

На правах рукописи

ДЕХНИЧ Андрей Владимирович

**Оптимизация выбора антибиотиков при
нозокомиальных инфекциях, вызванных
Staphylococcus aureus, на основе данных
многоцентрового исследования**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

03.00.07 – микробиология

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Смоленск - 2002

Работа выполнена
в Смоленской государственной медицинской академии

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

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

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор Стародубцев А.К.

доктор медицинских наук, профессор Дмитриева Н.В.

Ведущая организация: Волгоградская государственная
Медицинская академия

Защита состоится 04 ноября 2002 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета К 208.097.01 Смоленской государственной медицинской академии (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии

Автореферат разослан “3” октября 2002 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Жаркова Л.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Антимикробная терапия нозокомиальных инфекций является проблемой в стационарах всех стран мира. По данным различных авторов, у 3-5% госпитализированных пациентов развиваются нозокомиальные инфекции, а среди поступивших в отделения интенсивной терапии, их частота возрастает до 25%. Несмотря на очевидные успехи в области инфекционного контроля, внедрение схем рациональной антимикробной терапии, летальность от таких инфекций остаётся высокой, достигая 30-40% в отделениях интенсивной терапии. Эти инфекции осложняют течение основных заболеваний, приводят к удлинению сроков пребывания больных в стационаре и, соответственно, к увеличению экономических потерь.

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

В последние годы в мире прослеживается тенденция к повышению роли грамположительных микроорганизмов в этиологии нозокомиальных инфекций.

Staphylococcus aureus является одним из ведущих возбудителей инфекций у человека, как внебольничных, так и нозокомиальных. Так, например, уже при проведении первой программы по контролю за нозокомиальными инфекциями в Детской больнице г. Бостона в 1970 г. *S. aureus* являлся наиболее частым возбудителем нозокомиальных инфекций. По данным Национальной системы по контролю за нозокомиальными инфекциями (NNIS, США), данный микроорганизм являлся причиной развития 12% всех нозокомиальных инфекций в США, 19% послеоперационных раневых инфекций, 16% инфекций крови, 20% нозокомиальной пневмонии.

Успех антибактериальной терапии зависит от правильного выбора антибиотика, который возможен только при наличии информации о чувствительности предполагаемого возбудителя. В то же время, в большинстве случаев терапия начинается эмпирически, в связи с чем необходимо располагать локальными данными по эпидемиологии антибиотикорезистентности.

В последние годы отмечается рост резистентности *S. aureus* к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике, причем распространенность резистентности может значительно различаться в разных странах и географических регионах. Основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы, которые устойчивы не только ко всем β -лактамам, но и ко многим другим группам антибиотиков, таким как макролиды, линкосамиды, аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфеникол, фторхинолоны. Долгое время единственными высокоактивными антибиотиками в отношении MRSA были гликопептиды. Однако в последние годы разработан ряд других препаратов, обладающих высокой активностью в отношении *S. aureus*. Из них особо следует отметить представитель оксазолидинонов линезолид, обладающей высокой активностью как в отношении метициллин-чувствительных, так и метициллинорезистентных штаммов, и, в том числе, в отношении штаммов со сниженной чувствительностью к гликопептидам.

Очевидно, что необходимо располагать отечественными данными по резистентности данного микроорганизма к различным антибактериальным препаратам. Однако до сих пор в России не проводилось многоцентровых исследований антибиотикорезистентности *S. aureus*. Принимать же во внимание суммированные данные отдельных лабораторий невозможно, поскольку методология определения чувствительности в большинстве из них не стандартизирована. Точно так же как нельзя ориентироваться только на данные зарубежных исследований, поскольку в связи со значительными различиями в политике применения антибиотиков в России и за рубежом распространенность антибиотикорезистентности может значительно различаться.

Учитывая вышеуказанные проблемы, было решено провести исследование антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в

17 стационарах различных регионов России к 18 антибактериальным препаратам, используемым для лечения стафилококковых инфекций.

Цель исследования

Оптимизация выбора антибиотиков при нозокомиальных инфекциях, вызванных *S. aureus*, в стационарах различного профиля.

Задачи исследования

1. Организовать сбор нозокомиальных штаммов *S. aureus* в стационарах различных регионов России.
2. Определить фармакодинамические параметры полученных штаммов по международно-признанной методологии.
3. Выявить антибиотики, с фармакодинамической точки зрения наиболее активные в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus*.
4. Определить распространенность метициллинорезистентных *S. aureus* в различных регионах России.
5. Изучить зависимость распространенности MRSA от профиля стационаров, отделений, нозологических форм.
6. Разработать рекомендации по выбору антибиотиков для системного и местного применения в стационарах различного профиля в зависимости от характера резистентности *S. aureus*.

Научная новизна

1. Проведено многоцентровое проспективное исследование фармакодинамических параметров антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus* в различных регионах России.
2. Выявлена зависимость распространенности MRSA от профиля стационаров, отделений, нозологических форм.
3. Определены наиболее активные препараты в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus* в России.
4. Разработаны предложения по оптимизации выбора антибиотиков для терапии стафилококковых инфекций в зависимости от фенотипа резистентности.

Практическая ценность

1. Выявлены отделения с высоким уровнем MRSA.

2. Разработаны предложения по включению в формуляр лечебных учреждений наиболее эффективных в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus* антибиотиков.
3. Выявлены антибиотики, активные в отношении метициллинорезистентных *S. aureus*. Разработаны предложения по дифференциальному выбору антибиотиков для лечения инфекций, вызванных MRSA.
4. Полученные данные позволяют ограничить использование малоэффективных с фармакодинамической точки зрения антибиотиков.

