

АО «Медицинский университет Астана»

УДК: 615.015:615.281:616.9

МПК: А61К31/42, А61К31/435, А61К31/495, А61Р31/06, В82В3/00

Ихамбаева Айнур Ныгмановна

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ
МИКРООРГАНИЗМОВ И ПОТРЕБЛЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ В СТАЦИОНАРЕ**

МЕДИЦИНА (6М110100)

Диссертация на присуждение академической
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель: д.м.н., профессор Мажитов Талгат Мансурович _____

Официальный оппонент: к.м.н., доцент Калиева Шолпан Сабатаевна _____

Астана 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ	
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ	
ВВЕДЕНИЕ	
1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СТАЦИОНАРЕ	
1.1. Оценка использования лекарственных средств	
1.1.1. Программы оценки использования антимикробных средств.....	11
1.1.2. Анализ потребления антибактериальных средств	
1.2. Проблемы резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам в стационаре	
1.3. Применение антибактериальных препаратов в нейрохирургии	
1.3.1. Антибиотикопрофилактика в хирургии	
1.3.2. Антибактериальная терапия осложненных и нозокомиальных инфекций в хирургии.....	18
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Анализ резистентности значимых микроорганизмов к антибактериальным препаратам в стационаре.....	24
2.2. Анализ потребления антибиотиков с использованием АТС/DDD методологии согласно индексам АТС/DDD ВОЗ с определением количества DDD/100 койко-дней (DBD).....	24
2.3. Методы статистического анализа данных.....	25
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ	
3.1. Анализ данных резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в стационаре	
3.2. Анализ потребления антибактериальных препаратов в стационаре	37
3.3. Связь между потреблением антибактериальных препаратов и резистентностью микроорганизмов в стационаре	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
ВЫВОДЫ	
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Антибиотикорезистентность – (от антибиотик и резистентность) — феномен устойчивости штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов, снижение чувствительности (устойчивость, невосприимчивость) культуры микроорганизмов к действию антибактериального вещества.

Де-эскалационная терапия - это стратегия лечения, в основе которой лежит принцип, согласно которому оптимальным режимом терапии для пациентов с тяжелыми инфекциями является эмпирическая терапия антибиотиком широкого спектра или комбинацией антибиотиков, которые охватывают всех наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и преодолевают наиболее вероятные механизмы резистентности.

Полирезистентный штамм - штамм резистентный к двум и более группам антибиотиков.

Рациональное использование лекарственных средств - по определению ВОЗ - это такое их применение, когда больные получают препараты в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, на протяжении адекватного периода времени и с наименьшими затратами для себя и общества

Резистентный штамм – штамм в который не ингибируется АБП в концентрациях, создающихся в органах и тканях при рекомендуемых режимах дозирования с характерным механизмом резистентности.

Фармакоэпидемиология – это наука, изучающая с помощью эпидемиологических методов эффективность, безопасность и особенности использования лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей, способствуя при этом рациональному и экономически приемлемому применению наиболее эффективных и безопасных ЛС.

Установленная суточная доза – это расчетная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АО – акционерное общество
АБП – антибактериальные препараты
АБТ – антибактериальная терапия
АМП – антимикробные препараты
АБР – антибиотикорезистентность
АТХ классификация - анатомо-терапевтическо-химическая классификация
БНФ – британский национальный формуляр
ВАП – вентилятор ассоциированная пневмония
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства
ИМВП – инфекции мочевыводящих путей
ИМП – инфекции мочевыводящих путей
КЭА – клинико-экономический анализ
ЛС – лекарственные средства
МКСБ – медицинская карта стационарного больного
МНН – международное непатентованное название
МО – медицинская организация
НП – нозокомиальная пневмония
ОИЛС – оценка использования лекарственных средств
ОИТ – отделения интенсивной терапии
ПАП – периоперационная антибиотикопрофилактика
РИЛС – рациональное использование лекарственных средств
РК – Республика Казахстан
СМЖ – спинномозговая жидкость
ФК – формулярная комиссия
ЦНС – центральная нервная система
АТС – anatomical therapeutic classification (анатомо-терапевтическая классификация)
АТС – американское торакальное общество
DDD – defined daily dose (установленная суточная доза)
DBD – defined daily dose per 100 bed/days (DDD на 100 койко-дней)
E. coli – Escherichia coli
EARSS – European Antimicrobial Resistance Surveillance System (Европейская система по надзору за антимикробной резистентностью)
EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам)
CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute (Институт по клиническим и лабораторным стандартам США)
IDSA – Infectious Diseases Society of America (Американское общество инфекционных болезней)

K. pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*

MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (Метициллин резистентный золотистый стафилококк)

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

- Таблица 1 Типы и частота выявления штаммов бактерий в нейрохирургическом стационаре за 2013-2016 гг
- Таблица 2 Резистентность наиболее часто выделенных грамотрицательных бактериальных штаммов в нейрохирургическом стационаре 2013-2016 гг 28
- Таблица 3 Значения потребления DDD 100 койко-дней (к/д) АБП от общего потребления антибактериальных препаратов для системного применения в нейрохирургическом стационаре.
- Таблица 4 Значения потребления DDD 100 койко-дней подгрупп АБП от общего потребления антибактериальных препаратов для системного применения за 2013 – 2015 гг. в нейрохирургическом стационаре
- Рисунок 1 Грамотрицательные микроорганизмы..... ..27
- Рисунок 2 Грамположительные микроорганизмы 28
- Рисунок 3 Динамика резистентности *Escherichia coli* к применяемым в нейрохирургическом стационаре препаратам выбора за 2013 – 2016 гг.
- Рисунок 4 Динамика резистентности *Klebsiella spp.* к применяемым в нейрохирургическом стационаре препаратам выбора за 2013 – 2016 гг.
- Рисунок 5 Полирезистентный штамм *K. pneumoniae*
- Рисунок 6 Динамика резистентности *P.aeruginosa* к применяемым в нейрохирургическом стационаре препаратам выбора за 2013 – 2016 гг.
- Рисунок 7 Динамика резистентности *Acinetobacter spp* к применяемым в нейрохирургическом стационаре препаратам выбора за 2014 – 2016 гг.
- Рисунок 8 Мультирезистентный штамм *Acinetobacter baumannii*
- Рисунок 9 Метициллин (оксациллин) – резистентный штамм *S. aureus* Рисунок 10 Тенденция потребления антибиотиков по количеству установленных суточных доз на 100 койко-дней (DBD) в нейрохирургическом стационаре за 2013-2015 гг..... .. 40
- Рисунок 11 Показатель потребления DDD на 100 к/д Амоксициллина/клавуланат и резистентность *E.coli* за 2013 – 2016 гг. 42
- Рисунок 12 Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефтриаксона и резистентность *E.coli* за 2013 – 2016 гг. 42
- Рисунок 13 Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефтазидима и резистентность *E.coli* за 2013 – 2016 гг. 43
- Рисунок 14 Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефепима и резистентность *E.coli* за 2013 – 2016 гг.
- Рисунок 15 Показатель потребления DDD на 100 к/д Ципрофлоксацина и резистентность *E.coli* за 2013 – 2016 гг.
- Рисунок 16 Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефтазидима и резистентность *P.aeruginosa* за 2013 – 2016 гг
- Рисунок 17 Показатель потребления DDD на 100 к/д Тикарциллина/клавуланат и резистентность *P.aeruginosa* за 2013 – 2016 гг.
- Рисунок 18 Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефепима и резистентность *P.aeruginosa* за 2013 – 2016 гг.

Рисунок 19 Показатель потребления DDD на 100 к/д Гентамицина и резистентность *P.aeruginosa* за 2013 – 2016 гг.

Рисунок 20 Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефтазидима и резистентность *Klebsiella spp.* за 2013 – 2016 гг.

Рисунок 21 Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефепима и резистентность *Klebsiella spp.* за 2013 – 2016 гг.

Рисунок 22 Показатель потребления DDD на 100 к/д Ципрофлоксацина и резистентность *Klebsiella spp.* за 2013 – 2016 гг.

Рисунок 23 Показатель потребления DDD на 100 к/д Меропенема и резистентность *Acinetobacter spp.* за 2013 – 2016 гг.

Рисунок 24 Показатель потребления DDD на 100 к/д Амикацина и резистентность *Acinetobacter spp.* за 2013 – 2016 гг.

Рисунок 25 Показатель потребления DDD на 100 к/д Гентамицина и резистентность *Acinetobacter spp.* за 2013 – 2016 гг.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Активное применение антибиотиков в медицине в ряде случаев приводит к практике неправильного и ненадлежащего использования антибактериальных препаратов (АБП) [1-5]. Повышенное внимание медицинской общественности к данной проблеме обусловлено как социальными, так экономическими потерями от инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикоустойчивыми возбудителями. Внедрение в практику эпидемиологического мониторинга и надзора за АБП могут существенным образом повлиять на эпидемиологию и резистентность возбудителей инфекций.

В Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию антибиотикорезистентности (АБР) наряду с другими действиями подчеркивается необходимость наблюдения за АБР и надзор за рациональным использованием АБП [2] и их регулированием. Нерациональное использование АБП, их селективное давление, а также феномен «параллельного ущерба» относят в настоящий момент к наиболее важным причинам критического ухудшения глобальной микробиологии. Парадоксально, но факт - недостаточное (отказ от применения АБП, применение малых доз, назначение АБП на короткий промежуток времени), также как чрезмерное использование, ведет к возникновению и росту АБР. Это связано с неправильным выбором лечения, неверной дозировкой, неточным выполнением предписаний врача и низким качеством АБП [2,4].

В связи с чем, для проведения эффективной антибактериальной терапии, наряду с необходимостью мониторинга микроорганизмов-возбудителей инфекций, важны динамичные сведения по контролю их резистентности в медицинской организации (МО), которые могут существенно содействовать обоснованному применению антибиотиков и бороться с их неправильным использованием.

Инициация таких фармакоэпидемиологических исследований актуальна с точки зрения получения ценной информации по потреблению и для изучения практики использования антимикробных препаратов.

Все это и послужило обоснованием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: Изучить частоту встречаемости штаммов бактерий, резистентность доминирующих штаммов и провести оценку потребления антибактериальных препаратов в стационаре (на примере нейрохирургического стационара).

Объект и предмет: объектом исследования является процесс динамика резистентности актуальных штаммов и потребление антибактериальных препаратов. Предметом - результаты микробиологических исследований, материальные отчеты по потреблению АБП.

Задачи исследования:

1. Провести анализ резистентности микроорганизмов к АБП в стационаре за 2013-2016 гг.
2. Провести анализ потребления антибактериальных препаратов в стационаре за период 2013 – 2015 гг.
3. Определить наличие связи между потреблением АБП и резистентностью возбудителей.
4. Обосновать рекомендации по изменению практики использования и по совершенствованию формулярного перечня АБП в стационаре.

Научная новизна:

1. Впервые выявлена динамика резистентности нозокомиальных штаммов к АБП за 2013 -2016 гг. в стационаре;
2. Впервые проведена оценка потребления АБП в стандартных единицах по методологии АТС/DDD за 2013 – 2015 гг. в условиях стационара.

Практическая значимость:

1. Полученные результаты исследования позволили выявить проблемы и оптимизировать использование АБП в стационаре;
2. На основании полученных данных разработаны и внедрены рекомендации по улучшению практики использования АБП и формулярного перечня.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Эпидемиологический мониторинг выявил рост резистентности госпитальных микроорганизмов (*Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp.).
2. Структура использования АБП и практика назначения характеризовались следующим потреблением: общее потребление системных антибиотиков составило в 2013 г. - 17,5 DBD, в 2014 г. - 63,9 DBD, в 2015 г. - 23,96 DBD. Разброс значений потребления АБП за изучаемые годы свидетельствует о проблемах формулярной системы в области планирования и обоснования потребности в АБП. В 2013 г. лидерами потребления оказались АБП из группы цефалоспоринов (цефазолин – 4,29 DBD, цефтриаксон – 1,84 DBD) и аминогликозидов (амикацин – 1,91 DBD); в 2014 г. - амикацин – 12 DBD, ципрофлоксацин – 11,55 DBD, цефтриаксон – 10,45 DBD. В 2015 г. - цефазолин – 5,3 DBD, цефуроксим – 3,41 DBD, цефтриаксон – 3,02 DBD.
3. Проведенное исследование не выявило прямой корреляционной связи между ростом потребления АБП и ростом резистентности актуальных штаммов.
4. Совокупные результаты исследований использования АБП (применение и потребление) важны для принятия решений на локальном

уровне и позволяют выявить области улучшения использования АБП и разработки корректирующих мероприятий.

Объем и структура диссертации:

Материалы диссертации изложены на 60 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список использованных источников.

Апробация диссертации: Апробация работы состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии интернатуры и научного семинара по медико-биологическим дисциплинам АО «Медицинский университет Астана». Материалы работы доложены на Международной научно-практической Конференции молодых Ученых и студентов АО «Медицинский университет Астана» (2016 и 2017 гг).

Публикации

По теме диссертации опубликованы две статьи в журналах, три тезиса в сборниках материалов международных научно-практических конференций студентов и молодых ученых.

1. Клинико-фармакологические подходы к применению антибактериальных препаратов в нейрохирургии / Ихамбаева А.Н., Мажитов Т.М., Дюсембаева Н.К. и др.// Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2017. - Т.- 46, - №1.- С. 48-55.

2. Динамика и структура потребления системных антимикробных препаратов в нейрохирургическом центре за 2013-2015гг. / Ихамбаева А.Н., Мажитов Т.М., Дюсембаева Н.К. и др.// Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2016. - Т.- 45, №4.- С. 14-16.

3. Ихамбаева А.Н. Потребление системных антимикробных препаратов в нейрохирургическом стационаре за 2013-2015 гг. // Наука и здравоохранение. - 2016. - №6. - С. 74.

4. Ихамбаева А.Н. Затраты на антибактериальные препараты для системного действия в нейрохирургическом стационаре // Материалы Международной научно-практической Конференции молодых Ученых и студентов. Сборник тезисов - 2016. - Т. - 2. - С. 339.

5. Ихамбаева А.Н. Оценка рациональности периперационной антибиотикопрофилактики в нейрохирургической практике // Материалы LVII научная конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященная 60-летию ЗКГМУ имени Марата Оспанова. Сборник тезисов -2017. - С. 263 - 264.

1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СТАЦИОНАРЕ

1.1. Оценка использования лекарственных средств

Вопросы РИЛС наиболее актуальная задача современной фармакотерапии. РИЛС должно поддерживаться ОИЛС. ОИЛС – методика контроля и анализ использования основных классов используемых лекарств [7-11]. ОИЛС – главный компонент функционирования формулярной системы. Программа ОИЛС основывается на объективных и актуальных критериях, принятых в конкретной МО и ставит своей целью безопасное применение, клиническую и экономическую эффективность лекарственных препаратов [10-11]. Программа ОИЛС обычно используется как для анализа отдельных ЛС, так и для анализа рациональности фармакотерапии отдельных заболеваний. Также были предложены и другие подходы экспертных технологий фармакологической экспертизы медикаментозной терапии [12]. Программы ОИЛС, в частности, проспективная, позволяет выявлять проблемные моменты фармакотерапии и улучшать качество проводимой фармакотерапии.

1.1.1. Программы оценки использования антимикробных средств

Целью оценки использования АБП является их рациональное применение, направленное на сдерживание АБР [3,13,14].

Такие программы по надзору за использованием АМП разрабатываются на основе рекомендаций, которые, исходя их принципов ДМ, имеют различную силу и качество доказательной базы.

- 1) Проспективный аудит и оценка интервенционной составляющей с «обратной связью».
- 2) Административные барьеры по назначению проблемных АБП для сдерживания резистентности возбудителей.
- 3) Программы, которые составляются на основе местных особенностей и ресурсов: образование, локальные протоколы, де-эскалационная терапия, оптимальный режим дозирования, ступенчатая терапия. Все эти моменты должны обсуждаться и учитываться в работе комиссии для по оптимизации использования антимикробных средств.
- 4) Информационные технологии (базы данных чувствительности патогенов и учета побочных действий, клинические протоколы, алгоритмы, формуляры) могут оказать положительное влияние на использование и мониторинг АБП.
- 5) Эпидемиологический надзор за актуальными патогенами, изучение локальной эпидемиологии и резистентности к АБП. Полученная информация важна для оптимизации применения АБП, оценки эффективности мер инфекционного контроля.
- 6) Оценивается процесс вмешательства (влияние на практику использования АБП).

7) Могут приниматься меры по неприменению какой-то группы АБП на время, обеспечив терапевтическую замену препарата. Предполагалось, что эта мера послужит сдерживанию резистентности, однако, что это так, убедительных доказательств не получено.

Такова текущая практика исследований по использованию АБП.

1.1.2. Анализ потребления антибактериальных средств

Надзор за потреблением антимикробных препаратов важный компонент стратегии сдерживания антибиотикорезистентности. Его результат значимый для структуры использования АБП на государственном, регионарном и на уровне МО, практики использования и государственного закупа [15,16].

Исследование потребления ЛС в МО, являясь вариантом фармакоэпидемиологического исследования, включает анализ [15,16]:

- структуры использования ЛС: объем и характеристики использования ЛС, тенденции их использования и изменений стоимости на протяжении времени;

- качества использования ЛС: определяется посредством проведения проверок и сравнения реального использования ЛС на основе функционирующих клинических протоколов (клинических руководств) и лекарственных формуляров МО.

- определение (для АМП) качественного показателя (индикатора) коррекции между потреблением АМП и АБР микроорганизмов.

DDD-анализ (Defined Daily Doses — установленная суточная доза) - фармакоэпидемиологический метод, позволяющий оценивать потребление ЛС [17]. На основании результатов данного исследования можно повысить качество использования препаратов, оценить эффективность предпринятых мер, а также получить количественные данные о потреблении АМП и «интенсивности» воздействия лекарств на популяцию. АТС/DDD методология (методология для проведения статистических исследований в области потребления ЛС с использованием анатомо-терапевтической и химической классификации и единиц DDD) позволяет выявить проблемы, связанные с чрезмерным, либо недостаточным использованием лекарств. При фармакоэпидемиологическом мониторинге оптимально использование DDD-показателей в динамике, что дает возможность получать реальные данные о потреблении ЛС и определять тенденции использования изучаемой группы препаратов [18,19].

1.2. Проблемы резистентности актуальных микроорганизмов к антибактериальным средствам в стационаре

Развитие устойчивости микроорганизмов к АМП наносит серьезный ущерб многим пациентам в разных странах мира: инфекционные заболевания, вызываемые вирусами, бактериями, грибковыми возбудителями, простейшими и гельминтами, более не поддаются лечению привычными препаратами [5,20-

24]. Вопросы резистентности микроорганизмов к антибиотикам и, как следствие, успешная антибактериальная терапия, остается одной из самых актуальных проблем медицины.

Впервые ВОЗ проблему устойчивости к антимикробным средствам обозначила в начале 1970-х годов. ВОЗ в 2014 г. [5] с тревогой обращается к мировой общественности. В докладе ВОЗ говорится, что рост резистентности микроорганизмов к АБП происходит в угрожающих масштабах, когда любая инфекция представляет серьезную угрозу для здоровья и жизни пациентов в условиях текущих темпов развития резистентности. Также доклад ВОЗ содержит обращение к главам всех государств с призывом принять действенные меры и консолидировать усилия по сдерживанию резистентности. Проблема носит планетарный характер и касается безопасности человечества.

В докладе ВОЗ актуализируются данные о резистентности к антибиотикам 7 различных бактерий, из которых больше половины значимы в нейрохирургии, среди которых:

- *Escherichia coli* (*E.coli*): проявляет резистентность к цефалоспорином 3 поколения (за счет продукции бета-лактамаз расширенного спектра) и фторхинолонам.

- *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*): проявляет резистентность к цефалоспорином 3 поколения (за счет продукции бета-лактамаз расширенного спектра) и карбапенемам.

- *Methicil-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA): резистентный к бета-лактамазным антибактериальным средствам (метициллину).

