

на правах рукописи

КРАСНОВ Владислав Григорьевич

**РОТАЦИЯ РЕЖИМОВ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ
В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2010 г.

Работа выполнена в Государственном Образовательном Учреждении
Высшего Профессионального Образования «Российский государственный
медицинский университет» Федерального Агентства по здравоохранению и
социальному развитию

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук профессор

Борис Романович Гельфанд

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения
кардиореанимации и интенсивной терапии Российского научного центра
хирургии им. академика Б.В. Петровского

Еременко Александр Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела реанимации и
интенсивной терапии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им.
А.Н. Бакулева РАМН.

Лобачева Галина Васильевна

Ведущее учреждение – ФГУ "Институт хирургии им. А.В.Вишневского
Росмедтехнологий"

Защита состоится «25» июня 2010 г. в «14» часов на заседании
Диссертационного Совета Д. 001.015.01 по защите диссертаций при
Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН
(121552, Москва, Рублевское шоссе, д.135, конференц-зал №2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра
сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН

Автореферат разослан «.....» 2010 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета

доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Неуклонный рост устойчивости госпитальной микрофлоры к антимикробным препаратам является проблемой общемирового масштаба. Данные российских многоцентровых исследований свидетельствуют о весьма высоком уровне резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций к антимикробным препаратам в стационарах нашей страны [Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., 2008; Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., 2006; Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., 2005].

Поскольку преимущественное применение одного класса антибиотиков в течение длительного времени может приводить к селекции резистентных микроорганизмов, в качестве одной из мер для ограничения распространения резистентных штаммов среди госпитальных пациентов предложена циклическая смена или ротация используемых антибактериальных препаратов, обладающих сходным спектром антимикробного действия. После временного ограничения применения некоторых классов антибиотиков или их отдельных представителей можно ожидать повышение чувствительности микрофлоры к ним, что позволило бы вновь успешно применять эти средства в дальнейшем.

Эффективность ротации антимикробных препаратов в качестве одной из мер по сдерживанию антибиотикорезистентности активно обсуждается. Несмотря на большое число публикаций, посвященных данному вопросу, до настоящего времени не выработана методика применения циклической смены режимов эмпирической терапии. В частности, нет четких рекомендаций относительно оптимальной продолжительности циклов, необходимого числа периодически чередующихся режимов лечения, нет единого мнения о возможности чередования антимикробных препаратов одной фармакологической группы.

Возможность и целесообразность ротации режимов эмпирической антимикробной терапии в отделениях реанимации нашли отражение лишь в немногих работах отечественных авторов.

В этой связи работа по изучению эффективности ротации режимов эмпирической антимикробной терапии в отделениях реанимации в качестве одной из мер по сдерживанию резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций к антибиотикам представляется на сегодняшний день актуальной.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования является определение эффективности плановой ротации режимов эмпирической антимикробной терапии в ОРИТ для улучшения результатов лечения и сдерживания антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций.

При разработке программы исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Определение антибиотикорезистентности возбудителей НИ в зависимости от изменений в схемах эмпирической антимикробной терапии.
2. Определение влияния циклической смены режимов эмпирической антимикробной терапии в ОРИТ на микробный спектр НИ.
3. Оценка клинической и микробиологической эффективности различных режимов эмпирической антибактериальной терапии.
4. Определение оптимальной продолжительности циклов ротации эмпирической антимикробной терапии в ОРИТ.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые в отечественной клинической практике определено влияние ротации режимов эмпирической антимикробной терапии на этиологический спектр нозокомиальных инфекций и профиль резистентности их возбудителей к антимикробным препаратам.

Оценена клиническая и микробиологическая эффективность различных режимов эмпирической антимикробной терапии внебольничных и нозокомиальных инфекций в отделении реанимации хирургического профиля.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Установлены наиболее значимые возбудители госпитальных инфекционных осложнений в отделении интенсивной терапии хирургического профиля. Обоснована необходимость проведения тщательного локального микробиологического мониторинга.

