

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ И ЛОКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

Руина О.В.^{1,2}, Жукова О.В.¹, Хазов М.В.², Борисов В.И.¹, Мельниченко О.В.¹,
Новикова Р.А.¹, Гнучина Д.С.¹, Хорошавина Е.С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: ov-zhukova@mail.ru;

²ФБУЗ «ЦОМЦ» ФМБА России, Нижний Новгород, e-mail: olga-ru1@inbox.ru

Изучено потребление антибактериальных препаратов резерва, назначаемых решением врачебной комиссии с участием врача – клинического фармаколога, в отделениях многопрофильной больницы. К антибактериальным препаратам резерва были отнесены: пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, цефепим и цефтазидим, респираторные фторхинолоны, карбапенемы, гликопептиды, оксалидиноны, полимиксины, глицилциклины, а также все инъекционные системные антимикотики. Выявлена зависимость потребления данных препаратов от профиля отделения и характера выделяемой микробиоты. Произведен также анализ микробных патогенов, выделенных в отделениях центра. Для обработки материала использовали программу WHONET 5.4. Намечены пути оптимизации антибиотикотерапии. Намечены пути оптимизации антибиотикотерапии. Анализ потребления лекарственных препаратов проводился с использованием международного стандарта потребления (DDD-анализ - Defined Daily Dose - установленная суточная доза). Отделение трансплантации органов за год потребило более одной трети от всех антибактериальных препаратов резерва. DDD составило 1936, при общем объеме потребленных доз 5015. Наибольшее количество антибиотиков резерва потребляется в отделении трансплантации, где часто выделяются микробные патогены с высоким уровнем устойчивости к препаратам, наименьшее – в терапевтических, гинекологическом отделениях, отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

Ключевые слова: антибиотики, микробиота, резистентность, потребление лекарственных препаратов.

RELATIONSHIP CONSUMPTION OF ANTIBIOTICS AND LOCAL MICROBIOTA

Ruina O.V.^{1,2}, Zhukova O.V.¹, Khazov M.V.², Borisov V.I.¹, Melnichenko O.V.¹,
Novikova R.A.¹, Gnuchina D.S.¹, Khoroshavina E.S.¹

¹FGBOU VO "Privolzhsky Research Medical University" Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, e-mail: ov-zhukova@mail.ru;

²FBUZ Volga district medical center FMBA of Russia, N. Novgorod, e-mail: olga-ru1@inbox.ru

The consumption of antibacterial drugs of the reserve, prescribed by the decision of the medical commission with the participation of a doctor - clinical pharmacologist, was studied in the departments of a multidisciplinary hospital. Antibacterial drugs of the reserve were: piperacillin / tazobactam, cefoperazone / sulbactam, ceftazidime, respiratory fluoroquinolones, carbapenems, glycopeptides, oxalidiones, polymyxins, glycyclusines, as well as all injectable systemic antimycotics. The analysis of microbial pathogens isolated in the departments of the center was also performed. To process the material used the program WHONET 5.4. The dependence of the consumption of these drugs on the branch profile and the nature of the allocated microbiota was revealed. The ways to optimize antibiotic therapy are outlined. The analysis of drug consumption was carried out using the international consumption standard (DDD analysis - Defined Daily Dose - established daily dose). The organ transplant department consumed more than one third of all antibacterial reserves in a year. DDD was 1936, with a total dose of 5015 consumed. The largest number of reserve antibiotics is consumed in the transplantation department, where microbial pathogens with a high level of drug resistance are often isolated, the least - in the therapeutic, gynecological departments, department of x-ray diagnostic methods of diagnosis and treatment

Keywords: antibiotics, microbiota, resistance, consumption of drugs.

На сегодняшний день антибиотикорезистентность является глобальной проблемой – не только общероссийской, но и общемировой [1]. Риск селекции антибиотикорезистентных штаммов в отделении повышается при частом и длительном применении антибиотиков [2].

