

На правах рукописи

ФАРАЩУК Александр Николаевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ
НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ
ACINETOBACTER BAUMANNII, В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ РОССИИ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Смоленск – 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук, профессор Решедько Галина Константиновна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор Ушкалова Елена Андреевна

доктор медицинских наук, профессор Петрова Маргарита Михайловна

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится “___” _____ 2008 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 при ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан “___” _____ 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Яйленко А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Одной из наиболее значимых проблем современной медицины является развитие нозокомиальных инфекций у пациентов, находящихся на стационарном лечении. Наиболее часто нозокомиальные инфекции развиваются у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Частота развития инфекций в результате колонизации нозокомиальной микрофлорой составляет до от 4% до 17% [А. Kicińska, 2007]. В случае нахождения пациентов в ОРИТ частота возникновения нозокомиальных инфекций существенно возрастает и составляет от 15% до 61% [М. Moura, 2007]. Нозокомиальные инфекции ухудшают прогноз, увеличивают длительность госпитализации и стоимость лечения.

Основными возбудителями нозокомиальных инфекций по-прежнему являются грамотрицательные возбудители. Их доля в возникновении инфекции составляет более 50% [Л.С. Страчунский, 2002]. Однако, если 10 лет назад в структуре грамотрицательных возбудителей преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *K.pneumoniae*, *E.coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, то в последние годы ведущее место занимают неферментирующие грамотрицательные бактерии, и, прежде всего, *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* Причем, в ряде стационаров *Acinetobacter spp.* является ведущим возбудителем [С. Marshall, 2007].

Наиболее существенной проблемой является то, что штаммы *Acinetobacter spp.* способны быстро формировать резистентность к различным классам антибактериальных препаратов. Большинство из них характеризуется полирезистентностью, то есть устойчивостью к 3 и более классам антибиотиков [В. Longo, 2007]. Эффективная эмпирическая антибактериальная терапия в этих случаях возможна только на основании национальных и локальных данных по резистентности данного возбудителя к антимикробным препаратам. Крайне важно иметь собственные данные о фармакодинамических параметрах антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* Только на основании таких данных можно выбирать антибиотики для включения в больничный формуляр и грамотно назначать антибиотики для

проведения эмпирической терапии, особенно в тех стационарах, где *Acinetobacter spp.* является одним из основных возбудителей нозокомиальных инфекций у пациентов в ОРИТ.

В настоящее время произошла дифференцировка штаммов рода *Acinetobacter* на несколько видов. Одни виды не являются патогенными, другие способны вызывать инфекции у человека. Но именно *A. baumannii*, по данным многих исследований, являлся возбудителем нозокомиальных инфекций в ОРИТ. Поэтому проведение комплексного исследования в различных регионах России, направленного на определение места *A. baumannii* в структуре грамотрицательных нозокомиальных возбудителей, получение современных данных о фармакодинамических параметрах антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов ацинетобактеров – единственный путь для разработки подходов оптимального и эффективного использования антибактериальных препаратов при терапии нозокомиальных инфекций, вызванных этим возбудителем.

Цель исследования

Обоснование рационального выбора антибактериальных препаратов для терапии нозокомиальных инфекций в ОРИТ, вызванных *A. baumannii*, на основании данных о фармакодинамических параметрах антибиотиков.

Задачи исследования

1. Изучить частоту распространения нозокомиальных штаммов *A. baumannii* в общей структуре грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ российских стационаров.
2. Изучить фармакодинамические параметры наиболее часто используемых антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *A. baumannii*, выделенных от пациентов в ОРИТ.

3. Исследовать частоту распространенности множественнорезистентных штаммов *A. baumannii* в ОРИТ.
4. Оценить динамику антибиотикорезистентности *A. baumannii* в ОРИТ.
5. На основании полученных данных разработать рекомендации по рациональному выбору антибактериальных препаратов в ОРИТ для терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*.

Научная новизна

1. Впервые в России проведено многоцентровое исследование распространенности нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*.
2. Впервые получены суммарные данные по антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *A. baumannii* как в целом по стране, так и в отдельных лечебно-профилактических учреждениях.
3. Впервые получены данные о тенденциях фармакодинамических параметров антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *A. baumannii* в ОРИТ России

Практическая ценность работы

1. На основании изучения фармакодинамических параметров выявлены наиболее активные антибиотики для терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*, в ОРИТ стационаров России.
2. Разработаны предложения по оптимизации выбора антибиотиков для терапии инфекций, вызванных *A. baumannii*, в ОРИТ стационаров России.
3. Выявленные тенденции фармакодинамических параметров позволяют прогнозировать возможность использования антибиотиков различных классов для терапии инфекций, вызванных *A. baumannii* в ОРИТ России.

