

УДК 615.281.07

## Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба»

Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Концепция «параллельного ущерба» (англ. collateral damage) подразумевает побочный экологический эффект использования *антимикробных препаратов* (АМП), сутью которого являются селекция полирезистентных штаммов микроорганизмов и вызванные ими колонизация или инфекционный процесс. Повышенное внимание к данной проблеме медицинской общественности обусловлено колоссальными социальными и экономическими потерями от инфекционных заболеваний, вызванных устойчивыми к боль-

шинству доступных антибиотиков возбудителями, особенно в условиях стационара и на фоне недостаточного прогресса в области разработки и внедрения новых АМП. В статье рассмотрены ключевые факторы риска селекции резистентности, а также обсуждается эффективность мер, направленных на минимизацию параллельного ущерба.

**Ключевые слова:** параллельный ущерб, collateral damage, антимикробные препараты, резистентность.

### Selection of Resistance Associated with the Use of Antimicrobial Agents: Collateral Damage Concept

R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Collateral damage concept describes an adverse ecological effect associated with the use of antimicrobial agents. The main point is a selection of multidrug-resistant strains and subsequent colonization and infections caused by those microorganisms. An increased attention to this problem is explained by tremendous social and economic losses from the infections caused by pathogens which exhibit resistance to the majority of the cur-

rently available antibiotics. It is of particular significance in hospital settings and given the lack of advances in antimicrobial drug development. The key risk factors for selection of antimicrobial resistance are considered in this article. The effectiveness of measures and strategies to minimize collateral damage is also discussed.

**Key words:** collateral damage, antimicrobials, resistance.

---

Контактный адрес:  
Роман Сергеевич Козлов  
214019, Смоленск, а/я 5  
Эл. почта: roman@antibiotic.ru

## Введение

Регулярные сообщения о выделении штаммов микроорганизмов, устойчивых к отдельным АМП, стали появляться в медицинской литературе в 70-х годах прошлого века. Бурное развитие микробиологической и фармацевтической науки обусловило как быстрое появление новых представителей внутри известных классов АМП, так и синтез инновационных препаратов. Как правило, «старшее» поколение антибиотиков или представители нового класса АМП обладали более широким антимикробным спектром, а также способностью преодолевать механизмы резистентности возбудителей вследствие большей активности. Своего рода «эйфория» от быстрых побед над инфекциями, связанная с высокой эффективностью создаваемых препаратов, привела к плачевному положению нерационального использования АМП в 90-х годах, следствием чего стали глобальный экологический проигрыш, колоссальный темп роста устойчивости микроорганизмов и неэффективность известных антибиотиков на фоне стагнации в деле появления их новых представителей [1, 2]. Такие обстоятельства привели к разработке принципов рационального использования АМП для терапии и профилактики инфекционных заболеваний. Однако отличительным моментом параллельного ущерба как более широкого понятия (в отличие от закономерного роста резистентности к широко используемым АМП в силу селективного давления) является селекция резистентности не только и не столько среди штаммов возбудителей, на которых была направлена *антибактериальная терапия* (АБТ), но и среди микроорганизмов, не являвшихся этиологически значимыми, более того – среди микроорганизмов, даже изначально не входивших в спектр активности препарата. Именно поэтому рациональность использования АМП, под которой в первую очередь подразумеваются адекватность выбора показаний, дозы и длительности применения препарата, отражается на выраженности параллельного ущерба лишь отчасти.

В свете концепции параллельного ущерба, на сегодняшний день в зоне особого внимания находятся как ряд устойчивых к антибиотикам возбудителей, так и некоторые классы АМП, использование которых сопровождается повышенным риском селекции таких микроорганизмов. Производители *бета-лактамаз расширенного спектра* (БЛРС), *метициллинорезистентный S. aureus* (MRSA), *ванкомицинорезистентные энтерококки* (VRE), неферментирующие продуценты *метало-бета-лактамаз* (МБЛ), *Clostridium difficile* и стабильно дерепрессированные штаммы энтеробактерий вызывают

множество неоднородных, но преимущественно тяжелых инфекционных процессов, большинство из которых имеет нозокомиальную природу. *Цефалоспорины* (ЦС) относятся к наиболее используемому классу АМП, тем не менее, согласно данным исследований они являются и наиболее «неблагонадежными» антибиотиками, применение которых сопровождается выраженным параллельным ущербом, а карбапенемы и комбинации бета-лактамов с *ингибиторами бета-лактамаз* (ИБЛ) являются в этом смысле относительно безопасными [2, 3]. Хотя и при использовании карбапенемов может возрастать риск колонизации или инфекции, вызванной *Stenotrophomonas maltophilia*, обладающей природной устойчивостью к данному классу препаратов [4].

