданно длительная периоперационная антибиотикопрофилактика, широкое использование цефалоспоринов III поколения с лечебными и профилактическими целями, отсутствие обоснования назначения АМТ и сроков её смены/отмены в медицинской документации, недостаточно высокая частота следования рекомендациям и назначения этиотропной терапии [8], что оказалось актуальным и по результатам текущего исследования.

При этом необходимо подчеркнуть, что, хотя данное исследование является продолжением проекта GLOBAL-PPS-2015, практически полностью сменившийся состав центров-участников не позволяет проводить сравнение результатов в динамике. С другой стороны, однотипный характер выявленных проблем свидетельствует об их широкой распространённости и подчёркивает важность внедрения не только в стационарах участвующих в проекте, но и в других российских стационарах мер по оптимизации применения АМП.

Чертой, отличающей GLOBAL-PPS-2017 от исследования, выполненного в 2015 г., является более гетерогенный состав исследовательских центров, по возрастному составу, специализации стационаров (от многопрофильных стационаров до федерального центра, оказывающего высокотехнологичную медицинскую помощь при узком перечне нозологий) и их коечному фонду, что стало причиной существенных вариаций большинства показателей. Тем не менее, ряд закономерностей обращает на себя внимание.

Так, результаты текущего исследования свидетельствуют о достаточно высокой частоте применения системных АМП в многопрофильных стационарах, вне зависимости от возрастного контингента пациентов. Хотя наиболее высокие уровни потребления были присущи отделениям реанимации и интенсивной терапии (в ряде центров до 100%), в некоторых центрах доля пациентов, получивших АМП в день исследования, была относительно высокой и в отделениях хирургического (до 41—50%), и терапевтического (до 36%) профилей.

Основная масса АМП в центрах участниках назначалась с терапевтическими целями. В то же время в ряде стационаров была зафиксирована

относительно высокая частота использования препаратов в рамках нехирургической профилактики, что, с учётом небольшого перечня показаний, требует более детального изучения для оценки рациональности подобных назначений и может стать одной из потенциальных точек предложения усилий по коррекции избыточного использования препаратов данной группы.

Высокая частота назначения препаратов группы бета-лактамов в российских стационарах нашла подтверждение и в рамках текущего проекта. Лидирующая позиция цефалоспоринов III (цефтриаксон, цефотаксим), доля которых в отдельных стационарах достигала 40–50% от всех назначений АМП, требует коррекции, так как широкое применение препаратов данной группы сопровождается доказанными рисками возникновения *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи и селекции резистентности, особенно у грамотрицательных микроорганизмов [20]. Достоверно показано влияние применения цефалоспоринов на вероятность развития инфекций, вызванных штаммами энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (отношение шансов 6 — для *Escherichia coli* и 3,9 — для *Klebsiella pneumoniae*) [21, 22] и MRSA (относительный риск 2,2) [23], а также на распространение в стационаре ванкомицинорезистентных энтерококков [24].

Анализ практики использования АМП при отдельных нозологиях позволил составить представление о средствах, наиболее широко назначавшихся с указанными целями. Так, анализ структуры препаратов для проведения периоперационной антибиотикопрофилактики свидетельствует о применении цефтриаксона по указанному показанию во всех стационарах участниках проекта, кроме центра 4, с частотой, достигающей в отдельных центрах 100%. Достоверно известно, что использование цефалоспоринов III поколения в рамках периоперационной антибиотикопрофилактики не рекомендуется в связи с отсутствием значимых преимуществ перед цефалоспориновыми I–II поколения по эффективности и высоким риском селекции резистентности [25]. Тот факт, что во многих центрах цефалоспорины III поколения назначались с профилактическими целями, предоставляет возможности по снижению нерационального использования средств данного класса в рамках локальных стратегий оптимизации применения системных АМП в центрах-участниках проекта.

Ещё одним потенциальным способом повышения рациональности использования АМП в условиях стационаров является сокращение длительности периоперационной антибиотикопрофилактики до рекомендованных однократных введений (с дополнением повторной дозой при длительном оперативном вмешательстве), по-

скольку выявленная в ходе проекта тенденция к пролонгации назначения АМП с указанными целями до суток и более не приводит к повышению успеха профилактики и зарекомендовала себя как нерациональная [25].