Внедрение результатов работы в практику

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в работе СОКБ и микробиологической лаборатории Областного центра Госсанэпиднадзора г. Смоленска. Основные положения работы излагаются на лекциях и семинарах при проведении занятий со студентами, интернами и врачами на кафедре клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии, на курсах специализации и повышения квалификации врачей-бактериологов при Областном центре Госсанэпиднадзора г. Смоленска, на конференциях Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Фармакодинамические параметры антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus* значительно различаются в различных стационарах и отделениях.
2. По уровню распространенности метициллинорезистентности можно выделить 2 группы отделений - отделения с высокой частотой MRSA (ожоговые, ОПИТ, отделения травматологии/ортопедии) и низкой частотой MRSA (терапевтические и отделения общехирургического профиля).
3. Для включения в больничные формуляры в отделениях с высокой частотой MRSA (ожоговые, ОПИТ, травматология/ортопедия) можно рекомендовать ванкомицин, в качестве альтернативных препаратов – линезолид, фузидиевая кислота, ко-тримоксазол, мупироцин. Для включения в больничные формуляры в отделениях с низкой частотой MRSA (терапевтического и общехирурги-

ческого профиля) можно рекомендовать антистафилококковые бета-лактамы (оксациллин, амоксициллин/клавуланат, цефазолин), в качестве альтернативных препаратов – клиндамицин и ванкомицин.

4. Следует ограничить применение при нозокомиальных стафилококковых инфекциях препаратов с низкой активностью: хлорамфеникол, тетрациклины, макролиды.

Апробация работы

Результаты исследования доложены на VIII Всероссийском съезде эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 2002), IV Европейском конгрессе по химиотерапии и инфекциям (Париж, 2002), VI Международной конференции по макролидам, азалидам, стрептограминам, кетолидам и оксазолидинонам (Болонья, 2002).

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, из них 5 - в зарубежной печати.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 163 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения собственных данных, выводов и научно-практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 46 рисунками. Список литературы состоит из 162 источников, в том числе 36 отечественных и 126 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Данная работа является проспективным многоцентровым исследованием.

В исследование было включено 879 клинических штаммов *S. aureus*, выделенные в 2000–2001 гг. от пациентов, госпитализированных в 17 стационаров различных регионов России: 2 в Москве, 2 в Санкт-Петербурге, 2 в Краснодаре, 2 в Екатеринбурге и, по 1 стационару, соответственно, в Казани, Красноярске, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Рязани, Смоленске, Ставрополе, Томске, Уфе.

Пациенты находились в отделениях различного профиля: 45,1% - в отделениях общехирургического профиля, 19,7% - в ожоговых отделениях, 11,8% - в ОРИТ, 10,8% - в отделениях травматологии и ортопедии, 7,4% - в отделениях травматологии и ортопедии, 5,2% - в отделениях неонатологии.

Материалом для микробиологического исследования служили: раневое отделяемое (71%), содержимое абсцесса (8,2%), респираторные образцы (6,9%), кровь (6%) и другой клинический материал (6,2%).

В центральной лаборатории (микробиологическая лаборатория НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, Смоленск) реидентификация штаммов проводилась на основе микроскопии, морфологии колоний на маннитол-солевом агаре («Becton Dickinson», США), положительного результата реакции плазмокоагуляции в пробирке.

Определение чувствительности проводили в соответствии со стандартами Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам США (NCCLS). При тестировании использовали двойные серийные разведения в агаре Мюллера-Хинтон (Becton Dickinson, США) химически чистых субстанций антибиотиков: ванкомицин (Eli Lilly, США), гентамицин (Sigma, Германия), клиндамицин (Sigma, Германия), линезолид (Pharmacia, США), левофлоксацин (Aventis Pharma, Франция), линкомицин (Sigma, Германия), моксифлоксацин (Bayer, Германия), мупироцин (GlaxoSmithKline, Великобритания), оксациллин (Sigma, Германия), рифампицин (Fluka, Германия), тейкопланин (Sigma, Германия), тетрациклин (Sigma, Германия), триметоприм/сульфаметоксазол (Sigma, Германия), фузидиевая кислота (Leo Pharmaceutical, Дания), хинупристин/далфопристин (Aventis Pharma, Франция), хлорамфеникол (Fluka, Германия), ципрофлоксацин (Sigma, Германия), эритромицин (Sigma, Германия). Инокулированные чашки инкубировали в обычной атмосфере при температуре 35°C. Результаты определения чувствительности оценивали в соответствии с рекомендациями NCCLS (2002 г.), за исключением фузидиевой кислоты – оценка производилась в соответствии с рекомендациями Комитета по антибиотикам французского общества микробиологов, мупироцина - были использованы рекомендации производителя, а также моксифлоксацина и линкомицина, для которых адекватных рекомендаций

по интерпретации результатов определения чувствительности не существует. Контроль качества определения чувствительности производили с использованием штамма *S. aureus* ATCC 29213.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все штаммы

Из протестированных антибиотиков наибольшей активностью обладали гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин), линезолид и фузидиевая кислота, к которым были чувствительны все исследованные штаммы (Рис. 1).

