

На правах рукописи

КОЗЛОВ Роман Сергеевич

**ВЫБОР АНТИБИОТИКОВ ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ
В ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
НА ОСНОВЕ ДАННЫХ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ**

14.00.42 - клиническая фармакология

03.00.07 - микробиология

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Смоленск - 1998

Работа выполнена в Смоленской государственной медицинской академии

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор медицинских наук, профессор **С.Е. Филичкин**

доктор медицинских наук, профессор **Л.С. Страчунский**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор **А.Н. Цой**

доктор медицинских наук, профессор **С.В. Сидоренко**

Ведущая организация: Волгоградская государственная
медицинская академия

Защита состоится 25 января 1999 г. в _____ часов на заседании
диссертационного совета К 084.34.02 Смоленской государственной
медицинской академии (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской
государственной медицинской академии

Автореферат разослан “___” декабря 1998 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Т.Г. Степина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Антимикробная терапия нозокомиальных (госпитальных) инфекций является проблемой в стационарах всех стран мира. По данным различных авторов, у 3-5% госпитализированных больных развиваются нозокомиальные инфекции [Schaberg D.R., 1991, Maillet J.M., 1997], а среди поступивших в отделения интенсивной терапии (ОИТ), их частота возрастает до 20-25% [Wenzel R.P., 1983]. По данным официальной статистики, в России в 1997 году было зарегистрировано 56 тысяч нозокомиальных инфекций, хотя их предполагаемое число составило 2,5 миллиона [Сёмина Н.А., Ковалёва Е.Н., 1998]. Несмотря на очевидные успехи в области инфекционного контроля, проведение соответствующих санитарно-противоэпидемических мероприятий, внедрение схем рациональной антимикробной терапии, летальность от таких инфекций остаётся очень высокой, достигая 30-40% в отделениях интенсивной терапии [Weinstein R.A., 1990, Ruef C., 1997]. Эти инфекции осложняют течение основных заболеваний, приводят к удлинению сроков пребывания больных в стационаре и, соответственно, к увеличению экономических потерь [Wenzel R.P., 1983, Gastmeier P., e.a., 1997].

Для внедрения высокоэффективных мер контроля нозокомиальных инфекций в конкретном стационаре, прежде всего, необходимо знать структуру возбудителей этих инфекций и осуществлять регулярный мониторинг (слежение) за динамикой резистентности к антимикробным препаратам. Знание этих показателей позволит не только более эффективно бороться с нозокомиальными инфекциями, но и оптимизировать антимикробную терапию, что, в свою очередь, приведёт к повышению качества лечения больных и снижению экономических потерь медицинского учреждения.

Несмотря на увеличение в последние годы роли грамположительных микроорганизмов и грибов в этиологии нозокомиальных инфекций, грамотрицательные аэробные возбудители

по-прежнему представляют собой проблему в стационарах различного профиля [O'Brien T.F., e.a., 1980, Gentry L.O., 1990, Chatzinikolaou I., e.a., 1997].

Наиболее широко используемыми препаратами для лечения инфекций, вызываемых грамотрицательными аэробными микроорганизмами, являются β -лактамы, аминогликозиды и хинолоны. Однако, в последние годы отчетливо прослеживается рост частоты неэффективности лечения подобных инфекций, одной из причин которого является развитие резистентности к вышеуказанным группам препаратов. В связи с наличием на фармацевтическом рынке России антибиотиков со сходным спектром активности, изучение чувствительности к одному из представителей группы даёт возможность экстраполировать данные и на остальные препараты. Это позволит не только оптимизировать политику применения антимикробных препаратов в целом, но и избежать дополнительных финансовых потерь в лечебном учреждении вследствие закупки препаратов с одинаковым спектром активности.

Необходимо отметить, что структура и резистентность возбудителей нозокомиальных инфекций в России изучена недостаточно хорошо, что во многом связано с отсутствием единой методологии исследований. Нередко спектр тестируемых антибиотиков включает только те препараты, к которым имеются диски для определения чувствительности, а не реально применяемые для лечения больных.

Цель исследования. Изучить структуру антимикробной резистентности грамотрицательных аэробных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии и, исходя из этого, предложить антибиотики для включения в лекарственные формуляры.

Задачи исследования.

1. Исследовать структуру грамотрицательных аэробных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОИТ различных регионов России.

2. Определить фенотипы резистентности выделенных возбудителей нозокомиальных инфекций.
3. Разработать предложения по выбору антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций в ОИТ.
4. Выделить наиболее активные в каждом из обследованных центров антибиотики и предложить их для включения в локальные лекарственные формуляры.
5. Обосновать предложения по исключению из лекарственных формуляров антибиотиков с высоким уровнем резистентности к ним преобладающих возбудителей.

Научная новизна исследования.

- Впервые проведено многоцентровое исследование грамтрицательных аэробных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОИТ различных регионов России с использованием современной методологии.
- Определена структура этих возбудителей и чувствительность к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике.
- Выделены наиболее активные антимикробные химиопрепараты для использования в ОИТ на основе данных о фармакодинамике антибиотиков.