Отмечается, что устойчивость у *Klebsiella pneumoniae* (далее *K.pneumoniae*) к карбапенемам, распространилась в настоящее время на другие районы мира. *K.pneumoniae* является основной причиной госпитальных инфекций. При этом в ряде стран карбапенемы оказались неэффективны более чем у половины инфицированных данным патогеном пациентов.

К фторхинолонам, которые широко вошли в клиническую практику как наиболее эффективные антимикробные препараты при инфекциях мочевыводящих путей, вызванных *Escherichia coli* (*E.coli*), в настоящее время развилась АБР. Вызывает озабоченность, что во многих странах мира, в половине случаев фторхинолоны оказываются неэффективными при данной инфекции.

По-прежнему, беспокоит рост резистентности актуальных патогенов в нейрохирургии - возбудителей больничной инфекции таких как, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*

Устойчивость к антибиотикам приводит к тому, что люди болеют в течение более длительного времени, и вероятность смертельного исхода повышается. Например, по оценкам, вероятность смерти людей, инфицированных MRSA на 64% выше, по сравнению с людьми с лекарственно-нестойчивой формой инфекции. Устойчивость также приводит к увеличению

расходов на медицинскую помощь в результате более длительного пребывания в стационаре и предполагает необходимость более интенсивного лечения.

Всемирная организация здравоохранения определила следующие направления сдерживания АБР, в основу которых легли рекомендации Глобальной стратегии ВОЗ 2001 г. [2] - *наблюдение за АБР и надзор за использованием антимикробных препаратов; рациональное использование антимикробных препаратов и регулирование их применения; профилактика и контроль инфекций; использование антимикробных препаратов в животноводстве; содействие инновации и политические обязательства.*

В ходе эпидемиологического надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам отслеживаются изменения в популяциях микробов, что делает возможным раннее выявление устойчивых штаммов, имеющих значимость для общественного здравоохранения, а также быстрое уведомление о вспышках болезней [5,24,25].

Результаты такого надзора необходимы для:

- решения стратегических задач – на основании анализа АБР формирование политики использования антимикробных средств и разработка мероприятий по сдерживанию резистентности, а также анализа мероприятий по сдерживанию АБР;

- решения тактических задач, нацеленных на рациональное применение антимикробных средств и совершенствование руководств по антимикробной терапии для медицинской и ветеринарной практики.

ВОЗ считает доказанной обоснованность проведения эпидемиологического надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам, которую можно усилить, связав эпидемиологический надзор с мониторингом за практическими методиками в области использования противомикробных препаратов. Опыт Европейской системы эпидемиологического надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (EARSS) и Европейской программы эпидемиологического надзора за потреблением противомикробных препаратов (ESAC) продемонстрировал, что комплексный мониторинг за устойчивостью, использованием и расходами может стать решающим фактором для решения проблем сдерживания устойчивости.

ВОЗ рекомендует для определения АБР с учетом имеющихся различий методик, рекомендации по проведению исследований, разработанные Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) или с противомикробным препаратом (EUCAST). Однако отмечается, что между ними имеется ряд принципиальных моментов, с точки зрения ресурсных затрат и интерпретации результатов исследований.

Таким образом, практика использования антимикробных средств с учетом клинических, эпидемиологических, фармакоэкономических аспектов и формулярного процесса должна быть постоянно в фокусе внимания и постоянно совершенствоваться.

1.3. Применение антибактериальных препаратов в нейрохирургии

1.3.1. Антибиотикопрофилактика в хирургии

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

1) инфекции области хирургического вмешательства – ИОХВ (в англоязычной литературе — «surgical site infection», синоним — раневые хирургические инфекции);

2) нозокомиальная пневмония;

3) ангиогенные инфекции (катетер-ассоциированная бактериемия);

4) инфекции мочевых путей (катетерная бактериурия) [26,27].

ИОХВ включают в себя инфекционные осложнения [28,29,30,31] по локализации на:

1) поверхностные, возникающие только в области разреза (incision) кожи, фасциального/мышечного слоя апоневроза (galea aponeurotica), слизистых оболочек или костной ткани черепа до твердой оболочки головного мозга в зависимости от типа нейрохирургического доступа - чрескожного, трансфеноидального/трансорального;

2) глубокие, включающие краниocereбральную полость в зоне нейрохирургического вмешательства — менингит, венрикулит, менингоэнцефалит, абсцесс мозга, субдуральная эмпиема [32,33,34].

Твердая оболочка головного мозга выступает как барьер, отграничивающий поверхностное и глубокое распространение инфекции в области оперативного вмешательства [34]. Большинство послеоперационных гнойных процессов непосредственно связаны с предшествовавшим нейрохирургическим вмешательством - краниотомией, люмбальной/венрикулярной пункцией, внедрением имплантируемого устройства — ликворшунтирующей или дренажной системы, трансплантата костного лоскута или сочетанием указанных процедур [35,36,37,38,39].

Помимо краниocereбральных воспалительных процессов, существенный вклад в заболеваемость и летальность нейрохирургических больных вносят нозокомиальные экстракраниальные осложнения - инфекции нижних дыхательных путей, в первую очередь, пневмония, ангиогенные и урологические инфекции, возникновение которых не зависят от проведения периоперационной антибиотикопрофилактики. В отделениях интенсивной терапии (ОИТ) риск возникновения развития инфекционно-воспалительных осложнений в 5–10 раз выше, чем в отделениях общего профиля, а частота заражения составляет 25% [40]. Инфекции являются важнейшим фактором, определяющим прогноз у больных ОИТ. Примерно у 50% из них восприимчивость к нозокомиальному заражению непосредственно связана с

необходимостью применения систем инвазивного жизнеобеспечения - искусственной вентиляции легких, бронхоскопии, внутрисосудистой и/или уретральной катетеризации, зондового питания [41,42,43].

Факторами риска возникновения нозокомиальной пневмонии являются: экстракраниальный воспалительный очаг инфекции, длительное вынужденное положение больного на спине, наличие желудочного зонда, медикаментозная терапия (миорелаксанты, антациды, глюкокортикоиды, седативные средства) [44,45].

Установление сосудистых катетеров способствует возникновению инфекционных процессов, связанных с различными местными и системными воспалительными осложнениями. Наиболее частыми (до 25%) возбудителями катетер-ассоциированных инфекций являются грамположительные микроорганизмы - коагулазоотрицательные стафилококки (*S.epidermidis*) [46]. Ведущую роль в патогенезе ангиогенных инфекций (синоним — катетер-ассоциированная бактериемия) играют адгезивные свойства стафилококков — способность прикрепляться к синтетической поверхности сосудистых катетеров.

Основным механизмом возникновения инфекции является загрязнение микроорганизмами эпителия мочеиспускательного канала и/или катетера с последующим ретроградным инфицированием мочевого пузыря [47].

Данные из большинства опубликованных клинических исследований, указывают, что ИОХВ в основном связаны с грамположительными бактериями, золотистым стафилококком и коагулазонегативными стафилококками [28,30,34,48-55,48-63]. Несколько когортных исследований выявили высокие показатели метициллин-резистентного золотистого стафилококка - MRSA (до 75-80% изолятов) [50-53,57-61] и коагулазонегативных стафилококков среди пациентов, подвергшихся различным нейрохирургическим процедурам [49,50,53,60], примерно в 5-8% случаев были выделены полимикробные ассоциации микроорганизмов [34, 48, 49, 51-55, 56-59, 61, 62].

Под хирургической антибиотикопрофилактикой подразумевают предупреждение инфекций, возникающих вследствие хирургических или других инвазивных вмешательств, либо имеющих прямую связь с ними, но не лечение фоновой инфекции, на устранение которой направлено вмешательство. При этом достигаются необходимые концентрации антибиотиков в тканях до момента их возможной микробной контаминации [64-66].

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

послеоперационном периоде. В противоположность антибиотикопрофилактике, АБТ направлена на лечение подтвержденной хирургической инфекции.

Антибиотикопрофилактика у нейрохирургических пациентов проводится при следующих оперативных вмешательствах:

- 1) при операциях без вскрытия синусов и без установки имплантов;
- 2) при операциях, затрагивающих краниальные синусы, транссфеноидальные доступы, чрезутовые, чрезназальные;
- 3) при операциях с установкой различных искусственных/инородных тел, включая шунты;
- 4) при переломах черепа;
- 5) при операциях, включающих установку искусственных материалов: остеосинтез, катетеры, электроды [67].

Принципы антибиотикопрофилактики

- Антибиотики, выбранные для профилактики, должны охватывать спектр ожидаемых возбудителей в области оперативного вмешательства.
- Антибактериальные препараты с узким спектром и менее дорогие должны быть препаратами выбора для проведения антибиотикопрофилактики.
- При выборе антибактериального препарата необходимо учитывать результаты мониторинга локальной резистентности возбудителей.
- Пациенты, у которых был обнаружен метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), должны пройти эрадикационную терапию до проведения оперативного вмешательства.
- Наиболее оптимальным является внутривенный путь введения.
- Внутривенное введение антибактериального препарата осуществляется за 60 минут до начала операции (ванкомицин следует вводить внутривенно за 90 минут до разреза кожи).
- В случае значительной интраоперационной потери крови у взрослых (>1500 мл) после переливания жидкости, требуется дополнительная доза антибактериального препарата.
- Кратность введения определяется длительностью периода полувыведения используемого антибиотика. Повторная доза вводится при продолжительности операции, превышающей в 2 раза период полувыведения ($T_{1/2}$) антибиотика [65].
- Выбор антибактериального препарата:

Цефалоспорины I и II поколений действуют на коагулазоположительный и коагулазоотрицательный стафилококки, являющимися вероятными патогенами.

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

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

При аллергии к цефалоспорином – клиндамицин внутривенно 900 мг, повторная доза через 6 часов [28].

1.3.2. Антибактериальная терапия осложненных и нозокомиальной инфекции в хирургии

Эффективность лечения тяжелых форм нозокомиальных инфекций и исход заболевания напрямую зависят от своевременного установления качественного диагноза, и наличия полиорганной дисфункции, подтвержденной данными микробиологического исследования, а также адекватного режима стартовой эмпирической антибактериальной терапии [41, 68-69].

Лечебную тактику и, прежде всего, выбор антибиотиков необходимо обосновывать исходя из клинических показаний и оценки тяжести состояния больных, учитывая категорию (класс) операционной раны и вероятность ее микробного загрязнения, локализацию инфекции (экстра-, интракраниальную), характер воспалительного процесса в области нейрохирургического вмешательства (поверхностный или глубокий), а также прогнозируемую устойчивость наиболее вероятных возбудителей [68-70].

Возбудителями нейрохирургических инфекций после травмы могут быть *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные бациллы: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli* и др. Типичными возбудителями внебольничных внутричерепных абсцессов часто являются *Streptococcus milleri* и анаэробы. Основными возбудителями инфекционного процесса при шунтирующих операциях являются отрицательные коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды, золотистый стафилококк и др. [35].

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о необходимости незамедлительного назначения эмпирических препаратов с учетом деэскалационного принципа при возникновении у больных нейрохирургического профиля краниocereбральных гнойно-воспалительных осложнений - наиболее трудно достижимой для антибиотиков локализации организма из-за наличия гематоэнцефалического барьера [69].

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

Проникновение антибактериальных средств через ГЭБ:

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

Среднее проникновение: азтреонам, цефокситин, тикарциллин.

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

Не установлено: эртапенем, моксифлоксацин.

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

Риски нейротоксичности некоторых АБП, используемых в нейрохирургии:

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

Хинолоны - нейротоксичность, связанная с обострением миастений и демиелинизирующих полинейропатий. Снижение порога судорожной готовности и продолжительного синдрома Q-T могут также быть дозозависимым.

Пенициллины - энцефалопатия связана с изменениями в гематоэнцефалическом барьере у больных с почечной недостаточностью [28].

Выбор АБП при краниocereбральных инфекциях

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

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

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

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

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

Шунт-инфекции: шунт должен быть удален и EVD (внешний дренаж желудочка) должен быть вставлен. *Препараты выбора:* Ванкомицин в/в + Меропенем в/в 2 г каждые 8 часов. Продолжительность курса зависит от

результата микробиологического исследования ликвора, если грамположительный - 1-2 недели, грамотрицательный - 2-3 недели.

Послеоперационный менингит:

Асептический менингит чаще возникает после операции с участием задней черепной ямки, и это может произойти в результате местной воспалительной реакции на продукты распада крови или к опухолевым антигенам. Микробиологическое исследование ликвора остается отрицательным или стерильным. *Препараты выбора:* Ванкомицин в/в + Меропенем в/в 2г каждые 8 часов. Продолжительность курса зависит от результата микробиологического исследования ликвора, если грамположительный - 1-2 недели, грамотрицательный - 2-3 недели [29].

Вентрикулит: *препараты выбора:* при предполагаемой грамположительной инфекции Ванкомицин 20 мг интратекально; при предполагаемой грамотрицательной инфекции Гентамицин 5 мг интратекально +/- Меропенем 2 г каждые 8 часов. Продолжительность курса зависит от результата микробиологического исследования ликвора, если грамположительный - 1-2 недели, грамотрицательный - 2-3 недели [71].

Показаниями для интратекального введения антибиотиков являются инфекции ЦНС, вызванные множественной лекарственной устойчивостью [72]. Препараты, лицензированные для интратекального введения: Ванкомицин 5-20 мг, Гентамицин 1-8 мг, Тобрамицин 5-20 мг, Амикацин 5-50 мг, Полимиксин В – 5 мг, Колистин 10-20 мг, Хинупристин/Дальфопристин (не зарегистрированы в РК) 2-5 мг [73].

Выбор схемы стартовой эмпирической антибактериальной терапии при нозокомиальной пневмонии (НП) [74]

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

При НП рекомендуют:

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

В) один из следующих АБП при невысоком риске смертности и высоком риске MRSA: Пиперациллин тазобактам 4,5 г каждые 6 часов или Цефепим 2 г

каждые 8 часов или Левофлоксацин 750 мг каждые 24 часа, Ципрофлоксацин 400 мг каждые 8 часов или Меропенем 1 г каждые 8 часов или Азтреонам 2 г (не зарегистрирован в РК) каждые 8 часов + Гликопептиды - Ванкомицин 15 мг/кг каждые 8 – 12 часов или Оксазолидиноны – Линезолид 600 мг каждые 12 часов.

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

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

При ВАП рекомендуются:

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

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

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

Выбор АБП при катетер-ассоциированных инфекциях мочевыводящих путей

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

АБП, рекомендуемые для стартовой эмпирической терапии: фторхинолоны, ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины

II-III поколений, аминогликозиды. АБП рекомендуемые для эмпирической терапии при неэффективности стартовой терапии или при тяжелых инфекциях: фторхинолон (если не использовался для стартовой терапии), ингибиторозащищенный уреидопенициллин (пиперациллин), цефалоспорины, карбапенемы или комбинированная терапия аминогликозид+ ингибиторозащищенный пенициллин или аминогликозид + фторхинолон.

АБП, не рекомендуемые для эмпирической терапии: аминопенициллины (ампициллин и амоксициллин), ко-тримаксазол (только при доказанной чувствительности к нему возбудителя), фосфомицина трометамол [75].

Эмпирическая антимикробная терапия сепсиса

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

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

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

Источник - внебольничная пневмония при отсутствии риска синегнойной инфекции: Цефтриаксон 1 г в/в каждые 24 часа (2 г если > 80 кг) + или/либо Левофлоксацин 750 мг в/в каждые 24 часа или Азитромицин 500 мг в/в каждые 24 часа. При наличии аллергической реакции на бета-лактамы антибиотики Левофлоксацин 750 мг в/в каждые 24 часа +/- Ванкомицин в/в +/- Азтреонам 2 г в/в каждые 8 часов; *при риске синегнойной инфекции:* Цефепим 1 г в/в каждые 6 часов или Пиперациллин тазобактам 4,5 г в/в каждые 8 часов + Азитромицин в/в 500 мг каждые 24 часа +/- Тобрамицин 7 мг/кг в/в каждые 24 часа.

Источник - нозокомиальная пневмония и вентилятор-ассоциированная пневмония: Ванкомицин или Линезолид в/в + Пиперациллин тазобактам 4,5 г

в/в каждые 8 часов или Цефепим 1 г в/в каждые 6 часов +/- Тобрамицин 7 мг/кг в/в каждые 24 часа +/- Азитромицин 500 мг в/в каждые 24 часа. При наличии аллергической реакции на бета-лактамы Ванкомицин в/в + Азтреонам 2 г в/в каждые 8 часов + Тобрамицин 7 мг/кг в/в каждые 24 часа +/- Левофлоксацин 750 мг в/в каждые 24 часа +/- Клиндамицин 600 мг в/в каждые 8 часов.

Источник инфекции - кожа и мягкие ткани: Ванкомицин или Даптомицин (не зарегистрирован в РК) 6 мг/кг в/в, или Оксациллин 2 г в/в каждые 4 часа; *некротизированная кожа / мягкие ткани, газовая гангрена или некротический фасциит:* Ванкомицин (предпочтительнее) или Даптомицин + Пиперациллин тазобактам 4,5 г в/в каждые 8 часов +/- Клиндамицин 900 мг в/в каждые 8 часов [76].

Согласно рекомендациям Европейского общества интенсивной терапии внутривенная терапия антибиотиками должна начинаться в течение первого часа с момента установления диагноза. Стартовая эмпирическая АБТ должна состоять из одного или нескольких препаратов, которые обладают активностью в отношении наиболее вероятных возбудителей и хорошо проникают в предполагаемый очаг инфекции. Эффективность эмпирической терапии должна оцениваться через 3-5 суток на основании микробиологических и клинических данных. Длительность терапии составляет 7-10 дней и определяется динамикой клинической картины [77].

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

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Анализ резистентности значимых микроорганизмов к антибактериальным препаратам в стационаре

Соответственно целям и задачам исследования проведен ретроспективный анализ резистентности актуальных возбудителей по данным отдела эпидемиологического надзора и результатам микробиологических исследований за 2013-2016 гг.

Для определения эпидемиологической картины антибиотикорезистентности изучена резистентность штаммов доминирующих возбудителей в стационаре, выделенных у пациентов, получавших лечение в нейрохирургическом центре города Астана.

Микробиологическое исследование проводилось в соответствии с Методическими указаниями Республиканского диагностического центра, учитывающие рекомендации института по стандартизации клинических и лабораторных исследований комитета по определению чувствительности к антибиотикам (CLSI – Clinical and Laboratory Standard Institute 2011).

2.2. Анализ потребления антибиотиков с использованием АТС/DDD методологии согласно индексам АТС/DDD ВОЗ с определением количества DDD/100 койко-дней (DBD)

Проведен анализ потребления антибактериальных средств за 3 года (2013-2015гг.)

Фармакоэпидемиологический анализ проводился с использованием АТС/DDD методологии согласно индексам АТС/DDD ВОЗ с определением количества DDD/100 койко-дней (DBD). Данный показатель дает представление о доле пациентов в стационаре, получающих определенное лекарственное средство [15]. Анализ потребления по АТС/DDD методологии с расчетом использования препаратов на 100 койко дней дает четкую картину об изменениях потребления антибиотиков с течением времени, позволяет оценивать эффективность административных мер направленных на оптимизацию лекарственной терапии.

Значения DDD для каждого антибактериального препарата были взяты из информации центра потребления ВОЗ по методологии лекарственной статистики [17]. Информация о количестве койко-дней, проведенных пациентами в нейрохирургическом стационаре получены из отдела медицинской статистики стационара. В рамках исследования анализу подверглись данные об обращении в стационаре системных АБП следующих АТС групп: J01A-тетрациклины, J01B-амфениколы, J01C-бета-лактамы антибиотики, пенициллины, J01D-другие бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы), J01E-сульфаниламиды и триметоприм, J01F-макролиды, линкозамиды, G01G-аминогликозиды, J01M-хинолоны, J01R-комбинированные антибиотики, J01X-другие антибиотики

(Guidelines for ATC classification and DDD assignment/18th edition). В рамках исследования изучалось общее (тотальное) потребление и потребление подгрупп антибактериальных средств за изучаемый период. Потребление АБП выражали в абсолютных числах и как долю (в процентах) потребления АБП от общего потребления. Анализировались тренды общего потребления и вариации потребления отдельных АБП.