Низкая частота резистентности была отмечена для следующих антибиотиков:

- Мупиноцин, к которому резистентность низкого уровня (МПК=16 мг/л) выявлена только у 3 (0,3%) штаммов из Новосибирска. Однако поскольку при местном применении создается очень высокая концентрация мупироцина, низкий уровень резистентности (МПК <512 мг/л) не приводит к клинической неэффективности данного антибиотика, то есть с клинической точки зрения все исследованные штаммы являются чувствительными к мупироцину.
- Ко-тримоксазол (7 штаммов (0,8%) резистентно) с МПК от 4 мг/л до 64 мг/л. Из них по 2 штамма было выделено в Смоленске (СОКБ) и Екатеринбурге (ДЦЛД), и по одному соответственно в Нижнем Новгороде (НИИТО), Санкт-Петербурге (РНИИТО) и Новосибирске (НОКБ). Все данные штаммы были выделены из раневого отделяемого, из них 4 – из ожоговых ран, и по одному – из послеоперационной раны, посттравматической раны, отделяемого фистулы при хроническом остеомиелите, соответственно. Ни одному из пациентов в течение настоящей госпитализации до забора клинического материала не назначался ни ко-тримоксазол, ни сульфаниламиды.

Все ко-тримоксазолорезистентные штаммы были также резистентны к оксациллину (MRSA) и гентамицину. Два штамма из Смоленска (СОКБ) сохраняли чувствительность к фторхинолонам, 3 штамма (2 из СОКБ, 1 из РНИИТО) – к рифампицину, 1 штамм (НИИТО) – к линкозамидам и эритромицину, 1 штамм (НИИТО) – к тетрациклину.

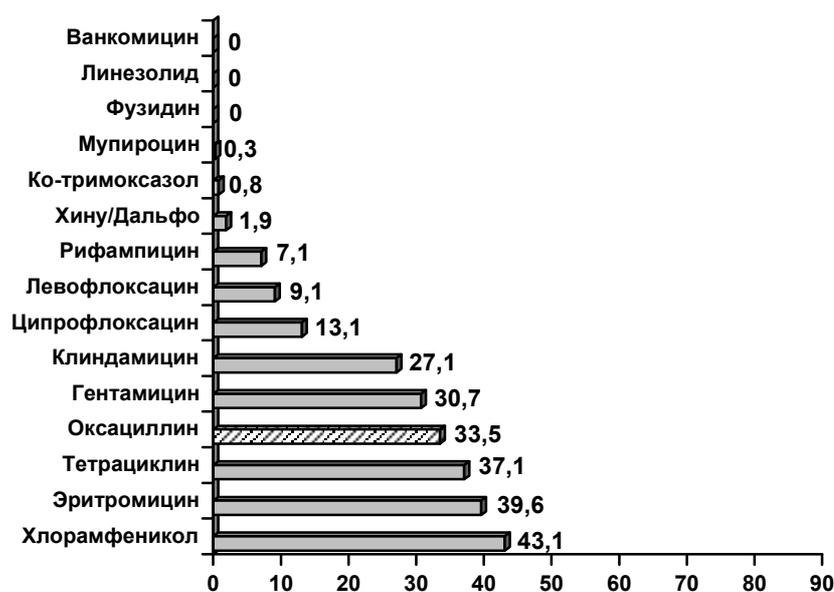


Рисунок 1. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно-резистентные) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, % (n=879)

- Хинупристин/далфопристин - нечувствительно 16 (1,9%) штаммов (4 были резистентны, 12 обладали промежуточной резистентностью). Из них наибольшее количество было выделено в Москве – 7 в ГКБ №23, 4 в ЦКБ; по 2 резистентных штамма было выделено в Новосибирске и Нижнем Новгороде, 1 – в Казани. Интересно, что 10 резистентных штаммов сохраняли чувствительность к клиндамицину – представителю сходной по химическому строению и механизму действия группы линкозамидов, а 8 штаммов были чувствительны к эритромицину. Поскольку хинупристин/далфопристин не зарегистрирован в Российской Федерации, естественно, ни один пациент не получал данный препарат.

- Рифампицин - нечувствительно 62 (7,1%) штаммов, из которых 36 (4,1%) были резистентны ($\text{МПК} \geq 4$ мг/л), 26 (3%) обладали промежуточной устойчивостью ($\text{МПК} = 2$ мг/л). Среди пациентов, от которых были выделены рифампицинорезистентные штаммы, 4 получали рифампицин (у 4 пациентов нет данных по антибиотикотерапии). Большинство рифампицинорезистентных штаммов (51) были метициллинорезистентными, 11 сохраняли чувствительность к оксациллину; к левофлоксацину и цiproфлоксацину было чувствительно 19 и 15 штаммов, соответственно, 17 – к тетрациклину, 11 – к клиндамицину, 10 – к гентамицину, 8 – к эритромицину, 3 штамма было чувствительно к хлорамфениколу.

Фторхинолоны проявляли переменную активность. К левофлоксацину было нечувствительно 9,1% исследованных штаммов, к цiproфлоксацину - 13,1% штаммов, из которых 2,4% - умеренно резистентны. МПК_{50} и МПК_{90} , были ниже для левофлоксацина – 0,25 мг/л и 1,0 мг/л, по сравнению с 0,5 мг/л и 4 мг/л для цiproфлоксацина. Моксифлоксацин обладал наибольшей активностью из исследованных фторхинолонов, МПК_{50} и МПК_{90} для него составили 0,06 мг/л и 0,25 мг/л, соответственно, диапазон МПК – 0,015-8 мг/л.

Среди пациентов, от которых были выделены цiproфлоксацинорезистентные штаммы, 4 получали фторхинолоны (цiproфлоксацин), у 26 пациентов данных по предшествующей антибиотикотерапии нет.

Из 114 нечувствительных к цiproфлоксацину штаммов 64 (56%) были резистентными к оксациллину (MRSA). К ко-тримоксазолу сохраняли чувствительность 109 (95,6%) штаммов, к рифампицину – 68 (59,7%), к тетрациклину – 25 (21,9%), к гентамицину – 22 (19,3%), к клиндамицину – 19 (16,7%), к эритромицину и хлорамфениколу по – 10 (8,8%) штаммов.