Практическая ценность работы.

- Идентифицированы наиболее значимые в плане проведения эпидемиологического мониторинга устойчивости к антимикробным препаратам возбудители нозокомиальных инфекций в ОИТ.
- Внесены предложения по включению в локальные лекарственные формуляры наиболее активных антибиотиков.
- Разработаны рекомендации по ограничению использования малоэффективных антибиотиков в ОИТ.

Внедрение результатов работы в практику. Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в работе Смоленской областной клинической больницы и микробиологической

лаборатории Смоленского областного центра госсанэпиднадзора. Основные положения работы излагаются на лекциях и семинарах при проведении занятий со студентами, интернами, ординаторами и аспирантами на кафедрах клинической фармакологии и антимикробной химиотерапии, микробиологии Смоленской государственной медицинской академии, курсах специализации и повышения квалификации врачей-бактериологов при Смоленском областном центре госсанэпиднадзора, на конференциях Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). По результатам работы совместно с Межведомственным научным советом по внутрибольничным инфекциям Минздрава РФ и РАМН и МАКМАХ издано информационное письмо.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Структура грамотрицательных аэробных возбудителей нозокомиальных инфекций и фенотипы их антимикробной резистентности отличаются в разных регионах и стационарах.
2. Формуляры антибиотиков в различных ОИТ должны формироваться в зависимости от уровня антимикробной резистентности преобладающих возбудителей.

Апробация работы. Результаты исследования доложены на III Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 1996), 20 Международном конгрессе по химиотерапии (Сидней, 1997), V Научном совещании Европейского общества по химиотерапии инфекционных болезней (Санкт-Петербург, 1997), V Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 1998), 2 Европейском конгрессе по химиотерапии (Гамбург, 1998), 8 Международном конгрессе по инфекционным болезням (Бостон, 1998), заседании научного общества клинических фармакологов (1998), совещании-семинаре для врачей-бактериологов в Смоленском областном центре госсанэпиднадзора (1998), межкафедральном заседании СГМА (1998).

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, из них 4 - в зарубежной печати.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 155 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения собственных данных, выводов и научно-практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 70 рисунками. Список литературы состоит из 147 источников, в том числе 10 отечественных и 137 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

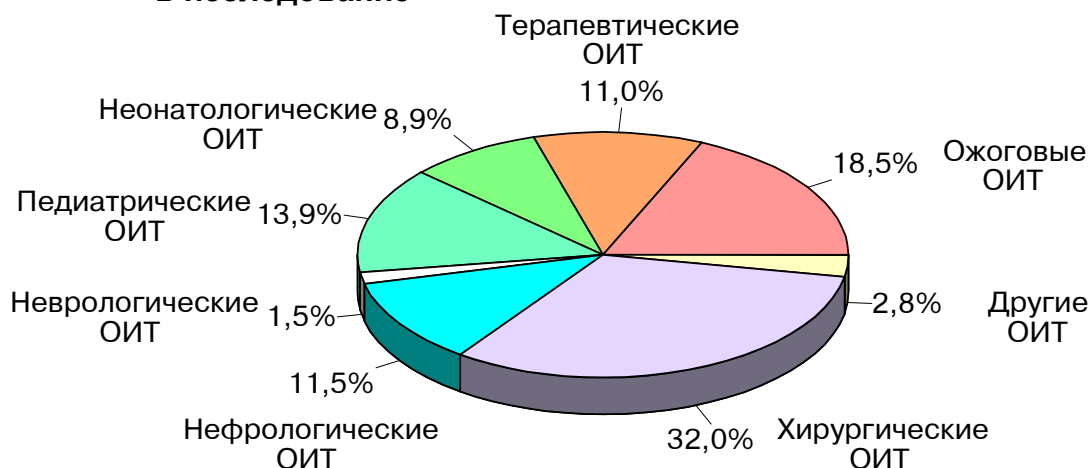
Материалы и методы исследования. В исследование было включено 863 пациента с клинически и лабораторно подтверждёнными нозокомиальными инфекциями различной локализации, находящихся на стационарном лечении в 10 ОИТ многопрофильных лечебных учреждений 9 городов России: Смоленской областной клинической больнице (СОКБ) - 71 пациент; Екатеринбургской больнице скорой медицинской помощи (ЕБСМП) - 61; Казанской республиканской детской больнице (КРДБ) - 66; Краснодарской краевой клинической больнице (КККБ) - 97; Красноярской больнице скорой медицинской помощи (КБСМП) - 104; Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (НЦАГП) - 101; Центральной клинической больнице при Управлении делами Президента РФ (ЦКБ) - 59; Нижегородской областной детской клинической больнице (НОДКБ) - 102; Новосибирской областной клинической больнице (НОКБ) - 102; Санкт-Петербургской медицинской академии (СПМА) - 100.

Пациенты находились в ОИТ различного профиля, структура которых представлена на рис. 1.

