

Потребление антимикробных лекарственных средств в стационаре в зависимости от результатов микробиологического мониторинга ИСМП

*С. Д. МИТРОХИН, О. Е. ОРЛОВА, И. В. ГОСТЕВА, А. С. ШКОДА

Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова, Москва

Appointment of Antimicrobial Medications in a Hospital Depending on the Results of Microbiological Monitoring of HAI

*S. D. MITROKHIN, O. E. ORLOVA, I. V. GOSTEVA, A. S. SHKODA

City Clinical Hospital No 67 named after L. A. Vorokhobov, Moscow

Одной из задач службы клинических фармакологов стационара является постоянный мониторинг уровня потребления антимикробных лекарственных препаратов (DDD-анализ) в зависимости от микробиологической и эпидемиологической ситуации в данном стационаре. Это необходимо для реализации различных медицинских программ и технологий, направленных на снижение селекционного пресса антимикробных препаратов и снижения риска появления, накопления и распространения в госпитальной среде стационара штаммов бактерий с множественной и/или экстремальной лекарственной устойчивостью к этим препаратам. На сегодняшний день часть медицинских учреждений, особенно в регионах РФ, не имеет полноценной службы клинических фармакологов и современной, хорошо оснащенной и компьютеризированной микробиологической лаборатории. Это не позволяет реализовать в полном объеме в таких стационарах вышеупомянутые программы, например, Система контроля за антимикробной терапией — СКАТ и технологии, например, «карбапенем-сохраняющие технологии» и «микробиологический мониторинг».

Ключевые слова: антимикробные препараты, микробиологический мониторинг, DDD-анализ.

One of the tasks of the hospital's clinical pharmacologists service is to continuously monitor the consumption of antimicrobial drugs (DDD analysis) depending on the microbiological and epidemiological situation in the hospital. This is necessary for the implementation of various medical programs and technologies aimed at reducing the selection pressure of antimicrobial drugs and reducing the risk of the emergence, accumulation, and spread of bacteria strains with multiple and/or extreme drug resistance to these drugs in the hospital environment. To date, some medical institutions, especially in the various regions of the Russian Federation, do not have a proper team of clinical pharmacologists and a modern, well-equipped and computerized microbiological laboratory. This does not allow full implementation of the above-mentioned programs in such hospitals, e. g. Antimicrobial therapy monitoring system — SCAT and technologies, e. g. «carbapenem-preserving technologies» and «microbiological monitoring».

Keywords: antimicrobial drugs, microbiological monitoring, DDD analysis.

Введение

В современных условиях профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), является одной из глобальных мировых проблем. Актуальность ИСМП определяется их широким распространением, негативными последствиями для здоровья и жизни пациентов, персонала МО, увеличением расходов на оказание медицинской (в т. ч. стационарной) помощи, вследствие увеличения длительности стационарного лечения, снижения оборота койки, приводящих к росту потребности отрасли здравоохранения в дополнительных ресурсах.

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: ул. Саляма Адила, д. 2/44, ГКБ № 67, Москва, 123154

Проблема ИСМП неразрывно связана с формированием и широким распространением «госпитальных» штаммов возбудителей ИСМП, обладающих тотальной резистентностью к антибиотикам и дезинфицирующим средствам, что негативно влияет на качество лечения пациентов и эффективность профилактических мероприятий. Затраты на антибиотики и дезинфицирующие средства не приносят желаемого эффекта.

Интенсивное развитие и широкое применение высокотехнологичных методов диагностики и лечения обуславливает появление новых рисков, определяет необходимость непрерывного совершенствования технологий, методов и средств профилактики и лечения ИСМП.

Одним из таких рисков является широкое и, как правило, бесконтрольное применение антибиотиков. Сегодня врачи стремятся, как можно

более ранее, назначать препараты широкого спектра действия: карбапенемы, цефалоспорины III–IV поколений, фторхинолоны и т. д. Такое безответственное отношение к антибиотикам и привело в конечном итоге к появлению множественно устойчивых госпитальных штаммов — возбудителей ИСМП в наших стационарах.

Таким образом, одной из задач службы клинических фармакологов стационара является постоянный мониторинг уровня потребления антимикробных лекарственных средств в зависимости от микробиологической и эпидемиологической ситуации в данном стационаре.