Отмечена высокая частота резистентности к следующим антибиотикам:

- Линкозамиды.

К клиндамицину были нечувствительны 27,1% штаммов (26,9% - резистентны, 0,2% - умеренно резистентны). Линкомицин был значительно менее активен, чем клиндамицин, МПК_{50} и МПК_{90} для него составили 2 мг/л и 256 мг/л, соответственно. Более того, из штаммов, чувствительных к клин-

дамицину, 23 штамма имели МПК для линкомицина 64-256 мг/л.

Из 238 штаммов, нечувствительных к клиндамицину, 213 являлись метициллинорезистентными (MRSA).

- Гентамицин – 30,7% штаммов резистентны.
Из 269 пациентов, у которых были выделены гентамицинорезистентные штаммы, 56 (20,8%) в течение настоящей госпитализации получали терапию аминогликозидами (гентамицином или амикацином). Среди гентамицинорезистентных штаммов 251 (93,3%) являлись MRSA, при этом 262 (93,3%) сохраняли чувствительность к ко-тримоксазолу, 218 (81%) – к рифампицину, 177 (65,8%) – к ципрофлоксацину, 65 (24,2%) – к клиндамицину, 65 (24,2%) – к тетрациклину, 60 (22,3%) – к эритромицину, 37 (13,8%) – к хлорамфениколу.
- Тетрациклин – 37,1% штаммов резистентны.
Из 325 пациентов, у которых были выделены тетрациклинорезистентные штаммы, только 2 (0,6%) в течение настоящей госпитализации получали терапию тетрациклинами (тетрациклином или доксициклином). Среди тетрациклинорезистентных штаммов 217 (66,8%) являлись MRSA, при этом 319 (98,2%) сохраняли чувствительность к ко-тримоксазолу, 281 (86,5%) – к рифампицину, 236 (72,6%) – к ципрофлоксацину, 142 (43,7%) – к клиндамицину, 121 (37,2%) – к гентамицину, 91 (28%) – к хлорамфениколу, 80 (24,6%) – к эритромицину.
- Эритромицин – 39,5% штаммов нечувствительны (38,5% - резистентны, 1% - умеренно резистентны). Из 347 эритромицин-нечувствительных штаммов 108 (31,1%) были чувствительны к клиндамицину. В то же время, из 238 штаммов, резистентных к клиндамицину, 11 (4,6%) сохраняли чувствительность к эритромицину.
- Хлорамфеникол – 43,1% штаммов нечувствительны (42,8% - резистентны, 0,3% - умеренно резистентны).

С целью сравнения антибактериальных препаратов, кроме частотных величин, был применён анализ с определением кумулятивных показателей активности – МПК₅₀, МПК₉₀ и диапазонов МПК (табл. 1).

Таблица 1. Чувствительность к антибиотикам *S. aureus*, выделенных от госпитализированных пациентов

Антибиотик	S, %	I, %	R, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК
Ванкомицин	100	0	0	1	1	0,5-4
Гентамицин	69,3	0	30,7	0,5	128	0,125-256
Клиндамицин	72,8	0,2	26,9	0,125	256	0,06-256
Левифлоксацин	90,9	2,0	7,1	0,25	1	0,06-16
Линезолид	100	0	0	2	2	0,5-4
Линкомицин	-	-	-	2	256	0,25-256
Моксифлоксацин	-	-	-	0,06	0,25	0,015-4
Мупироцин	99,7	0	0,3	0,25	0,25	0,125-16
Оксациллин	66,5	0	33,5	0,5	128	0,06-256
Рифампицин	93,0	3,0	4,0	0,03	0,06	0,03-128
Тейкопланин	100	0	0	1	2	0,5-4
Ко-тримоксазол	99,2	0	0,8	0,125	0,5	0,015-64
Тетрациклин	62,9	0	37,1	0,5	128	0,125-128
Фузидиевая кислота	100	0	0	0,125	0,25	0,03-2
Хинупристин/дальфопристин	98,2	1,4	0,4	0,5	1	0,125-16
Хлорамфеникол	43,1	0,3	42,8	8	128	0,5-256
Ципрофлоксацин	86,9	2,4	10,7	0,5	4,0	0,125-64
Эритромицин	60,4	1	38,5	0,5	256	0,125-256

Метициллинорезистентные штаммы (рис. 2)

Из 879 включенных в исследование штаммов 294 (33,5%) были резистентны к метициллину (MRSA). Доля MRSA значительно варьировала в различных центрах – от 0% до 89,5% и зависела не от географического расположения стационара, а от профиля отделения. Достоверно чаще ($p < 0,0001$) MRSA выделялось от пациентов ожоговых (77,5%), ортопедических/травматологических (42,1%) и реанимационных (54,8%) отделений, в то время как в терапевтических отделениях и хирургических отделениях общего профиля метициллинорезистентность встречалась относительно редко (7,7% и 10,9%, соответственно).

Все штаммы MRSA были чувствительны к линезолиду, гликопептидам (ванкомицину и тейкопланину), мупироцину и фузидиевой кислоте. Ко-тримоксазол и хинупристин/дальфопристин также сохраняли относительно высокую активность – было нечувствительно 2,4% и 1,7% штаммов, соответственно.