Для выявления зависимости между использованием АМП и ростом резистентности возбудителей обычно используют три вида эпидемиологических исследований. Первый вид – типа «случай-контроль», дизайн которого предусматривает оценку использования АМП у пациента, инфицированного резистентными возбудителями, и у контрольного субъекта. Второй тип исследований оценивает суммарное потребление АМП в учреждениях (методология DDD) и корреляцию между полученными значениями и уровнем резистентности патогенов. Наконец, третий тип исследований, относящихся к интервенционным, предусматривает определенные меры, направленные на изменение практики использования АМП с последующей оценкой динамики устойчивости возбудителей [5]. Дизайн каждого из приведенных видов исследований обычно имеет свои достоинства и недостатки, а сами исследования – известные ограничения, однако мы приведем результаты тех, достоверность которых не вызывает сомнений.

## Селекция грамотрицательных микроорганизмов

Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, в многоцентровом исследовании антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ), частота выделения БЛРС-продуцирующих энтеробактерий составляет 70,1% (n=726), причем данный феномен характерен

для 90,0% (n=334) штаммов *Klebsiella pneumoniae* и 67,4% (n=205) штаммов *Escherichia coli* [6].

Результаты большого количества исследований подтверждают зависимость между использованием ЦС и риском колонизации или инфекции, вызванной БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий. Так, исследуя вспышки инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями в нескольких больницах Бруклина, авторы показали, что потребление ЦС и азтреонама прямо коррелирует с частотой выделения БЛРС-продуцирующей *K. pneumoniae* и полирезистентных штаммов *Acinetobacter baumannii* ( $p=0,05$  и  $0,03$  соответственно) [7, 8].

Другие исследования, имеющие дизайн случай-контроль, также продемонстрировали зависимость между предшествующим использованием ЦС III поколения и риском инфекции или колонизации БЛРС-продуцирующими энтеробактериями [9, 10]. В проспективных исследованиях, в которые были включены 12 больниц по всему миру и 13 больниц в Испании, также показано, что использование ЦС является фактором риска инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими *K. pneumoniae* и *E. coli* (ОШ=3,9 и 6,0 соответственно) [11, 12].

В нескольких интервенционных исследованиях продемонстрировано снижение частоты вызванных БЛРС-продуцирующими грамотрицательными возбудителями инфекций после значительного уменьшения доли назначения ЦС III поколения, причем в большинстве цитируемых случаев замещающим ЦС препаратом являлся пиперациллин/тазобактам [13–15]. Например, 71% снижение доли использования цефтазида и одновременное увеличение доли пиперациллина/тазобактама на 40% привело к достоверному ( $p<0,05$ ) снижению частоты выделения устойчивой к цефтазидиму и пиперациллину/тазобактаму *K. pneumoniae* на 7% (с 22 до 15%) и 17% (с 36 до 19%) соответственно [16]. После еще более существенного (на 80%) снижения использования ЦС было достигнуто достоверное уменьшение частоты инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующей *K. pneumoniae*, на 44% [17]. Интересным также является и продемонстрированный в некоторых исследованиях факт повышения чувствительности патогенов к пиперациллину/тазобактаму при увеличении доли его использования [15, 16].

В экспериментальном *in vivo* исследовании было выявлено, что терапия моксалактамом (ЦС, недоступный в России) инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующей *K. pneumoniae*, может сопровождаться параллельным ущербом, выражающимся в возможности приобретения устойчивости

возбудителя к карбапенемам путем изменения или потери пориновых белков [18].

Терапия ЦС в предшествующие 30 дней также является независимым фактором риска (ОШ=10,8) инфицирования стабильно дерепрессированными продуцентами бета-лактамаз класса AmpC (*K. pneumoniae* и *E. coli*), что было убедительно продемонстрировано в исследовании типа «случай-контроль», проведенном в многопрофильном стационаре [19].

Особую озабоченность вызывает рост частоты нозокомиальных инфекций, вызванных МБЛ-продуцирующими неферментирующими возбудителями, в частности *P. aeruginosa*. Приобретая способность к синтезу МБЛ, возбудитель становится устойчивым к карбапенемам. Согласно нашим данным, частота выделения МБЛ-продуцирующей синегнойной палочки в отдельных стационарах России может достигать 20%, поэтому особенно важными представляются результаты исследования, свидетельствующие, что использование фторхинолонов (ФХ) сопровождается наибольшим риском (ОШ=3,5) последующего возникновения инфекций, вызванных столь проблемным возбудителем [6, 20]. Последнее положение также находит подтверждение в недавнем исследовании, проведенном в ожоговом ОРИТ, где на протяжении 5 лет было изучено 203 уникальных штамма синегнойной палочки и установлено, что предшествующее использование ципрофлоксацина тесно связано с повышением устойчивости возбудителя как к самому препарату, так и к имипенему (коэффициент корреляции – 0,89,  $p\leq 0,05$ ) [21].