И здесь хотелось бы поделиться опытом организации службы клинических фармакологов в городской клинической больнице № 67 им. Л. А. Ворохобова. В 2014 г. в структуре стационара по инициативе главного врача был организован отдел клинической фармакологии. За определённый промежуток времени сотрудниками этого подразделения совместно с сотрудниками микробиологической лаборатории была проанализирована эпидемиологическая ситуация в стационаре, выявлены ведущие госпитальные штаммы возбудителей различных нозологических форм ИСМП и изучена их чувствительность к широкому ряду антибактериальных препаратов. Затем на основании анализа полученных данных, совместно с ведущими клиническими отделениями, были разработаны «Протоколы рациональной антимикробной терапии (АМТ)» для каждого конкретного отделения больницы с учётом имеющегося микробного пейзажа в этом отделении и наиболее часто встречающихся нозологических форм ИСМП. В протоколе предусматривалось, что на первом этапе АМТ является эмпирической и назначается без проведения бактериологического посева. При отсутствии признаков клинической эффективности лечащий врач должен перейти на вторую схему АМТ с обязательной её оценкой через следующие трое суток и так далее. Всего в протоколе предусмотрено 4 схемы АМТ, разработанных по принципу эскалации/деэскалации. Таким образом, был соблюден принцип минимальной достаточности — не назначать новые и резервные антибиотики там, где прекрасно работают традиционные препараты. Подключение микробиологической лаборатории к проводимому лечению ИСМП предусматривалось при переходе на вторую схему АМТ и далее. Объём проводимых микробиологических исследований увеличивался от минимального на второй схеме АМТ (микроскопия для определения грамотрицательных или грамположительных микроорганизмов) до максимального при 3- и 4-й схемах лечения (выделение, идентификация этиологически значимых патогенов и определение их чувствительности к определённому ряду антибиотиков — антибиотикограмма).

Далее отделом совместно с аптекой больницы был составлен перечень антибактериальных препаратов, которые должны быть в больнице и рассчитано необходимое их количество. Все антибиотики были разделены на «рабочие» — выдаваемые в отделении без визы врачей отдела клинической фармакологии и «резервные», которые выдаются только с визой врача отдела. В микробиологической лаборатории были составлены антибиотикограммы, обязательно включающие в себя антибиотики, входящие в согласованный с врачами клиническими фармакологами больничной «Формуляр антибиотиков». Была разработана и внедрена в практику работы как линейных отделений, так и отделений реанимации и интенсивной терапии у/о форма: «Анкета СКАТ» (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии), которая помогает врачу клиническому фармакологу контролировать правильность проведения и адекватность АМТ ИСМП и проводить необходимую коррекцию между результатами чувствительности, полученными *in vitro* (лаборатория) и *in vivo* (отделение). В настоящее время в больнице внедрена электронная версия этой формы.

Если в 2013 г. объём закупок больницы на антибактериальные препараты составлял 74,8 млн руб., то в 2016 г., благодаря разработанному «Протоколу» и совместной работе отдела клинической фармакологии и микробиологической лаборатории, объём закупок составил 36,0 млн руб.

Все это позволило стационару проводить рациональную антимикробную терапию и профилактику ИСМП.

Микробиологическая лаборатория перешла от «научного» подхода в проводимых исследованиях (выделение от больных различных микроорганизмов и детальное изучение их биологических свойств) к «практическому» — исследования по строгим показаниям, ориентированным на конкретные патогены.

Это позволило:

- сократить сроки выдачи ответа с 4–6 сут до 1–3 сут;
- проводить микробиологический мониторинг за циркуляцией штаммов ИСМП и их антибиотикорезистентностью.

Помимо вышеперечисленных задач сотрудниками отдела также проводится регулярный анализ общего и структурного потребления антибиотиков в стационаре — DDD-анализ (DDD — Defined Daily Dose — установленная суточная доза).