2.3. Методы статистического анализа данных

Анализ данных проводился с помощью программы MS Excel, Statistica. При обработке данных применялась описательная статистика (среднее арифметическое значение). Для оценки связи между уровнем чувствительности возбудителей и уровнем потребления антибиотиков применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмана.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Анализ данных резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в стационаре

Анализировались данные локальной резистентности актуальных бактерии в нейрохирургической практике за 2013-2016гг.

В таблице 1 приведены типы и частота выявленных штаммов бактерий в стационаре за изучаемые годы.

Таблица 1 - Типы и частота выявления штаммов бактерий в стационаре за 2013-2016 гг.

Бактериальн ые штаммы	2013		2014		2015		2016	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
<i>Echerichia coli</i>	47	8,9	40	12,8	52	10,6	32	9,6
<i>S. aureus</i>	105	19,8	32	10,2	81	16,6	72	21,6
<i>S. epidermidis</i>	13	2,4	25	8,03	51	10,5	35	10,4
<i>S. haemolyticus</i>	9	1,7	2	0,6	13	2,7	7	2,1
<i>S. hominis</i>	0	0	2	0,6	2	0,4	1	0,3
<i>S. saprophyticus</i>	0	0	11	3,5	5	1,0	1	0,3
<i>Staphylococcus warneri</i>	0	0	0	0	1	0,2	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	30	5,6	13	4,2	0	0	2	0,6
<i>Streptococcus viridians</i>	0	0	22	7,1	6	1,2	0	0
<i>Streptococcus mitis</i>	0	0	3	0,9	32	6,6	37	11,1
<i>Streptococcus pneumonia</i>	1	0,1	0	0	1	0,2	1	0,3
<i>Enterococcus</i>	9	1,7	8	2,6	54	11,1	24	7,2
<i>Proteus mirabilis</i>	5	0,9	4	1,3	9	1,8	3	0,9
<i>Proteus vulgaris</i>	10	1,8	2	0,6	1	0,2	4	1,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100	18,9	59	18,9	52	10,7	26	7,7
<i>Alcaligenes faecalis</i>	42	7,9	4	1,3	0	0	0	0
<i>Klebsiella</i>	23	4,3	37	11,9	59	12,1	29	8,7
<i>Enterobacter</i>	118	22,3	28	9,0	3	0,6	11	3,3
<i>Citrobacter</i>	4	0,7	0	0	1	0,2	1	0,3
<i>Branhamella catarrhalis</i>	10	1,8	1	0,3	0	0	1	0,3

Haemophilus influenza	0	0	0	0	1	0,2	1	0,3
Bacteroides spp.	2	0,3	0	0	0	0	0	0
Acinetobacter	0	0	16	5,1	45	9,2	15	4,5
Elizabethkingia meningoseptica	0	0	0	0	13	2,7	28	8,4
Serratia marcescens	0	0	1	0,3	6	1,2	2	0,6
Morganella morganii	0	0	1	0,3	0	0	1	0,3
Итого	528	100	311	100	488	100%	334	100%
	(n)	%	(n)	%	(n)		(n)	

За период четырехлетнего мониторинга всего выделено 1691 штамм бактерий, из них в 2013 г - 528, в 2014 г – 311, в 2015 г – 488, в 2016 г - 334.

Лидирующими возбудителями инфекций в нейрохирургическом стационаре являлись:

- среди грамотрицательных бактерий – *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* spp.
- среди грамположительных бактерий – *Staphylococcus aureus*.

Наиболее частые возбудители нозокомиальных инфекций в нейрохирургическом стационаре представлены на рисунках 1 и 2.

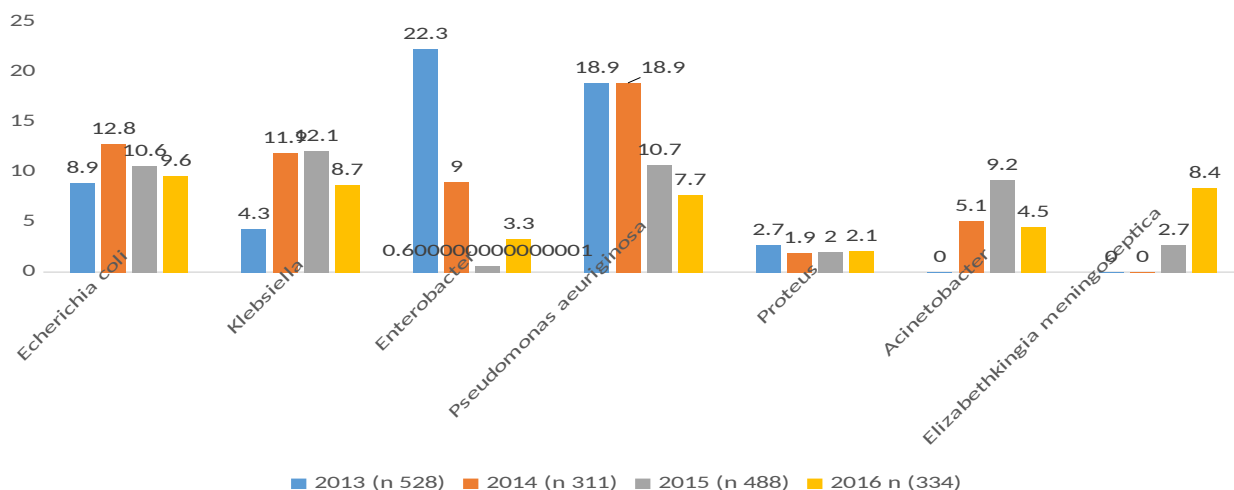


Рисунок 1– Грамотрицательные микроорганизмы

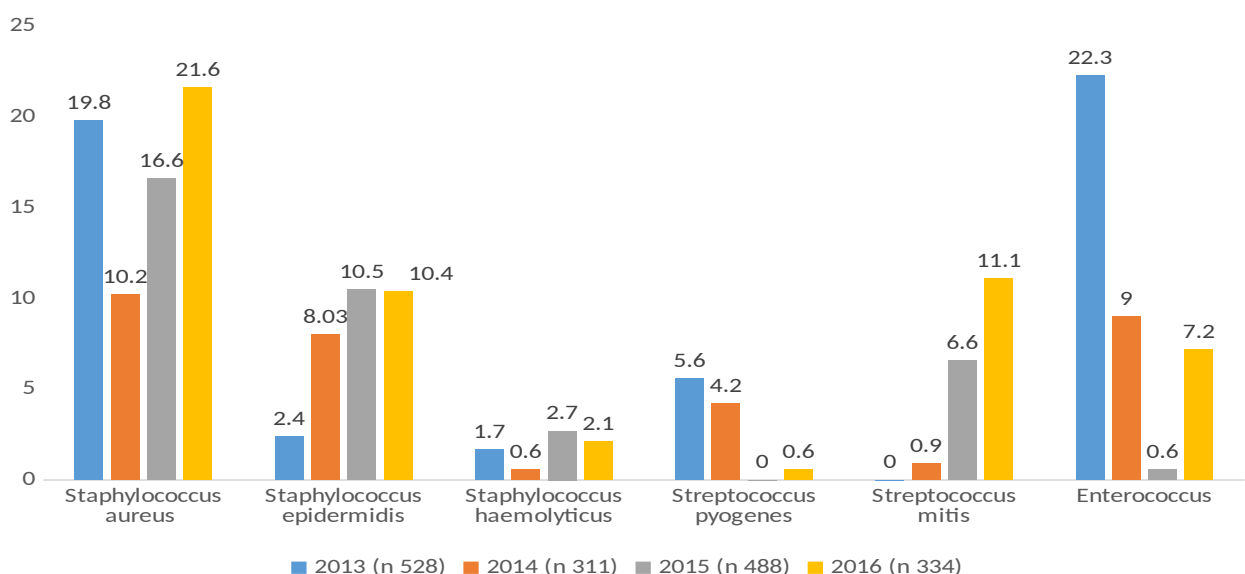


Рисунок 2 - Грамположительные микроорганизмы

Профили резистентности штаммов, выделенной от пациентов с различными нозологическими формами нозокомиальной инфекции, представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Резистентность наиболее часто выделенных грамотрицательных бактериальных штаммов в нейрохирургическом стационаре в 2013-2016гг

Антибио- тик	Микроорганизмы															
	Escherichia coli				Klebsiella.spp				Pseudomonas aeruginosa				Acinetobacter spp			
	% резистентных штаммов															
	2013 (n=47)	2014 (n=40)	2015 (n=52)	2016 (n=32)	2013 (n=23)	6 мес.2014 (n=37)	2015 (n=59)	2016 (n=29)	2013 (n=100)	.2014 (n=59)	2015 (n=52)	2016 (n=26)	2013 (n=0)	2014 (n=16)	2015 (n=45)	2016 (n=15)
Амоксицил лин/ клавуланат	2,1	45	61,5	84,3	н/о	н/о	45,7	86,2	н/о	н/о	н/о	н/о	0	н/о	н/о	н/о
Тикарцил- лин/ клавуланат	68	48	67,3	21,8	34,7	16	44	100	63	49,1	42,3	38,4	0	н/о	46,6	100
Цефтриак-	44,6	32,5	46,1	59,3	21,7	25	40,6	6,8	13	21	28,8	19,2	0	0	46,6	100

сон																
Цефтази- дим	6,3	32,5	30,7	53,1	4,3	13,5	33,8	62	47	35,5	28,8	19,2	0	0	48,8	100
Цефепим	25,6	32,5	38,4	56,2	17,3	13,5	38,9	65,5	59	45,7	30,7	19,2	0	0	48,8	100
Ципрофлок сацин	40,4	25	28,8	62,5	17,3	5,4	11,8	44,8	28	13	23	23	0	0	44,4	80
Меропенем	6,3	0	0	0	0	0	1,6	3,4	27	14	25	11,5	0	0	26,6	60
Гентами- цин	12,8	0	3	9,3	13	9	8,4	20,6	44	50,8	23	26,9	0	0	6,6	53,3
Амикацин	2,1	0	0	3,1	4	2,1	6,7	3,4	32	26,4	19,2	15,3	0	0	11,1	46,6

Примечание: п – число штаммов, н/о – чувствительность не определяли

Резистентность *Escherichia coli* к антимикробным препаратам

На рисунке 3 представлена динамика резистентности *Escherichia coli* к применяемым в нейрохирургическом стационаре препаратам выбора за 2013 – 2016 гг.

Доля резистентных штаммов *E.coli* к амоксициллин/клавуланату увеличилась с 2,1% в 2013г до 84,3% в 2016г., аналогичные результаты получены для препаратов цефалоспоринового ряда: резистентность к цефазолину в 2013 г составляла – 57,4%, в 2016 г – 78,1%; цефуроксиму в 2013 г составляла – 66%, в 2016 г – 75%; цефтазидиму в 2013г - 6,3%, в 2016г - 53,1%; цефтриаксону в 2013г 44,6%, в 2016г. - 59,3%, цефепиму в 2013 г 25,6%, в 2016г. - 56,2%. Резистентность к фторхинолонам составляет: ципрофлоксацину в 2013 г - 40,4 %, в 2016 г - 62,5%, левофлоксацину в 2013 г – 32%, в 2016 г - 56,2%. Максимально активным в отношении *E.coli* были аминогликозиды: к гентамицину резистентность составляла 12,8% в 2013г и 9,3% в 2016 г; амикацину - 2,1% в 2013г и 3,1% в 2016 г.

Escherichia coli - резистентность к антибиотикам

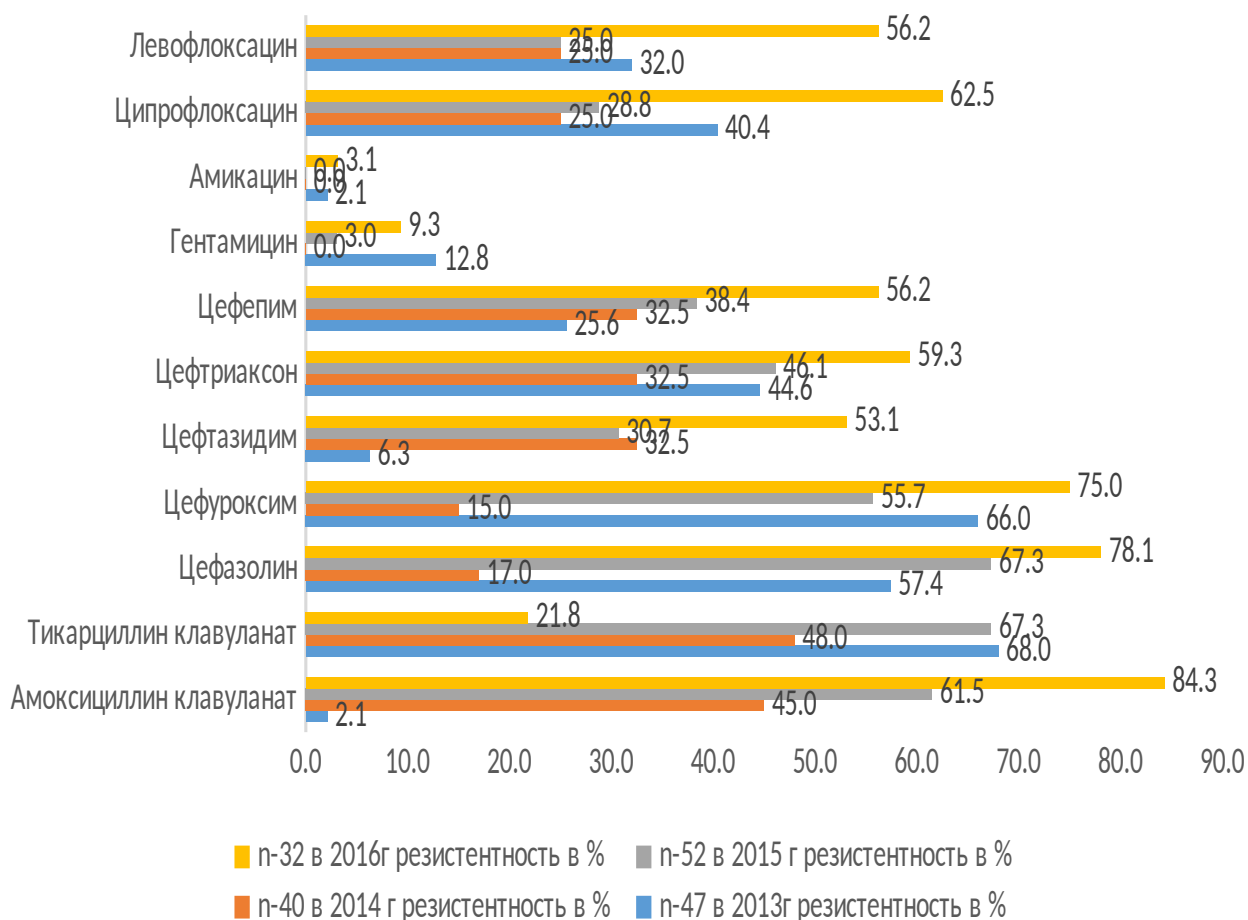


Рисунок 3 - Динамика резистентности *Escherichia coli* к применяемым в нейрохирургическом стационаре препаратам выбора за 2013–2016 гг.

Резистентность *Klebsiella spp.* к антимикробным препаратам

На рисунке 4 представлена динамика резистентности *Klebsiella spp.* к применяемым в нейрохирургическом стационаре препаратам выбора за 2013–2016 гг.

Доля резистентных штаммов *Klebsiella spp.* к антибиотикам цефалоспоринового ряда: резистентность к цефтриаксону в 2013 г составляла – 21,7%, в 2016 г. снизилась до 6,8%; цефтазидиму в 2013 г – 4,3%, в 2016 г. резистентность увеличилась до 62%; резистентность к цефепиму увеличилась с 17,3% в 2013 г до 65,5% в 2016 г. Резистентность к фторхинолонам: к ципрофлоксацину увеличилась с 17,3 % в 2013 г до 44,8% в 2016 г.

Последние годы в стационаре были зарегистрированы случаи полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumonia* и *Acinetobacter baumannii*, что является опасным прогностическим признаком. Рисунок 5 Пример полирезистентного штамма *K. pneumonia*. Рисунок 8 - Мультирезистентный штамм *Acinetobacter baumannii*.

Klebsiella spp. - резистентность к антибиотикам

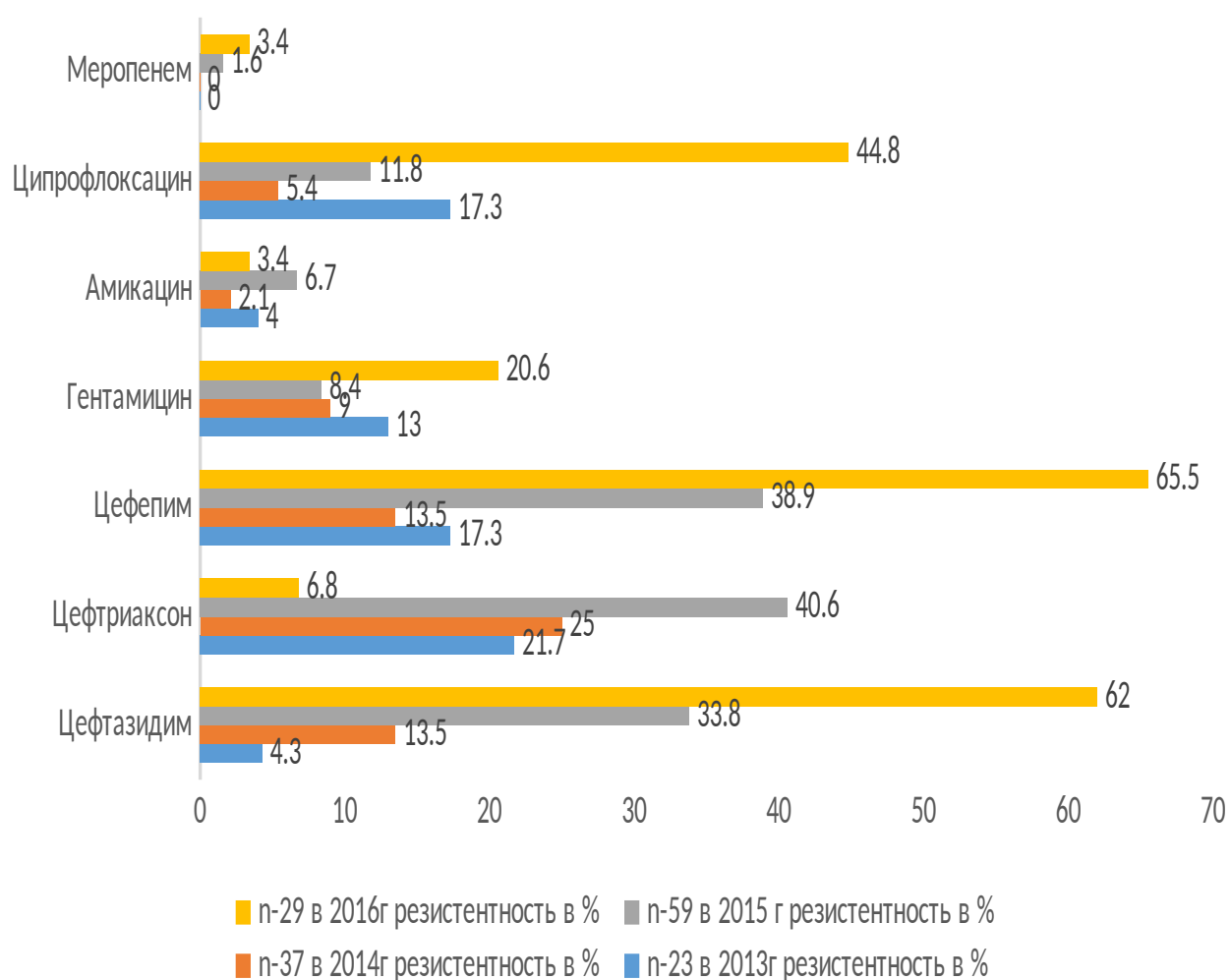


Рисунок 4 -Динамика резистентности Klebsiella spp. к применяемым в нейрохирургическом стационаре препаратам выбора за 2013 – 2016 гг.