Поэтому подбор антибиотикотерапии для таких пациентов является актуальной задачей, ее решению посвящено много исследовательских работ [3-5]. Согласно последним данным, риск селекции резистентных штаммов повышается при сопутствующей патологии (сахарный диабет, хроническая почечная и сердечная недостаточность, цирроз печени и т.д.), при предшествующих госпитализациях и применении антибактериальных препаратов, пребывании в домах длительного ухода, проведении инвазивных процедур [6]. Пациенты с сахарным диабетом с множественными осложнениями – практически всегда мультиморбидные [7]. Соответственно, эти группы попадают в группу риска неудачи антибактериальной терапии. Отделения, где концентрируются такие пациенты, – потенциальные потребители большого количества антибиотиков. Изучение закономерностей потребления антибактериальных препаратов в зависимости от профиля отделения и данных микробиологического мониторинга – первый шаг на пути к оптимизации политики потребления антимикробных препаратов в стационаре [8].

Огромное количество АМП на фармацевтическом рынке расширяет возможности фармакотерапии, но и требует от врача умения ориентироваться в вопросах микробиологии, клинической фармакологии и других смежных дисциплин.

В связи с этим особую важность приобретают результаты микробиологических и фармакоэпидемиологических исследований, а также анализ типичной стационарной практики [9].

Целью фармакоэпидемиологии является рациональное использование лекарственных препаратов. Международным стандартом потребления ЛП является DDD-анализ (Defined Daily Dose - установленная суточная доза) [10].

DDD – анализ, позволяющий оценить реальную тенденцию потребления ЛП в медицинской организации, что позволяет выявить проблемы, связанные с чрезмерным либо недостаточным использованием лекарственных препаратов [11]. На основании полученных результатов можно повысить качество использования препаратов, а также оценить эффективность предпринятых мер.

Данные о потреблении лекарственных препаратов могут представляться в виде ряда показателей, которые позволяют не только оценить назначения в конкретной медицинской организации, но и сопоставить потребление лекарственных препаратов между медицинскими организациями и регионами, а также соотнести реальную практику назначения и потребления лекарственных препаратов с клиническими рекомендациями.

Для всесторонней оценки рациональности фармакотерапии разные виды анализа фармакоэпидемиологических данных могут использоваться как по отдельности, так и в

комплексе в зависимости от приоритетной цели исследования, отражая различные стороны использования лекарственных препаратов.

Каждый из видов анализа несет соответствующую информацию. Фармакоэпидемиологический мониторинг практики назначения и потребления лекарственных препаратов позволяет провести оценку качества лекарственной терапии и является основанием для принятия управленческих решений в сфере лекарственного обеспечения [12].

Цель исследования – изучение потребления антибактериальных препаратов резерва в отделениях многопрофильной больницы, соотнесение результатов с данными микробиологического мониторинга, разработка возможных путей оптимизации антибиотикотерапии.

Материал и методы исследования Исследование выполнено на базе многопрофильного стационара г. Н. Новгорода на 200 коек, оказывающего как терапевтическую, так и высокотехнологичную хирургическую помощь. Изучалось потребление антибактериальных препаратов резерва, назначаемых решением врачебной комиссии с участием клинического фармаколога, за 2017 г. К антибактериальным препаратам резерва были отнесены: пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, цефепим и цефтазидим, респираторные фторхинолоны, карбапенемы, гликопептиды, оксалидиноны, полимиксины, глицилциклины, а также все инъекционные системные антимикотики (эхинокандины, вориконазол, флуконазол).

Исследование потребления антибактериальных препаратов проведено с помощью DDDs – анализа, рассчитанного по рекомендованной ВОЗ методике. DDD-анализ – метод фармакоэпидемиологического анализа, позволяющий оценить уровень потребления лекарственных средств. Метод основан на расчете количества использованных средних суточных доз лекарственного средства (DDD_s) за анализируемый период времени относительно 100 койко-дней в стационаре [12].

Произведен также анализ микробных патогенов, выделенных в отделениях центра. Для обработки материала использовали программу WHONET 5.4. Намечены пути оптимизации антибиотикотерапии.

Количественная обработка материала проведена при помощи математического комплекса методик, находящихся в программном обеспечении электронных таблиц Excel. В работе использовали методы описательной статистики с оценкой значимости различий показателей по t-критерию Стьюдента и расчетом погрешностей непосредственных измерений.