### Селекция грамположительных микроорганизмов

Нами установлено, что в России в отделениях с интенсивным использованием АМП частота выделения *Staphylococcus aureus* среди всех грамположительных возбудителей составляет 75,0% (n=577), причем более половины из них (54,4%, n=314) являются устойчивыми к метициллину. Подобная картина является весьмастораживающей, принимая во внимание тяжесть и трудности терапии инфекций кожи и мягких тканей или инфекций дыхательных путей, вызванных MRSA. К счастью, все штаммы MRSA пока сохраняют 100% чувствительность к ванкомицину и линезолиду. Частота же выделения VRE в стационарах России составляет 0,6% и не является сегодня серьезной клинической проблемой в отличие от ряда зарубежных стран [6].

Согласно данным крупнейшего систематического обзора и метаанализа 76 исследований, в которые было включено 24230 пациентов, предшеству-

ющее использование АМП повышает риск развития MRSA-инфекции в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), причем относительный риск (ОР) для отдельных классов антибиотиков, таких как ФХ, гликопептиды и ЦС, составил 3,1, 2,9 и 2,2 соответственно [22].

Анализ потребления АМП с помощью технологии DDD в 8 отделениях хирургического и терапевтического профиля также подтвердил роль предшествующей терапии ципрофлоксацином как фактора риска MRSA-инфекции ( $p = 0,02$ ) [23]. Интересны также данные о влиянии субингибирующих концентраций ФХ на штаммы MRSA, в результате чего индуцируется продукция фибронектин-связывающих белков, являющихся одним из факторов адгезии возбудителя [24].

В одном из интервенционных исследований формулярные изменения, направленные на снижение использования ЦС и повышение частоты назначения комбинации бета-лактамов с ИБЛ (пиперацillin/тазобактам), привели к небольшому, но статистически значимому снижению частоты инфекций, вызванных MRSA (с 21,9 до 17,2 пациентов на 1000 выбывших пациентов,  $p = 0,03$ ) [25].

Коварство и широту параллельного ущерба демонстрирует пример с влиянием ЦС на распространенность штаммов VRE. Как известно, ЦС не обладают значимой активностью в отношении энтерококков, однако ряд исследователей сообщают об имеющейся зависимости между предшествующим использованием/уровнем потребления ЦС и частотой выделения VRE [3, 26]. Проспективное экологическое исследование, проведенное в 126 отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в США, показало, что более высокие уровни потребления ЦС III поколения независимо связаны с более широким распространением VRE, подобный вывод был справедливо сделан и в отношении ванкомицина ( $p = 0,02$  и  $p < 0,001$  соответственно) [27].

Заслуживающим внимания фактом является стойкость параллельного ущерба от ЦС по отношению к энтерококкам. Как показывают интервенционные исследования, даже 85% снижение уровня использования ЦС III поколения слабо влияет на частоту выделения VRE, хотя формулярная замена ЦС (цефтазидим) на комбинацию бета-лактама с ИБЛ (пиперацillin/тазобактам) для эмпирической терапии пациентов с нейтропенической лихорадкой, как установлено в одном из исследований, может повлиять на снижение частоты инфекций, вызванных VRE [28, 29].

### Селекция *Clostridium difficile*

Особняком при рассмотрении различных проявлений параллельного ущерба стоит про-

блема селекции *C. difficile*. Будучи анаэробом и обладая природной устойчивостью к большинству АМП, при нарушении баланса микрофлоры желудочно-кишечного тракта из-за приема антибиотиков *C. difficile* вызывает различную по степени тяжести диарею, от легкой до жизнеугрожающей. К сожалению, национальные данные, касающиеся эпидемиологии данного возбудителя, отсутствуют, хотя зарубежные источники относят антибиотик-ассоциированную диарею к группе наиболее частых осложнений АБТ у госпитализированных больных [30].

В настоящее время доступны результаты множества исследований, демонстрирующих взаимосвязь между предшествующим использованием ЦС и развитием антибиотик-ассоциированной диареи [31–33]. Напротив, тотальное ограничение использования инъекционных ЦС III поколения (на 92%) имеет следствием уменьшение частоты возникновения подобной диареи в два раза [34].

В одном из ретроспективных исследований типа «случай-контроль», проведенных в сети медицинских учреждений Сиетла, было установлено, что независимым фактором риска антибиотик-ассоциированной диареи является использование клиндамицина (ОШ=29,9), а также пенициллина (ОШ=4,1) [35]. При изучении вспышки *C. difficile*-инфекции (1719 эпизодов) в 12 больницах Квебека с помощью мультивариантного анализа было установлено, что предшествующее использование комбинации пенициллинов с ИБЛ сопровождается наименьшим риском развития такого осложнения (ОШ=1,2), в отличие от ЦС и ФХ (ОШ=3,8 и 3,9 соответственно) [36].