Зерттегенде (При исследовании) ликвор на бак. посев
Идентификация проведена методом масс-спектрометрии

Ажыратылды Выделены	Микроорганизмдердің атауы Наименование микроорганизмов				Микроорганизмдер ассоциациясы Ассоциация микроорганизмов			
	Klebsiella pneumoniae 10⁶КОЕ							
S-чувствительный I-умеренно-устойчив R- устойчив	Микроорганизмдердің* сезімталдығы				Чувствительность* микроорганизмов			
A - приоритетные B – определение их рекомендуется C – определение в случаях устойчивости к группам A и B U – определение, если материал -моча	Нык/ устойчив	Нык емес/ Умеренно устойчив	Сезімтал/ чувствите лен	МИК мкг/мл МИК	Нык устойчив	Нык емес Умеренно устойчив	Сезімтал/ чувствите лен	МИК мкг/мл МИК мкг/мл
Группа А								
БЛРС			ОТР					
Ампициллин	R							
Амоксициллин	R							
Цефазолин	R							
Гентамицин			S					
Группа В								
Пиперациллин	R							
Амоксициллин/клавуанат	R							
Ампициллин/сульбактам	R							
Пиперациллин/тазобактам			S					
Тикарциллин/клавуанат	R							
Цефепим	R							
Цефотаксим	R							
Цефтриаксон	R							
Цефуроским	R							
Эртапенем			S					
Имипенем			S					
Меропенем			S					
Амикацин			S					
Ципрофлоксацин	R							
Левифлоксацин	R							
Группа С								
Цефтазидим	R							

Рисунок 5 - Полирезистентный штамм *K. pneumoniae*

Резистентность *Pseudomonas aeruginosa* к антимикробным препаратам

На рисунке 6 представлена динамика резистентности *P.aeruginosa* к применяемым в нейрохирургическом стационаре препаратам выбора за 2013 – 2016 гг.

Резистентность штаммов *P.aeruginosa* к антисинегнойным ингибиторзащищенным пенициллинам: отмечается снижение резистентности к тикарциллин/клавуланату с 63% в 2013 г до 38,4% в 2016 г; рост резистентности к пиперациллин/тазобактаму с 0 % в 2013г до 15,3 % в 2016 г. Снижение резистентности также отмечалось для антисинегнойных цефалоспоринов: резистентность к цефтриаксону в 2014 г составляла – 21%, в 2016 г снизилась до 19,2 %; цефтазидиму в 2013 г – 47 %, в 2016 г снизилась до 19,2%; резистентность к цефепиму снизилась с 59 % в 2013 г до 19,2 % в 2016 г.

Аналогичное снижение резистентности отмечалось к аминогликозидам: на гентамицин с 44% в 2013 г до 26,9% в 2016 г; к амикацину с 32% в 2013 г до 15,3 % в 2016 г.

Незначительная тенденция к снижению резистентности отмечалась к фторхинолонам и составила к ципрофлоксацину в 2013 г - 28%, в 2016 г - 23%.

P.aeuriginosa - резистентность к антибиотикам

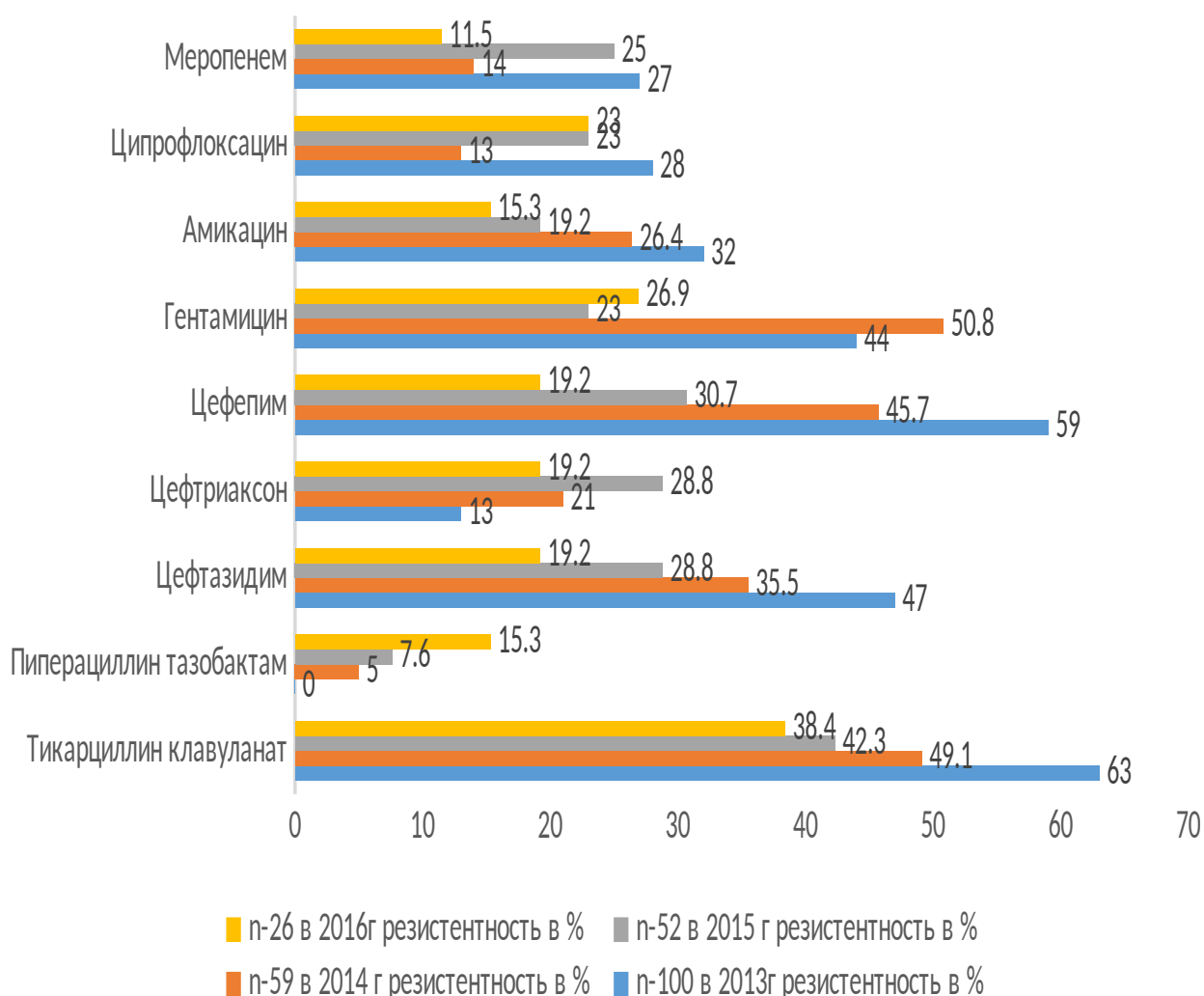


Рисунок 6 - Динамика резистентности *P.aeuriginosa* к применяемым в нейрохирургическом стационаре препаратам выбора за 2013 – 2016 гг.

Резистентность *Acinetobacter spp.* к антимикробным препаратам

На рисунке 7 представлена динамика резистентности *Acinetobacter spp.* к применяемым в нейрохирургическом стационаре препаратам выбора за 2014 – 2016 гг.

Выделение штамма *Acinetobacter spp.* отмечалось с 2014 г, однако, резистентные штаммы в 2014г не были зарегистрированы. Увеличение резистентности штаммов *Acinetobacter spp.* к цефалоспорином III и IV

поколений составила в 2015г 46,6% и 100% в 2016 г. Отмечался рост резистентности к ципрофлоксацину с 44,4% в 2015г до 80% в 2016 г; левофлоксацину с 35,5% в 2015г до 73,3% в 2016 г. Резистентность к аминогликозидам: увеличение резистентности к гентамицину с 6,6% в 2015 г до 53,3% в 2016 г; к амикацину с 11,1% в 2015 г до 46,6% в 2016 г. Также отмечалось увеличение резистентности к меропенему и составило 26,6% в 2015 г и 60% в 2016г. Рисунок 8 – Пример мультирезистентного штамма *Acinetobacter baumannii*.

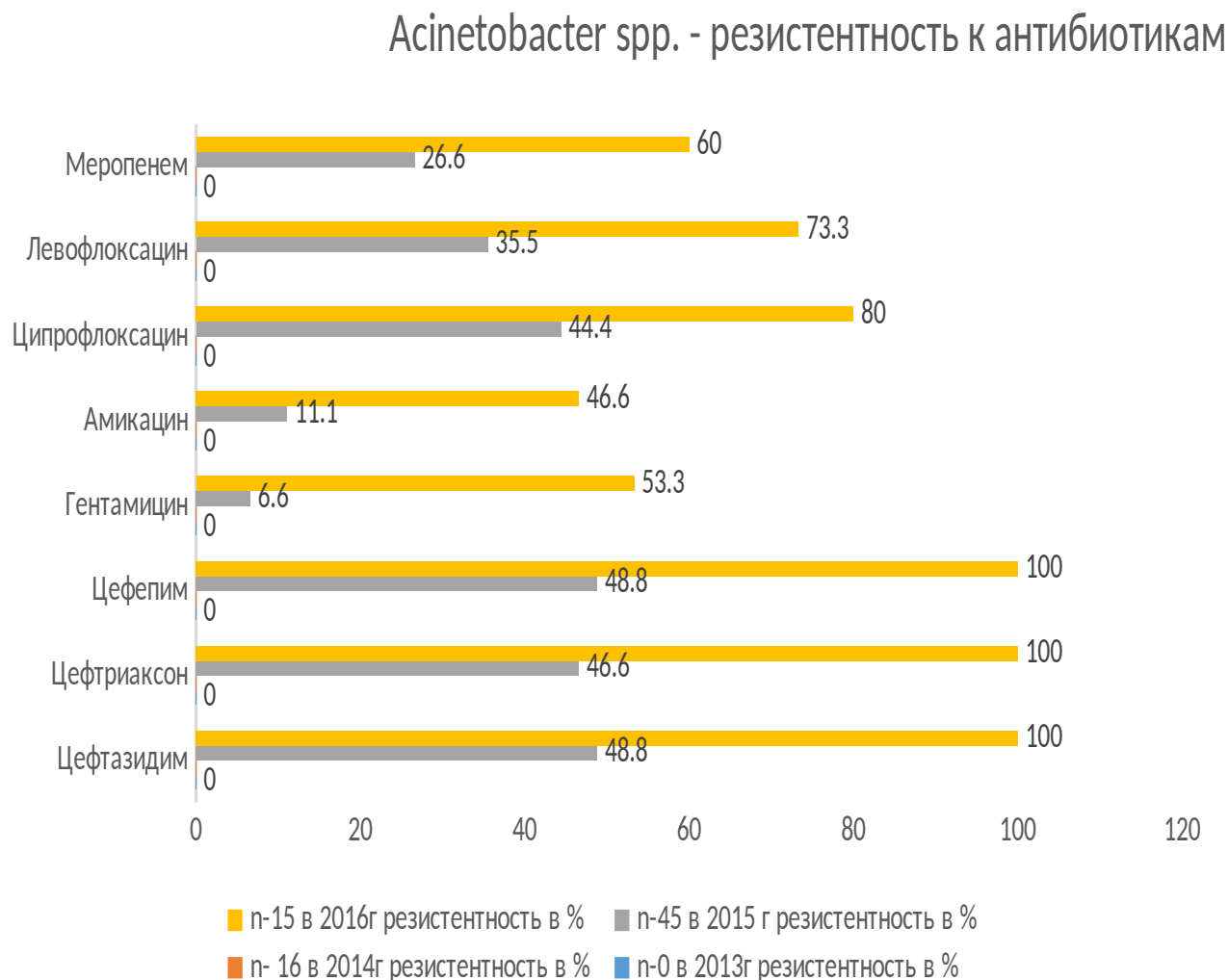


Рисунок 7 - Динамика резистентности *Acinetobacter spp.* к применяемым в нейрохирургическом стационаре препаратам выбора за 2014 – 2016 гг.

Зерттегенде (При исследовании) бактериологическое исследование мокроты из трахеостомической трубки								
Ажыратылды Выделены	Микроорганизмдердің атауы Наименование микроорганизмов				Микроорганизмдер ассоциациясы Ассоциация микроорганизмов			
	Acinetobacter baumannii 10⁶KOE (диагностически значимое количество) (4 MRGN – мультирезистентные грамотрицательные бактерии резистентные к 4 группам антибиотиков: урендопенициллинам, 3-4 поколению цефалоспоринов, карбапенемам, фторхинолонам)							
S-чувствительный I-умеренно-устойчив R- устойчив	Микроорганизмдердің* сезімталдығы				Чувствительность* микроорганизмов			
A - приоритетные B – определение их рекомендуется C – определение в случаях устойчивости к группам A и B U – определение, если материал - моча	Нык/ устойчив	Нык емес/ Умеренно устойчив	Сезімтал/ чувствителен	МИҚ мкг/мл МИК мг/мл	Нык устойчив	Нык емес Умеренно устойчив	Сезімтал/ чувствителен	МИҚ мкг/мл МИК мг/мл
Группа А								
Ампициллин/сульбактам	R			>=32				
Цефтазидим	R			>=64				
Импипенем	R							
Меропенем	R							
Гентамицин	R			>=16				
Тобрамицин	R			>=16				
Ципрофлоксацин	R			≥4				
Левифлоксацин	R			≥8				
Группа В								
Пиперациллин	R			>=128				
Пиперациллин/тазобактам	R							
Тикарциллин/клавуанат	R							
Цефотаксим	R							
Цефтриаксон	R			>=64				
Цефепим	R			>=64				
Амикацин	R							
Тетрациклин	R							
Доксициклин	R							
Триметоприм	R			>=320				

Рисунок 8 - Мультирезистентный штамм *Acinetobacter baumannii*

Резистентность *Staphylococcus aureus*

Всего выявлено *Staphylococcus aureus* в 2013 г - 105 случаев (19,8%), в 2014 г – 32 (10,2%), в 2015 г – 81 (16,6 %), 2016 г – 72 (21,6%).

Резистентность *Staphylococcus aureus* к оксациллину составила 6,6% в 2013 г, 3% в 2014 г, 12,3% в 2015 г и 8,3 % в 2016 г. Штаммы *Staphylococcus aureus*, резистентные к оксациллину, были чувствительны к ванкомицину. Согласно стандарту Clinical and Laboratory Standard Institute 2011 (CLSI) штаммы, чувствительные к оксациллину, чувствительны ко всем β-лактамным антибиотикам (ингибиторзащищенные β-лактамы, цефалоспорины, карбапенемы). Ванкомицин резистентные штаммы не выявлены. Рисунок 9 Пример метициллин (оксациллин) – резистентного штамма *S. aureus*.

Зерттегенде (При исследовании) из трахеостома на бак. посев
Идентификация проведена методом масс-спектрометрии

	Микроорганизмдердің атауы Наименование микроорганизмов				Микроорганизмдер ассоциациясы Ассоциация микроорганизмов			
Ажыратылды Выделена	Staphylococcus aureus 10⁷ КОЕ MRSA (оксациллин/метициллин резистентный стафилококк)							
S-чувствительный I-умеренно-устойчив R- устойчив	Микроорганизмдердің* сезімталдығы				Чувствительность* микроорганизмов			
A - приоритетные B – определение их рекомендуется C – определение в случаях устойчивости к группам A и B U – определение, если материал - моча	Нык/ устойчив	Нык емес/ Умеренно	Сезімтал/ чувствителен	МИҚ мкг/мл МИК мг/мл	Нык устойчив	Нык емес Умеренно устойчив	Сезімтал/ чувствителен	МИҚ мкг/мл МИК мг/мл
Группа А								
Пенициллин	R							
Оксациллин	R							
Эритромицин	R							
Кларитромицин	R							
Клиндамицин	R							
Азитромицин	R							
Триметоприм сульфаметоксазол			S					
Группа В								
Доксициклин	R							
Ванкомицин			S					
Тетрациклин	R							
Линезолид			S					
Группа С								
Ципрофлоксацин	R							
Левифлоксацин	R							
Офлоксацин	R							
Моксифлоксацин	R							
Гентамицин	R							
Хлорамфеникол	R							

Рисунок 9 - Метициллин (оксациллин) – резистентный штамм S. aureus

Выявлен тренд в росте резистентности актуальных штаммов таких как, E.Coli, Acinetobacter spp, Klebsiella и некоторое снижение резистентности P.aeuriginosa к препаратам выбора за 2013-2016гг.

В Европейском союзе (ЕС) за последние 4 года возрос процент K. Pneumoniae (с 16,7 % в 2011г до 19,6% в 2014г), резистентных к фторхинолонам, цефалоспорином III поколения, аминогликозидам, а также комбинированная резистентность ко всем трем группы антибиотиков. Также значительно увеличилось количество E. Coli (от 9,6% в 2011 до 12,0% в 2014), резистентных к фторхинолонам, цефалоспорином III поколения и аминогликозидам. Резистентность Acinetobacter spp. показывает вариабельность в зависимости от страны ЕС: процент резистентных штаммов к фторхинолонам, карбапенемам и аминогликозидам выше в странах Балтии, южных и юго-восточных странах ЕС. Процент MRSA значительно снизился (с18,6% в 2011 до 17,4% в 2014) [78,79,80].

Сравнивались результаты с общими данными резистентности микроорганизмов к антибиотикам ЕС, поскольку в госпиталях и других МО

резистентность может характеризоваться региональными и локальными особенностями.

3.2. Анализ потребления антибактериальных препаратов в стационаре

Целью исследования был анализ изменения и структуры потребления системных антимикробных препаратов в нейрохирургическом стационаре.

Уровни потребления АМП составили 17,15 DBD в 2013 г., 63,98 DBD в 2014 г. и 23,96 DBD в 2015 г.

В пределах АТС группы J01 наиболее высоким уровнем потребления в 2013 г. характеризовались другие бета-лактамы (цефалоспорины, карбапенемы) – J01D, на долю которых приходилось 61,5% (10,54 DBD), хинолоны – J01M – 13,01% (2,23 DBD), аминогликозиды – J01G – 12,5% (2,15 DBD), другие антибактериальные препараты (гликопептиды, нитроимидазолы, нитрофураны и др.) – J01X – 6,8% (1,17 DBD), макролиды и линкозамиды – J01F – 3,1% (0,54 DBD), бета-лактамы, пенициллины – J01C – 2,9% (0,51 DBD).

В 2014 г. на долю других бета-лактамов (цефалоспорины, карбапенемы) J01D – приходилось 39,6% (25,35 DBD), аминогликозиды – J01G – 32,4% (20,78 DBD), хинолоны – J01M – 18,3% (11,72 DBD), бета-лактамы, пенициллины – J01C – 5,3% (3,39 DBD), другие антибактериальные препараты (гликопептиды, нитроимидазолы, нитрофураны и др.) – J01X – 4,2% (2,74 DBD).

В 2015 г. на долю других бета-лактамов (цефалоспорины, карбапенемы) - J01D - приходилось 62,4% (14,98 DBD), аминогликозиды – J01G – 13,2% (3,17 DBD), хинолоны – J01M – 12,8% (3,07 DBD), другие антибактериальные препараты (гликопептиды, нитроимидазолы, нитрофураны и др.) – J01X – 9,2% (2,21 DBD), бета-лактамы, пенициллины – J01C – 2,2% (0,55 DBD). Значения потребления DDD на 100 койко-дней (к/д) подгрупп АБП от общего потребления антибактериальных препаратов для системного применения в стационаре представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Значения потребления DDD 100 на койко-дней АБП от общего потребления антибактериальных препаратов для системного применения в нейрохирургическом стационаре

АТХ (доля подгрупп)	2013		2014		2015	
	DDD 100 к/д	%	DDD 100 к/д	%	DDD 100 к/д	%
J01D	10,54	61,5	23,35	39,6	14,98	62,4
J01M	2,23	13,01	11,72	18,3	3,07	12,8
J01G	2,15	12,5	20,78	32,4	3,17	13,2
J01X	1,17	6,8	2,74	4,2	2,21	9,2
J01F	0,54	3,1				
J01C	0,51	2,9	3,39	5,3	0,55	2,2
Итого	17,15	100%	63,98	100%	23,96	100%

В 2013 г. в пределах подгруппы других бета-лактамовых антибиотиков (J01D) наиболее высокими уровнями потребления характеризовались цефалоспорины I поколения, J01DB (цефазолин - 4,29 DBD/25%). Уровень потребления цефалоспоринов III поколения (J01DD) составил 3,12 DBD/18,2% (цефтриаксон, цефтазидим, цефеперимзон/сульбактам). Уровень потребления цефалоспоринов II поколения (J01DC) цефуроксима составил 1,81DBD/11%. Уровень потребления цефалоспоринов IV поколения - цефепима составил 0,98 DBD/6%. Из карбопенемов (J01DH) уровень потребления меропенема в 2013 г. составил – 0,34 DBD/2%.