Этот метод был принят ВОЗ более 20 лет назад как вариант стандартизации исследований по применению лекарств в различных странах. DDD теоретически соответствует средней поддерживающей дозе лекарственного препарата при его использовании по основному показанию. Для пероральных и парентеральных форм (для ЛС с низ-

кой биодоступностью при приёме внутрь) установлены разные DDD. Единицей измерения DDD служит количество (г, мг и др.) активного вещества в сутки. В связи с отсутствием детских DDD для большинства ЛС, оценка потребления ЛС у детей затруднена. Для комбинированных ЛС DDD разработаны для широко известных препаратов. В этом случае DDD не превышает DDD активных компонентов, единицей измерения служит количество разовых доз (количество таблеток, капсул и т.д.) ЛС в сутки. Информация о величине DDD имеется на сайте ВОЗ: <http://www.whooc.no/atcd-dd>, в справочнике Формулярного комитета РАМН (<http://www.regmed.ru>).

Иные способы оценки не нашли широкого применения вследствие искажения реальной картины потребления ЛС.

Для решения вышеупомянутой задачи нами была разработана специальная таблица (таблица), являющаяся основным инструментом для проведения данного анализа.

Ниже приведены результаты DDD-анализа потребления антимикробных лекарственных средств в больнице за период 2017–2019 гг. в зависимости от результатов микробиологического мониторинга ИСМП (рис. 1–6).

На рис. 1 видно, что в микробном пейзаже больницы за указанный период лидировали грамотрицательные микроорганизмы.



Рис. 1. Микробный пейзаж за 2017–2019 гг.

Среди грамотрицательных бактерий преобладали штаммы *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* (рис. 2).

Среди грамположительных бактерий лидировали *S.aureus* и *Enterococcus* spp.

На рис. 4–6 представлены данные по чувствительности штаммов ведущей микрофлоры к широкому спектру антибиотиков.

ABC/DDD-анализ

№ п-п	ABC	МНН	Наименование	Количество ЛС (в г) в одной упаковке	Количество DDD в одной упаковке	DDD на 1 койко/день	DDD на 100 койко/дней	Процент DDD на 100 койко/дней	Кумулятивный процент стоимости
1									
2									
3									

Примечание. Пункт 2. МНН — указание лекарственного препарата в соответствии с международным непатентованным наименованием. Пункт 3. Наименование — форма, доза, пути введения лекарственного препарата и количество в упаковке. Пункт 4. Расчёт количества лекарственного препарата за определенный период времени. Пункт 5. Количество — потребление данного лекарственного препарата за определенный период времени. Пункт 6. DDD — установленная суточная доза. Используются данные https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (в заполняемой форме ввести МНН интересующего препарата латинскими буквами в ячейку с надписью пате (имя) или ввести известный АТС-код лекарственного средства в ячейку АТС code (АТХ код). Важно указать форму препарата, т. е. у таблетированных форм и растворов для инъекций может отличаться данное значение. Если не определена, то считается равной средней дозы ЛС за курс лечения. Пункты 7–12 — считаются в таблице автоматически.



Рис. 2. Грамотрицательные микроорганизмы, выделенные в больнице в период 2017–2019 гг.

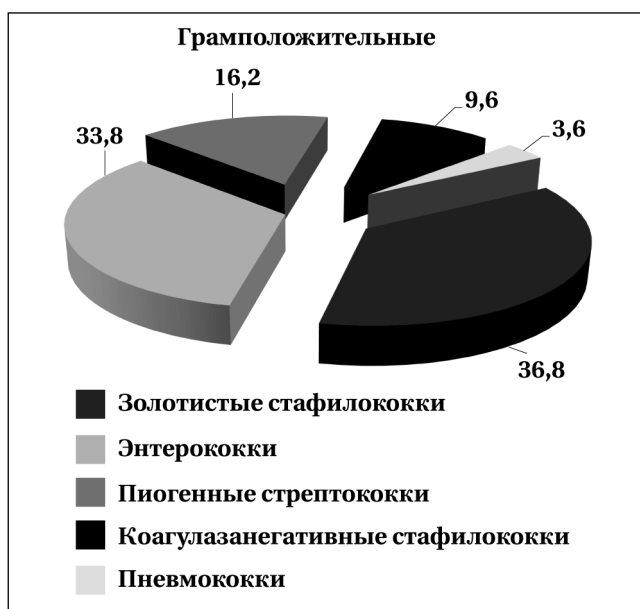


Рис. 3. Грамположительные микроорганизмы, выделенные в больнице в период 2017–2019 гг.