Клинический материал (мочу, мокроту, аспират содержимого дыхательных путей, плевральную жидкость, содержимое абсцессов, мазки из ран, кровь и т.д.) у пациентов забирали при наличии симптомов и признаков инфекции, развившихся не ранее 48 часов после

госпитализации. Допускалось включение одного и того же пациента с нозокомиальными инфекциями различной локализации.

Рис. 1. Профиль ОИТ, в которых находились пациенты, включённые в исследование



Локусы инфекции, из которых были получены образцы клинического материала, представлены на рис. 2.

Забор клинического материала производили в соответствии с рекомендациями международных руководств, адаптированных для местных условий.

Рис. 2. Локусы инфекции, из которых были получены образцы клинического материала



Доставка материала в лабораторию в большинстве случаев осуществлялась не позднее 2 ч после его забора. При невозможности

немедленной транспортировки, клинический материал помещали в специальные транспортные среды, и, при первой возможности, доставляли в лабораторию с соблюдением рекомендуемого температурного режима.

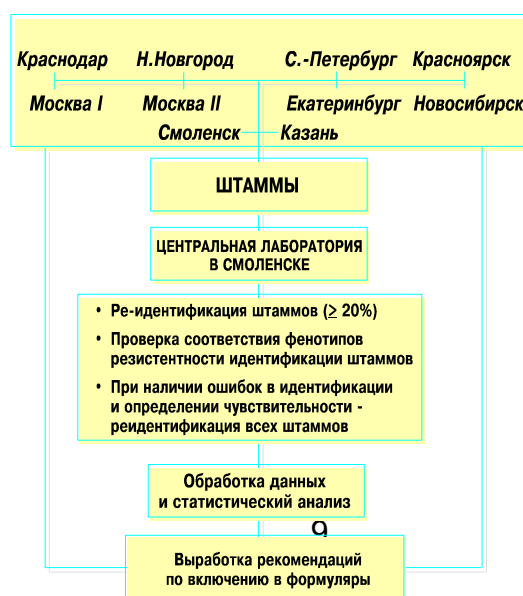
Культуральное исследование клинического материала производили на неселективных и селективных питательных средах. Предварительную идентификацию микроорганизмов проводили на основании тинкториальных (окраска по Граму), морфологических и минимального набора биохимических тестов с последующей окончательной идентификацией принятыми в каждой лаборатории методами.

Определение чувствительности микроорганизмов во всех лабораториях проводили согласно стандартному протоколу.

После идентификации и определения чувствительности, все выделенные штаммы передавались в центральную лабораторию (г. Смоленск), где проводилось их изучение в соответствии с представленной на рис. 3 схемой.

Для ре-идентификации штаммов использовали коммерческие системы биохимических тестов API 20E и API 20NE производства bioMérieux (Франция). По окончании работы все штаммы после получения свежей (не более 48 часов) чистой культуры пересеивались на триптиказо-соевый бульон с добавлением 10% глицерина (v/v) и хранились в морозильной камере при температуре -70°C .

Рис. 3. Схема проведения исследования



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частыми из 1005 выделенных в обследованных центрах штаммов грамотрицательных аэробных микроорганизмов были: *P.aeruginosa* (28,8%), *E.coli* (21,4%), *K.pneumoniae* (16,7%), *P.mirabilis* (9,7%), *Enterobacter* spp. (8,2%) и *Acinetobacter* spp. (7,7%), которые составляли 92,5% всех штаммов. Кроме того, были выделены *Citrobacter* spp. (1,6%), *M.morganii* (1,0%), *P.vulgaris* (1,0%), *S.marcescens* (0,9%), *S.maltophilia* (0,9%) и другие бактерии (2,1%). Частота выделения преобладающих микроорганизмов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Наиболее частые грамотрицательные аэробные микроорганизмы, выделенные в обследованных центрах

Центр	Число штаммов	<i>P.aeruginosa</i>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>P.mirabilis</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.
Смоленск	102	34 (33,3%)	14 (13,7%)	13 (12,8%)	22 (21,6%)	6 (5,9%)	2 (2,0%)
Екатеринбург	99	20 (20,2%)	16 (16,2%)	12 (12,1%)	11 (11,1%)	4 (4,0%)	27 (27,3%)
Казань	99	43 (43,4%)	21 (21,2%)	31 (31,3%)	0	1 (1,0%)	0
Краснодар	97	40 (41,2%)	6 (6,2%)	8 (8,3%)	17 (17,5%)	4 (4,1%)	13 (13,4%)
Красноярск	104	15 (14,4%)	36 (34,6%)	18 (17,3%)	12 (11,5%)	0	18 (17,3%)
Москва (НЦАГП)	101	2 (2,0%)	32 (31,7%)	29 (28,7%)	0	34 (33,7%)	0
Москва (ЦКБ)	99	36 (36,4%)	14 (14,1%)	8 (8,1%)	13 (13,1%)	7 (7,1%)	10 (10,1%)
Н. Новгород	102	34 (33,3%)	25 (24,5%)	8 (7,8%)	1 (1,0%)	13 (12,8%)	5 (4,9%)
Новосибирск	102	55 (53,9%)	5 (4,9%)	22 (21,6%)	12 (11,8%)	5 (4,9%)	0
С.-Петербург	100	10 (10,0%)	46 (46,0%)	19 (19,0%)	9 (9,0%)	8 (8,0%)	2 (2,0%)

В структуре клинического материала, из которого были выделены нозокомиальные штаммы микроорганизмов, основная доля приходилась на раны (40,6%), дыхательные пути (18,1%), мочевыводящие пути (13,8%), желудочно-кишечный тракт (9,0%) и кровь (4,6%).