Из хинолонов J01M (2,23 DBD/13,01% в 2013 г.) наиболее высокое потребление отмечалось для ципрофлоксацина (1,49 DBD/9%), уровень потребления моксифлоксацина составил 0,38 DBD/2%.

В подгруппе аминогликозидов J01G, (2,15 DBD/12% в 2013 г.) амикацин занимал большую долю в структуре потребления (амикацин – 1,91 DBD/11% и гентамицин – 0,24 DBD/1%).

Потребление других групп АМП (J01X, J01F, J01C) были значительно более низкими.

В 2014 г. в пределах подгруппы других бета-лактамовых антибиотиков (J01D) наиболее высокими уровнями потребления характеризовались цефалоспорины III поколения, J01DD (цефтриаксон - 10,45 DBD/16,3%, цефтазидим – 2,36 DBD/3,7%). Уровень потребления цефалоспоринов II поколения J01DC, цефуроксима составил 5,07 DBD/7,9%. Уровень потребления цефалоспоринов I поколения (J01DB) - составил 4,14 DBD/6,5%. Уровень потребления цефалоспоринов IV поколения - цефепима составил 1,92 DBD/3%. Из карбапенемов (J01DH) уровень потребления меропенема в 2014 г. составил 1,4 DBD/2,2%.

В подгруппе аминогликозидов J01G, (20,78 DBD/32,5% в 2014 г.) амикацин также занимал большую долю в структуре потребления (амикацин – 12 DBD/18,8% и гентамицин – 8,78 DBD/13,7%).

Из хинолонов J01M, (11,72 DBD/18,3% в 2014 г.) наиболее высокое потребление отмечалось для ципрофлоксацина (11,55 DBD/18,1%), а уровень потребления моксифлоксацина составил всего 0,13 DBD/0,2%.

Потребление других групп АМП (J01X, J01C) были значимо более низкими.

В 2015 г. в пределах подгруппы других бета-лактамов (J01D) наиболее высокими уровнями потребления характеризовались цефалоспорины I поколения, J01DB (цефазолин – 5,3 DBD/22%). Уровень потребления цефалоспоринов III поколения (J01DD) составил 3,85 DBD/16% (цефтриаксон, цефтазидим). Уровень потребления цефалоспоринов II поколения, J01DC, цефуроксима составил 3,41 DBD/14%. Уровень потребления цефалоспоринов IV поколения - цефепима составил 1,12 DBD/5%. Из карбапенемов (J01DH) уровень потребления меропенема в 2015 г. составил – 1,27 DBD/5 %.

В подгруппе аминогликозидов, J01G, (3,17 DBD/14% в 2015 г.) амикацин занимал большую долю в структуре потребления – 2,8 DBD/12% и гентамицин – 0,37 DBD/2%.

Из хинолонов, J01M, (3,07 DBD/13% в 2015 г.) наиболее высокое потребление отмечалось для ципрофлоксацина (2,88 DBD/12%), уровень потребления моксифлоксацина составил 0,19 DBD/1%.

Потребление других групп АМП (J01X, J01C) были значимо более низкими.

Значения потребления DDD 100 койко-дней подгрупп АБП от общего потребления антибактериальных препаратов для системного применения за 2013–2015 гг. в стационаре представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Значения потребления DDD 100 койко-дней подгрупп АБП от общего потребления антибактериальных препаратов для системного применения за 2013-2015 гг. в нейрохирургическом стационаре

Антибактериальные препараты	DDD 2013		DDD 2014		DDD 2015		Среднее, 100 к/д
	100 к/д	%	100 к/д	%	100 к/д	%	
Азитромицин	0,54	3%	-	0,0%	-	0%	0,54
Амикацин	1,91	11%	12	18,8%	2,8	12%	5,57
Амоксициллин клавуланат	0,24	1%	1,2	1,9%	0,18	1%	0,54
Ванкомицин	0,48	3%	1,36	2,1%	0,51	2%	0,78
Гентамицин	0,24	1%	8,78	13,7%	0,37	2%	3,13
Меропенем	0,34	2%	1,4	2,2%	1,27	5%	1,00

Метронидазол	0,69	4%	1,38	2,2%	1,7	7%	1,26
Моксифлоксацин	0,38	2%	0,13	0,2%	0,19	1%	0,23
Пипемидиевая кислота	0,36	2%	0,04	0,1%	-	0%	0,20
Тикарциллин клавуланат	0,28	2%	2,2	3,4%	0,36	2%	0,95
Цефазолин	4,29	25%	4,14	6,5%	5,3	22%	4,58
Цефаперазон сульбактам	0,08	0%	-	0,0%	-	0%	0,08
Цефепим	0,98	6%	1,92	3,0%	1,12	5%	1,34
Цефтазидим	1,2	7%	2,36	3,7%	0,83	3%	1,46
Цефтриаксон	1,84	11%	10,45	16,3%	3,02	13%	5,10
Цефуроским	1,81	11%	5,07	7,9%	3,41	14%	3,43
Ципрофлоксацин	1,49	9%	11,55	18,1%	2,88	12%	5,31
Эртапенем	-	0%	-	0,0%	0,02	0%	0,02
Итого	17,15	100%	63,98	100,0%	23,96	100%	
Среднее	1,01		4,27		1,60		

Исследование потребления антибактериальных препаратов для системного применения в нейрохирургическом стационаре за 2013 – 2015 гг. выявило следующее:

- в 2013 и 2015 гг. высоко потребляемыми антибиотиками из группы бета – лактамных антибиотиков оказались цефалоспорины (цефазолин, цефуроским, цефтриаксон).

- в 2014 г. высоко потребляемыми АМП наряду с бета-лактамами антибиотиками были аминогликозиды (гентамицин, амикацин) и фторхинолоны (ципрофлоксацин).

- потребление других групп АМП (J01X, J01F, J01C) были значимо более низким. Рисунок 10

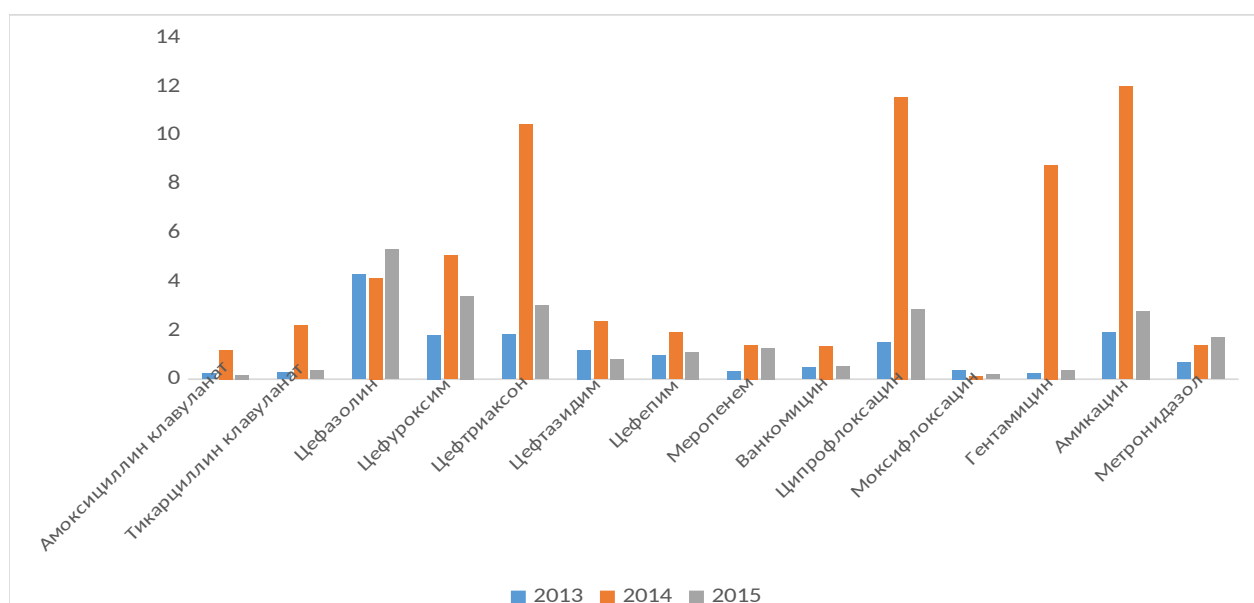


Рисунок 10 - Тенденция потребления антибиотиков по количеству установленных суточных доз на 100 койко-дней (DBD) в нейрохирургическом стационаре за 2013-2015 гг.

Снижение потребления ингибитор защищенных пенициллинов и цефалоспоринов, рост потребления цефалоспоринов, фторхинолонов и аминогликозидов за изучаемый период повышает риск селекции полирезистентных штаммов и может приводить к «параллельному ущербу».

Разброс значений уровня потребления по годам свидетельствует о необходимости улучшения политики применения, рационального закупа, совершенствования формулярного перечня, управления назначением АМП и снижения стоимости лечения за счет уменьшения расходов на антибиотики.

Общее потребление АБП в России и Белоруссии в среднем остается высоким и составило в 2009 г 40,2 DBD, который немного снизился в 2010 г – 34,4 DBD. В общей структуре потребления преобладали цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы, на долю которых пришлось в 2009 и 2010 гг. 41,2 и 38,3% соответственно. Устойчивая тенденция к доминированию цефалоспоринов в структуре потребления АБП в России и Белоруссии была схожей со значениями нейрохирургического стационара РК в 2013, 2015 гг. При этом, 2014 г. характеризовался наибольшим потреблением фторхинолонов [81]. В Сербской клинической больнице тренд потребления характеризуется высоким потреблением цефалоспоринов, пенициллинов, хинолонов, который в 2014 году составил 19,48 DBD, 6,31 DBD и 5,24 DBD соответственно [82]. В Великобритании наблюдается снижение потребления цефалоспоринов, что является результатом реализации политики использования АБП, внедрения программ по использованию АБП и антибиотикорезистентности [83].

Разброс значений потребления АБП за изучаемые годы свидетельствует о проблемах формулярной системы в области планирования и обоснования потребности в АБП.

3.1.1. Связь между потреблением антибактериальных препаратов и резистентностью микроорганизмов в стационаре

Чрезмерное потребление и неправомерное использование АБП считается ключевыми моментами возникновения резистентности. Исследование также преследовало задачу выявить связь между потреблением АБП и резистентностью актуальных бактерий в стационаре. Были проведены расчеты потребления АБП в стационаре за 2013-2016г для определения корреляционной связи между потреблением АБП и резистентностью актуальных штаммов.

На рисунке 11 представлены результаты потребления Амоксициллин/клавуланата и резистентность *E. coli* за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Амоксициллин/клавуланата составил в 2013 г – 0,24 DBD; в

2014 г – 1,2 DBD; в 2015 г – 0,18 DBD; 2016 г – 0,10 DBD. Резистентность E. coli составила в 2013 г – 2,1%; в 2014 г – 45%; в 2015 г – 61,5%; в 2016 г – 84,3%. Коэффициент корреляции Спирмана равен -0,8, при $p=0,2$.

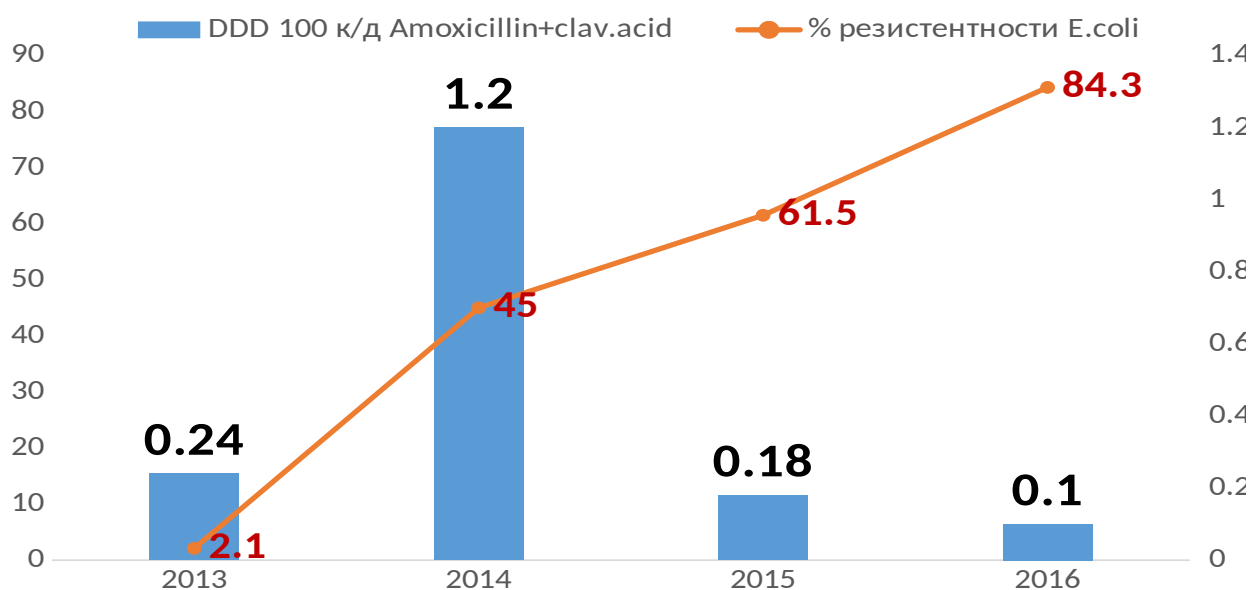


Рисунок 11 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Амоксицилина/клавуланат и резистентность E.coli за 2013–2016 гг.

На рисунке 12 представлено потребление Цефтриаксона и резистентность E.coli за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Цефтриаксона составил в 2013 г – 1,84 DBD; в 2014 г – 10,45 DBD; в 2015 г – 3,02 DBD; 2016 г – 0,82 DBD. Резистентность E.coli составила в 2013 г – 44,6%; в 2014 г – 32,5%; в 2015 г – 46,1%; в 2016 г – 59,3%. Коэффициент корреляции Спирмана равен -0,8, при $p=0,2$.

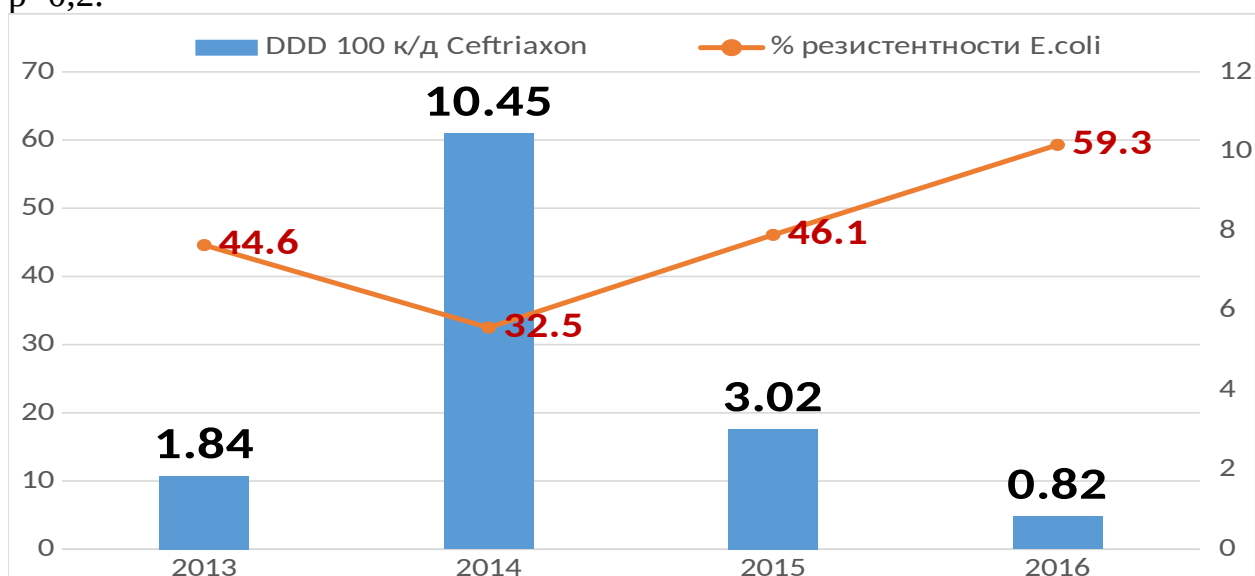


Рисунок 12 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефтриаксона и резистентность E.coli за 2013–2016 гг.

На рисунке 13 представлено потребление Цефтазидима и резистентность E.coli за 2013-2016 гг. DDD на 100 койко-дней Цефтазидима составил в 2013 г –

1,2 DBD; в 2014 г – 2,36 DBD; в 2015 г – 0,83 DBD; 2016 г – 1,1 DBD. Резистентность E.coli составила в 2013 г – 6,3%; в 2014 г – 32,5%; в 2015 г – 30,7%; в 2016 г – 53,1%.

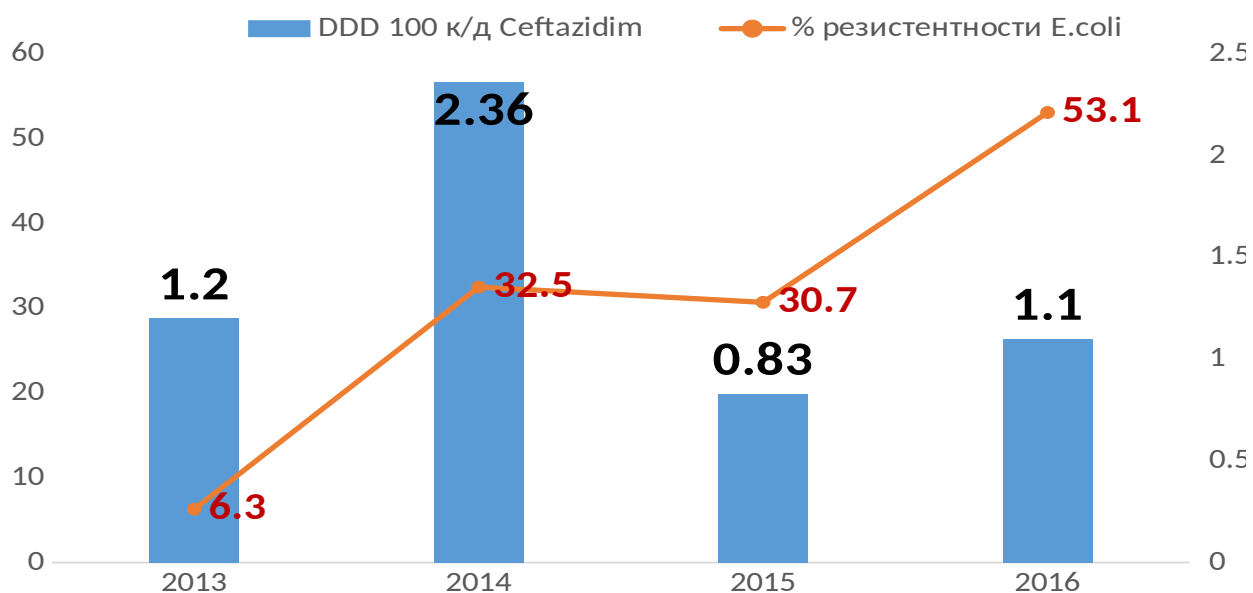


Рисунок 13 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефтазида и резистентность E.coli за 2013 – 2016 гг.