Как видно из представленных диаграмм, среди штаммов *E.coli* около 30% оказались продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и демонстрировали устойчивость к пенициллинам и цефалоспорином с первого по четвертое поколение, ассоциированную с устойчивостью к фторхинолонам. В пуле *K.pneumoniae*, помимо продуцентов БЛРС, были выявлены и штаммы — продуценты карбапенемаз, что сум-

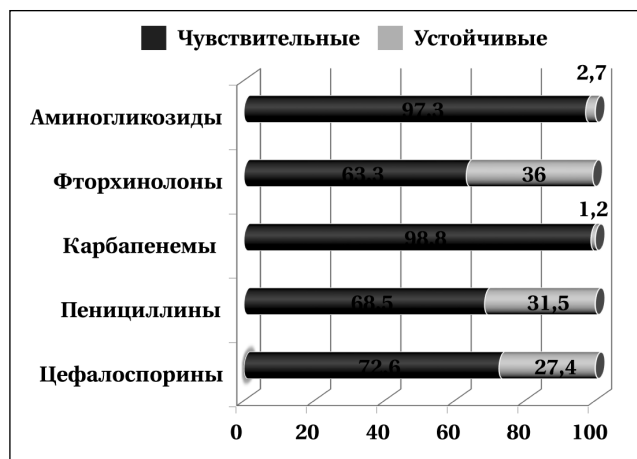


Рис. 4. Чувствительность кишечной палочки.

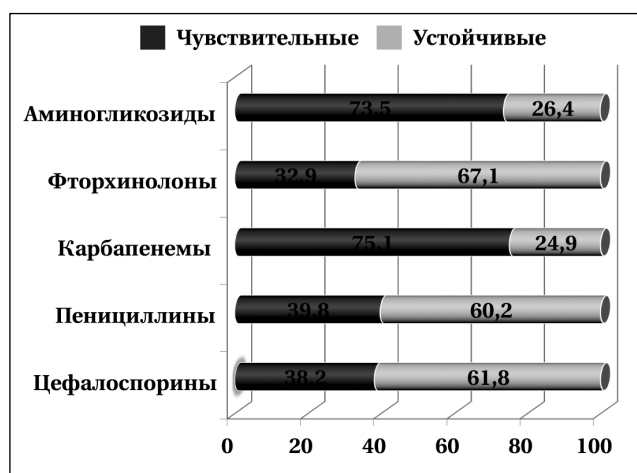


Рис. 5. Чувствительность *Klebsiella* spp.

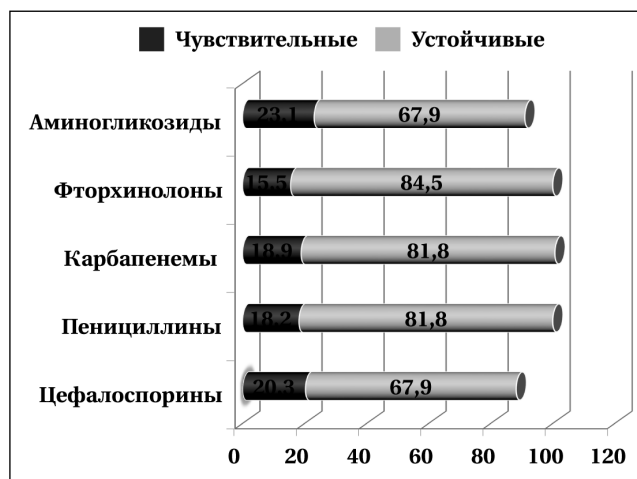


Рис. 6. Данные по чувствительности *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

марно составило 60–70% штаммов, резистентных к пенициллинам и цефалоспорином и 25% штаммов, резистентных к карбапенемам. Ещё более