Одним из преимуществ проекта GLOBAL-PPS является стандартизированная система индикаторов качества, позволяющая оценить ключевые аспекты назначения АМП. В частности, выявленная в центре 3 недостаточно высокая частота следования рекомендациям (44,5%) может стать одной из основных задач программы оптимизации применения АМП в данном стационаре. При разработке указанной программы в большинстве исследовательских центров, включая центры 1, 2, 3, 5 и 7, целесообразно также учесть документирование сроков отмены/смены АМП, а в центре 7 также обоснование назначения АМП. Включение данной информации в медицинскую документацию позволит снизить долю необоснованных назначений и обеспечит рациональный подход к использованию указанных препаратов. Повышение доли этиотропной терапии также может быть полезным инструментом оптимизации во всех исследовательских центрах.

Необходимо упомянуть об ограничениях, присущих проведённому исследованию и напрямую проистекающих из его методологии. Полученные в ходе проекта данные являются обобщёнными и/или средними показателями. В проекте не учитываются популяционные и индивидуальные характеристики пациентов, длительность и исходы терапии, структура заболеваемости и локальная эпидемиологическая ситуация в ЛПУ, коечный фонд, административные и организационные особенности учреждения, региональные особенности и другие факторы, оказывающие влияние на назначение АМП. Все вышеперечисленное требует осторожного подхода при интерпретации результатов исследования и проведении сравнений между стационарами, а не в динамике в рамках одного ЛПУ.

С другой стороны, преимущества одномоментных исследований, такие как простота и унификация подходов к сбору данных, использование он-лайн базы для их консолидации и валидации, а также представление центрам отчётов, которые могут быть использованы для повышения осведомленности специалистов о ситуации в ЛПУ и как основа для разработки стратегий оптимизации применения указанных препаратов в центрах участниках, а при продолжительном участии в проекте и для оценки динамики и контроля эффективности указанных вмешательств, позволяют считать их важным инструментом оценки практики применения АМП в условиях стационара.

Заключение

Нерациональный подход к назначению АМП причиняет существенный ущерб здоровью пациентов и обладает выраженным отрицательным социальным и экономическим эффектом. Стабильный рост устойчивости микроорганизмов к АМП в российских стационарах обуславливает настоятельную необходимость внедрения программ по рациональному использованию указанной группы лекарственных средств у госпитализированных пациентов, что невозможно без регулярного мониторинга количественных и качественных аспектов применения.

Исследование GLOBAL-PPS-2017, результаты российского сегмента которого приведены в