Внедрение результатов работы в практику

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в работе СОКБ и микробиологической лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии, г. Смоленск. Основные положения работы излагаются на лекциях и семинарах при проведении занятий со студентами, интернами и вра-

чами на кафедре клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии, на конференциях и семинарах Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

Основные положения, выносимые на защиту

1. *A. baumannii* является вторым по частоте из неферментирующих грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ стационаров России.
2. Штаммы *A. baumannii*, вызывающие нозокомиальные инфекции в ОРИТ стационаров России, характеризуются высоким уровнем резистентности к цефалоспорином III-IV поколений, ингибиторозащищенным пенициллинам, аминогликозидам, фторхинолонам.
3. Карбапенемы и цефоперазон/сульбактам являются максимально активными в отношении нозокомиальных *A. baumannii*.
4. Фармакодинамические параметры антибиотиков в отношении нозокомиальных *A. baumannii* в ОРИТ различных стационаров России имеют существенные различия.
5. Выбор антибиотиков для терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*, необходимо осуществлять на основании локальных данных о фармакодинамических параметрах антибиотиков.

Апробация работы

Результаты исследования представлены на VII Европейском конгрессе по химиотерапии и инфекциям (Флоренция, 2005 г.), I Северо-западной конференции МАКМАХ (Санкт-Петербург, 2006 г.), XIII Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2006 г.), 16 Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (Ницца, 2006 г.), конференции молодых ученых СГМА (Смоленск, 2006, 2007 г.), совместном заседании кафедр клинической фармакологии, фармакологии, микробиологии, терапии ФПК и ППС, урологии, эндокринологии, факультетской хирургии и

НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии (2007 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 – в зарубежной печати, 3 – в центральной печати, 2 – в местной печати.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 27 отечественных и 142 иностранных источника. Материалы иллюстрированы 24 таблицами, 30 рисунками, содержит одно приложение.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены пациенты с клинически и лабораторно подтверждёнными нозокомиальными инфекциями различной локализации (инфекциями дыхательных путей, кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, кровотока, интраабдоминальными инфекциями и др.), находившиеся на стационарном лечении в ОРИТ лечебных учреждений городов России, вызванными грамотрицательными возбудителями. Микроорганизмы одного вида, повторно выделенные у одного пациента, из дальнейшего анализа исключались. На каждый штамм заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта. Доставка материала в лабораторию в большинстве случаев осуществлялась не позднее 2 ч после его забора. При невозможности немедленной транспортировки, клинический материал помещали на специальные транспортные среды, и, при первой возможности, доставляли в лабораторию с соблюдением рекомендуемого температурного режима. Выделенные штаммы грамотрицательных возбудителей передавались в центральную лабораторию (НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской госу-

дарственной медицинской академии), где проводилась реидентификация всех штаммов. По результатам реидентификации в исследование отбирались штаммы *A. baumannii*.

После реидентификации все штаммы пересеивались на агар Эндо, с которого суточные чистые культуры микроорганизмов суспендировались в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 10% глицерина и хранились в морозильной камере при температуре -70°C .

Определение чувствительности *A. baumannii* к антибиотикам проводили в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам США (NCCLS, 2006). При тестировании использовали двойные серийные разведения в агаре Мюллера-Хинтон II (Becton Dickinson, США) химически чистых субстанций антибиотиков. Определялись минимальные подавляющие концентрации 12 антибиотиков: амикацина, гентамицина, имипенема, левофлоксацина, меропенема, пиперациллина, пиперациллина/тазобактама, цефепима, цефоперазона, цефоперазона/сульбактама, цефтазидима, ципрофлоксацина. Для интерпретации результатов определения чувствительности к цефоперазону/сульбактаму использовали критерии цефоперазона. Контроль качества определения чувствительности производили с использованием референтных штаммов Американской коллекции типовых культур (ATCC) *P. aeruginosa* ATCC[®] 27853, *E. coli* ATCC 25922[®] и *E. coli* ATCC 35218[®].