На основании клинических и микробиологических наблюдений даны практические рекомендации по тактике применения антибактериальных препаратов на этапе эмпирической антимикробной терапии внебольничных и нозокомиальных инфекций у больных отделения реанимации хирургического профиля. Для эмпирической терапии внебольничных инфекций разной степени тяжести могут быть с одинаковым успехом применены цефалоспорины III-IV поколений, а также защищенный цефалоспорин III поколения цефоперазон/сульбактам. В случае развития нозокомиальных инфекционных осложнений у хирургических больных целесообразно использовать режимы с максимальной эффективностью: карбапенемы или цефоперазон/сульбактам в режиме монотерапии или в комбинации с гликопептидами при выделении *MRSA*.

В качестве одной из мер сдерживания антибиотикорезистентности госпитальных возбудителей в отделении реанимации предложена циклическая замена (ротация) режимов антимикробной терапии. В случае

чередования антимикробных препаратов, близких по химической структуре, ощутимого снижения уровня резистентности микрофлоры можно ожидать при продолжительности цикла не менее 12 месяцев.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ

Предложенные схемы антимикробной терапии нозокомиальных инфекций применяют в клинике факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого Российского государственного медицинского университета, в отделении реанимации и интенсивной терапии Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы и Городской клинической больницы №7 г. Москвы. Основные положения работы используют для последипломного обучения врачей кафедре анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ, а также при подготовке аспирантов и ординаторов.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Этиологическая структура нозокомиальных инфекций и профиль антибиотикорезистентности их ведущих возбудителей претерпевает серьезные изменения с течением времени, что обуславливает необходимость проведение тщательного локального микробиологического мониторинга.
2. Циклическая смена (ротация) режимов антимикробной терапии в отделении реанимации оказывает существенное влияние на микробный спектр нозокомиальных инфекций и уровень чувствительности их возбудителей к антимикробным препаратам.
3. Для снижения уровня резистентности госпитальной флоры к цефалоспорином III-IV поколений можно рекомендовать их исключение из формуляра антимикробных средств с заменой на близкие по структуре препараты на срок не менее 12 месяцев.

4. Чувствительность грамотрицательной госпитальной флоры к высокоэффективным препаратам, преодолевающим основные механизмы антибиотикорезистентности (карбапенемы, цефоперазон/сульбактам) может сохраняться весьма продолжительное время, несмотря на их широкое применение.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные положения диссертации доложены на:

- Всероссийском образовательном конгрессе анестезиологов и реаниматологов с международным участием «Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации», октябрь 2008 г., г. Москва
- Симпозиуме «Стратегия применения антибиотиков в интенсивной терапии», сентябрь 2008 г., г. Санкт-Петербург
- XV Российском Национальном Конгресс «Человек и лекарство», апрель 2008 г., г. Москва
- VI Научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений» апрель 2008 г., г. Москва
- 25th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (ISICEM) (Brussels, 2005).
- Объединенной научно-практической конференции сотрудников кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ, анестезиологических и реанимационных отделений Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова и Городской клинической больницы №7 г. Москвы.
- Симпозиуме “Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) – роль анестезиолога-реаниматолога в решении

проблем хирургической инфекции” VI Сессия МНОАР (Голицино, 2005 г.).

- Международном форуме «Неотложная медицина в мегаполисе» (Москва, 2004 г.)

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, который включает ссылки на 35 отечественных и 197 иностранных источника. В работе содержатся 42 таблицы и 3 рисунка. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 5 статей в центральной печати.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ. Материалом настоящей работы являются результаты проспективного динамического наблюдения и обследования 3930 больных с осложненными интраабдоминальными инфекциями, тяжелой сочетанной травмой и нозокомиальной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ двух скорпомощных стационаров – ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова и ГКБ №7 г. Москвы. Каждое из отделений рассчитано на 12 коек.

Исследование продолжалось с января 2001 г. по декабрь 2004 г., ему предшествовал подготовительный период (с января по декабрь 2000 г.), в течение которого была определена исходная микробная структура НИ и профиль их антибиотикорезистентности в обоих ОРИТ.

В период исследования в ОРИТ обоих стационаров были госпитализированы 9924 пациента. В антимикробной терапии

длительностью более одних суток нуждались 55% (5458 больных). 72% из этих больных (3930 пациентов) были включены в настоящее исследование.