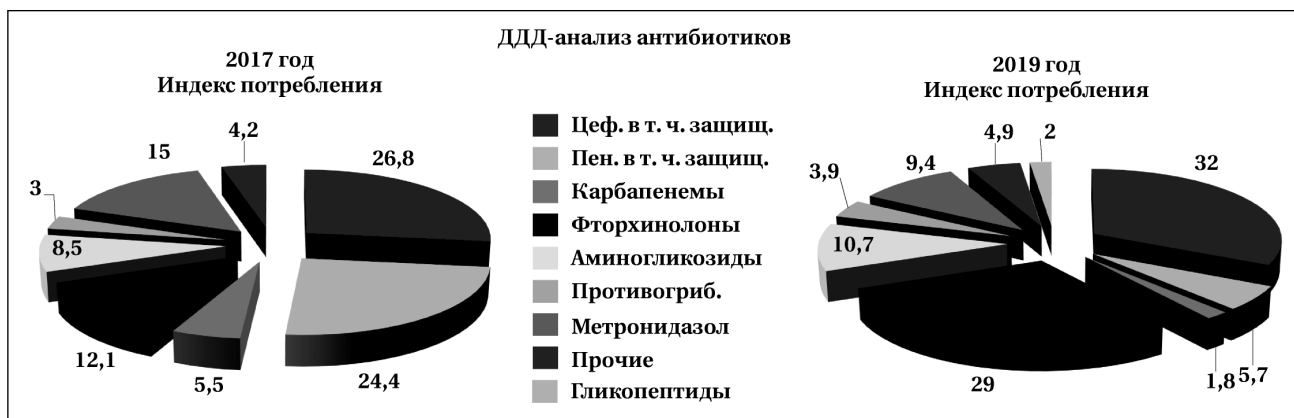


Рис. 7. Структурный анализ потребления антимикробных препаратов.

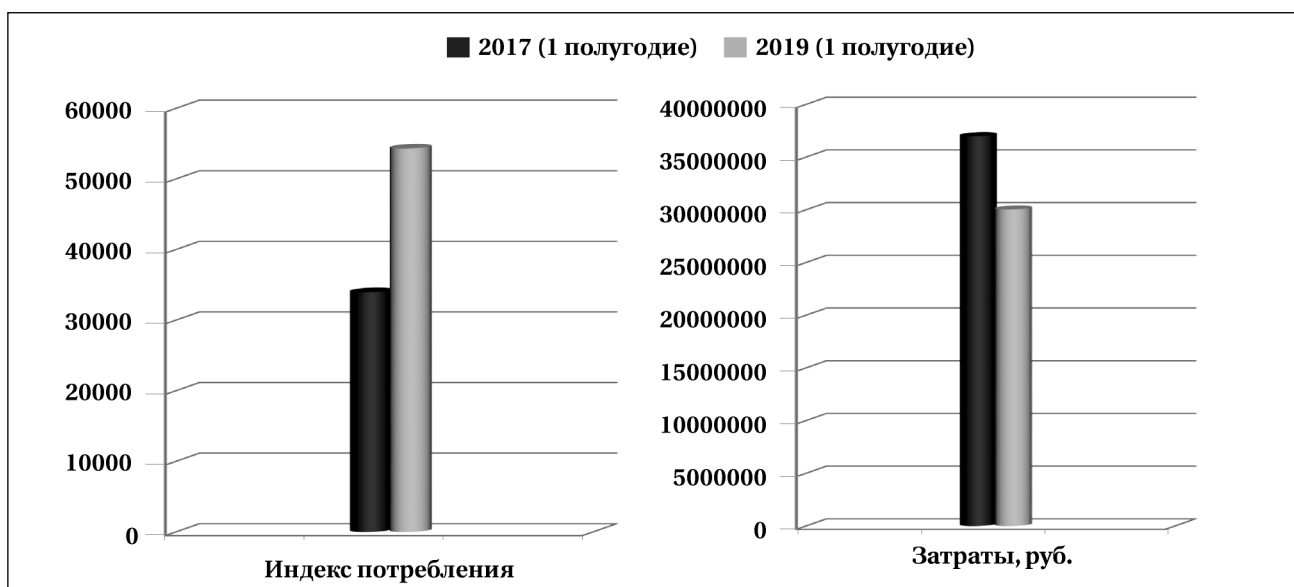


Рис. 8. Затраты на приобретение антимикробных препаратов

неблагоприятной ситуацией оказалась среди штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий — *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. 80% штаммов этих бактерий оказались продуцентами карбапенемаз и демонстрировали ассоциированную устойчивость к бета-лактамам, фторхинолонам и аминогликозидам.