На рисунке 14 представлены результаты потребления Цефепима и резистентность E.coli за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Цефепима составил в 2013 г – 0,98 DBD; в 2014 г – 1,92 DBD; в 2015 г – 1,12 DBD; 2016 г – 0,19 DBD. Резистентность E.coli составила в 2013 г – 25,6%; в 2014 г – 32,5%; в 2015 г – 38,4%; в 2016 г – 56,2%. Коэффициент корреляции Спирмана равен 0,4, при $p=0,6$. Сложилась слабая положительная корреляция, однако уровень p существенно больше 0,05.

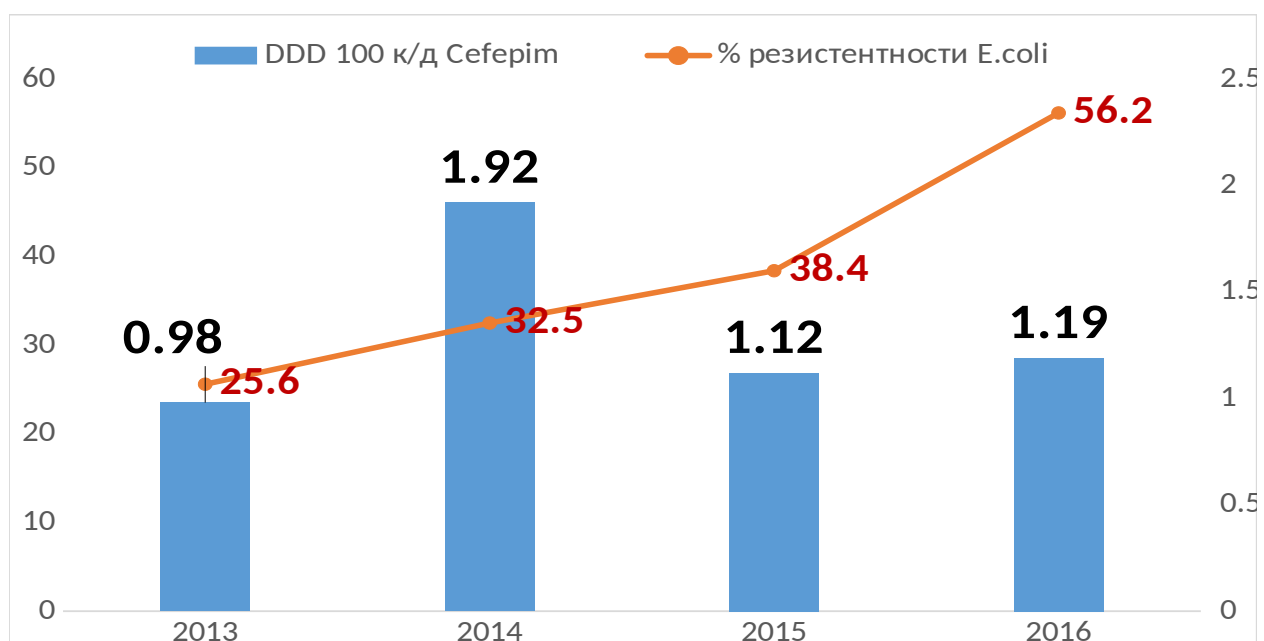


Рисунок 14 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефепима и резистентность E.coli за 2013 – 2016 гг.

На рисунке 15 представлено потребление Ципрофлоксацина и резистентность E.coli за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Ципрофлоксацина составил в 2013 г – 1,49 DBD; в 2014 г – 11,55 DBD; в 2015 г – 2,88 DBD; 2016 г – 1,22 DBD. Резистентность E.coli составила в 2013 г – 40,4%; в 2014 г – 25%; в 2015 г – 28,8 %; в 2016 г – 62,5%.

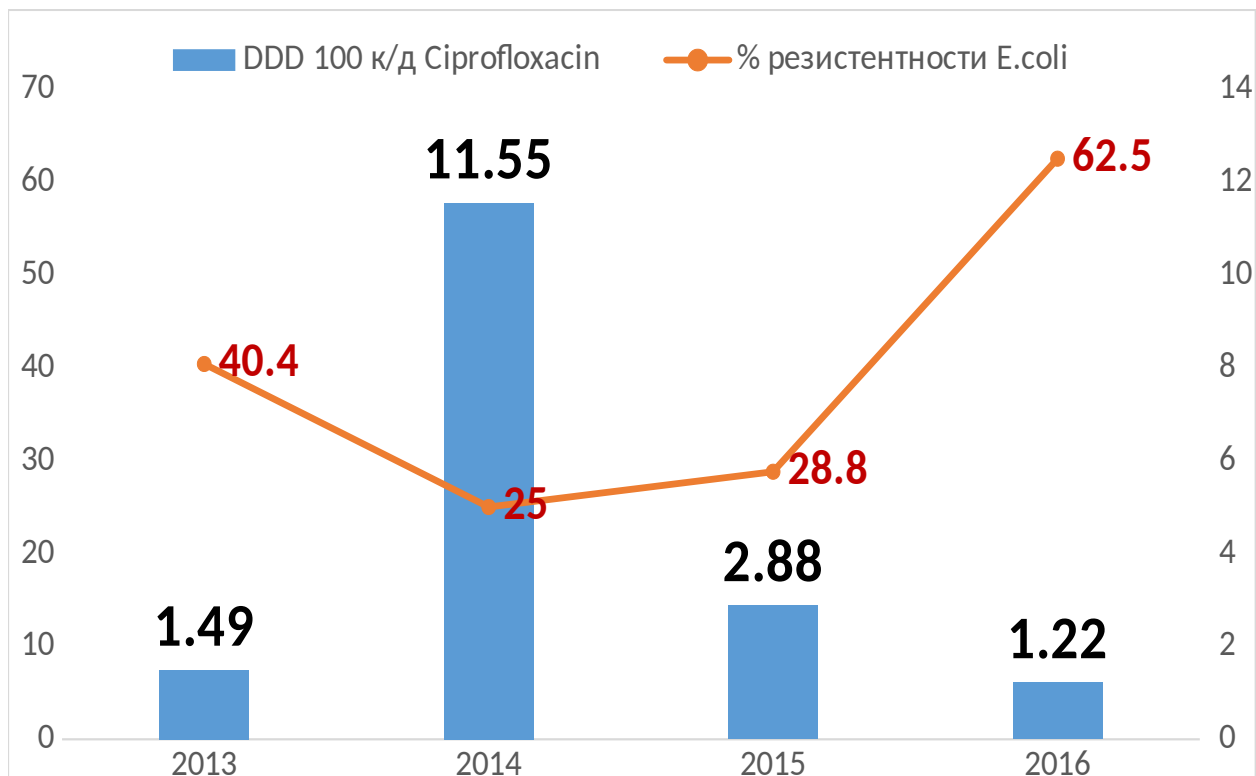


Рисунок 15 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Ципрофлоксацина и резистентность E.coli за 2013 – 2016 гг.

На рисунке 16 представлено потребление Цефтазидима и резистентность P.aeruginosa за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Цефтазидима составил в 2013 г – 1,2 DBD; в 2014 г – 2,36 DBD; в 2015 г – 0,83 DBD; 2016 г – 1,1 DBD. Резистентность P.aeruginosa составила в 2013 г – 47%; в 2014 г – 35,5%; в 2015 г – 28,8%; в 2016 г – 19,2%. Коэффициент корреляции Спирмана 0,6 при $p = 0,4$.

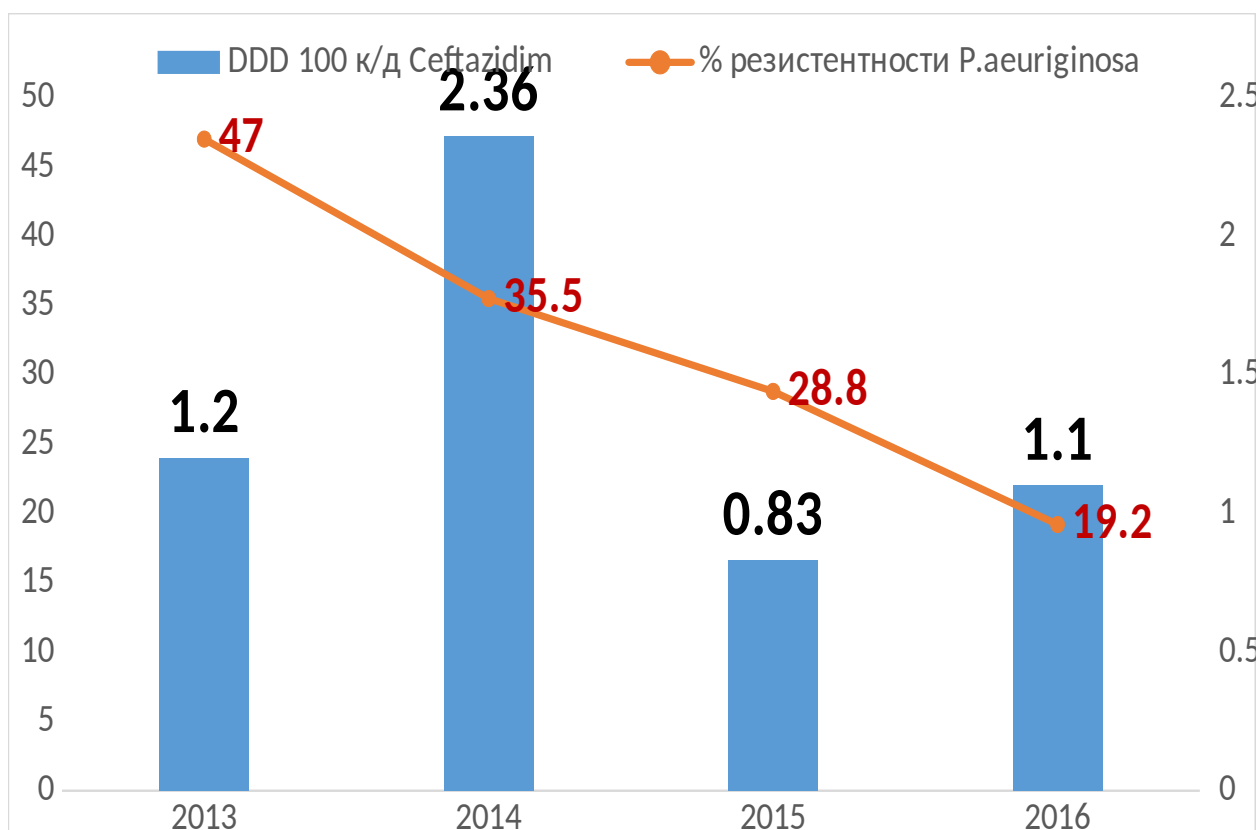


Рисунок 16 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефтазидима и резистентность P.aeruginosa за 2013–2016 гг

На рисунке 17 представлено потребление Тикарциллин/клавуланата и резистентность P.aeruginosa за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Тикарциллина/клавуланата составил в 2013 г – 0,28 DBD; в 2014 г – 2,2 DBD; в 2015 г – 0,6 DBD; 2016 г – не применяли. Резистентность P.aeruginosa составила в 2013 г – 63%; в 2014 г – 49,1%; в 2015 г – 42,3 %; в 2016 г – 38,4%. Коэффициент корреляции Спирмана 0,4 при $p = 0,6$.

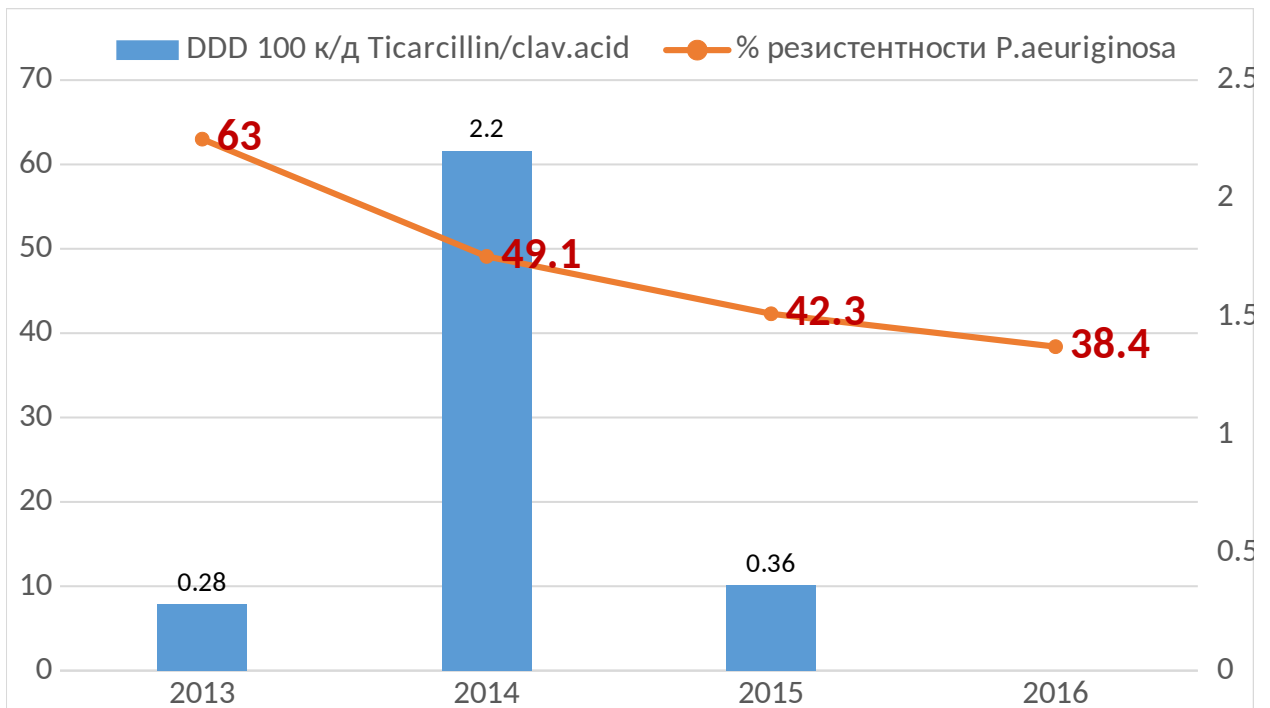


Рисунок 17 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Тикарциллина/клавуланата и резистентность P.aeruginosa за 2013–2016 гг.

На рисунке 18 представлено потребление Цефепима и резистентность P.aeruginosa за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Цефепима составил в 2013 г – 0,98 DBD; в 2014 г – 1,92 DBD; в 2015 г – 1,12 DBD; 2016 г – 1,19 DBD. Резистентность P.aeruginosa составила в 2013 г – 59%; в 2014 г – 45,7%; в 2015 г – 30,7%; в 2016 г – 19,2%. Коэффициент корреляции Спирмана 0,4 при $p = 0,6$.

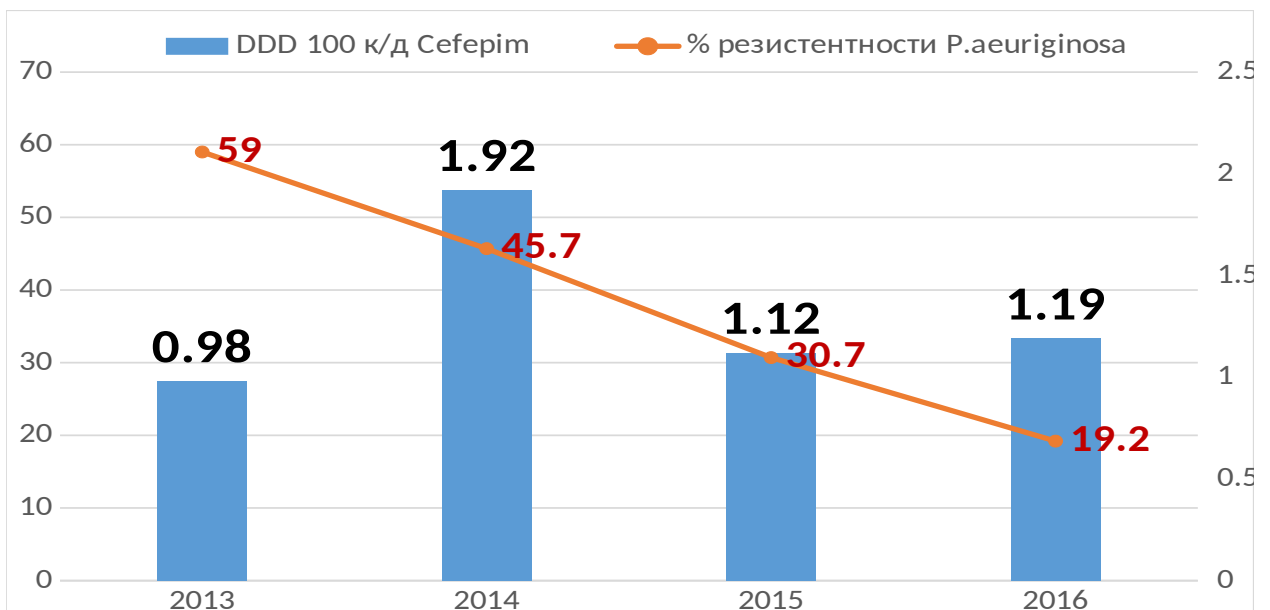


Рисунок 18 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефепима и резистентность P.aeruginosa за 2013–2016 гг.

На рисунке 19 представлены результаты потребления Гентамицина и резистентность *P.aeruginosa* за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Гентамицина составил в 2013 г – 0,24 DBD; в 2014 г – 8,78 DBD; в 2015 г – 0,37 DBD; 2016 г – 0,27 DBD. Резистентность *P.aeruginosa* составила в 2013 г – 44%; в 2014 г – 50,8%; в 2015 г – 23%; в 2016 г – 26,9%. Коэффициент корреляции Спирмана 0,2 при $p = 0,8$.

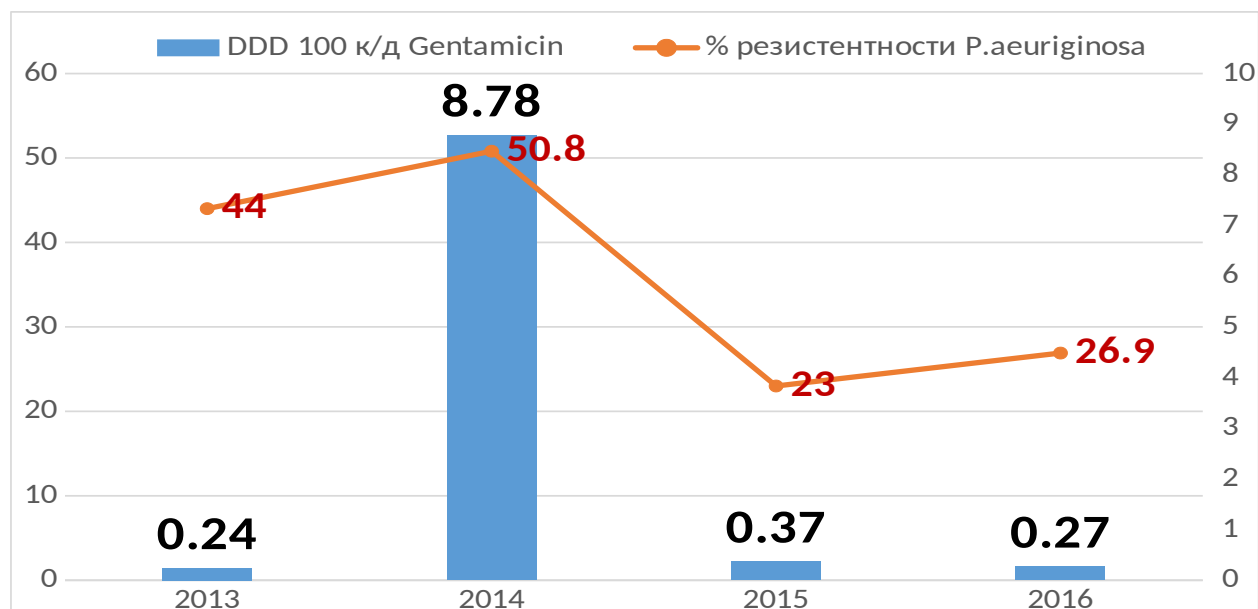


Рисунок 19 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Гентамицина и резистентность *P.aeruginosa* за 2013–2016 гг.