Результаты исследования и их обсуждение Выявлено, что наибольшее количество антибактериальных препаратов резерва потребляется в отделении трансплантации органов - DDD составило 1936, при общем объеме потребленных доз 5015. Таким образом, отделение трансплантации органов за год потребило более одной трети от всех антибактериальных препаратов резерва. В урологических отделениях уровень потребления составил 1127 и 740 DDD соответственно, в онкологическом хирургическом отделении – 784 DDD. В гинекологическом отделении уровень потребления антибиотиков резерва составил 107 DDDs, в отделениях терапии – 208 и 81 DDD соответственно, в отделении рентгенохирургических методов лечения – 32 DDD (рис. 1).

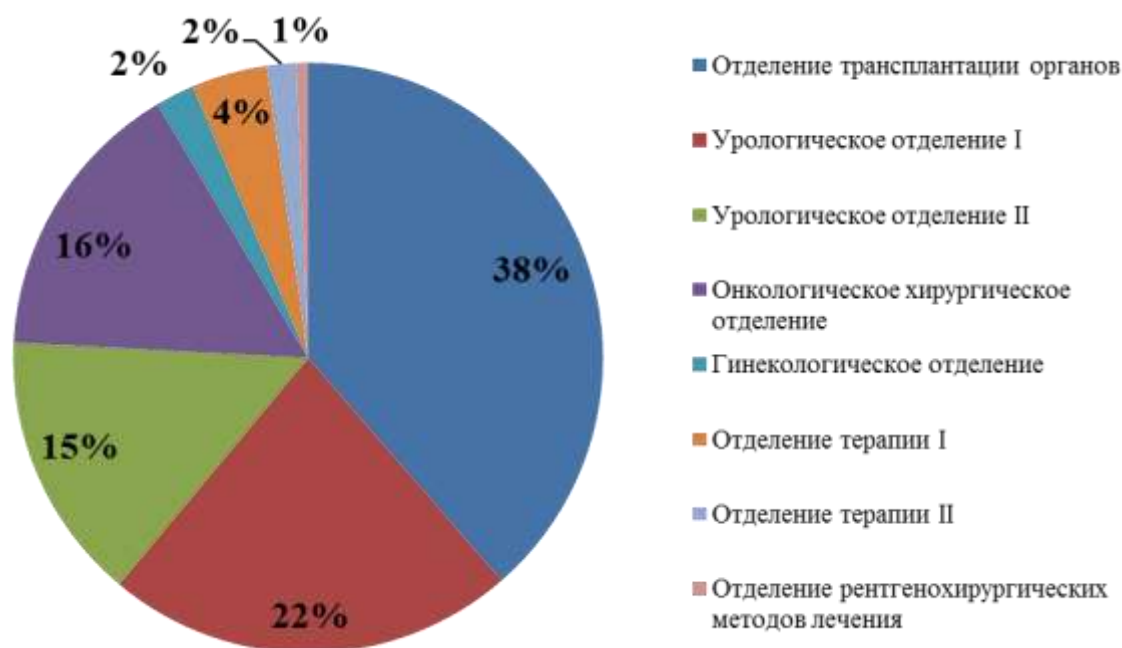


Рис. 1. Структура потребления антибактериальных препаратов резерва (DDD) в зависимости от отделений в медицинской организации за расчетный период

При анализе микробиологического пейзажа выявлено, что в целом по стационару преобладает грамотрицательная флора (60%) (рис. 2).