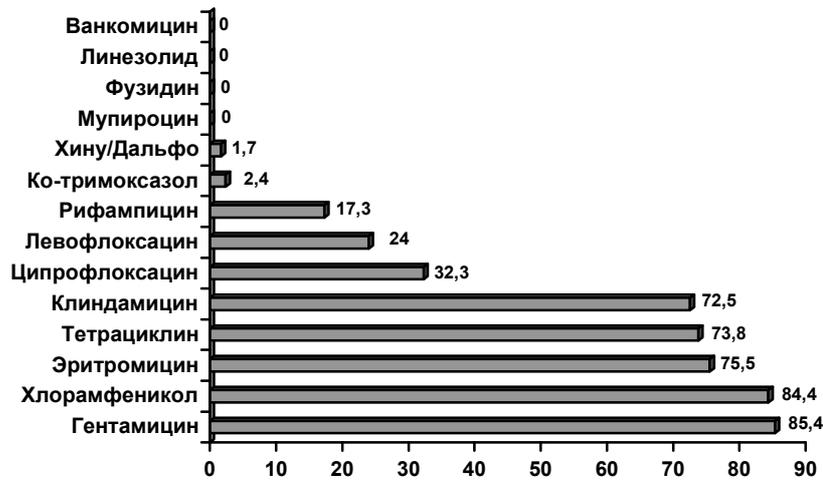


Рисунок 2. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно-резистентные) к антибиотикам штаммов MRSA, % (n=294)

Остальные протестированные антибиотики проявляли значительно более низкую активность в отношении MRSA, чем в отношении штаммов, чувствительных к оксациллину. К рифампицину, левифлоксацину, ципрофлоксацину, клиндамицину, тетрациклину, эритромицину, хлорамфениколу и гентамицину были нечувствительны 17,3%, 24%, 32,3%, 72,5%, 73,8%, 84,5% и 85,4% штаммов, соответственно.

Отделения реанимации и интенсивной терапии (рис. 3)

Все штаммы, выделенные от пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (n=104) были чувствительны к ванкомицину, линезолиду и фузидиевой кислоте.

Высокой активностью обладали также мупироцин, хинупристин/далфопристин и ко-тримоксазол, к которым были резистентны 1%, 1% и 2,9% штаммов, соответственно. Встречаемость MRSA у данной категории пациентов составила 54,8%. Остальные протестированные антибиотики обладали низкой активностью.

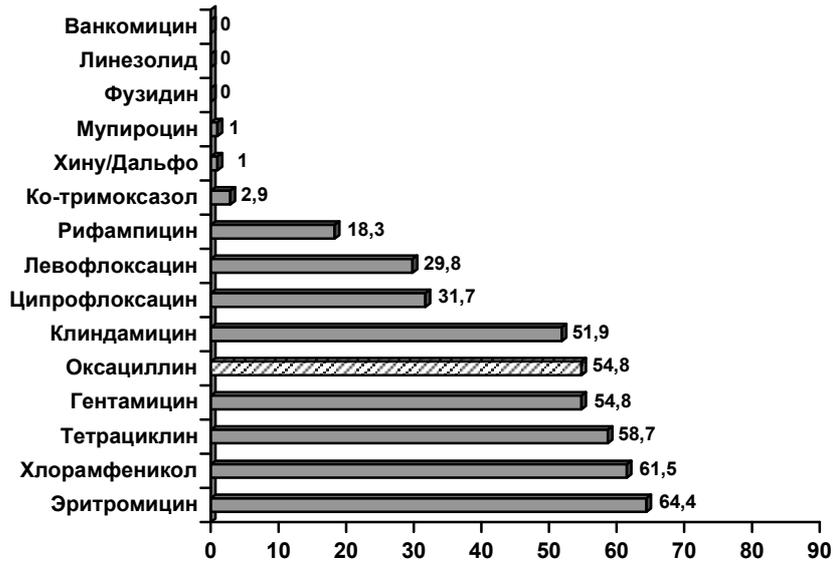


Рисунок 3. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно-резистентные) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных в ОРИТ, % (n=104)

Ожоговые отделения (рис. 4)

Штаммы *S. aureus*, выделенные в ожоговых отделениях (n=173) характеризовались высокой частотой распространенности антибиотикорезистентности к большинству исследованных препаратов, - рифампицину (19,1%), фторхинолонам (22% для левофлоксацина, 32,9% - для ципрофлоксацина), клиндамицину (57,8%), тетрациклину (65,9%), эритромицину (67,6%), гентамицину (68,8%), хлорамфениколу (83,8%). Подавляющее большинство штаммов (77,5%) в этих отделениях являлись MRSA.

Не было выявлено резистентности к гликопептидам, линезолиду и фузидину. Два штамма были нечувствительны к мупироцину. Высокую активность проявляли также хинупристин/далфопристин и ко-тримоксазол к которым были нечувствительны 0,6% и 1,7% штаммов, соответственно.

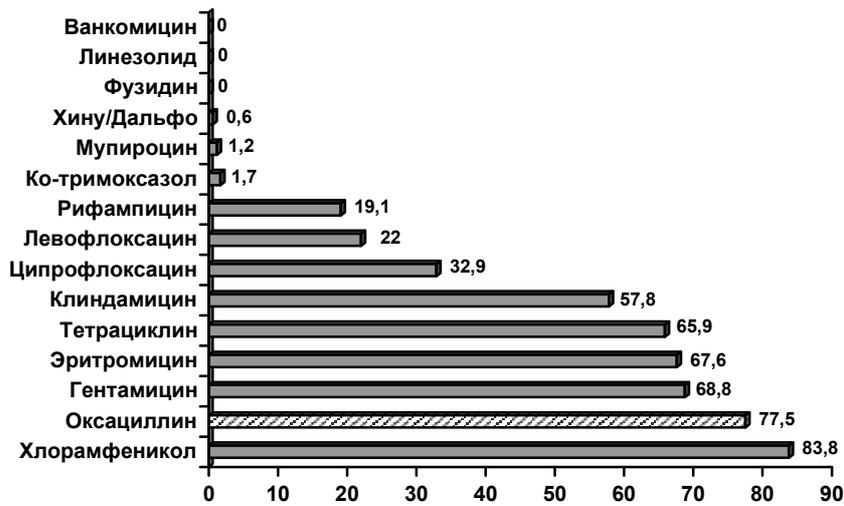


Рисунок 4. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно-резистентные) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных в ожоговых отделениях, % (n=173)