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программ Excel (Microsoft, США) и M-Lab (НИИАХ, Смоленск). Все полученные в ходе исследования данные вносились в базу данных, созданную в СУБД Access 2000, методом двойного ввода с последующей верификацией введенной информации.

Результаты собственных исследований

В период 2002-2006 гг. проведено обследование пациентов, находившихся в 30 ОРИТ стационаров из 20 городов различных регионов России: Владивосток, Екатеринбург (2 стационара), Иркутск, Казань, Краснодар (2 стационара), Красноярск (2 стационара), Москва (8 стационаров), Новоси-

бирск, Омск, Пермь, Санкт-Петербург (2 стационара), Смоленск, Ставрополь, Тольятти, Томск, Тюмень, Уфа, Челябинск, Якутск, Ярославль.

Пациенты включались в исследование при наличии клинически и лабораторно подтверждённых нозокомиальных инфекций различной локализации (инфекций дыхательных путей, интраабдоминальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, инфекций мочевыводящих путей, инфекций кровотока и других), вызванных грамотрицательными микроорганизмами.

Было обследовано 2296 пациентов с нозокомиальными инфекциями, от которых выделено 3042 штамма грамотрицательных микроорганизмов, в том числе 459 штаммов *A. baumannii*. Частота выделения различных грамотрицательных возбудителей представлена на рис.1. Штаммы ацинетобактеров были выделены от 459 пациентов с нозокомиальными инфекциями. Среди данных пациентов было 376 взрослых (273 мужчины и 103 женщины) и 83 ребенка (60 мальчиков и 23 девочки).

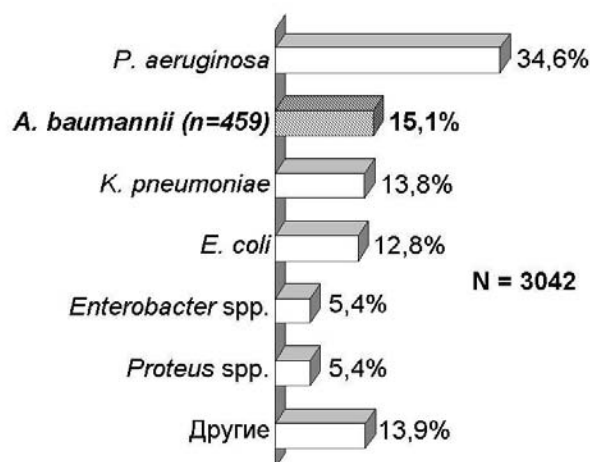


Рис. 1. Основные грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций у пациентов ОРИТ российских стационаров.

Частота выделения *A. baumannii* среди грамотрицательных микроорганизмов составила 15,1% (459/3042), при этом *A. baumannii* явился вторым по частоте грамотрицательным возбудителем нозокомиальных инфекций, а также вторым наиболее частым представителем грамотрицательных неферментирующих бактерий после *Pseudomonas aeruginosa*.

Табл. 1 Частота выделения *A. baumannii* в ОРИТ различных стационаров.

Город	Стационар	№ <i>A. baumannii</i> от общего кол-ва	% <i>A. baumannii</i> от общего кол-ва гра- мотрицательных штаммов в центре
Владивосток	ККБ № 1	4	7,5
Екатеринбург	ГКБ № 40	26	23,6
Екатеринбург	ОДКБ	8	8,9
Иркутск	ОДКБ	3	2,9
Казань	ДРКБ	9	8,8
Краснодар	ККБ	25	27,5
Краснодар	ГКБ № 2	17	11,1
Красноярск	КБСМП	52	37,1
Красноярск	ККБ	9	9,8
Москва	ГВКГ	8	13,8
Москва	НИИ НХ	19	18,8
Москва	ГКБ № 15	15	15
Москва	ЦХ	9	8,8
Москва	Онкоцентр	6	8,2
Москва	ММА	3	3,8
Москва	ДГКБ № 9	16	38,1
Москва	НЦ ССХ	18	17,8
Новосибирск	ОКБ	12	13
Омск	ОКБ	3	2,8
Пермь	ГКБ №6	26	23,9
Санкт-Петербург	ВМА	16	12,9
Санкт-Петербург	ГКБ №2	0	0
Смоленск	ОКБ	41	27,5
Ставрополь	ДККБ	4	4,1
Тольятти	ГКБ №5	6	6,4
Томск	ОКБ	24	14,5
Тюмень	ГКБ №2	20	19,4
Уфа	ГКБ №21	3	3,9
Челябинск	ГКБ №6	41	39,8
Якутск	РБ №2	11	11,3
Ярославль	МСЧ НПЗ	5	5

Были выявлены существенные различия в частоте выделения ацинетобактеров в различных стационарах. Так, *A. baumannii* являлись лидирующими грамотрицательными возбудителями в Клинической больнице скорой медицинской помощи г. Красноярск, Детской городской клинической больнице №9 г. Москвы, Смоленской областной клинической больнице, Городской клинической больнице № 6 г. Челябинска.