Таблица 2. Антимикробная резистентность (%) превалирующих грамотрицательных аэробных микроорганизмов в обследованных центрах

Антибиотик	<i>P.aeruginosa</i> (n*=289)	<i>E.coli</i> (n*=215)	<i>K.pneumoniae</i> (n*=168)	<i>P.mirabilis</i> (n*=97)	<i>Enterobacter</i> spp. (n*=82)	<i>Acinetobacter</i> spp. (n*=77)
Пиперациллин	49,8	44,2	84,5	58,8	69,5	88,3
Пип/тазо	41,2	11,2	51,2	21,6	63,4	81,8
Ко-амоксиклав	**	27,0	51,8	19,6	87,8	72,7
Цефуроксим	**	19,1	51,8	32,0	81,7	96,1
Цефотаксим	**	6,0	32,1	19,6	59,8	88,3
Цефтриаксон	**	4,7	32,7	16,5	57,3	93,5
Цефтазидим	10,7	2,8	26,2	1,0	56,1	77,9
Имипенем	7,3	0	0	0	0	0
Гентамицин	75,1	12,6	57,7	55,7	41,5	90,9
Амикацин	6,9	0,5	0	1,0	3,7	6,5
Ципрофлоксац ин	15,2	0,9	2,4	2,1	4,9	53,2
Ко- тримоксазол	**	27,9	47,6	58,8	12,2	88,3

* n - число штаммов

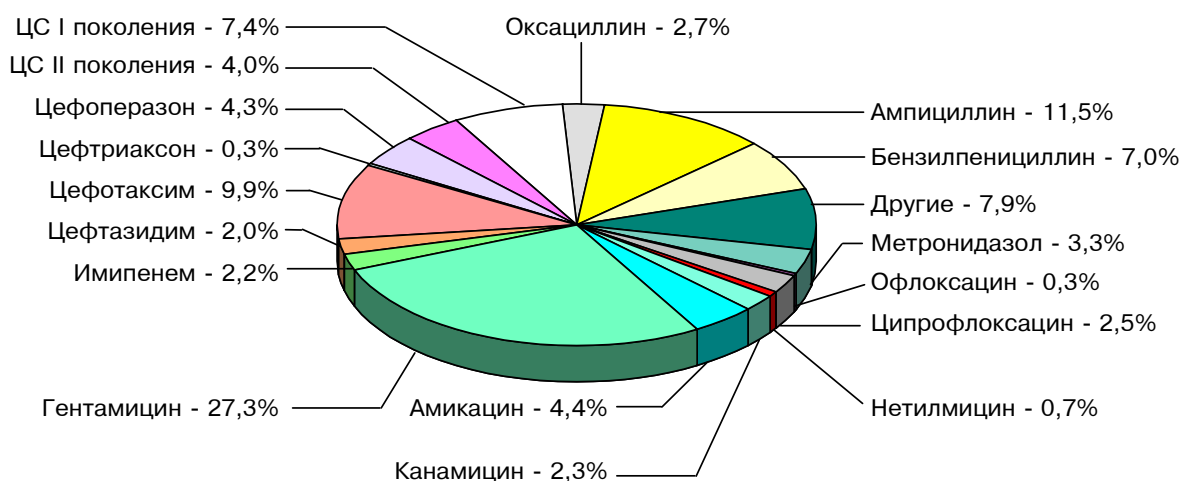
** определение чувствительности к 5 препаратам (ко-амоксиклаву, цефуроксиму, цефтриаксону, цефотаксиму и ко-тримоксазолу) не проводилось вследствие природной резистентности к ним *P.aeruginosa*

Преобладающими возбудителями, выделенными из ран, были: *P.aeruginosa* (38,2%), *E.coli* (19,4%) и *P.mirabilis* (14,2%); из дыхательных путей - *P.aeruginosa* (37,4%), *K.pneumoniae* (23,1%) и *E.coli* (13,2%); из мочевыводящих путей (МВП) - *E.coli* (33,1%), *P.aeruginosa* (18,0%) и *K.pneumoniae* (14,4%); из ЖКТ - *E.coli* (32,1%), *K.pneumoniae* (19,5%) и *E.cloacae* (18,9%); из крови - *K.pneumoniae* (45,7%), *A.baumannii* (17,4%) и *P.aeruginosa* (15,2%).