Отделения травматологии и ортопедии (рис. 5)

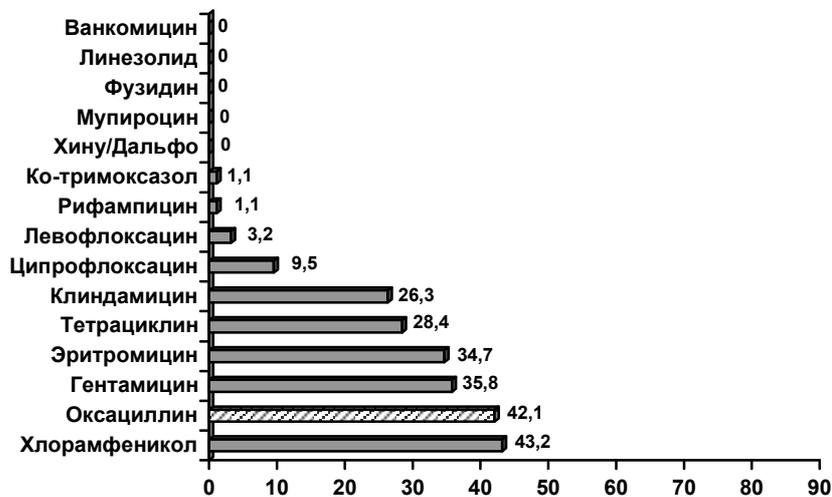


Рисунок 5. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно-резистентные) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных в отделениях травматологии и ортопедии, % (n=95)

Встречаемость MRSA среди штаммов, выделенных у пациентов, госпитализированных в отделения травматологии и ортопедии (n=95), составила 42,1%. Не было выявлено резистентности к гликопептидам, линезолиду, мупироцину, фузидиевой кислоте и хинупристу/дальфопристу. Относительно высокой

активностью обладали рифампицин и ко-тримоксазол (по 1,1% штаммов нечувствительно), а также фторхинолоны (к левофлоксацину нечувствительно 3,2% штаммов, к ципрофлоксацину – 9,5%). Клиндамицин, тетрациклин, гентамицин, эритромицин и хлорамфеникол характеризовались низкой активностью.

Отделения общехирургического профиля (рис. 6)

Штаммы (n=396), выделенные от пациентов, госпитализированных в хирургических отделениях, за исключением отделений, указанных выше, характеризовались значительно меньшей частотой резистентности к большинству протестированных препаратов. Так, встречаемость MRSA составила 10,9%, что достоверно ниже ($p < 0,0001$) встречаемости MRSA в ожоговых отделениях, ОПИТ и отделениях травматологии и ортопедии. Рифампицин, левофлоксацин, ципрофлоксацин, гентамицин, клиндамицин также обладали относительно высокой активностью, к ним было нечувствительно 1,5%, 1,8%, 3%, 9,9% и 11,4%, соответственно. Не было отмечено резистентности к ванкомицину, линезолиду, тейкопланину, фузидиевой кислоте и ко-тримоксазолу.

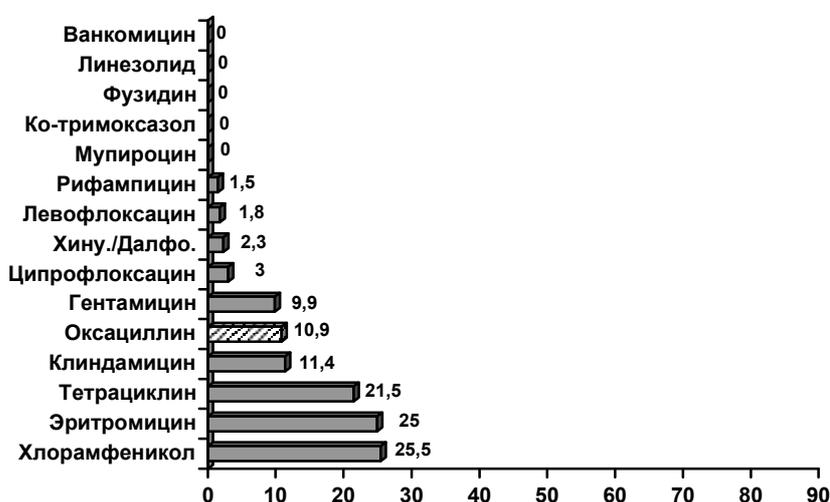


Рисунок 6. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно-резистентные) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных в отделениях общехирургического профиля, % (n=396)

Отделения терапевтического профиля (рис. 7)

Все штаммы (n=65), выделенные от пациентов, госпитализированных в отделения терапевтического профиля были чувствительны к ванкомицину, лине-

золиду, тейкопланину, фузидиевой, ко-тримоксазолу и левофлоксацину. Встречаемость MRSA составила 7,9%, что достоверно ниже ($p < 0,0001$) встречаемости MRSA в ожоговых отделениях, ОПИТ и отделениях травматологии и ортопедии. Большинство штаммов было также чувствительно к рифампицину (96,9%), ципрофлоксацину (95,4%), хинупристину/далфопристину (95,4%), клиндамицину (93,9%), гентамицину (90,8%). Остальные протестированные препараты обладали относительно низкой активностью: 23,1% штаммов было нечувствительно к эритромицину, 24,6% - к тетрациклину, 27,7% - к хлорамфениколу.