В проспективном перекрестном исследовании было констатировано, что лечение пожилых пациентов цефотаксимом сопровождается достоверно более высоким риском последующей колонизации (76,5 vs 21,4%,  $p = 0,001$ ) и развития диареи (52,9 vs 7,1%,  $p = 0,006$ ), нежели в случае использования пиперациллина/тазобактама [37].

Патогенез развития антибиотик-ассоциированной диареи до конца неясен, поэтому интересными представляются данные экспериментального исследования эффекта пиперациллина/тазобактама на разнородную бактериальную популяцию модели желудочно-кишечного тракта человека. Так, использование препарата приводило к быстрой эрадикации бактериоидов, лакто- и бифидобактерий, однако популяция *C. difficile* сохранилась преимущественно в виде спор. Исследователями не обнаружено последующей пролиферации или чрезмерной выработки цитотоксина данным возбудителем, что в некотором роде объясняет невы-

сокий риск развития диареи при использовании препарата [38].

Роль ФХ в возникновении антибиотик-ассоциированной диареи до настоящего времени остается неясной. Еще недавно считалось, что использование ФХ сопровождается относительно низким риском развития такого осложнения, однако исследования последнего времени подтверждают возможную зависимость между ФХ и частотой его возникновения [39–41]. Так, при исследовании вспышки заболевания было показано, что наряду с цефтриаксоном и клиндамицином использование ФХ является независимым фактором риска диареи (ОШ=5,4, 4,8 и 2,0 соответственно) [42].

### Исследования, направленные на определение факторов развития параллельного ущерба

В свете развития концепции параллельного ущерба особый интерес представляют сравнительные исследования с учетом оценки влияния определенных АМП и/или режима их применения на резистентность возбудителей инфекционных заболеваний. Подобные исследования проводились для АБТ *осложненных интраабдоминальных инфекций* (ИАИ) и *вентилятор-ассоциированной пневмонии* (ВАП). В первом случае показано, что различные АМП по-разному влияют на возникновение резистентности возбудителей как к самим себе, так и к другим классам АМП. Например, при одинаковой эффективности терапия ИАИ эртапеномом сопровождалась меньшей частотой появления резистентных к нему энтеробактерий (0,6–2,6%), чем это наблюдалось при использовании комбинации цефтриаксона с метронидазолом (17,1% – для цефтриаксона). В то же время, появление БЛРС-продуцирующих энтеробактерий и увеличение их числа также было отмечено у пациентов, получавших препараты сравнения, и не было отмечено у пациентов группы эртапенема [43].

Французскими исследователями продемонстрирован существенно меньший параллельный ущерб коротких курсов АБТ по сравнению с курсами традиционной длительности терапии ВАП. При прочих равных показателях 8- и 15-дневных курсов АБТ (включая эффективность, число неблагоприятных исходов, длительность ИВЛ, органной недостаточности и госпитализации в ОРИТ, а также частоту рецидивов) выделение полирезистентных возбудителей от пациентов, получавших короткие курсы АБТ, наблюдалось на 20% меньше нежели от пациентов, получавших стандартные по длительности курсы (42,1 против 62,0% соответственно,  $p=0,04$ ). Необходимо отметить, что примерно в одной трети

случаев ВАП в обеих группах была вызвана грамотрицательной неферментирующей микрофлорой (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*), несмотря на это короткие курсы АБТ оказались равноэффективны длительному приему АМП [44].

Еще более короткие курсы АБТ для терапии ВАП предложили исследователи из США. По результатам своего исследования они сообщают о достаточной продолжительности использования АМП у пациентов низкого риска (<6 баллов по комплексной Шкале оценки легочной инфекции, включающей в том числе и результат культурального исследования аспирата из трахеи) в течение 3 дней! Достоверно определено, что у пациентов, получавших столь короткие курсы АБТ, частота выделения резистентных возбудителей была значительно меньше, чем в группе пациентов, получавших АМП более продолжительно (15% против 35% соответственно,  $p=0,017$ ) [45].

### Возможные стратегии минимизации параллельного ущерба

И все-таки, основной причиной роста резистентности возбудителей и параллельного ущерба в отношении микроорганизмов является практика нерационального использования АМП. Логично, что специальные мероприятия – программы по надзору за использованием АМП являются основным способом как сдерживания резистентности возбудителей и минимизации параллельного ущерба, так и средством существенной экономии денежных средств, затрачиваемых на здравоохранение [46].

Обычно подобные программы состоят из ряда рекомендаций, а последние, исходя из принципов доказательной медицины, имеют различную силу и качество доказательной базы (таблица) [47]. Ниже приведены рекомендации, внедрение которых обладает доказанной эффективностью [46].