Критерии включения:

- Возраст старше 18 лет
- Тяжесть состояния по АРАСНЕ II в день поступления в ОРИТ менее 15 баллов
- Длительность АМТ более одних суток по поводу осложненных интраабдоминальных инфекций, тяжелой сочетанной травмы и нозокомиальной пневмонии

Критерии исключения:

- Врожденные или приобретенные иммунодефициты.
- Состояния, требующие применения иммуносупрессивной терапии.
- Беременность или лактация
- Гиперчувствительность к бета-лактамам

В соответствии с целью и задачами исследования с 2001 по 2004 г проводили циклическую смену (ротацию) режимов эмпирической антимикробной терапии. Препарат для очередного витка ротации выбирали с учетом данных микробиологического мониторинга. С января 2001 г. до декабря 2001 г. (1 период) в качестве препарата для эмпирической антибактериальной терапии использовали цефтазидим (Фортум или Вицеф). С января 2002 до декабря 2002 г. (2 период) основное место в формуляре антимикробных средств занял цефепим (Максипим или Максицеф) в режиме монотерапии (4 г в сутки). С января 2003 г. по декабрь 2003 г. (3 период) антимикробным препаратом выбора стал ингибитор-защищенный β -лактам цефоперазон/сульбактам (Сульперазон или Сульперацеф) в дозе 8 г в сутки. Четвертый период исследования продолжался с января 2004 г. по декабрь 2004 г., в это время для стартовой антимикробной терапии внегоспитальных

и нозокомиальных инфекций применяли комбинацию цефтазидима (Фортум или Вицеф) (6 г в сутки) и амикацина (1 г в сутки).

При неэффективности стартовой эмпирической терапии переходили на лечение карбапенемами (меропенемом или имипенемом/циластатином); у крайне тяжелых пациентов (оценка по APACHE II более 15 баллов) карбапенемы назначали на этапе эмпирической терапии.

Дизайн исследования одобрен Этическим комитетом РГМУ.

Эффективность эмпирической АМТ определяли через 48-72 часа. В случае клинической эффективности лечения терапию оставляли без изменения. При клинических признаках неэффективности АМТ переходили на лечение карбапенемами в сочетании с препаратами, активными в отношении резистентной грамположительной флоры (ванкомицин или линезолид), и антимикотиками. У больных, вошедших в исследование, средняя продолжительность антимикробной терапии составила $9,3 \pm 2,6$ суток.

Средний возраст пациентов составил – $54,06 \pm 17,7$ лет (среднее $\pm$ стандартное отклонение).

Распределение обследованных больных по характеру основного заболевания представлено в Таблице 1.

Таблица 1

Нозологическая характеристика больных

Показания к антибактериальной терапии	Число больных
<i>Осложненные формы внебольничных абдоминальных хирургических инфекций</i>	1978
<i>Нозокомиальные интраабдоминальные инфекционные осложнения</i>	746
<i>Нозокомиальная пневмония</i>	690
<i>Тяжелая сочетанная травма</i>	516
ВСЕГО	3930

Оценка тяжести состояния больных, вошедших в исследование, по АРАСНЕ II в день поступления в отделение реанимации в среднем составила $12,23 \pm 3,21$ баллов.

Сравнительная клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование на разных его этапах, приведена в Таблице 2.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика больных

Показатель	Период исследования			
	I (цефтазидим)	II (цефепим)	III (цефоперазон / сульбактам)	IV (цефтазидим + амикацин)
Общее число больных	968	1087	955	920
Число больных с внегоспитальными инфекциями (n, %)	495 (51,1)	561 (51,6)	465 (48,7)	457 (49,7)
Число больных с нозокомиальными инфекциями (n, %)	353 (36,5)	390 (35,9)	350 (36,6)	343 (37,3)
Число больных с тяжелой сочетанной травмой (n, %)	120 (12,4)	136 (12,5)	140 (14,7)	120 (13,0)
Число оперированных больных (n, %)	822 (84,9)	956 (87,9)	802 (84,0)	791 (86,0)
Средний возраст, годы	$52,3 \pm 16,5$	$54,3 \pm 15,7$	$51,9 \pm 18,3$	$53,8 \pm 19,3$
Средняя оценка тяжести состояния по АРАСНЕ II при поступлении ($X \pm \sigma$)	$11,8 \pm 2,5$	$12,1 \pm 2,8$	$11,3 \pm 3,4$	$12,4 \pm 4,2$
Число больных, нуждающихся в ИВЛ (n, %)	470 (48,6)	479 (44,1)	480 (50,3)	483 (52,5)
Число умерших больных (n, %)	82 (8,5)	110 (10,1)	93 (9,7)	86 (9,3)

Все различия между группами статистически недостоверны, что дает основание сделать вывод о сравнимости групп больных, вошедших в исследование в различные периоды.