Таким образом, микробиологический мониторинг, проведённый в 2017–2019 гг., выявил наличие актуальной проблемы — циркуляцию в отделениях нашего стационара грамотрицательных бактерий — возбудителей ИСМП как с множественной резистентностью (MDR), так и с экстремальной резистентностью (XDR) к антимикробным препаратам.

Далее сотрудниками отдела клинической фармакологии был проведён анализ общего и структурного потребления антибиотиков в стационаре — DDD-анализ за аналогичное микробиологическому мониторингу время — 2017–2019 гг. (рис. 7–9).

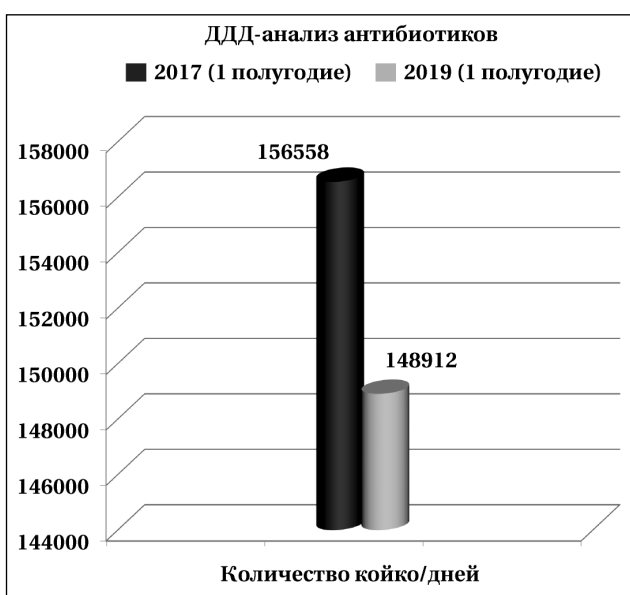


Рис. 9. Общее количество койко-дней в стационаре.

На рис. 7 приведены результаты структурного анализа потребления антимикробных препаратов в стационаре за три года. Если в 2017 г. в закупках больницы преобладали бета-лактамы антибиотиков — 57% от всего объёма, то в 2019 г. их доля упала до 40%, но состояла в основном из ингибиторозащищённых цефалоспоринов (в основном: цефепим/сульбактам, цефотаксим/сульбактам и цефоперазон/сульбактам) — до 63% от всех антибиотиков этой группы, а также ингибиторозащищённых пенициллинов и карбапенемов (суммарно не более 10% от всех бета-лактамов). Таким образом, за 3 года доля бета-лактамов антибиотиков была снижена на 17%. И это снижение произошло за счёт пенициллинов и карбапенемов, как препаратов, не имеющих преимущества перед ингибиторозащищёнными цефалоспориновыми III и IV поколения, согласно результатов микробиологического мониторинга. Ингибиторозащищённые цефалоспорины, такие как цефепим/сульбактам, цефотаксим/сульбактам, успешно заменили антибиотики карбапенемового ряда при лечении основных ИСМП: внутрибольничных пневмоний (включая ИВЛ-ассоциированных), инфекций мочевыводящих путей, перитонита и сепсиса в качестве препаратов первой линии.

Следует отметить ещё один факт, полученный по результатам проведённого DDD-анализа. Это увеличение доли фторхинолонов (на 17%) в закупках, проведённых больницей за указанный период. Это объясняется тем, что был выявлен хороший клинический эффект от проведения комбинированной терапии цефалоспориновыми и фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин и др.) инфекций опорно-двигательного аппарата (спондилит, спондилодисцит и др.) и инфекций респираторного тракта (вероятное наличие атипичных патогенов).

Снижение доли дорогостоящих антибиотиков (карбапенемы) в закупках стационара позволило увеличить долю не менее эффективных, но более

дешёвых ингибиторозащищённых цефалоспоринов и фторхинолонов. Это позволило на 20% уменьшить затраты больницы на приобретение антимикробных лекарственных средств и на 5% уменьшить общее количество койко/дней стационара (рис. 8, 9).

Заключение

Как показал наш опыт участия в «пилотном» проекте «Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской помощи», разрабатываемого в рамках Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ, на сегодняшний день большая часть медицинских учреждений, участвующих в этом проекте, особенно в регионах РФ, не имеет полноценной службы клинических фармакологов и современной, хорошо оснащенной и компьютеризированной микробиологической лаборатории, что существенно препятствует проведению как микробиологического мониторинга, так и регулярного анализа общего и структурного потребления антибиотиков в стационаре — DDD-анализа, что необходимо проводить для достижения целевого показателя № 3 «Снижение уровня потребления антимикробных лекарственных средств», запланированного выше указанным проектом.