текущей публикации, выявило наиболее значимые погрешности в назначении АМП в условиях стационара, такие как: недостаточно высокая частота следования рекомендациям, отсутствие в медицинской документации сроков смены/отмены препаратов, нецелесообразно длительная периоперационная антибиотикопрофилактика, неоправданно частое назначение цефалоспоринов III поколения, низкая частота этиотропной терапии. Полученные данные могут стать основой для совершенствования подходов к применению АМП с учётом локальных особенностей и потребностей каждого стационара, а повторное участие в проекте — использоваться для контроля эффективности корректирующих вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maragakis L.L., Perencevich E.N., Cosgrove S.E. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6 (5): 751—763.
2. Cosgrove S.E. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006; 42: Suppl 2: 82—89.
3. Livermore D.M. The zeitgeist of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: Suppl 1: 59—61.
4. Lieberman J.M. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:1143—1151.
5. Heritage J., Elliott M.N., Stivers T. et al. Reducing inappropriate antibiotics prescribing: the role of online commentary on physical examination findings. *Patient Education and Counseling* 2010; 81: 119—125.
6. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов П.С. и др. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в многопрофильных стационарах Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2012. — Т. 14. — № 4. — С. 322—341. / Bel'kova Jyu.A., Rachina S.A., Kozlov R.S. i dr. Potrebienie i zatraty na sistemye antimikrobnye preparaty v mnogoprofil'nykh stacionarakh Rossijskoj Federacii i Respubliki Belarus': rezul'taty mnogocentrovogo farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2012; 14: 4: 322—341. [in Russian]
7. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов П.С. и др. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в отделениях хирургического профиля многопрофильных стационаров Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Антибиотики и химиотер.* — 2016. — Т. 61. — № 1—2. — С. 15—31. / Bel'kova Jyu.A., Rachina S.A., Kozlov R.S. i dr. Potrebienie i zatraty na sistemye antimikrobnye preparaty v otdeleniyakh khirurgicheskogo profilya mnogoprofil'nykh stacionarov Rossijskoj Federacii i Respubliki Belarus': rezul'taty mnogocentrovogo farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya. *Antibiotiki i khimioter* 2016; 61: 1—2: 15—31. [in Russian]
8. Рачина С.А., Захаренков И.А., Белькова Ю.А. и др. Одномоментное исследование использования антимикробных препаратов в многопрофильных стационарах Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*. — 2017. — Т. 26. — № 2. — С. 62—69. / Rachina S.A., Zakharenkov I.A., Bel'kova Ju.A. i dr. Odnomomentnoe issledovanie ispol'zovaniya antimikrobnykh preparatov v mnogoprofil'nykh stacionarakh Rossijskoj Federacii. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2017; 26: 2: 62—69. [in Russian]
9. Ansari F., Ertell M., Goossens H. et al. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis* 2009; 49, 1496—1504. Doi: 10.1086/644617
10. Versporten A., Zarb P., Caniaux I. et al. The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS) in 395 hospitals worldwide. *Proceedings of the 28th ECCMID*, 21—24 April 2018, Madrid, Spain. P0145A.
11. Armstrong G.L., Conn L.A., Pinner R.W. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999; 281: 61—66.
12. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013—2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2017. — Т. 19. — № 1. — С. 49—56. / Sukhorukova M.V., Ejdel'shtejn M.V., Skleenova E.Jyu. i dr. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Enterobacteriaceae v stacionarakh Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013—2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2017; 19: 1: 49—56. [in Russian]
13. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013—2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2017. — Т. 19. — № 1. — С. 37—41. / Ejdel'shtejn M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Jyu. i dr. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Pseudomonas aeruginosa* v stacionarakh Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013—2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2017; 19: 1: 37—41. [in Russian]
14. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013—2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2017. — Т. 19. — № 1. — С. 42—48. / Sukhorukova M.V., Ejdel'shtejn M.V., Skleenova E.Jyu. i dr. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Acinetobacter* spp. v stacionarakh Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013—2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2017; 19: 1: 42—48. [in Russian]
15. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013—2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2017. — Т. 19. — № 1. — С. 57—62. / Romanov A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Staphylococcus aureus* v stacionarakh Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013—2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2017; 19: 1: 57—62. [in Russian]
16. Skleenova E., Sukhorukova M., Timokhova A. et al. Sharp Increase in Carbapenem-Non-Susceptibility and Carbapenemase Production Rates in Nosocomial Gram-Negative Bacteria in Russia over the Last Decade. *Proceedings of 53rd ICAAC*; 2013 Sep 10—13; Denver, USA. C2-1092.
17. Harbarth S., Balkhy H.H., Goossens H. et al. Antimicrobial resistance: one world, one fight! *Antimicrob Resist Infect Control* 2015; 4: 49.
18. Seaton R.A., Nathwani D., Burton P. et al. Point prevalence survey of antibiotic use in Scottish hospitals utilising the Glasgow Antimicrobial Audit Tool (GAAT). *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 693—699.
19. Zarb P., Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs* 2011; 71: 745—755.
20. Paterson D.L. «Collateral damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: Suppl 4: 341—345.
21. Saurina G., Quale J.M., Manikal V.M. et al. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 895—898.
22. Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B. et al. Extended spectrum beta-lactamase-producing *E.coli* and *K.pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1162—1171.

23. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A. et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 26-38.
24. Fridkin S.K., Edwards J.R., Courval J.M. et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 135: 175-183.
25. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации. Изд. 2. Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.А. Кубышкина, Р.С. Козлова, Н.Н. Хачатрян. М.: МАИ, 2015. / *Khirurgicheskie infekcii kozhi i myagkikh tkanej: rossijskie nacional'nye rekomendacii*. Izd. 2. Pod red. B.R. Gel'fanda, V.A. Kubyshkina, R.S. Kozlova, N.N. Khachatryan. M.: MAI, 2015. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рачина Светлана Александровна — д. м. н., ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Белькова Юлия Андреевна — ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Смоленск

Козлов Роман Сергеевич — ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Смоленск

Аникеев Андрей Сергеевич — ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Толтыго Алексей Владимирович — ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Смоленск

Бурасова Елена Геннадьевна — ГАУЗ «РКБ им. Н. А. Семашко», Улан-Удэ

Ежова Людмила Георгиевна — ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва; ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова», Москва

Елохина Елена Васильевна — БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск

Мищенко Владимир Михайлович — ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» (г. Смоленск), Смоленск

Ни Оксана Геннадьевна — ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар

Пенжоян Григорий Артемович — ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар

Свентицкая Екатерина Евгеньевна — ГАУЗ «РКБ им. Н. А. Семашко», Улан-Удэ

Стреж Юлия Александровна — ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», Томск

Шегимова Вера Дандоповна — ГАУЗ «РКБ им. Н. А. Семашко», Улан-Удэ