С эпидемиологической точки зрения особый интерес представляют данные по антимикробной резистентности самых распространённых микроорганизмов, выделенных в обследованных центрах (табл. 2).

Для выявления возможных причин возникновения резистентности и выработки рекомендаций по оптимизации антибактериальной терапии, был проведён сбор данных об антибактериальной терапии, которую получали пациенты, включённые в данное исследование. Обобщённые данные представлены на рис. 4.

Рис. 4. Структура антибиотиков, применявшихся в ОИТ



Прежде всего, необходимо отметить, что антибактериальную терапию получали 99,0% пациентов, из них комбинации из двух и более препаратов применялись у 36,2%.

Как видно из представленного графика, наиболее часто (34,7%) использовались аминогликозиды (причём гентамицин составлял 27,3% всех назначений), цефалоспорины III поколения - 16,5%, ампициллин - 11,5%. В то же время, амикацин применялся только у 4,4% пациентов, ципрофлоксацин - у 2,5%, имипенем - у 2,2%.

Таким образом, наиболее активные в отношении выделенных микроорганизмов препараты получала лишь незначительная часть пациентов, находившихся в ОИТ. Вследствие этого представляется возможным оптимизация антибактериальной терапии за счёт их более широкого использования, которая должна осуществляться совместно с мониторингом резистентности преобладающих микроорганизмов и мероприятиями в области инфекционного контроля.

Для разработки рекомендаций по включению антибиотиков в каждом центре, был проведён анализ резистентности выделенных микроорганизмов, результаты которого представлены на рис. 5а-5в.

Антисинегнойные пенициллины

В данном исследовании была выявлена низкая активность пиперациллина. Сравнение полученных результатов с данными многоцентровых исследований в Западной Европе [Buirma R.J.A., e.a., 1991; Verbist L., 1991; Shah P.M., e.a., 1991; Hanberger H., e.a., 1997], выявило более высокую резистентность штаммов из ОИТ российских центров. Так, например, частота пиперациллинрезистентных *P.aeruginosa* составила 49,8% против 8,5-18%; *P.mirabilis* - 58,8% против 11-15%; *Enterobacter* spp. - 69,5% против 47-56%; *Acinetobacter* spp. - 88,3% против 35-53% в Западной Европе. Таким образом, пиперациллин и другие антисинегнойные пенициллины не могут быть рекомендованы в качестве препаратов для эмпирической монотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами.

Ингибитор-защищенные пенициллины

В данную работу были включены два ингибитор-защищенных пенициллина - пиперациллин/тазобактам и ко-амоксиклав. При сравнительном анализе полученных результатов с зарубежными данными [Hanberger H., e.a., 1997], выявлена более низкая активность пиперациллина/тазобактама в ОИТ в России в отношении *P.aeruginosa* (резистентность - 41,2% против 12,9%), *E.coli* (11,2% против ~4,5%), *K.pneumoniae* (51,2% против ~7%) и *Enterobacter* spp. (63,4% против 26,5%). Устойчивость к ко-амоксиклаву была также достаточно высокой, но существенно не отличалась при сравнении с данными многоцентровых исследований в Бельгии [Verbist L., 1991] и Голландии [Buirma R.J.A., e.a., 1991].

Исключением может служить более низкая активность ко-амоксиклава в отношении *Acinetobacter* spp.: резистентность 72,7% против 9-57%. Сходные результаты были получены в исследовании Сидоренко С.В. и др. в 1994 г. в двух городах России. Таким образом, ингибитор-защищенные пенициллины также не могут быть рекомендованы в качестве препаратов выбора при эмпирической терапии

нозокомиальных инфекций в обследованных центрах (за исключением анаэробных инфекций).

Цефалоспорины II поколения

Сравнение резистентности к цефуроксиму в России с данными, полученными в Западной Европе [Buirma R.J.A., e.a., 1991; Verbist L., 1991; Hanberger H., e.a., 1997], показывает более высокую устойчивость штаммов *K.pneumoniae* (51,8% против 17-30%) и *P.mirabilis* (32,0% против 1-11%) в обследованных ОИТ. Уровень резистентности к цефуроксиму других микроорганизмов отличался незначительно: *E.coli* - 19,1% против 10-17%; *Enterobacter* spp. - 81,7% против 61,8-76%; *Acinetobacter* spp. - 96,1% против 82-84%. Анализ данных по устойчивости микроорганизмов в различных центрах (рис. 5а-5в) также свидетельствует о его низкой активности. На основании полученных данных нельзя рекомендовать цефуроксим и, учитывая перекрестную резистентность, другие цефалоспорины II поколения для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций в ОИТ.