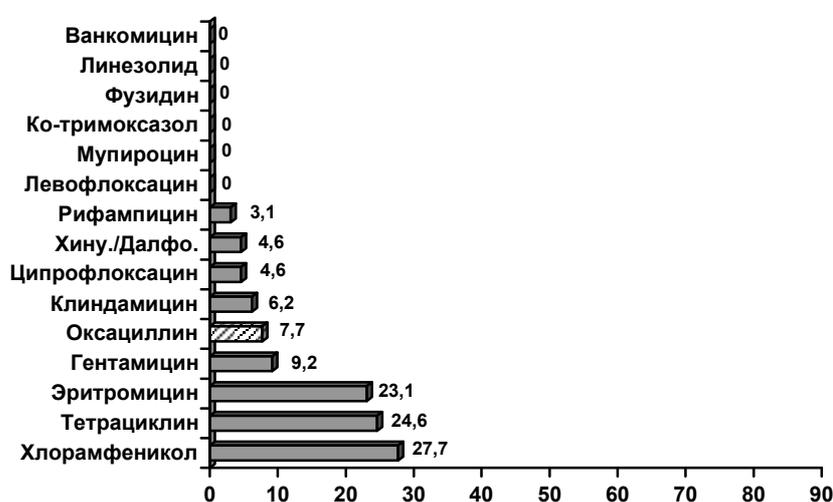


Рисунок 7. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно-резистентные) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных в отделениях терапевтического профиля, % (n=65)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основой для эффективной эмпирической антибиотикотерапии являются данные по эпидемиологии антибиотикорезистентности. Данное исследование явилось первым многоцентровым исследованием антибиотикорезистентности *S. aureus* у госпитализированных пациентов в России.

Наибольшую активность продемонстрировали гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин) и представитель группы оксазолидинонов линезолид, что позволяет использовать данные препараты для эмпирической терапии нозокомиаль-

ных инфекций, вызванных *S. aureus*. При этом следует отметить, что при применении линезолида возможно проведение ступенчатой терапии, что, в свою очередь, повышает комплаентность и, в ряде случаев, позволяет сократить длительность пребывания в стационаре.

Также не было выявлено резистентности к фузидиевой кислоте, несмотря на то, что данный препарат давно и достаточно широко используется в некоторых регионах. По данным зарубежной литературы резистентность к фузидиевой кислоте также встречается редко, обычно не превышает 2-5% и значительно не возросла в последние годы. Однако это не позволяет рекомендовать данный препарат для системной монотерапии тяжелых стафилококковых инфекций, поскольку эффективность такой монотерапии не подтверждена в адекватно проведенных клинических исследованиях.

Относительно высокой активностью обладали хинупристин/далфопристин, триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин и новые фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин). Однако ни один из данных препаратов не может быть рекомендован для монотерапии тяжелых нозокомиальных стафилококковых инфекций по ряду причин, основной из которых, конечно же, является отсутствие данных адекватных клинических исследований. Кроме того, хинупристин/далфопристин не зарегистрирован на территории Российской Федерации и характеризуется частыми нежелательными реакциями; при применении триметоприма/сульфаметоксазола и рифампицина также достаточно часто отмечаются нежелательные лекарственные реакции, а для рифампицина характерно быстрое формирование резистентности в процессе монотерапии. Несмотря на то, что новые фторхинолоны показали относительно высокую активность в отношении протестированных штаммов, больше половины ципрофлоксацинорезистентных штаммов (53,5%) было нечувствительно к левофлоксацину, а 16 штаммов (14%) имело МПК моксифлоксацина 4 мг/л, что свидетельствует о высокой вероятности распространения резистентности к новым фторхинолонам у стафилококков в ближайшее время при увеличении частоты их применения и, как следствие, говорит о нецелесообразности использования фторхинолонов для монотерапии серьезных нозокомиальных стафилококковых инфекций.

Другим высокоактивным антибиотиком в отношении протестированных штаммов был мупиноцин. Несмотря на то, что в некоторых странах по данным литературы число мупиноцинорезистентных штаммов *S. aureus* в последние годы несколько возросло, в нашем исследовании к этому антибиотику было чувствительно 99,7% исследованных штаммов. Три штамма (0,3%) имели МПК 16 мг/л, то есть обладали резистентностью низкого уровня к мупиноцину. Однако в этом случае можно говорить только о биологической (появление у микробной клетки приобретенного механизма резистентности), но не клинической резистентности так как концентрации мупиноцина, создаваемые при местном его применении значительно превышают данное значение МПК. О клинической резистентности к мупиноцину можно с уверенностью говорить лишь в случае высокого уровня резистентности (МПК >512 мг/л). Все штаммы MRSA были чувствительны к мупиноцину.

Остальные протестированные антибиотики проявляли низкую активность. Так, к клиндамицину, гентамицину, тетрациклину, эритромицину и хлорамфениколу было нечувствительно 27,1%, 30,7%, 37,1%, 39,6% и 43,1% штаммов, соответственно. В целом, подобная ситуация отмечается и во многих других странах мира, где резистентность к макролидам, аминогликозидам, тетрациклинам и линкосамидам достаточно широко распространена. В то же время резистентность к хлорамфениколу в российских стационарах выше (43,1%), чем в зарубежных. Это, по-видимому, объясняется тем, что в большинстве стран мира этот антибиотик не применяется в течение нескольких десятилетий. В то же время в России он используется очень широко не только для системной терапии, но и входит в состав таких средств для местного применения, как «левомеколь», «левосин», «кортикомицетин», «левовинизоль», «фулевил», «линимент синтомицина».