На рисунке 20 представлено потребление Цефтазидима и резистентность *Klebsiella* spp. за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Цефтазидима составил в 2013 г – 1,2 DBD; в 2014 г – 2,36 DBD; в 2015 г – 0,83 DBD; 2016 г – 1,1 DBD. Резистентность *Klebsiella* spp. составила в 2013 г – 4,3%; в 2014 г – 13,5%; в 2015 г – 33,8%; в 2016 г – 62%. Коэффициент корреляции Спирмана равен -0,6 при $p 0,4$.

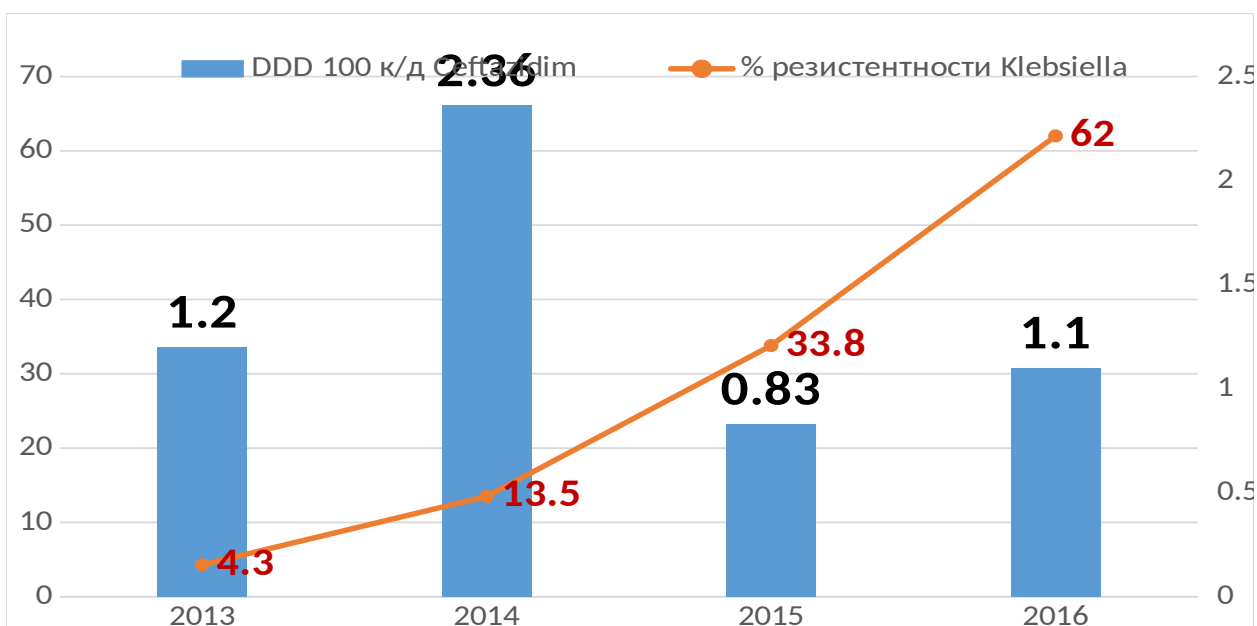


Рисунок 20 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефтриазима и резистентность Klebsiella spp. за 2013 – 2016 гг.

На рисунке 21 представлено потребление Цефепима и резистентность Klebsiella spp. за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Цефепима составил в 2013 г – 0,98 DBD; в 2014 г – 1,92 DBD; в 2015 г – 1,12 DBD; 2016 г – 1,19 DBD. Резистентность Klebsiella spp. составила в 2013 г – 17,3%; в 2014 г – 13,5%; в 2015 г – 38,9%; в 2016 г – 65,9%. Коэффициент корреляции Спирмана равен -0,2 при $p=0,8$.

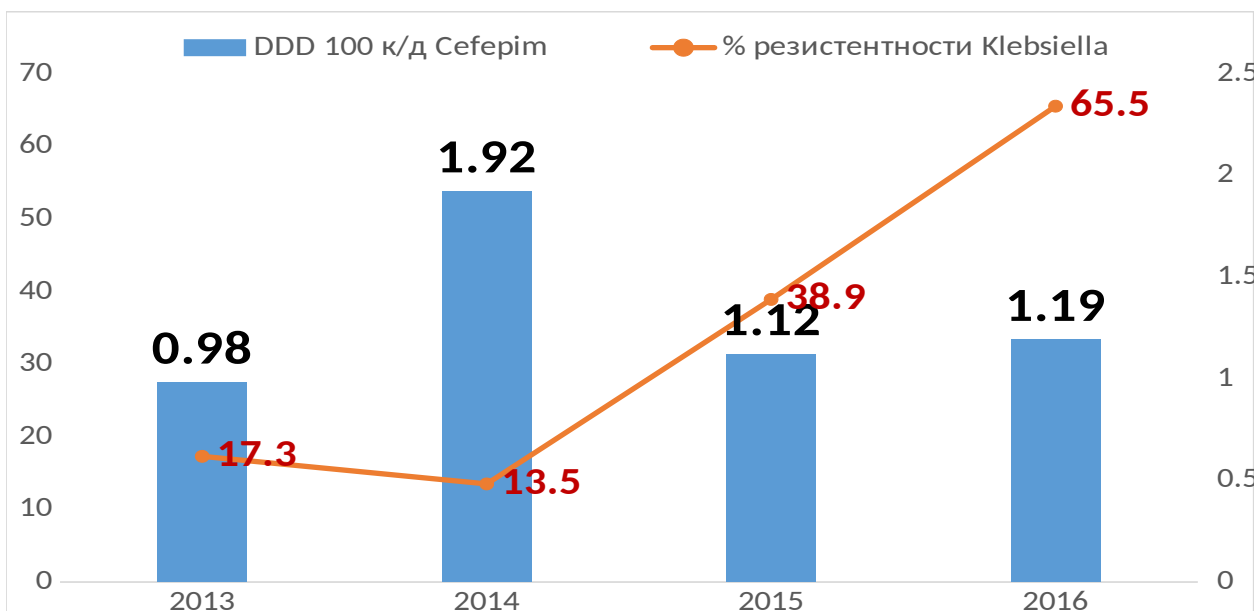


Рисунок 21 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Цефепима и резистентность Klebsiella spp. за 2013 – 2016 гг.

На рисунке представлено потребление Ципрофлоксацина и резистентность Klebsiella spp. за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней

Ципрофлоксацина составил в 2013 г – 1,49 DBD; в 2014 г – 11,55 DBD; в 2015 г – 11,8 DBD; 2016 г – 1,22 DBD. Резистентность *Klebsiella* spp. составила в 2013 г – 17,3%; в 2014 г – 5,4%; в 2015 г – 11,8 %; в 2016 г – 44,8%.

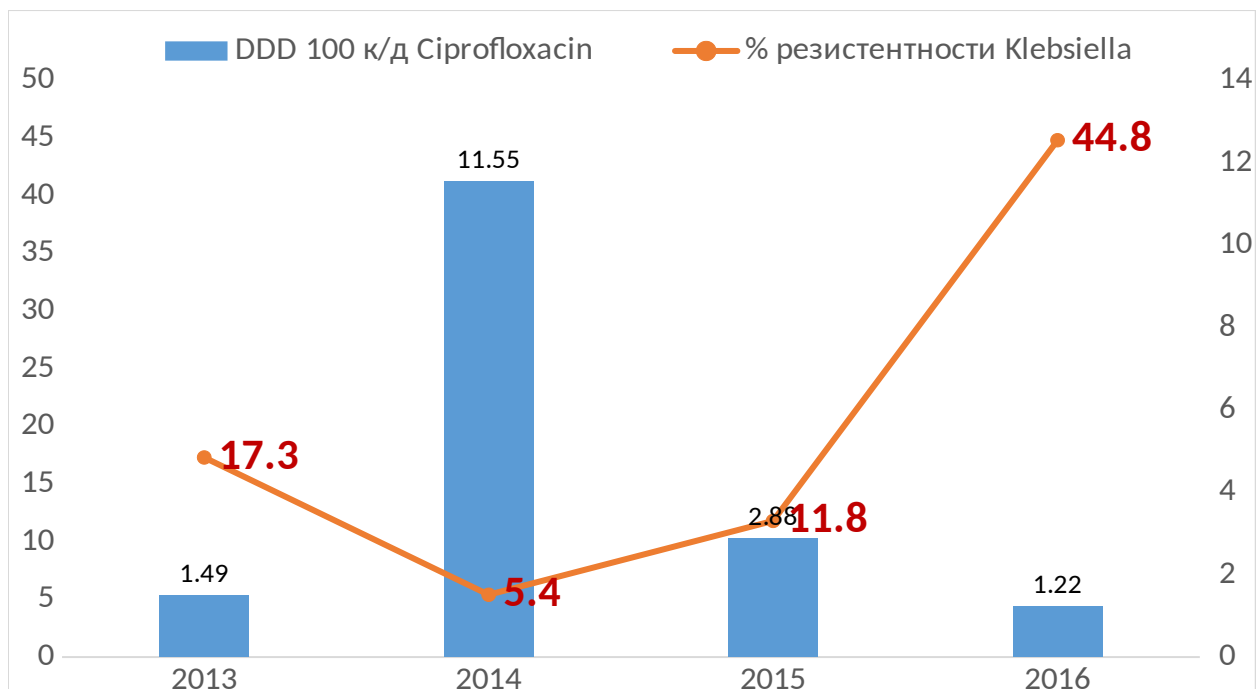


Рисунок 22 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Ципрофлоксацина и резистентность *Klebsiella* spp. за 2013–2016 гг.

На рисунке 23 представлено потребление Меропенема и резистентность *Acinetobacter* spp. за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Меропенема составил в 2013 г – 0,34 DBD; в 2014 г – 1,4 DBD; в 2015 г – 1,27 DBD; 2016 г – 0,81 DBD. Резистентность *Acinetobacter* spp. составила в 2013 г – не высевался; в 2014 г – 0%; в 2015 г – 26,6%; в 2016 г – 60%. Коэффициент корреляции Спирмана -0,1, $p=0,8$.

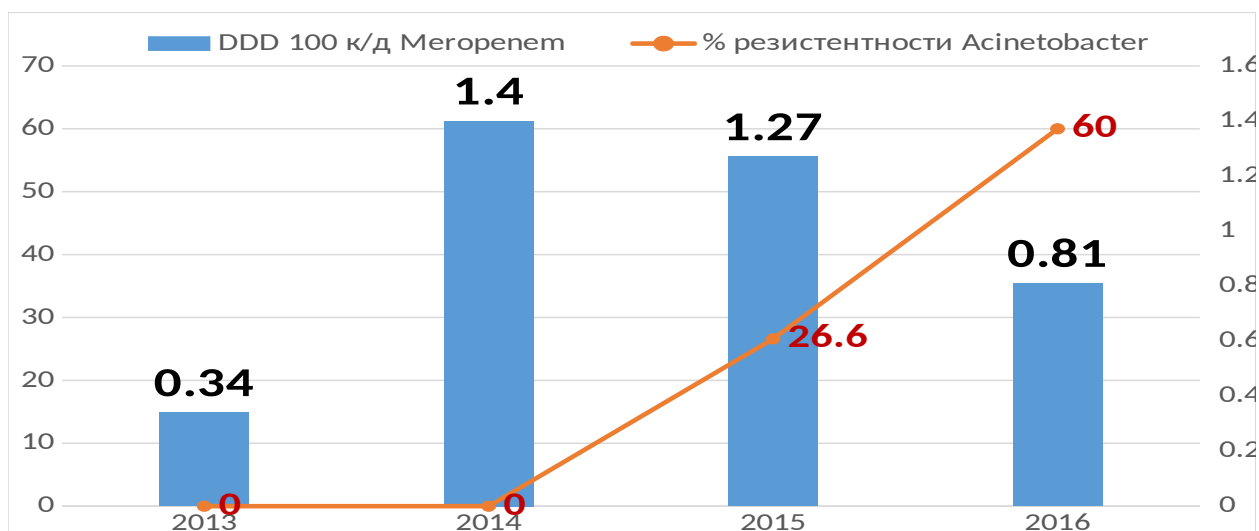


Рисунок 23 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Меропенема и резистентность *Acinetobacter* spp. за 2013 – 2016 гг.

На рисунке 24 представлено потребление Амикацина и резистентность Acinetobacter за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Амикацина составил в 2013 г – 1,91 DBD; в 2014 г – 12 DBD; в 2015 г – 2,8 DBD; 2016 г – 1,22 DBD. Резистентность Acinetobacter spp. составила в 2013 г – не высевался; в 2014 г – 0%; в 2015 г – 11,1 %; в 2016 г – 46,6%. Коэффициент корреляции Спирмана – 0,6, $p=0,3$.

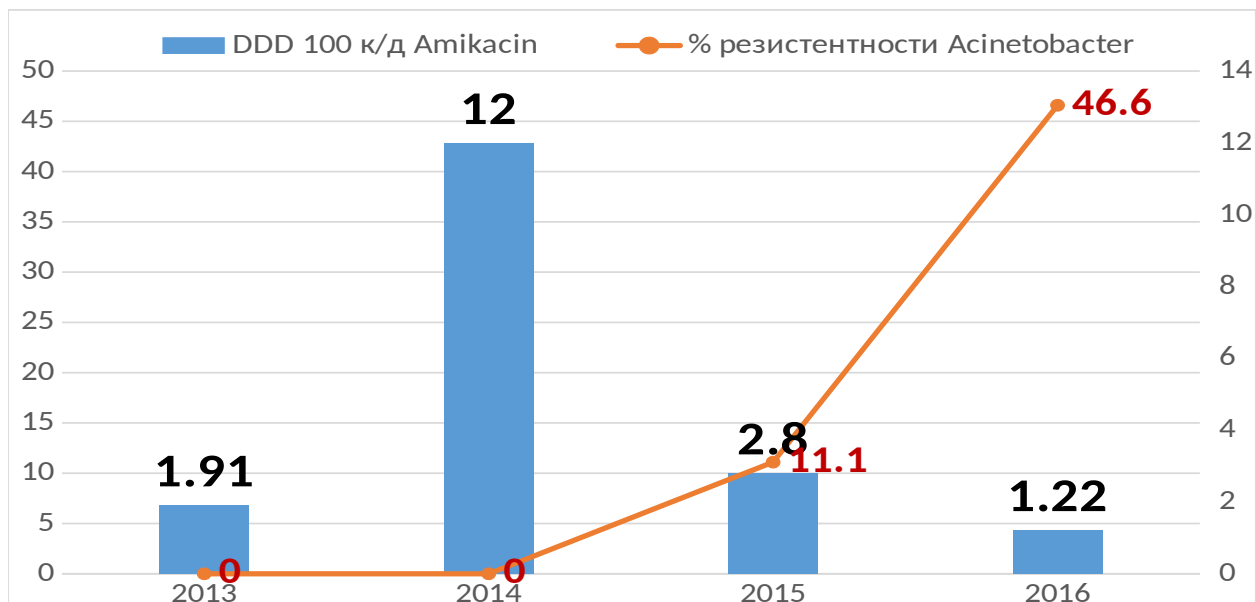


Рисунок 24 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Амикацина и резистентность Acinetobacter spp. за 2013–2016 гг.

На рисунке 25 представлено потребление Гентамицина и резистентность Acinetobacter за 2013–2016 гг. DDD на 100 койко-дней Гентамицина составил в 2013 г – 0,24 DBD; в 2014 г – 8,78 DBD; в 2015 г – 0,37 DBD; 2016 г – 0,27 DBD. Резистентность Acinetobacter spp. составила в 2013 г – не высевался; в 2014 г – 0%; в 2015 г – 6,6 %; в 2016 г – 53,3%. Коэффициент корреляции Спирмана – 0,1, $p=0,8$

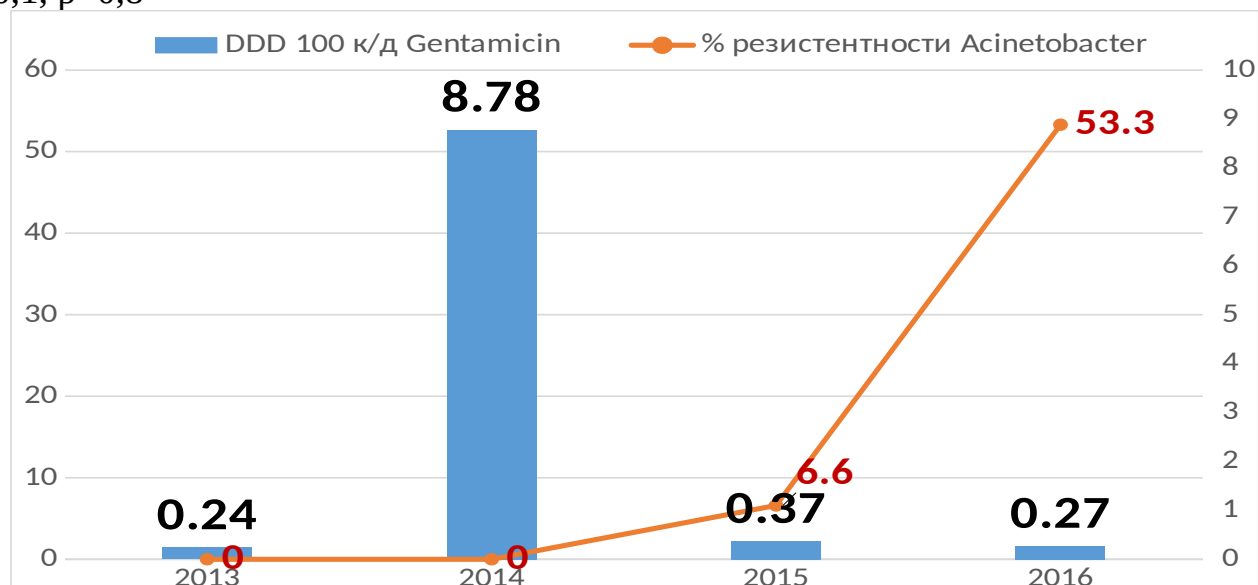


Рисунок 25 - Показатель потребления DDD на 100 к/д Гентамицина и резистентность *Acinetobacter spp.* за 2013–2016 гг.

Предпринятое исследование по выявлению корреляционной связи между потреблением АБП (DDD на 100 коек) и ростом резистентности актуальных штаммов не выявило связи между последними. Это, возможно, связано как с длительным отсутствием истинного влияния потребления АБП на резистентность бактерии в стационаре, так и сложными отношениями, формирующимися между потреблением АБП и развитием устойчивости с микробиологической точки зрения. Взаимодействие между этими двумя параметрами далеко от простого линейного уравнения. Каждый из двух переменных включает в себя воздействие АБП к микроорганизмам и развитие резистентности к АБП, чрезвычайно сложно также, как и их взаимодействие [84,85].

Вероятно, существует прямая зависимость распространения резистентности среди различных микроорганизмов от объема потребления антибиотиков.

Предположительно, существует некий критический уровень потребления антибиотиков (их селективного прессинга), после превышения которого происходит изменение в частоте распространения устойчивости среди микроорганизмов.

Очевидно, что уровень потребления антибиотиков в разы ниже, чем в ЕС, а уровень антибиотикорезистентности выше, этот парадокс связан с неоправданно широким использованием препаратов, которые являются движущей силой развития лекарственной устойчивости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкая практика применения, порой избыточное и необоснованное назначение АМП, приводит к резистентности микроорганизмов.

Наряду с другими причинами считается, что одной из основных причин высокого уровня резистентности является высокое потребление АБП.

Антибиотикорезистентность - серьезный вызов мировой медицинской общественности, повышает затраты на здравоохранение, продлевает сроки лечения, по понятным причинам приводит к неблагоприятным исходам.

Глобальная стратегия ВОЗ содержит [2] рекомендации, в основе которых наблюдение за АБР, рациональное использование противомикробных препаратов и регулирование их применения.