Цефалоспорины III поколения

Проведённые исследования показали сравнительно высокий уровень резистентности к цефалоспорином III поколения: цефотаксиму, цефтриаксону и цефтазидиму (рис. 5а-5в). Для выявления резистентности к цефалоспорином III поколения, обусловленной гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз типа I или плазмидными β -лактамазами расширенного спектра (БЛРС) в качестве референтного антибиотика был выбран цефтазидим. Сравнение полученных данных с результатами многоцентровых исследований NPSP [CDC, 1996] и NNIS ICU [Emori T.G., e.a., 1991], проведенных в США, показывает более высокий уровень резистентности к цефтазидиму штаммов *K.pneumoniae*, выделенных в России (26,2% против 5,8% и 2,6%, соответственно); *Enterobacter* spp. (56,1% против 32% и 39,6%, соответственно) и несколько более низкий (10,7% против 14,2% и 13,2%, соответственно) *P.aeruginosa*. По отечественным данным [Сидоренко С.В. и др., 1994], уровень

резистентности *Klebsiella* spp. к цефалоспорином III поколения составил 30,8-34,6%. В то же время, 39% штаммов *P.aeruginosa* были резистентны к цефтазидиму. Таким образом, представляется целесообразным временно ограничить применение цефалоспоринов III поколения в ОИТ ряда обследованных центров. Длительность такого ограничения зависит от результатов мониторинга резистентности, который рекомендуется проводить в вышеуказанных центрах. В случае преобладания в центрах *Acinetobacter* spp. и *Enterobacter* spp. в качестве возможной альтернативы цефалоспорином III поколения следует рассмотреть цефалоспорины IV поколения (цефепим и цефпиром).

Карбапенемы

Имипенем является самым активным препаратом среди всех исследованных β -лактамовых антибиотиков. К нему отсутствует резистентность у 4 из 5 преобладающих микроорганизмов (табл. 2). Данные, полученные в Западной Европе [Buirma R.J.A., e.a., 1991; Verbist L., 1991; Shah P.M., e.a., 1991; Hanberger H., e.a., 1997], также показывают высокую активность этого антибиотика. Так, например, резистентность к имипенему у *E.coli* составила 0% в России в сравнении с 0-2%; *K.pneumoniae* - 0% против 0-7%; *P.mirabilis* - 0% против 0-13%; *Enterobacter* spp. - 0% против 0-4%; *Acinetobacter* spp. - 0% против 0-7%. Однако, учитывая её наличие у *P.aeruginosa* (7,3% в России 10-17% в Западной Европе) и потенциальную опасность роста, представляется целесообразным проведение постоянного мониторинга чувствительности выделенных штаммов в отделениях с интенсивным применением антибиотиков, особенно принимая во внимание наличие данных о сравнительно высокой частоте (35,9%) имипенемрезистентных *P.aeruginosa* в ряде специализированных стационаров в России [Сидоренко С.В. и др., 1994]. Говоря о возможности применения меропенема, следует отметить, что принципиальных различий в спектре активности между вышеуказанными карбапенемами нет [Burwen D.R., e.a., 1994]. Однако, учитывая наличие данных о в том, что часть

имипенемрезистентных штаммов *P.aeruginosa* остается чувствительной к меропенему, целесообразно провести исследование активности последнего в отношении имипенемрезистентных штаммов.

Аминогликозиды

Выявлен высокий уровень резистентности к гентамицину в пределах от 12,6% у *E.coli* до 90,9% у *Acinetobacter* spp., что определённым образом может быть связано с его широким применением для лечения амбулаторных и нозокомиальных инфекций. Эти данные коррелируют с результатами другого исследования в России [Сидоренко С.В. и др., 1994], в котором уровень резистентности к гентамицину варьировал от 22,2% у *E.coli* до 66,7% у *E.cloacae*. Сравнение полученных данных с результатами многоцентровых исследований аналогичного дизайна в Западной Европе показало, что резистентность *P.aeruginosa* к гентамицину в ОИТ в России (75,1%) значительно выше, чем Германии (40%) [Shah P.M., e.a., 1991], Бельгии (48%) [Verbist L., 1991], Голландии (41%) [Buirma R.J.A., e.a., 1991] и Швеции (6,8%) [Hanberger H., e.a., 1997]. Подобная картина наблюдается и при сравнении резистентности к гентамицину у *E.coli* (12,6% против 1-4%); *K.pneumoniae* (57,7% 2-14%); *P.mirabilis* (55,7% против 0-4% в Голландии); *Enterobacter* spp. (41,5% против 0-17%); *Acinetobacter* spp. (90,9% против 43-57%).

Высокой активностью обладал амикацин. Сравнение с результатами исследований в Западной Европе показало более высокую активность амикацина *in vitro* в отношении наиболее частых микроорганизмов: *P.aeruginosa* (резистентность 6,9% против 14-15%), *E.coli* (0,5% против 1-4%); *K.pneumoniae* (0% против 10-11%); *P.mirabilis* (1% против 2-4%); *Enterobacter* spp. (3,7% против 10-36% в Голландии); *Acinetobacter* spp. (6,5% против 9-49%). Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о возможности использования амикацина при эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными аэробными микроорганизмами в обследованных ОИТ. В то же время, учитывая высокую частоту

резистентности к гентамицину, представляется нецелесообразным его использование при вышеуказанных показаниях.