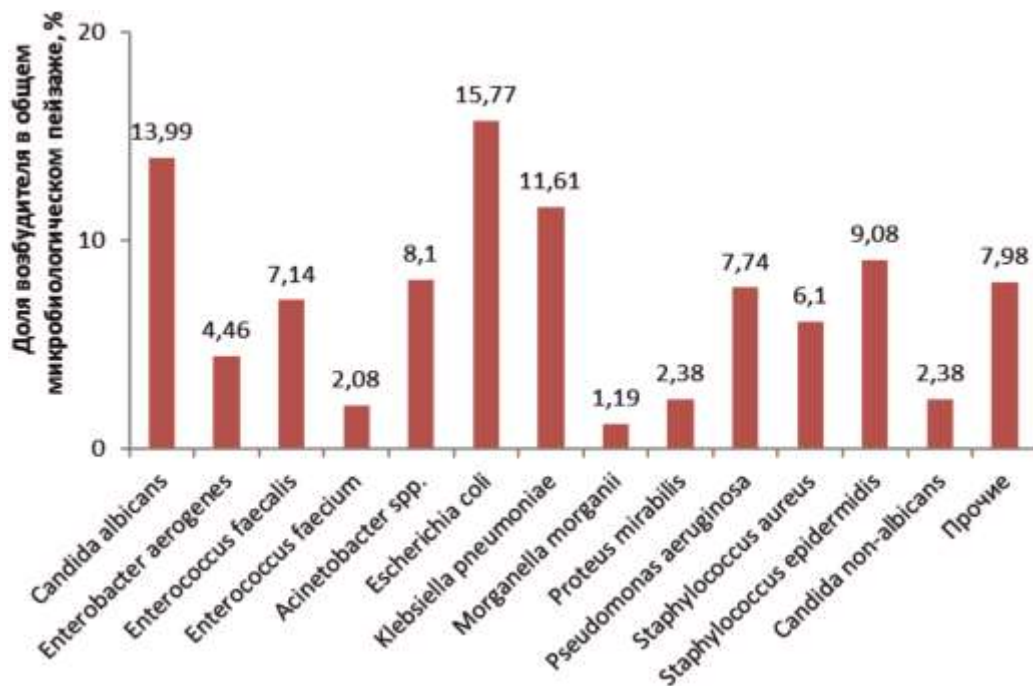


Рис. 2. Структура микробиологического пейзажа в 2017 г. по стационару

В микробиологическом пейзаже лидируют *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida*. Значительную нишу занимают также энтерококки и стафилококки. Реже регистрируются *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, что является относительно благоприятной тенденцией. Небольшой вклад вносят *Proteus*, *Morganella*.

В ходе оценки резистентности *Escherichia coli* отмечена чувствительность возбудителя к карбапенемам (рис. 3).

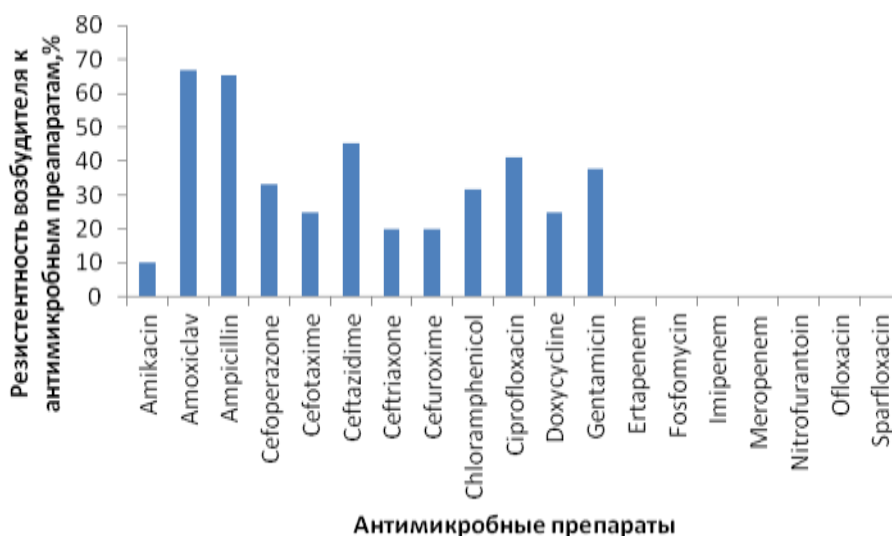


Рис. 3. Резистентность *Escherichia coli* к антимикробным препаратам

Относительно *Klebsiella pneumoniae* отмечается достаточно высокая резистентность к большинству антимикробных препаратов (рис. 4).