Интенсивная терапия включала следующие компоненты:

I. Нормализация гемодинамики. Стремались достичь следующих показателей: АД_{ср} > 65 мм.рт.ст., ЦВД – 8 - 12 мм. рт. ст., S_vO₂ – не менее 70%, O₂дост - 650 мл/мин/м², Hb – 100 г/л, Ht – 30-35%, КОД_{крови} – 23-25 мм.рт.ст. В случае развития у пациента тяжелого сепсиса и септического шока применяли протокол ранней целенаправленной терапии.

Для адекватного поддержания перфузионного давления, сердечного выброса и транспорта кислорода в случае необходимости применяли адреномиметики (допамин в дозе 5 – 20 мкг/кг/мин и добутамин в дозе 5 – 10 мкг/кг/мин). Для оптимизации системной гемодинамики у больных с септическим шоком мы также использовали норадреналин или мезатон. Инфузию норадреналина начинали со скоростью 5 мкг/мин, увеличивая ее до достижения желаемого эффекта.

II. Респираторная терапия.

Необходимость в проведении ИВЛ возникла у 1912 больных. Длительную ИВЛ (свыше 3 – 5 сут) проводили 85 больным, в этом случае выполняли нижнюю трахеостомию и трахею канюлировали трахеостомическими трубками №8–10, снабженными герметизирующими манжетами. При выборе параметров дыхательного цикла придерживались концепции безопасной ИВЛ: ДО — 6 мл/кг, пиковое давление в дыхательных путях ниже 35 см вод. ст., неинвертированное соотношение вдоха к выдоху, фракция O₂ во вдыхаемой смеси ниже 60%. При необходимости применяли положительное давление в конце выдоха (РЕЕР) 5 – 10 смH₂O. В качестве критериев адекватности ИВЛ использовали

следующие показатели: p_aO_2 больше 60 мм рт.ст., SaO_2 больше 93%, p_vO_2 – 35 – 45 мм рт.ст., S_vO_2 больше 55%.

Для проведения ИВЛ применяли аппараты “Dräger Evita 2+”, “ Dräger Savina”, “Bird 8400 ST”, “Siemens Servoventilator-600”, “Newport-Breeze”. Продолжительность ИВЛ колебалась в диапазоне от 24 ч до 104 суток.

III. Нормализация метаболизма. Приоритет отдавали энтеральному питанию. При этом больных в сознании кормили естественным путем, в случае отсутствия такой возможности питательную смесь вводили в назогастральный или назоинтестинальный зонд. При невозможности приема достаточного количества пищи per os, в случае сохранения стойкого пареза кишечника применяли полное и смешанное парентеральное питание с использованием растворов аминокислот, жиров и концентрированных растворов глюкозы. Предпочтение отдавали сбалансированным смесям «три в одном» (Кабивен, Оликлиномель).

IV. Нормализация функции ЖКТ. Для улучшения моторной функции кишечника в первую очередь стремились нормализовать гемодинамику, в т.ч спланхнический кровоток, электролитный баланс и как можно раньше начать энтеральное питание. Кроме того, применяли фармакологическую стимуляцию моторики кишечника антихолинэстеразными препаратами (убретид), серотонинергическими препаратами (серотонин), а также его стимуляцию диадинамическими токами.

V. Заместительная почечная терапия. В случае изолированной ОПН или изолированной декомпенсации ХПН методом служит интермиттирующий гемодиализ с начальной скоростью кровотока 250 мл/мин, скоростью потока диализата 500 мл/мин на аппарате “AQUARIUS” фирмы «Edwards». В случае развития ОПН в рамках синдрома полиорганной недостаточности, при септическом шоке

проводится постоянная заместительная почечная терапия в виде вено-венозной гемофильтрации на аппарате “AQUARIUS” фирмы «Edwards».