1. Создание мультидисциплинарного Комитета по надзору за использованием АМП. В Комитет должны входить инфекционист и клинический фармаколог, специализирующийся на инфекционных болезнях (А-II), а также клинический микробиолог, эпидемиолог и специалист по инфекционному контролю (А-III). Неотъемлемой частью эффективной работы Комитета является взаимодействие со специалистами по инфекционному контролю в стационаре, фармацевтами, членами терапевтического комитета (А-III). Программы по надзору за использованием антибиотиков должны пользоваться поддержкой администрации учреждения и авторитетных во врачебной среде специалистов (А-III). Внедрять программы контроля следует под предлогом повышения качества оказания медицинской

Категории силы рекомендаций и качества доказательств

Сила рекомендаций	
A	Хорошие доказательства в поддержку внедрения
B	Умеренные по силе доказательства в поддержку внедрения
C	Слабые доказательства в поддержку внедрения
Качество доказательств	
I	Доказательства получены в $\geq 1$ рандомизированном, контролируемом исследовании
II	Доказательства получены в $\geq 1$ хорошо спланированном клиническом исследовании без рандомизации
III	Мнение авторитетных исследователей, основанное на личном опыте, описательные исследования, заключения экспертных комитетов

помощи и обеспечения безопасности пациентов (A-III). Члены Комитета должны быть наделены соответствующими властными полномочиями и иметь доступ к информации по уровню потребления АМП (A-III).

2. Существует две стратегии, составляющие основу для программ по надзору за использованием АМП:

а. **Проспективный аудит с интервенционной составляющей и «обратной связью».** Проспективная оценка использования АМП является эффективным средством уменьшения частоты ненадлежащего использования антибиотиков (A-I). Элементом проспективного аудита может являться и де-эскалационная терапия.

б. **Формулярные ограничения и необходимость одобрения назначения определенных АМП.** Ограничение выбора АМП может привести к значительному снижению уровня потребления АМП (A-II), что может быть полезным в комплексе мероприятий при нозокомиальной вспышке инфекций (B-II). Роль рестриктивных мер в деле снижения резистентности возбудителей не столь ясна и однозначна, так как до сих пор не показаны долгосрочные эффекты данной стратегии (B-II). Поэтому в учреждениях, использующих ограничительные меры, необходим тщательный мониторинг эффекта такой стратегии (B-III).

3. В дополнение к основным стратегиям по надзору за использованием АМП следующие элементы должны быть первостепенными в работе комитета для оптимизации использования антибиотиков с обязательным учетом локальной специфики и ресурсов.

а. **Образование.** Повышение уровня основных знаний может существенно влиять на приверженность специалистов внедряемой стратегии использования АМП (A-III). С другой стороны, образовательные мероприятия должны быть постоянными, а также сопровождаться

обязательным активным внедрением стратегии использования АМП, в противном случае эффективность образования погранична и недолговечна (B-II).

б. **Руководства.** Разработка и внедрение клинических руководств по использованию АМП с учетом доказательных данных и сведений о локальной резистентности может значительно улучшить практику назначения антибиотиков (A-I). Внедрение руководств может быть облегчено при наличии результатов исследований по влиянию руководства на потребление антибиотиков и клинические исходы (A-III).

в. **Формы для заказа АМП.** Специальные формы для заказа антибиотиков могут быть эффективным компонентом программы надзора за использованием АМП (B-II).

г. **Де-эскалационная терапия.** Смена стартовой эмпирической терапии, направленной на широкий спектр возможных возбудителей заболевания, на АМП с более узким спектром активности возможна после определения чувствительности выделенного патогена. Такой подход позволяет снизить селективное давление АМП широкого спектра действия, приводит к снижению потребления антибиотиков, более того, является инструментом экономии средств (A-II).

д. **Оптимизация режима дозирования.** Режим дозирования АМП может быть оптимизирован с учетом индивидуальных особенностей пациента, возбудителя, локализации инфекции, характеристик препарата, что является неотъемлемой частью программ по надзору за использованием АМП (A-II).

е. **Ступенчатая терапия.** Перевод пациентов с парентерального на пероральный путь приема АМП позволяет снизить стоимость оказанной медицинской помощи (A-I). Четкое определение клинических критериев перевода на пероральный прием лекарственных средств

может оказаться полезным для внедрения ступенчатой терапии в практику (А-III).

4. Информационные технологии, такие как электронная история болезни (А-III), компьютеризированный лист врачебных назначений (В-II), программы компьютерной диагностики (В-II), могут улучшить практику использования АМП. Компьютеризированные базы данных чувствительности патогенов и учета нежелательных лекарственных явлений, связанных с приемом АМП, позволяют отслеживать динамику изменения экологической картины стационара, мониторировать параметры безопасности применения антибиотиков и диагностировать нозокомиальные инфекции (В-II).

5. Наличие локальной клинической микробиологической лаборатории является краеугольным камнем программы по надзору за использованием антибиотиков. Полученные с ее помощью сведения позволяют определить эпидемиологию резистентности, оптимизировать применение АМП, оценить эффективность мер инфекционного контроля или внедренной стратегии контроля за использованием АМП (А-III).