В ходе исследования зарегистрированы значительные отличия в частоте антибиотикорезистентности между различными стационарами. Так, например, резистентность к оксациллину варьировала от 0% до 89,5%. Такие различия, по-видимому, связаны не с географическим расположением стационара, а с локальными особенностями применения антибиотиков и, особенно, с профилем паци-

ентов. Например, при анализе различий резистентности к оксациллину, была выявлена статистически значимая ($p < 0,001$) более частая встречаемость MRSA у пациентов, госпитализированных в ожоговые отделения, ОПИТ и отделения травматологии/ортопедии по сравнению с отделениями общехирургического и терапевтического профиля.

Таким образом, учитывая значительную вариабельность антибиотикорезистентности *S. aureus* в различных стационарах и отделениях России, нельзя выработать однозначные национальные рекомендации по эмпирической антибиотикотерапии нозокомиальных стафилококковых инфекций, а политика применения антибиотиков в каждом стационаре должна формироваться в зависимости от локальной картины антибиотикорезистентности. Однако на основе данных исследования возможно выявить проблемы антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *S. aureus* в России и разработать пути их решения, которые должны стать основой национального формуляра, являющегося, в свою очередь основой для создания локальных формуляров, естественно с учетом локальной картины антибиотикорезистентности.

ВЫВОДЫ

1. Фармакодинамические параметры антибактериальных препаратов в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus* значительно различаются в различных стационарах и отделениях.
2. Наиболее существенной проблемой терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *S. aureus*, в большинстве стационаров России является высокая частота MRSA.
3. Широкое распространение MRSA характерно для ожоговых отделений, ОПИТ, отделений травматологии/ортопедии. Низкая частота MRSA характерна для отделений терапевтического и общехирургического профиля.
4. Все штаммы, включая MRSA, были чувствительны к гликопептидным антибиотикам (ванкомицин и тейкопланин), линезолиду и фузидиевой к-те.
5. Высокоактивными препаратами являются также мупиноцин и котримоксазол, к которым нечувствительно менее 1% штаммов.

6. Хлорамфеникол, тетрациклины, макролиды с фармакодинамической точки зрения значительно уступают другим антибиотикам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендации для включения в формулярный список должны основываться на локальных данных по антибиотикорезистентности в каждом отдельно взятом стационаре.
3. В отделениях с низкой частотой выделения MRSA (терапевтические отделения и отделения общехирургического профиля)
 - для включения в формуляр в качестве препаратов выбора при системной терапии стафилококковых инфекций можно предложить антистафилококковые бета-лактамы: оксациллин, цефазолин, амоксициллин/клавуланат;
 - у пациентов с непереносимостью бета-лактамов для включения в формуляр можно использовать: клиндамицин, линезолид;
4. В отделениях с высокой частотой выделения MRSA (ожоговые, ОПИТ, травматология/ортопедия)
 - в лекарственный формуляр в качестве препарата выбора обязательно должен входить ванкомицин;
 - в качестве альтернативных препаратов можно использовать линезолид, фузидиевую кислоту, ко-тримоксазол.
5. В качестве препаратов выбора для местной терапии поверхностных стафилококковых инфекций для включения в формуляр можно предложить: мупироцин и фузидиевую кислоту.
6. Необходимо существенно ограничить применение в стационарах антибиотиков, утративших активность в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus*: хлорамфеникола, макролидов, тетрациклинов.

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

1. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т 4. – N 2. (В соавт. с Л.С. Страчунским, Ю.А. Бельковой).
2. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002; – Т 4. – N 4. (В соавт. с Л.С. Страчунским, И.А. Эдельштейн, А.Д. Нарезкиной).
3. Comparative Activity of Quinupristin/Dalfopristin (QD) and Vancomycin (VA) Against Nosocomial Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). // Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones. Seville, Spain. – 2000. (В соавт. с Schedrunova T.A., Stratchounski L.S.)
4. Activity of old and new fluoroquinolones against nosocomial methicillin-resistant staphylococcus aureus from a trauma hospital. // Proceedings of the 22 International Congress for Chemotherapy. Amsterdam, Netherlands. – 2001. – Abstract P27.103. (В соавт. с Stratchounski L.S., Kretchikov V.A., Kotchetkov G.V.)
5. Comparative activity of lincomycin and clindamycin against *Staphylococcus aureus* isolated from hospitalized patients. // Proceedings of the 6th International conference on the macrolides, azalides, streptogramins, ketolides and oxazolidinones. Bologna, Italy. – 2002. – Abstract 3.13. (В соавт.с Kretchikov V.A., Edelstein I.A., Narezkina A.D., Pimkin M.A.)
6. Activity of linezolid against nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in Russia: results of multicentre study. // Proceedings of the 4th European Congress of Chemotherapy and Infection. Paris, France. – 2002. – Abstract PM221. (В соавт. с Stratchounski L.S., Edelstain I.A., Narezkina A.D.)
7. Antimicrobial resistance of nosocomial strains of *Staphylococcus aureus*. // Proceedings of the 4th European Congress of Chemotherapy and Infection. Paris, France. – 2002. – Abstract PM226. (В соавт. с Stratchounski L.S., Edelstain I.A., Narezkina A.D.)
8. Comparative activity of quinolones against nosocomial *Staphylococcus aureus*: the results of multicentre study in Russia. // Proceedings of the 4th European Congress of

Chemotherapy and Infection. Paris, France. – 2002. – Abstract PS102. (В соавт. с Kretchikov V.A., Strachounski L.S.).