Фторхинолоны

Ципрофлоксацин был выбран в качестве “класс-препарата”, по устойчивости к которому в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов можно судить и о других фторированных хинолонах. Этот антибиотик характеризовался сравнительно высокой активностью в отношении 4 из 5 преобладающих возбудителей. При сравнении с результатами других многоцентровых исследований [Buirma R.J.A., e.a., 1991; Verbist L., 1991; Shah P.M., e.a., 1991; Hanberger H., e.a., 1997], существенных различий в данных по устойчивости выявлено не было. Так, например, частота резистентных к ципрофлоксацину штаммов *P.aeruginosa* составила 15,2% по сравнению с 6,8-20% в Западной Европе. Принципиально сравнимой была активность данного антибиотика и в отношении *E.coli* (0,9% резистентных штаммов против 0-1%); *K.pneumoniae* (2,4% против 4-5%); *P.mirabilis* (2,1% против 0-4%); *Enterobacter* spp. (4,9% против 0-7,5%). Наряду с этим низкая активность ципрофлоксацина в обследованных ОИТ в отношении *Acinetobacter* spp. (53,2% резистентных штаммов) при устойчивости 4% в Германии и 0% в Голландии, существенно ограничивает возможность его применения при нозокомиальных инфекциях, вызванных данным возбудителем. По другим отечественным данным, уровень резистентности ацинетобактеров к ципрофлоксацину составил 22,2% [Сидоренко С.В. и др., 1994]. Таким образом, на основании полученных данных можно рекомендовать применение ципрофлоксацина в качестве одного из препаратов выбора при эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными аэробами, в центрах со сравнительно низкой частотой выделения *Acinetobacter* spp.

Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты

Несмотря на сравнительно низкую активность ко-тримоксазола в отношении большинства исследованных микроорганизмов (рис. 5а-5в),

необходимо отметить возможность его использования для лечения инфекций, вызванных *Enterobacter* spp., уровень резистентности которого составляет 12,2%. Кроме того, данный препарат обладает высокой активностью в отношении *S.maltophilia* - возбудителя с природной резистентностью ко многим антимикробным препаратам (включая карбапенемы), появление которого отмечено в ряде обследованных центров.

Анализ представленных материалов показывает, что наиболее активными *in vitro* антибактериальными препаратами в отношении исследованных грамотрицательных микроорганизмов были имипенем, амикацин и ципрофлоксацин (за исключением *Acinetobacter* spp.). Эти данные важны, с нашей точки зрения, для формулирования рекомендаций на федеральном уровне, которые должны учитываться при формировании списка жизненно важных препаратов.

Однако, не оправданна простая экстраполяция этих рекомендаций без учёта других фармакологических особенностей препаратов (фармакокинетики, токсичности и др.). Особое внимание также следует обращать и на режим дозирования антибиотиков. Так, например, при использовании фторхинолонов или аминогликозидов, для эффективности лечения критически важным является достижение концентрации антибиотика, в 4-5 раз превышающей значение МПК для возбудителя, в то время, как для β -лактамовых антибиотиков - время, на протяжении которого концентрация препарата выше МПК для микроорганизма.

Очевидно, что одним из путей повышения эффективности лечения нозокомиальных инфекций является проведение комплекса мероприятий, в основе которого лежит знание локальной структуры резистентности преобладающей микрофлоры. В этом плане оптимальным подходом представляется проведение специально спланированных исследований с внешним контролем и выработка на этой основе собственных схем лечения нозокомиальных инфекций.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми грамотрицательными аэробными возбудителями нозокомиальных инфекций в ОИТ в России являются *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *Enterobacter* spp. и *Acinetobacter* spp.
2. В ЦКБ г. Москвы, Смоленске, Казани, Краснодаре и Н.-Новгороде преобладающим возбудителем была *P.aeruginosa*; в Красноярске и С.-Петербурге - *E.coli*; в Екатеринбурге - *Acinetobacter* spp.; в НЦАГП г. Москвы - *Enterobacter* spp.
3. Фенотипы резистентности микроорганизмов являются одними из основных фармакодинамических параметров, определяющих выбор антибиотиков в ОИТ.
4. Высокий суммарный уровень резистентности к антисинегнойным (до 88,3%) и ингибитор-защищённым пенициллинам (до 81,8% к пиперациллину/тазобактаму и до 87,8% к ко-амоксиклаву) существенно уменьшает возможность их применения для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций в большинстве центров.
5. Не рекомендуется использовать ЦС II поколения для лечения нозокомиальных грам(-) инфекций в Смоленске, Екатеринбурге, Казани, Краснодаре, ЦКБ г. Москвы, Н.-Новгороде, Новосибирске, С.-Петербурге.
6. Среди ЦС III поколения наибольшей активностью *in vitro* обладает цефтазидим, который можно рекомендовать при нозокомиальных инфекциях, вызванных *P.aeruginosa* в Смоленске, Екатеринбурге, Казани, Краснодаре, Красноярске, ЦКБ г. Москвы, С.-Петербурге.
7. ЦС III поколения можно использовать в качестве препаратов выбора при инфекциях, вызванных *E.coli* в Смоленске, Казани, С.-Петербурге; *P.mirabilis* в Краснодаре, ЦКБ г. Москвы. Однако, из-за

высокого уровня резистентности следует ограничить их назначение в центрах с высокой частотой выделения *Enterobacter* spp.