6. Оценка результатов интервенционного процесса полезна для определения влияния программы по надзору за использованием АМП на практику назначения антибиотиков и картину резистентности возбудителей (В-III).

7. В настоящий момент недостаточно данных для одобрения циклического использования АМП в стационаре, а также для использования комбинированной АБТ с целью предупреждения развития или снижения уровня устойчивости возбудителей к антибиотикам (С-II). Комбинирование АМП имеет смысл в узком клиническом контексте эмпирической терапии жизнеугрожающих инфекций, вызванных возможно полирезистентными штаммами возбудителей, с целью повышения вероятности адекватной стартовой терапии (А-II).

## Обсуждение

Немаловажным аспектом в деле снижения роста резистентности возбудителей является не только проблема рационального использования АМП, но прежде всего вопрос необходимости использования данного класса лекарственных средств вообще. Известно, что назначение пациентам (особенно находящимся в ОРИТ) АМП при отсутствии на то показаний, т.е. развившегося инфекционного процесса, сопровождается риском как селекции устойчивых штаммов патогенов, так и риском инфицирования еще более резистентными штаммами [48–51]. Для исключения показаний к назначению

АМП должны использоваться не только клинические признаки инфекционного процесса, которые зачастую неспецифичны, но и более широко применяться объективные показатели, полученные при проведении микробиологических и иных исследований. Так, в случае ВАП предлагается использовать количественные микробиологические тесты, обладающие большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с качественным исследованием [52]. При ряде инфекционных заболеваний хорошо себя зарекомендовали экспресс-методы определения бактериальных антигенов в моче, а также методика выявления антигенов в любом клиническом материале с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Полезным может оказаться тест на определение уровня неспецифического сывороточного маркера инфекции – прокальцитонина [53, 54].

При разработке стратегий, направленных на сдерживание роста устойчивости возбудителей к антибиотикам, как нам представляется, следует остановить свой выбор на тактике проспективного аудита. Подобный подход основан на оценке практики использования АМП с интервенционной составляющей (например, с внедрением протоколов терапии или профилактики инфекций), а также налаженной обратной связи и взаимодействии между клиницистами и специалистами Комитета по надзору за использованием антибиотиков. В данной стратегии, более того, предусмотрена возможность широкого внедрения де-эскалационной терапии.

Согласно нашим данным, только комплексный интервенционный подход, включающий проведение образовательных мероприятий для врачей, административную поддержку и активное внедрение протоколов использования антибиотиков способен радикально повлиять на практику назначения этого класса лекарственных средств. Именно таким образом нам удалось повысить частоту проведения антибактериальной профилактики (АБП) «по показаниям» при абдоминальных условно-чистых и контаминированных вмешательствах с 19,9 до 89,0% ( $p < 0,0001$ ), увеличить доли адекватного выбора препарата – до 60,0% (+38%;  $p < 0,0001$ ) и предоперационной АБП – с 28,6 до 46,4% ( $p = 0,034$ ). В стационарах, в которых в рутинную практику хирургической службы были внедрены протоколы АБП как обязательное приложение к истории болезни пациентов, частота проведения процедуры «по показаниям» превышала таковую в центрах без внедрения протокола на 40,1% ( $p < 0,0001$ ), а частота адекватного выбора АМП – на 56,4% ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, был отмечен положительный «побочный эффект», заключающийся в суще-

ственном перераспределении структуры показаний для назначения АМП: в 2002 г. 75,7% пациентов хирургических стационаров получали АБТ и только 16,3% пациентов – АБП, в 2006 г. профилактическое назначение антибиотиков отмечено уже у 71,1% (+54,8%) пациентов, а терапевтическое – у 60,6% (-15,1%). Доля пациентов, получавших только АБТ, в 2006 г. значительно сократилась и составила 16,5% (-45,9%,  $p < 0,0001$ ), а получивших только АБП, увеличилась до 27,0% (+24,0%,  $p < 0,0001$ ), как и доля пациентов, получивших АБТ и АБП – 44,1% (+30,8%,  $p < 0,0001$ ) [55].

Рестриктивные стратегии сдерживания роста устойчивости возбудителей подразумевают необходимость одобрения назначения некоторых АМП, они также могут быть основаны на циклическом использовании антибиотиков. Подобный подход не лишен недостатков. Как показали результаты ряда исследований, ограничение выбора ряда АМП ведет, как правило, к компенсаторному увеличению доли использования других препаратов, что также может сопровождаться ростом резистентности. Например, с одной стороны, сообщается только о снижении фекальной колонизации VRE с 47 до 15% ( $p < 0,001$ ) после ограничения использования ЦС III поколения и ванкомицина, с другой стороны, о еще более значительном (44%) снижении частоты выделения БЛРС-продуцирующих *Klebsiella* spp. после ограничения использования ЦС на 80%, но с одновременным ростом частоты выделения резистентной к имипенему *P. aeruginosa* [17, 56]. Следующим примером может служить исследование с достижением более чем умеренного (4,5%,  $p = 0,036$ ) снижения частоты выделения MRSA после ограничения использования ФХ в течение года (с 54 до 5 DDD на 1000 пациентов в день), но с одновременным ростом частоты выделения БЛРС-продуцирующей *K. pneumoniae*. В последнем случае авторы связывают данный феномен с увеличением доли использования ЦС III поколения в терапии инфекций [57].