Критериями начала заместительной почечной терапии при изолированной ОПН или ОПН в рамках СПОН является нарастание креатинина плазмы более 250 мкмоль/л в независимости от суточного диуреза, а также наличие декомпенсированного метаболического ацидоза и водно-электролитные нарушения.

VI. Антикоагулянтная терапия. С целью профилактики тромбоза глубоких вен мы применяли как нефракционированный гепарин, так и препараты низкомолекулярного гепарина. Предпочтение отдавали препаратам низкомолекулярного гепарина в связи с меньшей частотой геморрагических осложнений, менее выраженным влиянием на функцию тромбоцитов, возможностью однократного введения в сутки.

VII. Мероприятия инфекционного контроля включали обработку рук спиртсодержащими антисептиками до и после контакта с пациентом, тщательное мытье рук с мылом при видимом загрязнении, применение стерильных перчаток, халатов, шапочек и масок, обработку ротовой полости больных с использованием водного раствора хлоргексидина не менее 4 раз в сутки, полусидячее положение больных, получающих зондовое питание, применение бактериальных фильтров для контуров аппаратов ИВЛ, ежедневная ревизия мест катетеризации центральных вен с обработкой спиртсодержащими антисептиками и сменой асептических наклеек, обеспечение свободного тока мочи и обработку периуретральной зоны.

Программа и методы исследования

В соответствии с целью работы и поставленными задачами программа исследования включала:

- Анализ структуры и объема использования антимикробных препаратов в ОРИТ.

- Определение видового состава и антибиотикочувствительности возбудителей различных нозокомиальных инфекционных осложнений.
- Сравнительную оценку клинической и микробиологической эффективности различных режимов эмпирической антимикробной терапии внебольничных и нозокомиальных инфекций.

Для диагностики нозокомиальной пневмонии и нозокомиальных интраабдоминальных инфекций использовали комплекс клинических, лабораторных, инструментальных и микробиологических критериев.

В соответствии с задачами исследования определяли этиологию нозокомиальных инфекций на основании микробиологического исследования доступного клинического материала.

Микробиологические исследования выполнялись совместно с сотрудниками отделения клинической микробиологии №49 ГKB №1 им. Н.И. Пирогова и отделения ГKB №7.

Эффективность антибактериальной терапии оценивали по стандартным критериям в соответствии с международными требованиями Европейского руководства по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств (1993). Положительную клиническую эффективность антимикробной терапии регистрировали в случаях выздоровления и улучшения состояния; другие критерии свидетельствовали о неэффективности терапии. Случаи элиминации и предполагаемой элиминации расценивали как положительный микробиологический эффект. Микробиологическую эффективность антимикробной терапии оценили у 325 больных с нозокомиальной пневмонией и 137 пациентов с нозокомиальными интраабдоминальными инфекциями.

Для сравнения расхода препаратов резерва (меропенема и имипенема/циластатина) на различных этапах исследования сопоставляли объем потребления карбапенемов в DDD на 100 пациентов до начала

исследования, а также в периоды применения цефтазидима, цефепима, цефоперазона/сульбактама и комбинации цефтазидима с амикацином.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для количественных величин рассчитывали среднее значение, стандартное отклонение, ошибку средней. Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента и критерия - χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение четырех лет, с начала 2001 г. по конец 2004 г., мы выбирали режим эмпирической антимикробной терапии внебольничных и нозокомиальных инфекций на основании данных микробиологического мониторинга в наших отделениях. К концу подготовительного периода исследования ведущим грамотрицательным возбудителем в наших отделениях стала *P. aeruginosa*, а представители семейства *Enterobacteriaceae* сохраняли достаточную чувствительность к антисинегнойным цефалоспорином III поколения, поэтому ведущим препаратом для эмпирической АМТ в 2001 г. стал цефтазидим. Через год, во второй половине I периода исследования, *P. aeruginosa* оставалась основным возбудителем НИ. Кроме того, наблюдали рост этиологической роли *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. и *Acinetobacter* spp., а также тенденцию к снижению чувствительности грамотрицательной флоры к цефалоспорином III поколения при сохранении активности цефепима. В связи с вышеизложенным, эмпирическую АМТ внебольничных и нозокомиальных инфекций в 2002 г. проводили цефалоспорином IV поколения цефепимом. Особенности микрoэкологической ситуации в наших отделениях в конце 2002 г. являлись: сохранение значения *P. aeruginosa* как ведущего возбудителя НИ; увеличение этиологической роли *Acinetobacter* spp. и

продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (*Klebsiella* spp. и *E. coli*); снижение удельного веса инфекций, вызванных гиперпродуцентами хромосомных бета-лактамаз класса C; снижение чувствительности госпитальной грамотрицательной флоры к незащищенным цефалоспорином. Достаточную активность в отношении большинства нозокомиальных грамотрицательных микроорганизмов сохраняли лишь карбапенемы и защищенный цефалоспорин III поколения с антисинегнойной активностью цефоперазон/сульбактам. Последний препарат стал средством выбора для эмпирической АМТ в 2003 г. К концу периода применения цефоперазона/сульбактама наблюдали увеличение чувствительности грамотрицательных возбудителей к амикацину, чему предшествовало исключение этого препарата из лекарственного формуляра на несколько лет. Поскольку цефтазидим, по нашим наблюдениям, сохранял антисинегнойную активность, на завершающем этапе ротационной программы, в 2004 г., для эмпирической АМТ мы применяли сочетание цефтазидима с амикацином.

В процессе исследования мы отметили колебания чувствительности синегнойной палочки к цефтазидиму (Таблица 3), существенное повышение устойчивости энтеробактерий к незащищенным цефалоспорином (Таблица 4), а также постепенное повышение восприимчивости грамотрицательной флоры к амикацину *in vitro*, чему предшествовало исключение этого препарата из формуляра антимикробных средств на длительный срок.

Таблица 3

Чувствительность *P. aeruginosa* (%) к цефалоспорином и амикацину

Препарат	Период исследования				
	Подготовительный	I	II	III	IV
Цефтазидим	79 (102/129)	73 (73/99)	80 (59/74)	82 (62/88)	78 (83/106)
Цефепим	85 (110/129)	87	89	86	85

		(86/99)	(66/74)	(76/88)	(90/106)
Цефоперазон/ сульбактам	НД	НД	85 (63/74)	77 (68/88)	81 (86/106)
Амикацин	27 (35/129)	31 (31/99)	49* (36/74)	57* (50/88)	45* (48/106)

* - различия с подготовительным периодом статистически достоверны

Таблица 4

**Чувствительность *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* и *E. coli*) к
цефалоспорином и амикацину (%)**

Препарат	Период исследования				
	Подготовительный	I	II	III	IV
Цефтазидим	70 (19/27)	41* (12/29)	14* (12/84)	14* (10/72)	14* (8/59)
Цефепим	78 (21/27)	69 (20/29)	55* (46/84)	25* (18/72)	15* (9/59)
Цефоперазон/ сульбактам	НД	НД	99 (83/84)	94 (68/72)	95 (56/59)
Амикацин	29 (8/27)	34 (10/29)	48 (40/84)	63* (45/72)	36 (21/59)

* - различия с подготовительным периодом статистически достоверны

В литературе приводятся данные о возможности ограничения распространения устойчивых клонов грамотрицательных бактерий при проведении регулярной ротации эмпирических режимов антимикробной терапии в ОРИТ, однако существенной элиминации устойчивых штаммов при коротких 6-месячных циклах ротации не отмечено (Brass С., 2001; DeMol Р., 2001; Goff D.A., 2001). По всей видимости, улучшение эпидемиологической ситуации в ОРИТ возможно либо при более

длительной продолжительности периодов ротации, либо при одновременном использовании других подходов к контролю и элиминации устойчивых штаммов микроорганизмов.

Нами установлено, что чувствительность грамотрицательной госпитальной флоры к высокоэффективным препаратам, преодолевающим основные механизмы антибиотикорезистентности (карбапенемы, цефоперазон/сульбактам), может сохраняться весьма продолжительное время, несмотря на их широкое применение.