Данные по частоте выделения *A. baumannii* в исследованных ОРИТ представлены в табл. 1. Наиболее часто *A. baumannii* являлись возбудителями инфекций нижних дыхательных путей, инфекций кожи и мягких тканей. Данные по локализации нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*, представлены на рис. 2.

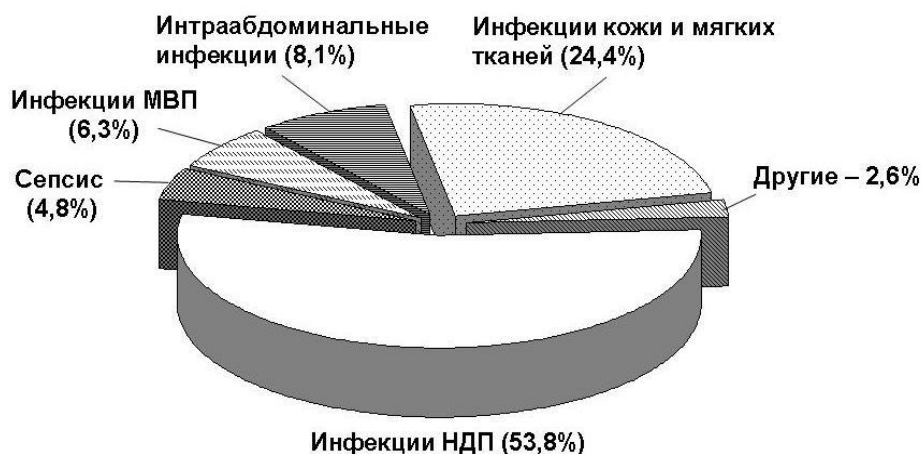


Рис. 2. Локализация нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*.

Общие результаты определения фармакодинамических параметров антибиотиков в отношении *A. baumannii*

На основании полученных данных определения МПК исследованные штаммы *A. baumannii* были распределены на категории чувствительный (Ч), умеренно-резистентный (У), резистентный (Р) (табл. 2). Умеренно-резистентные и резистентные штаммы были отнесены к разряду нечувствительных.

Из таблицы 2 видно, что наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *A. baumannii* обладали цефоперазон/сульбактам, имипенем и меропенем. К цефоперазону/сульбактаму нечувствительными были 10 (2,2%) штаммов *A. baumannii*, причем 7 (1,5%) обладали промежуточным уровнем устойчивости, а 3 (0,7%) - были резистентны. К имипенему нечувствительными были также 10 (2,2%) штаммов *A. baumannii*, и только 1 (0,2%) обладал промежуточным уровнем устойчивости, а 9 (2%) - были резистентны. К меропенему количество нечувствительных штаммов *A. baumannii* составило 16 (3,5%), из них промежуточным уровнем резистентности обладали 6 (1,3%) штаммов и резистентным были 10 (2,2%) штаммов.

Таблица 2

Фармакодинамические параметры антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *A. baumannii* (n=459)

Антибиотики	Ч (%)	У (%)	Р (%)	МПК50, мг/л	МПК90, мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	34,4	4,4	61,2	128	256	0,5-512
Гентамицин	10,9	4,8	84,3	128	256	1-256
Имипенем	97,8	0,2	2,0	1	2	0,125-32
Левифлоксацин	37,7	10,5	51,9	8	16	0,06-32
Меропенем	96,5	1,3	2,2	1	4	0,125-32
Пиперациллин	8,3	5,0	86,7	256	256	4-256
Пиперациллин/тазобактам	25,3	33,1	41,6	64	256	1-256
Цефепим	36,2	42,5	21,4	16	32	1-256
Цефоперазон	2,2	4,8	93,0	256	256	4-256
Цефоперазон/сульбактам	97,8	1,5	0,7	4	16	0,25-256
Цефтазидим	23,7	22,2	54,0	32	64	0,5-256
Ципрофлоксацин	26,1	0,9	73,0	64	128	0,06-128