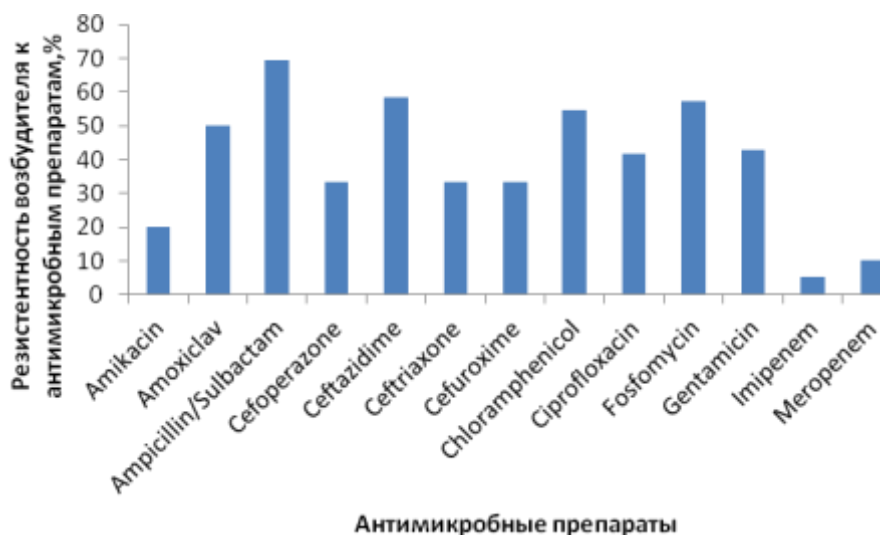


Рис. 4. Резистентность *Klebsiella pneumoniae* к антимикробным препаратам

Несмотря на то что *Acinetobacter spp.* не является лидером (он выявляется в 8,1% случаев), нельзя не учитывать, что инфекции, вызванные этим возбудителем, являются, как правило, сложными для терапии из-за проблемного профиля устойчивости данного патогена (рис. 5) [6].

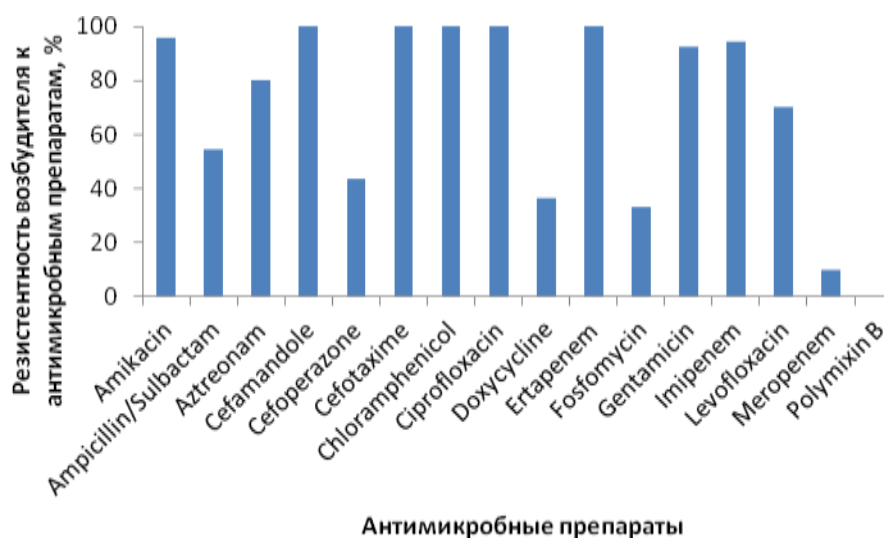


Рис. 5. Резистентность *Acinetobacter baumannii* к антимикробным препаратам

В отделении трансплантации органов значительную микробиологическую нишу занимают грибы рода *Candida*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Esherichia coli*, неферментирующие микроорганизмы. При анализе микробной резистентности выявлены штаммы с высоким и экстремальным уровнем устойчивости к антибиотикам, а также грибы рода *Candida*, устойчивые к флуконазолу. Около 70% штаммов семейства *Enterobacteriaceae*

вырабатывали бета-лактамазы расширенного спектра, что обуславливало их устойчивость к целому ряду антибактериальных препаратов: цефалоспорином I–III поколений, амоксициллину/клавуланату, ципрофлоксацину, аминогликозидам. Выделялись также карбапенемрезистентные возбудители инфекций, требующие терапии тигециклином, полимиксином в комбинации с азтреонамом и аминогликозидами.