Весьма перспективным аспектом оптимизации использования АМП может являться и сокращение длительности назначения препаратов. Помимо описанных выше исследований сравнения эффективности различных по длительности режимов применения АМП для терапии ВАП

с учетом параллельного ущерба, доступен и еще ряд результатов, демонстрирующих как минимум равную эффективность коротких курсов терапии столь тяжелого инфекционного заболевания [44, 45]. Рекомендуемая продолжительность назначения антибиотиков при ВАП составляет 14–21 день, тем не менее, показано, что адекватное лечение приводит к значительному улучшению по всем клиническим параметрам в среднем уже на 6-й день. Установлено, что в течение второй недели АБТ обычно происходит колонизация дыхательных путей синегнойной палочкой и энтеробактериями, и, таким образом, длительная терапия является фактором риска колонизации резистентными возбудителями, что может предвещать повторный эпизод ВАП [58–60].

### Заключение

В заключение необходимо отметить, что результаты качественных исследований свидетельствуют о возможном снижении частоты появления и темпов роста резистентности патогенов лишь в локальных условиях отдельных учреждений здравоохранения, а систематизированные эндемические данные по эффективности программ по надзору за использованием АМП отсутствуют, что несколько не умаляет потенциал таких программ при их глобальном внедрении [61]. Использование проспективных интервенционных стратегий вкупе с рекомендациями по оптимизации использования АМП представляется нам более предпочтительным по сравнению с рестриктивной политикой применения АМП.

Полагаем, что необходимость дальнейшего развития концепции параллельного ущерба заключается именно в акцентировании внимания медицинской общественности на более широких, но немаловажных аспектах использования АМП. Логично, что в недалеком будущем большинство клинических исследований эффективности и безопасности применения АМП будут дополнены оценкой экологического влияния исследуемых препаратов и/или режимов их применения на микроорганизмы. Исходя из этого, предпочтение выбора должно быть отдано известным или вновь синтезированным АМП, использование которых сопровождается меньшим параллельным ущербом [62, 63].



## Литература

- Jones R.N. Resistance patterns among nosocomial pathogens. Trends over the past few years. *Chest* 2001; 119:397-404.
- Safdar N., Maki D.G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *S. aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *C. difficile* and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136:834-44.
- Donskey C.J., Chowdhry T.K., Hecker M.T., et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000; 343:1925-32.
- Meyer E., Schwab F., Gastmeier P., et al. *Stenotrophomonas maltophilia* and antibiotic use in German intensive care units: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units). *J Hosp Infect* 2006; 64:238-43.
- Paterson D.L. «Collateral damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl 4):341-5.
- Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2009.
- Manikal V.M., Landman D., Saurina G., et al. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000; 31:101-6.
- Saurina G., Quale J.M., Manikal V.M., et al. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:895-8.
- Asensio A., Oliver A., Gonzales-Diego P., et al. Outbreak of a multiresistant *K. pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30:55-60.
- Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B., et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1162-71.
- Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., et al. International prospective study of *K. pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:26-32.
- Rodríguez-Baño J., Picón E., Gijón P., et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1726-31.
- Weber D.J. Collateral damage and what the future might hold. The need to balance prudent antibiotic utilization and stewardship with effective patient management. *Int J Infect Dis* 2006; 10:17-24.
- Pena C., Pujol M., Ardanuy C., et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *K. pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:53-8.
- Rice L.B., Eckstein E.C., DeVente J., et al. Ceftazidime-resistant *K. pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland department of veterans affairs medical center. *Clin Infect Dis* 1996; 23:118-124.
- Patterson J.E., Hardin T.C., Kelly C.A., et al. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:455-8.
- Rahal J.J., Urban C., Horn D., et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280:1233-7.
- Lee C., Chu C., Liu J., et al. Collateral damage of flomoxef therapy: *in vitro* development of porin deficiency and acquisition of *bla*DHA-1 leading to ertapenem resistance in a clinical isolate *K. pneumoniae* producing CTX-M-3 and SHV-5 beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:410-3.
- Park Y.S., Yoo S., Seo M.R., et al. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:38-43.
- Zavascki A.P., Barth A.L., Gaspareto P.B., et al. Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamase in two tertiary-care teaching hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:882-5.
- Messadi A.A., Lamia T., Kamel B., et al. Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *P. aeruginosa* in an intensive care unit: a 5-year study, 2000-2004. *Burns* 2008; 34:1098-102.
- Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:26-38.
- Sarma J.B., Ahmed G.U. Characterisation of methicillin resistant *S. aureus* strains and risk factors for acquisition in a teaching hospital in northeast India. *Indian J Med Microbiol* 2010; 28:127-9.
- Bisognano C., Vaudaux P., Rohner P., et al. Introduction of fibronectin-binding proteins and increased adhesion of quinolone-resistant *S. aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1428-37.
- Landman D., Chockalingam M., Quale J.M. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *S. aureus* and ceftazidime-resistant *K. pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1062-6.
- Loeb M., Salama S., Armstrong-Evans M., et al. A case-control study to detect modifiable risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:760-3.
- Fridkin S.K., Edwards J.R., Courval J.M., et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on

- prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 135:175-83.
28. Lautenbach E., LaRosa L.A., Marr A.M., et al. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary intervention: impact of progressive restriction on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clin Infect Dis* 2003; 36:440-6.
  29. Bradley S.J., Wilson A.L., Allen M.C., et al. The control of hyperendemic glycopeptides-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:261-6.
  30. Johnson S., Gerding D.N. *C. difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1027-36.
  31. Nelson D.E., Auerbach S.B., Baltch A.L., et al. Epidemic *C. difficile*-associated diarrhea: role of second- and third-generation cephalosporins. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:88-94.
  32. Golledge C.L., McKenzie T., Riley T.V. Extended spectrum cephalosporins and *C. difficile*. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23:929-31.
  33. Schwaber M.J., Simhon A., Block C., et al. Factors associated with nosocomial diarrhea and *C. difficile*-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:9-15.
  34. Ludlam H., Brown N., Sule O., et al. An antibiotic policy associated with reduced risk of *C. difficile*-associated diarrhea. *Age Ageing* 1999; 28:578-80.
  35. McFarland L.V., Clarridge J.E., Beneda H.W., et al. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a Veterans Administration health care system. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1141-51.
  36. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A., et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *C. difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 323:2442-9.
  37. Settle C.D., Wilcox M.H., Corrado O.J., et al. Prospective study of the risk of *C. difficile* diarrhea in elderly patient following treatment with cefotaxime or piperacillin-tazobactam. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:1217-23.
  38. Baines S.D., Freeman J., Wicox H. Effects of piperacillin/tazobactam on *C. difficile* growth and toxin production in a human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:974-82.
  39. Golledge C.L., Carson C.F., O'Neill G.L., et al. Ciprofloxacin and *C. difficile*-associated diarrhea. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:141-7.
  40. Lai K.K., Melvin Z.S., Menard M.J., et al. *C. difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:628-32.
  41. Yip C., Loeb M., Salama S., et al. Quinolone use as risk factor for nosocomial *C. difficile*-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:572-5.
  42. Muto C.A., Pokrywka M., Shutt K., et al. A large outbreak of *C. difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:273-80.
  43. DiNubile M.J., Friedland I., Chan C.Y., et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:443-9.
  44. Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y., et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588-98.
  45. Singh N., Rogers P., Atwood C.W., et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patient with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505-11.
  46. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E., et al. Infectious diseases society of America and the Society for healthcare epidemiology of America Guidelines for developing an Institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77.
  47. Kish M.A. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32:851-4.
  48. Kollef M.H., Fraser V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134:298-314.
  49. Struelens M.J., Byl B., Vincent J.L., et al. Antibiotic policy: a tool for controlling resistance of hospital pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:19-24.
  50. Goldman D.A., Weinstein R.A., Wenzel R.P., et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275:234-40.
  51. McGowan J.E. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relations to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983; 5:1033-48.
  52. Chastre J., Luyt C., Combes A., et al. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimen for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006; 43:75-81.
  53. Dryden M., Hand K., Davey P. Antibiotics for community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:1123-5.
  54. Proud A., Saeed K., Dryden M.S. Serum procalcitonin as guide to antibiotic management. *Proceedings of Federation of Infection Societies Conference, Birmingham, UK, 2009; Poster 0135.*
  55. Плешков В.Г., Голуб А.В., Москалев А.П. и др. Антибактериальная профилактика и качество ее проведения в абдоминальной хирургии. *Инфекции в хирургии* 2007; 2:21-8.
  56. Quale J., Landman D., Saurina G., Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1020-5.
  57. Charbonneau P., Parienti J., Thibon P., et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *S. aureus* isolation

- rates in hospitalized patient: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:778-84.
58. Dennesen P.J., van der Ven A.J., Kessels A.G., et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371-5.
59. Luna C.M., Blanzaco D., Niederman M.S., et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676-82.
60. Combes A., Figliolini C., Trouillet J.L., et al. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med* 2003; 31:1102-7.
61. Paterson D.L. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (Suppl 2):90-5.
62. Livermore D.M. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:450-9.
63. Wilcox M.H. The tide of antimicrobial resistance and selection. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:6-10.