Исследование было посвящено изучению резистентности актуальных госпитальных микроорганизмов и потребления АБП в стационаре (мониторинг DDD - показателей АБП дает возможность получать реальные данные об их потреблении и оценивать тенденции использования этой группы препаратов в определенном стационаре с течением времени).

Выявлен рост резистентности актуальных штаммов таких как, *E.Coli*, *Acinetobacter spp*, *Klebsiella* к препаратам выбора за 2013-2016гг.

Последние годы в стационаре были зарегистрированы случаи полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, что является опасным прогностическим признаком.

В Европейском союзе (ЕС) за последние 4 года возрос процент *K. Pneumoniae* (с 16,7 % в 2011г до 19,6% в 2014г), резистентных к фторхинолонам, цефалоспорином III поколения, аминогликозидам, а также комбинированная резистентность ко всем трем группы антибиотиков. Также значительно увеличилось количество *E. Coli* (от 9,6% в 2011 до 12,0% в 2014), резистентных к фторхинолонам, цефалоспорином III поколения и аминогликозидам. Резистентность *Acinetobacter spp*. показывает вариабельность в зависимости от страны ЕС: процент резистентных штаммов к фторхинолонам, карбапенемам и аминогликозидам выше в странах Балтии, южных и юго-восточных странах ЕС. Процент MRSA значительно снизился (с 18,6% в 2011 до 17,4% в 2014) [78,79,80].

Сравнивались результаты с общими данными резистентности микроорганизмов к антибиотикам ЕС, поскольку в госпиталях и других МО резистентность может характеризоваться региональными и локальными особенностями.

Разброс значений уровня потребления по годам свидетельствует о необходимости улучшения политики применения, рационального закупа, совершенствования формулярного перечня, управления назначением АМП и снижения стоимости лечения за счет уменьшения расходов на антибиотики.

Общее потребление АБП в России и Белоруссии в среднем остается высоким и составило в 2009 г 40,2 DBD, который немного снизился в 2010 г – 34,4 DBD. В общей структуре потребления преобладали цефалоспорины,

карбапенемы и монобактамы, на долю которых пришлось в 2009 и 2010 гг. 41,2 и 38,3% соответственно. Устойчивая тенденция к доминированию цефалоспоринов в структуре потребления АБП в России и Белоруссии была схожей со значениями нейрохирургического стационара РК в 2013, 2015 гг. При этом, 2014 г. характеризовался наибольшим потреблением фторхинолонов [81]. В Сербской клинической больнице тренд потребления характеризуется высоким потреблением цефалоспоринов, пенициллинов, хинолонов, который в 2014 году составил 19,48 DBD, 6,31 DBD и 5,24 DBD соответственно [82]. В Великобритании наблюдается снижение потребления цефалоспоринов, что является результатом реализации политики использования АБП, внедрения программ по использованию АБП и антибиотикорезистентности [83].

Исследование по выявлению корреляционной связи между потреблением АБП (DDD на 100 коек) и ростом резистентности актуальных штаммов не выявило связи между последними. Это, возможно, связано как с длительным отсутствием истинного влияния потребления АБП на резистентность бактерии в стационаре, так и сложными отношениями, формирующимися между потреблением АБП и развитием устойчивости с микробиологической точки зрения. Взаимодействие между этими двумя параметрами далеко от простого линейного уравнения. Каждый из двух переменных включает в себя воздействие АБП к микроорганизмам и развитие резистентности к АБП, чрезвычайно сложно также, как и их взаимодействие [84,85].

Поставленные задачи выполнены в полном объеме.

На основе полученных данных можно судить насколько высока распространенность АБР среди основных возбудителей госпитальной инфекции. Одновременно можно анализировались устойчивость микроорганизмов и потребление АБП, необходимый для улучшения политики применения, рационального закупа, совершенствования формулярного перечня, управления назначением АМП и снижения стоимости лечения за счет уменьшения расходов на антибиотики.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемиологический мониторинг за 2015 - 2016 гг. выявил рост резистентности госпитальных микроорганизмов (*Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp.).

2. Структура использования АБП и практика назначения характеризовались следующим потреблением: общее потребление системных антибиотиков составило в 2013 г. - 17,5 DBD, в 2014 г. 63,9 DBD, в 2015 г. 23,96 DBD. Разброс значений потребления АБП за изучаемые годы свидетельствует о проблемах формулярной системы в области планирования и обоснования потребности в АБП. В 2013 г. лидерами потребления оказались АБП из группы цефалоспоринов (цефазолин – 4,29 DBD, цефтриаксон – 1,84 DBD) и аминогликозидов (амикацин – 1,91 DBD); в 2014 г. - амикацин – 12 DBD, ципрофлоксацин – 11,55 DBD, цефтриаксон – 10,45 DBD. В 2015 г. - цефазолин – 5,3 DBD, цефуросим – 3,41 DBD, цефтриаксон – 3,02 DBD.

3. Проведенное исследование не выявило прямой корреляционной связи между ростом потребления АБП и ростом резистентности актуальных штаммов.

4. Совокупные результаты исследований использования АБП (применение и потребление) важны для принятия решений на локальном уровне и позволяют выявить области улучшения использования АБП и разработки корректирующих мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо проводить постоянный микробиологический мониторинг АБР позволяющий распознавать тенденции и сдерживать резистентность среди возбудителей нозокомиальной инфекции, активно проводить коррекцию потребления АБП в зависимости от распространенности в отделениях устойчивых штаммов.

2. Используя локальные данные по антибиотикорезистентности разработать схемы антибактериальной терапии по выбору АБП при инфекциях.

3. Провести обучающие мероприятия среди клиницистов по рекомендации ВОЗ по сдерживанию АБР.

4. Рационализировать лекарственный формуляр и закуп антибактериальных препаратов:

- включить в формулярный перечень стационара бета-лактамы с ингибиторами протеаз для профилактики селекции резистентных штаммов - «параллельного ущерба»;

- активно проводить коррекцию потребления АБП в зависимости от распространенности в стационаре устойчивых штаммов микроорганизмов;

- ограничить применение цефалоспоринов (цефтриаксон, цефтазидим), фторхинолонов, аминогликозидов являющиеся неблагонадежными с концепции «параллельного ущерба».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Международные программы профилактики и борьбы с антибиотикорезистентностью / Кулмагамбетов И.Р., Треножникова Л.П., Нурманбетова Ф.Н. и др. // Новости Национальной академии наук Республики Казахстан. Серия биологическая и медицинская. – 2014. - №6. – С. 65-72.
2. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Женева, ВОЗ, 2001.
3. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» // Клинический микробиологический журнал. – 2010. - №4 (Т. 12). - С. 284-294.
4. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. – WHO, 2012.
5. Antimicrobial resistance: global report on surveillance WHO, 2014.
6. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации /Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева.-М., 2012. - 96 с.
7. Рациональное использование лекарственных средств. – ВОЗ: Женева, 1986. – С.274-285.
8. Содействие рациональному использованию лекарственных средств: ключевые компоненты. Перспективы политики ВОЗ в области лекарственных средств. - Женева, 2002. - №3.-6 с.
9. Лэнг, Р.О., Хогерцайл, Х.В., Росс-Дегнан, Д. Десять рекомендаций для улучшения применения лекарств в развивающихся странах // Фармацевтика Казахстана.- 2001.- №7.- С.40-45.
10. Мор, Т., Быков, А., Савелли, Э., Загорский, А. Руководство по внедрению программы оценки использования лекарственных средств. - Арлингтон, М., 1997.- 51 с.
11. Оценка использования лекарственных средств в медицинской организации / Макалкина Л.Г., Пак Л.Ю., Уралов С.К., и др. / Под.ред. А.Е. Гуляева. – Астана, 2010. – 49 с.
12. Кулмагамбетов И.Р., Мажитов Т.М. Клинико-фармакологическая экспертиза медикаментозной терапии // Материалы международной научно-практической конференции «Повышение эффективности государственного регулирования в сфере обращения лекарственных препаратов». – Караганда, 2005. – С. 79-82.
13. Голуб А.В., Козлов Р.С. Рациональная антибактериальная терапия – путь к сохранению активности антибиотиков // Инфекционные болезни. – 2015. - №1. – С. 4-9.
14. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // Клинический микробиологический журнал. – 2011. - №4 (Т. 13). - С. 322-334.
15. Introduction to Drug Utilization Research / WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics

Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. WorldHealth Organization 2003

16. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях / Кожанова И.Н., Романова И.С., Хапалюк А.В., Степанова М.Д. // Учебно-методическое пособие. – 2006. – С. 39.

17. ATC/DDD Index 2016 [Electronic resource] https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

18. Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л. Комплексный анализ потребления антибиотиков в многопрофильном стационаре // Казанский медицинский журнал. - 2011. - №4 (Т. 92). - С. 581-584.

19. Кулмагамбетов И.Р., Мажитов Т.М, Нурманбетова Ф.Н. Потребление системных антибактериальных средств в госпитальном секторе регионов Республики Казахстан в 2010-2012 годах // Фармация Казахстана. – 2015. - №3. – С. 35-40.

20. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use (NG15). - NICE guideline Published: 18 August 2015.- Режим доступа: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng15>.

21. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Электронный ресурс] / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова - Москва: Боргес, 2007. - Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/ab/> .

22. Практические аспекты антимикробной терапии: учебное пособие / И. Р. Кулмагамбетов, Т. М. Мажитов, И. С. Азизов и др. - Караганда: КГМА, 2008. – 98 с.

23. Всемирный день здоровья 2011 года: комплекс политических мер. Женева, ВОЗ, 2011 (<http://www.who.int/world-health-day/2011/presskit/ru/index.html>, дата обращения 9 января 2012 г.).

24. Кулмагамбетов И.Р., Сарсенбаева С.С., Нурманбетова Ф.Н., Эффективность программ борьбы с антибиотикорезистентностью // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-9. – С. 1742-1747.

25. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2010 (http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).

26. Зозуля Ю.А., Цымбалюк В.И., Ткачик И.П. Нозокомиальные инфекции в нейрохирургии: проблемы и поиск решений. Профилактика нозокомиальных инфекций с позиций доказательной медицины // Український нейрохірургічний журнал, №1, 2008

27. Зозуля Ю.А., Цымбалюк В.И., Ткачик И.П. Антибактериальная терапии нозокомиальных инфекций в нейрохирургии с позиций доказательной медицины// Український нейрохірургічний журнал- № 2.- 2008.

28. P Maharaja. The Rational Use of Antibiotics in Neurosurgery. [http://neurosurgery.ukzn.ac.za/Libraries/Seminars/The Rational Use of Antibiotics in Neurosurgery.sflb.ashx](http://neurosurgery.ukzn.ac.za/Libraries/Seminars/The_Rational_Use_of_Antibiotics_in_Neurosurgery.sflb.ashx).
29. Antibiotic Guidelines - Neurosurgical infections (adult only). Salford Royal.
30. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Treat Guidel Med Lett.* 2009; 7:47-52.
31. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20:250-78.
32. Horan T.C., Gaynes R.P., Martone W.J. et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections. A modification of CDC definitions of surgical wound infections // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*-1992. - V.13 - P.606–608.
33. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. Guideline for the prevention of surgical site infection, 1999 the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee// *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* - 1999.- V.172.- P.68-74
34. Narotam P.K., van Dellen J.R., du Trevous M.D., Gouws E. Operative sepsis in neurosurgery: A method of classifying surgical cases // *Neurosurgery.* - 1994. - V.34, N3. - P.409-415.
35. Blomstedt G.C., Kytta J. Results of randomized trial of vancomycin prophylaxis in craniotomy // *J. Neurosurg.* - 1988. - V.69. - P.216-220.
36. Mollman D.H., Haines S.J. Risk factors for postoperative wound infection // *J. Neurosurg.* - 1986. - V.64. - P.902-906.
37. Renier D., Lacombe J., Pierre-Kahn A. et al. Factors causing acute shunt infection // *J. Neurosurg.* - 1984. - V.61.- P.1072-1078
38. Tenney J.H., Vlahov D., Sachman M., Ducker T.B. Wide variation in risk of wound infection found in clean neurosurgery. Implication for perioperative antibiotic prophylaxis // *J. Neurosurg.* - 1985. - V.62. - P.243-247.
39. Winston K.R. Hair and Neurosurgery // *Neurosurgery.* - 1992. - V.31, N2.-P.320-329 Wagenletner F.M., Naber K.G. Hospital-acquired urinary tract infections // *J. Hosp. Inf.*- 2000. - N46. - P.171-181.
40. Wenzel R.P., Thompson R.L., Landry S.M. et al. Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: An Overview with emphasis on epidemics // *Infect. Control.*- 1983.- V.4. - P.371-375.
41. Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society & Infectious Diseases Society of America // *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2005. - V.171. - P.388–416.
42. Pittet D. Nosocomial bloodstream infections // *Prevention and control of nosocomial infections /Ed. R.P. Wenzel.- 3rd ed.- Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.- P. 712-769.*
43. Waren J.W. Urinary tract infections // *Prevention and control of nosocomial infections / Ed.Wenzel R.P.- 3rd ed.- Baltimore: Williams & Wilkins.- 1997.- p. 821-840.*
44. Hubmayr R.D. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care in ICU-Acquired Pneumonia, Illinois, May, 2002 // *Intens. Care Med.* - 2002. - N28.- P.1521-1536.

45. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N., et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic blind broncho-alveolar lavage fluid // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1991. - V.143. - P.1121-1129.
46. Goldmann D.A., Pier G.B. Pathogenesis of infections related to intravascular catheterization // *Clin. Microbiol. Rev.* - 1993. - V. 6.- P.176-192.
47. Wagenletner F.M., Naber K.G. Hospital-acquired urinary tract infections // *J. Hosp. Inf.*- 2000. - N46. -P.171-181.
48. Kourbeti IS, Jacobs AV, Koslow M, et al. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery.* 2007; 60:317-26.
49. Rebuck JA, Murry KR, Rhoney DH, et al. Infection related to intracranial pressure monitors in adults: analysis of risk factor and antibiotic prophylaxis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 69:381-4.
50. Korinek AM, Bagnon T, Golmard JL, et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery.* 2006; 58:126–33.
51. Lietard C, Thébaud V, Besson G, et al. Risk factors for neurosurgical site infections: an 18-month prospective survey. *J Neurosurg.* 2008; 109:729-34.
52. Korinek AM, for the French Study Group of Neurosurgical Infections SEHP C-CLIN Paris-Nord. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a prospective multicenter study of 2944 patients. *Neurosurgery.* 1997; 41:1073–81.
53. Korinek AM, Golmard JL, Elcheick A, et al. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4578 patients. *Br J Neurosurg.* 2005; 19:155–62.
54. Valentini LG, Casali C, Chatenoud L, et al. Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients. *Neurosurgery.* 2007; 61:88-96.
55. Zabramski JM, Whiting D, Darouiche RO, et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 2003; 98:725-30.
56. Holloway KL, Smith KW, Wilberger JE, et al. Antibiotic prophylaxis during clean neurosurgery: a large, multicenter study using cefuroxime. *Clin Ther.* 1996; 18:84-94.
57. Whitby M, Johnson BC, Atkinson RL, et al. The comparative efficacy of intravenous cefotaxime and trimethoprim/sulfamethoxazole in preventing infection after neurosurgery: a prospective, randomized study. *Br J Neurosurg.* 2000; 14:13-18.
58. Govender ST, Nathoo N, van Dellen JR. Evaluation of an antibiotic-impregnated shunt system for the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2003; 99:831-9.
59. Tacconelli E, Cataldo MA, Albanese A, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cerebrospinal shunt placement in a hospital with a high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect.* 2008; 69:337-44.
60. Wong GK, Poon WS, Lyon D, et al. Cefepime vs ampicillin/sulbactam and aztreonam as antibiotic prophylaxis in neurosurgical patients with external ventricular drain: result of a prospective randomized controlled clinical trial. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31:231-5.

61. Ragal BT, Browd SR, Schmidt RH. Surgical shunt infection: significant reduction when using intraventricular and systemic antibiotic agents. *J Neurosurg.* 2006; 105:242-7.
62. Sarguna P, Lakshmi V. Ventriculoperitoneal shunt infections. *Indian J Med Microbiol.* 2006; 24:52–4.
63. Langley JM, Gravel D, Moore D, et al. Study of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in the first year following placement, by the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. *InfectControlHospEpidemiol.* 2009; 30:285-8.
64. Зузова А.П., Белькова Ю.А. Инфекции области хирургического вмешательства: общие подходы к антибиотикопрофилактике и терапии // *Фарматека.* – 2007.- №4.-С.67-70.
65. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf (2014).
66. Мажитов Т.М., Карабаева Р.Ж., Макалкина Л.Г. и др. Антибиотикопрофилактика в кардиохирургической практике // *Медицина и экология.* - 2014. -№1. -С.37. (Материалы IСреднеазиатского конгресса МАКМАХ).
67. G. Iacob, Simona Iacob. Prophylactic antibiotherapy in Neurosurgery: review. 2010. *Romanian Neurosurgery* (2010) XVII 3: 321 – 326.
68. Phillip R. Dellinger J.M., Masur H. C. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* - 2004. - V.32, N3. - P.858-873.
69. Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S.L. et al. Practice Guidelines for Management of Bacterial Meningitis // *Clin. Infect. Dis.* - 2004. - N39. - P.1267-1284.
70. Aronin S.L, Peduzzi P., Quagliarello V.J. Communityacquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing // *Ann. Intern. Med.* - 1998. - N129. - P.862-869.
71. Amani Alnimr. A Protocol for Diagnosis and Management of Cerebrospinal Shunt Infections and other Infectious Conditions in Neurosurgical Practice. *Basic and Clinical neuroscience.* Autumn 2012, Volume 3, Number 5.
72. Remeš F1, Tomáš R, Jindrák V, Vaniš V, Setlík M. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state. *J Neurosurg.* 2013 Dec; 119(6):1596-602. doi:10.3171/2013.6.JNS122126. Epub 2013 Aug 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23952688>
73. SWAB Guidelines on Antibacterial Therapy of Patients with Bacterial Central Nervous System Infections. Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB), 2012
[http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FE54A057082AA54CC1257A2B00293B1D/\\$FILE/SWAB_CNSguideline_%20June12.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FE54A057082AA54CC1257A2B00293B1D/$FILE/SWAB_CNSguideline_%20June12.pdf)

74. Pneumonia in adults: diagnosis and management Clinical guideline Published: 3 December 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/resources/pneumonia-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109868127173>
75. Guidelines on Urological infections. European Association of Urology 2015.
76. Sepsis: Empiric Antibiotic Selection Pathway. http://www.nebraskamed.com/app_files/pdf/careers/education-programs/asp/sepsis-antibiotics-2014.pdf
77. Р.Ф. Деллинджер, Ж.М. Карле и др. Рекомендации по ведению пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Методические рекомендации. Клинический микробиологический журнал. 2005, Том 7, № 3.
78. ECDC SURVEILLANCE REPORT Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2013.
79. ECDC SURVEILLANCE REPORT Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2014.
80. ECDC SURVEILLANCE REPORT Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2015.
81. Белькова Ю.А. и др. Затраты на антимикробные препараты в стационарах Российской Федерации и Республики Беларусь // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, №4. – С. 322-341.
82. The Analysis of Antibiotic Consumption and Bacterial Resistance in Tertiary Healthcare Centre Niš. / Radmila M. Veličković-Radovanović^{1,2}, Nikola Z. et. al. // Hospital Pharmacology. 2016; 3(1):341-347
83. English surveillance programme for antimicrobial utilization and resistance (ESPAUR). - Report. - 2014.
84. IRafael Cantón, Juan Pablo Horcajada et al. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: The complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance // Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Volume 31, Supplement 4, September 2013, Pages 3–11.
85. Miika Bergman, Solja Tet et al. Association between Antimicrobial Consumption and Resistance in Escherichia coli // Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Mar. 2009, p. 912–917.
86. Сидоренко С.В. Перспективы контроля распространения антибиотикорезистентности // Антибиотики и химиотерапия, 1998. - N 7. - С.3-6
87. Козлов Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности // РМЖ. 2014. №4. С.321