В онкологическом и урологических отделениях имели место сходные закономерности, однако уровень продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра в среднем составлял не более 60%, доля карбапенемрезистентных грамотрицательных возбудителей ограничивалась единичными штаммами.

Наиболее благоприятный микробиологический пейзаж имел место в гинекологическом и терапевтическом отделениях, а также в отделении рентгенохирургических методов лечения. Здесь превалировала грамположительная флора, доля метициллинрезистентных стафилококков составила не более 15%. Таким образом, для терапии пациентов данных отделений оптимально назначение антибиотикопрепаратов первого ряда: пенициллинов, цефалоспоринов I–III поколений, ципрофлоксацина, офлоксацина. Не рекомендовано начинать терапию с препаратов резерва. Выявленная закономерность, очевидно, связана с характером выполняемых операций (более обширные и тяжелые операции выполняются в отделении трансплантации органов, урологическом и онкологическом отделении), преморбидным статусом пациента (в отделении трансплантации органов оперативному вмешательству всегда предшествует тяжелое хроническое заболевание), иммуносупрессией, длительностью койко-дня.

Выводы

Потребление антибактериальных препаратов коррелирует с данными микробиологического мониторинга в отделениях. Преобладание проблемной грамотрицательной флоры ассоциировано с более высоким уровнем потребления антибиотиков. Схемы стартовой антимикробной терапии следует разрабатывать для каждого отделения индивидуально.

Список литературы

1. Гельфанд Б.Р., Яковлева С.В. Савельева В.С. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации. М.: Компания «БОРГЕС». 2012. 92 с.

2. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. 3-е изд.; перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство. 2017. 400 с.
3. Атдуев В.А., Гасраталиев В.Э., Ледяев Д.С., Амоев З.В., Данилов А.А., Мамедов Х.М., Кушаев З.К., Любарская Ю.О. Тридцатидневные осложнения радикальной цистэктомии и факторы, влияющие на их развитие // Онкоурология. 2017. № 3(13). С. 95-102.
4. Бабаев С.Ю. Руина О.В., Митрофанова Н.Н., Строганов А.Б. Сравнительный мониторинг антибиотикорезистентности микрофлоры многопрофильных стационаров в городах Пенза и Нижний Новгород // Медицинский альманах. 2016. № 3(43). С. 67-70.
5. Витик А.А., Суханова Н.В., Пыленко Л.Н. Этиология и антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций в гнойно-септическом отделении анестезиологии и реанимации // Университетская медицина Урала. 2017. № 2. С. 40-44.
6. Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.Б., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Гусаров В.Г., Елисеева Е.В., Замятин М.Н., Зырянов С.К., Кукес В.Г., Попов Д.А., Сидоренко С.В., Суворова М.П. Программа СКАТ "Стратегия Контроля Антимикробной Терапии" при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 7 (1). С. 15-51.
7. Руина О.В., Хазов М.В., Борисов В.И., Коньшкіна Т.М., Жукова О.В., Зайцева Е.И., Дудукина Ю.А., Козлова Е.А. Взаимосвязь структуры назначаемых препаратов с коморбидностью у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на госпитальном этапе // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28515> (дата обращения: 04.12.2019).
8. Жукова О.В., Руина О.В., Кононова С.В., Коньшкіна Т.М. Анализ эффективности антимикробной терапии внебольничной пневмонии в клинической практике // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 8. С. 17-21.
9. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016. V. 25(1). P. 2-10. DOI: 10.1002/pds.3891.
10. Руководство по АТС/DDD методологии. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.whocc.no> (дата обращения: 04.12.2019).
11. Ronning M. Handbook of Drug Use Research Methodology. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilisation Research Group, 2000. P. 1-9.
12. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. Suggested citation: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. Oslo, Norway, 2017. [Электронный ресурс]. URL:

<https://www.drugsandalcohol.ie/29364/1/WHO%20Collaborating%20Centre%20for%20Drug%20Statistics%20Methodology.pdf> (дата обращения: 04.12.2019).