Все четыре режима эмпирической антимикробной терапии, которые мы применяли в рамках ротационной программы, продемонстрировали весьма высокую клиническую эффективность при внегоспитальных инфекциях без достоверных различий.

Наибольшую клиническую и микробиологическую эффективность (82 и 89 % соответственно) у больных с нозокомиальными инфекциями продемонстрировал цефоперазон/сульбактам (Таблица 5). Положительной чертой этого препарата является его активность в отношении анаэробных возбудителей инфекционных осложнений.

Таблица 5

Сравнение клинической эффективности режимов эмпирической антимикробной терапии нозокомиальных инфекций

Режим антимикробной терапии	Положительный эффект, n (%)	Неэффективность терапии, n (%)
Цефтазидим	261 (74)	92 (26)
Цефепим	241 (62)	149 (38)
Цефоперазон/сульбактам	287 (82)	63 (18)
Цефтазидим + амикацин	233 (68)	110 (32)

Критически оценив собственный опыт применения комбинации цефтазидима с амикацином в качестве режима эмпирической терапии у больных ОРИТ, мы пришли к мнению о нецелесообразности такого подхода

в рутинной практике. У больных с внегоспитальной инфекцией комбинация антисинегнойного цефалоспориона с аминогликозидом является «избыточной», а у значительной части пациентов с нозокомиальными инфекциями не достигает цели (32% клинических неудач по нашим наблюдениям). Не следует забывать о потенциальной нефротоксичности аминогликозидов, даже при однократном введении всей суточной дозы. Кроме того, фармакокинетические особенности аминогликозидов (недостаточное проникновение в бронхиальный секрет, ткань поджелудочной железы и желчь) не позволяют ожидать стойкого клинического эффекта у больных с нозокомиальной пневмонией на фоне ИВЛ, инфекционными осложнениями деструктивного панкреатита и холангитом.

Сравнение микробиологической эффективности различных режимов АМТ НИ подтверждает данные, полученные при изучении их клинической эффективности. Наилучшие результаты у больных с нозокомиальными инфекциями получены при использовании цефоперазона/сульбактама: у 67 пациентов из 131 к шестому дню лечения достигли элиминации, а у 50 – предполагаемой элиминации возбудителей.

В задачи нашей работы входило сравнение расхода препаратов резерва (меропенема и имипенема/циластатина) на различных этапах исследования, поскольку в повседневной клинической практике карбапенемы наиболее часто назначают при неэффективности эмпирической АМТ и объем их потребления в стационаре может косвенно отражать степень адекватности стартовых режимов лечения. Данные о потреблении карбапенемов в DDD на 100 пациентов до начала исследования, а также в периоды применения цефтазидима, цефепима, цефоперазона/сульбактама и комбинации цефтазидима с амикацином представлены в Таблице 6.

Таблица 6

Потребление карбапенемов на различных этапах исследования

Антимикробный препарат	Потребление АМП за год, DDD/100 пациентов				
	Подготовитель- ный период (n=2516)	I (цефтазидим) (n=2457)	II (цефепим) (n=2585)	III (цефоперазон/су- льбактам) (n=2479)	IV (цефтазидим + амикацин) (n=2403)
Имипенем/циластатин	17,0	11,9	8,8	7,9	13,2
Меропенем	16,0	8,1	6,5	5,8	11,2
ВСЕГО	33,0	20,0	15,3	13,7	24,4

Таким образом, потребление карбапенемов в течение каждого из периодов исследования было достоверно ниже, чем на подготовительном этапе. Этот факт объясняется, по нашему мнению, большей клинической и микробиологической эффективностью каждого из применявшихся нами режимов эмпирической терапии по сравнению со схемами, наиболее часто использовавшимися до начала исследования. Мы также отметили тенденцию к сокращению применения карбапенемов на фоне использования цефоперазона/сульбактама в качестве режима эмпирической терапии антимикробной терапии нозокомиальных и внегоспитальных инфекций.

ВЫВОДЫ

1. Микробиологическая структура и резистентность возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ динамически изменяются. Эти изменения зависят от режимов проводимой антимикробной терапии.