8. Ко-тримоксазол можно включать в схемы лечения инфекций, вызванных *Enterobacter* spp. в НЦАГП г. Москвы и *S.maltophilia* во всех центрах.
9. Самым активным среди всех исследованных β -лактамов был имипенем, к которому отсутствовала резистентность у 5 из 6 преобладающих микроорганизмов (за исключением *P.aeruginosa*).
10. Высокий уровень резистентности к гентамицину (до 81,8%) требует ограничения его применения во всех центрах.
11. В формуляр антибиотиков для ОИТ во всех центрах следует включить имипенем, амикацин и ципрофлоксацин как препараты с наименьшим уровнем резистентности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо проводить целенаправленный эпидемиологический надзор за резистентностью таких ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций, как *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *Enterobacter* spp. и *Acinetobacter* spp.
2. Включение антибактериальных препаратов в лекарственные формуляры целесообразно проводить на основе локальных данных об антибиотикорезистентности.
3. Для внесения в формуляр антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций в ОИТ следует рекомендовать следующие препараты:
 - Смоленск - цефтазидим, имипенем, амикацин, цiproфлоксацин;
 - Екатеринбург - пиперациллин/тазобактам, цефтазидим, имипенем, амикацин, цiproфлоксацин;
 - Казань - цефтриаксон (или цефотаксим), цефтазидим, амикацин;
 - Краснодар - пиперациллин/тазобактам, цефтриаксон (или цефотаксим), цефтазидим, имипенем, амикацин, цiproфлоксацин;
 - Красноярск - пиперациллин/тазобактам, цефуросксим, цефтазидим, имипенем, амикацин, цiproфлоксацин;
 - НЦАГП г. Москвы - цефуросксим, цефтриаксон (или цефотаксим), цефтазидим, имипенем, амикацин, ко-тримоксазол;
 - ЦКБ г. Москвы - пиперациллин/тазобактам, цефтриаксон (или цефотаксим), цефтазидим, имипенем, амикацин, цiproфлоксацин;
 - Н.-Новгород - цефтриаксон (или цефотаксим), цефтазидим, имипенем, амикацин;
 - Новосибирск - ко-амоксиклав, цефтазидим, имипенем, амикацин, цiproфлоксацин;
 - С.-Петербург - пиперациллин/тазобактам, цефтриаксон (или цефотаксим), цефтазидим, имипенем, амикацин, цiproфлоксацин.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. *Профиль бета-лактамаз, выделенных у клинических штаммов Klebsiella pneumoniae.* // III Российский Национальный Конгресс “Человек и лекарство”. Москва (Россия). - 1996. - С. 137. (В соавт. с Ливермором Д.М., Эйдельштейном М.В., Страчунским Л.С.)
2. *Современные аспекты применения ко-тримоксазола.* // Клиническая фармакология и терапия. - 1997. - Т. 6. - N 2. - С. 27-31. (В соавт. с Страчунским Л.С.)
3. *Antimicrobial Resistance in Nosocomial Gram-Negative Pathogens in Intensive Care Units in Russia.* // 5th Scientific Meeting of The European Society of Chemotherapy Infectious Diseases. St. Petersburg (Russia). - 1997. - P. 34.
(В соавт. с Stratchounsky L., Ahmetova L., Ankirskaya A., Ilyina V., и др.)
4. *Interpretation of Results of ESBL Detection Using Etests Needs in Consensus.* // 20 International Congress of Chemotherapy. Sydney (Australia). - 1997. - P. 130. (В соавт. с Stratchounsky L., Edelstein M.)
5. *Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии (информационное письмо).* // Смоленск (Россия). - 1997. - 8 с. (В соавт. с Сёминой Н.А., Страчунским Л.С., и др.)
6. *Проблемы выбора карбапенемных антибиотиков в конце 90-х гг.* // Клиническая фармакология и терапия. - 1997. - Т. 6. - N 4. - С. 59-63. (В соавт. с Страчунским Л.С., Стецюк О.У., Розенсоном О.Л.)
7. *Specific Problems in Antimicrobial Susceptibility Testing (AST) in Russia.* // 8th International Congress for Infectious Diseases. Boston (USA). - 1998. - P. 189. (В соавт. с Stratchounski L.S., Stetsiouk O.U., Rechedko G.K.)

8. *Antimicrobial resistance patterns among aerobic Gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units: results of multicenter study in Russia.* // *Clinical Microbiology and Infection.* - 1998. - V. 9. - N 4. - P. 497-507.

(B coавт. c Stratchounski L.S., the NPRS Study Group, e.a).