Хотелось бы надеяться, что описанная в статье модель как часть системы инфекционного контроля (или ей аналогичная) со временем была бы внедрена и полноценно функционировала и в других стационарах различного профиля.

Это позволило бы создать городскую/региональную систему мониторинга ИСМП, которая занималась бы изучением тенденций распространения резистентности к антибактериальным препаратам среди госпитальных штаммов микроорганизмов, циркулирующих в стационарах и разрабатывала бы рекомендации по профилактике и лечению ИСМП для всего городского/регионального здравоохранения в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов М.Б., Черненко Т.В. Алгоритмы и организация антибиотикотерапии. Руководство для врачей. М.: 2004. / Bogdanov M.B., Chernen'kaya T.V. Algoritmy i organizatsiya antibiotikoterapii. Rukovodstvo dlya vrachej. M.: 2004. [in Russian]
2. Белокрысенко С.С. Опора клинициста (структура и функции современной микробиологической лаборатории в системе клинической лабораторной службы). Медицина для всех. — 1998. — № 5 (11). — С. 2–4. / Belokrysenko S.S. Opora klinitsista (struktura i funktsii sovremennoj mikrobiologicheskoy laboratorii v sisteme klinicheskoy laboratornoj sluzhby). Meditsina dlya vseh. 1998; 5 (11): 2–4. [in Russian]
3. Рубин Р.Дж., Харрингтон К.А., Пун А. и др. Экономические потери, связанные с инфекциями, вызванными *Staphylococcus aureus*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2000. — № 2 (2). — С. 47–56. / Rubin R.Dzh., Kharrington K.A., Pun A. i dr. Ekonomicheskie poteri, svyazannye s infektsiyami, vyzvannymi *Staphylococcus aureus*. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya 2000; 2 (2): 47–56.
4. Семин Н.А., Ковалева Е.П. Внутрибольничные инфекции — актуальная проблема современного здравоохранения. «Инфекционные болезни на рубеже XXI века». Материалы научно-практической конференции, май, 2000. М.: 2000; Ч. II. — С. 35–36. / Semina N.A., Kovaleva E.P. Vnutribol'nichnye infektsii — aktual'naya problema sovremennogo zdoravookhraneniya. «Infektsionnye bolezni na rubezhe KhKhI veka». Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii, maj, 2000. M.: 2000; II: 35–36. [in Russian]
5. Строганов В.П. Особенности эпидемиологии и микробиологии госпитальных инфекций. Инфекции и антимикробная терапия. 2000; — № 2 (3). — С. 96–98. / Stroganov V.P. Osobennosti epidemiologii i mikrobiologii gospital'nykh infektsij. Infektsii i Antimikrobnaya Terapiya 2000; 2 (3): 96–98. [in Russian]
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. / Strategiya i taktika primeneniya antimikrobnyykh sredstv v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii. Rossijskie natsional'nye rekomendatsii. Pod. red. V.S. Savel'eva, B.R. Gel'fanda, S. V. Yakovleva. M.: 2012. [in Russian]
7. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: методические рекомендации. Под. ред. С.В. Яковлева, М.В. Журавлевой, Д.Н. Проценко, В.Б. Белобородова. М.: 2016. / Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoy meditsinskoj pomoshchi: metodicheskie rekomendatsii. Pod. red. S.V. Yakovleva, M.V. Zhuravlevoj, D.N. Protsenko, V.B. Beloborodova. M.: 2016. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Митрохин Сергей Дмитриевич — д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической фармакологии городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва. ORCID 0000-0001-5127-1060

Орлова Ольга Евгеньевна — к. б. н., заведующая микробиологической лабораторией городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва. ORCID 0000-0001-7210-1116

Гостева Ирина Викторовна — врач-клинический фармаколог отдела клинической фармакологии городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва. ORCID 0000-0002-7648-1133

Шкода Андрей Сергеевич — д. м. н., главный врач городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва. ORCID 0000-0002-9783-1796