2. Широкое применение незащищенных бета-лактамов для эмпирической антимикробной терапии ведет к распространению энтеробактерий-продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (*K. pneumoniae* и *E. coli*) и к повышению резистентности этих возбудителей к цефалоспорином.
3. Для снижения уровня резистентности госпитальной флоры к цефалоспорином III-IV поколений необходимо их исключение из формуляра антимикробных средств с заменой на близкие по структуре препараты на срок не менее 12 мес.
4. Режимы эмпирической антимикробной терапии, применявшиеся в рамках ротационной программы (цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам), обладают весьма высокой клинической эффективностью при внегоспитальных инфекциях (89%, 93%, 95%, 91%, различия недостоверны)
5. При нозокомиальных инфекциях наибольшей клинической и микробиологической эффективностью (82 и 89 % соответственно) обладает цефоперазон/сульбактам

Чувствительность грамотрицательной госпитальной флоры к препаратам, преодолевающим основные механизмы антибиотикорезистентности (карбапенемы, цефоперазон/сульбактам), сохранялась на всех этапах исследования, несмотря на их постоянное применение

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Поскольку микробный спектр нозокомиальных инфекций неодинаков в различных учреждениях и меняется с течением времени, возбудители нозокомиальных инфекций отличаются высокой устойчивостью к антимикробным препаратам, в каждом отделении реанимации необходимо проведение тщательного динамического микробиологического мониторинга.

2. Для эмпирической антимикробной терапии внегоспитальных инфекций могут быть с успехом применены цефтазидим, цефепим и цефоперазон/сульбактам. Наибольшей клинической и бактериологической эффективностью у больных с нозокомиальными инфекциями обладают карбапенемы и цефоперазон/сульбактам.
3. Для снижения уровня резистентности госпитальной флоры к цефалоспорином III-IV поколений можно рекомендовать их временное исключение из формуляра антимикробных средств с заменой на близкие по структуре препараты на срок не менее 12 мес.
4. Средства для эмпирической АМТ, используемые для последующего «витка» ротации, должны преодолевать ведущие механизмы резистентности микрофлоры к предыдущему режиму.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Белоцерковский Б.З. Антимикробная терапия в хирургии и интенсивной терапии (презентация)/ Б.З. Белоцерковский, Е.Б. Гельфанд, В.Г. Краснов и др. // Инфекции в хирургии.- 2009.- Т.7-№2.- С. 70-76.
2. Белоцерковский Б.З. Нозокомиальная пневмония в ОРИТ/ Б.З. Белоцерковский, Д.Н. Проценко, Т.В. Попов и др. //Инфекции в хирургии.- 2009.- Т.7-, приложение 2.- С. 73-93.
3. Проценко Д.Н. Проблемные госпитальные микроорганизмы. *Acinetobacter spp.*-возбудитель или свидетель?/ Д.Н. Проценко, Т.В. Попов, В.Г. Краснов и др. // Инфекции в хирургии. 2008.-Т.6.-№1.- С. 12-18.
4. Гельфанд Е.Б. Клиническая эффективность антимикробных препаратов при панкреонекрозе/ Е.Б. Гельфанд, А.Н. Брюхов, В.Г. Краснов и др.// Инфекции в хирургии. 2008.-Т.6.-№1.- С. 28-33.

5. Гельфанд Б.Р. Ванкомицин: клиническая эффективность в анестезиологии и интенсивной терапии/ Б.Р. Гельфанд, Б.З. Белоцерковский, Т.В. Попов и др. // Инфекции в хирургии. 2007.-Т.5.-№3.- С. 71-75.
6. Гельфанд Б.Р. Микробиологическая структура нозокомиальных инфекционных осложнений у больных отделений интенсивной терапии хирургического профиля четырех стационаров г. Москвы. ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, ГКБ №7, ГКБ №12, АНО ЦКБ Святителя Алексия/ Б.Р. Гельфанд, Б.З.Белоцерковский, С.З. Бурневич и др. // Материалы VIII Научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений».- Москва.- 2010.- С.19.
7. Гельфанд Б.Р. Эффективность деэскалационной эмпирической антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ/ Б.Р. Гельфанд, Б.З.Белоцерковский, С.З. Бурневич и др.// Материалы VIII Научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений». - Москва.-2010.-С.79