Пенициллины с антисинегнойной активностью – пиперациллин и пиперациллин/тазобактам обладали низкой активностью в отношении штаммов *A. baumannii*. К пиперациллину нечувствительными были 91,7% исследованных штаммов. Причем 86,7% к нему были резистентными и 5% - умеренно ре-

зистентными. К пиперациллину/тазобактаму нечувствительными были 74,7% исследованных штаммов, из которых резистентными и умеренно резистентными были примерно одинаковое количество штаммов *A. baumannii* – 41,6% и 33,1%, соответственно.

Из остальных исследованных цефалоспоринов наибольшей активностью обладал цефепим, к которому нечувствительными были 63,8% ацинетобактеров. Из них большая часть обладала умеренной резистентностью – 42,5% штаммов, в то время как резистентными были только 21,4%. На втором месте по активности был цефтазидим. К нему нечувствительными были 76,2% микроорганизмов. Из них большинство (54%) имели резистентность к данному антибиотику. Цефоперазон обладал крайне низкой активностью против нозокомиальных штаммов *A. baumannii*. Нечувствительные штаммы составили 97,8%. Причем, большая часть из них была резистентна к данному антибиотику.

Левифлоксацин проявлял несколько более высокую активность по сравнению с ципрофлоксацином: 62,3% и 73,9% нечувствительных штаммов соответственно, МПК50 и МПК90 - 8 и 16 мг/л и 64 и 128 мг/л соответственно.

Амикацин был более активен в сравнении с гентамицином: нечувствительными к амикацину были 65,6%, к гентамицину – 89,1% штаммов.

Согласно приведенным выше данным, карбапенемы (имипенем, меропенем) и цефоперазон/сульбактам проявляли максимальную *in vitro* активность против штаммов *A. baumannii*.

При изучении перекрестной и ассоциированной резистентности к другим антибиотикам получены следующие данные. В отношении штаммов *A. baumannii*, нечувствительных к амикацину, гентамицину, левифлоксацину, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефепиму, цефоперазону, цефтазидиму, ципрофлоксацину наиболее высокая активность была отмечена у имипенема, меропенема, цефоперазона/сульбактама.

Штаммы, резистентные к имипенему были резистентными и к меропенему, в то же время, имипенем сохранял активность в отношении 6 (37,5%) из 16 меропенем-резистентных штаммов. Цефоперазон/сульбактам проявлял хо-

рошую активность в отношении карбапенем-резистентных штаммов – среди 10 имипенем-резистентных штаммов 8 сохраняли чувствительность к цефоперазону/сульбактаму, среди 16 нечувствительных к меропенему 12 штаммов (75%) были чувствительны к цефоперазону/сульбактаму.

В отношении штаммов, нечувствительных к цефоперазону/сульбактаму, несколько более высокую активность проявлял имипенем, к которому чувствительность сохраняли 8/10 (80%) штаммов, по сравнению с меропенемом, к которому были чувствительны 6/10 (60%) штаммов.

Все штаммы, нечувствительные к левофлоксацину, были также нечувствительны к ципрофлоксацину, тогда как левофлоксацин был активен против 15,6% ципрофлоксацин-нечувствительных штаммов.

Среди штаммов, нечувствительных к амикацину, 96,7% штаммов были нечувствительны к гентамицину. Среди нечувствительных к гентамицину штаммов, к амикацину были нечувствительны 71,1% штаммов.

Большинство исследованных штаммов *A. baumannii* обладали множественной резистентностью к антибиотикам (332/459 резистентных штаммов) (табл. 3). Наиболее частым фенотипом была устойчивость к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефоперазону, цефтазидиму, цефепиму, гентамицину, амикацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, которая была выявлена у 38,6% (128/332) штаммов *A. baumannii*.

Нечувствительность к 8 антибиотикам – пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефоперазону, цефтазидиму, гентамицину, амикацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину– была определена у 10,8% исследованных штаммов (36/332).

Таким образом, клинически значимой активностью против штаммов *A. baumannii* обладали только три из всех β -лактамных антибиотиков: цефоперазон/сульбактам, имипенем и меропенем.

Таблица 3.

Множественная резистентность нозокомиальных штаммов *A. baumannii*

(n=332)

Фенотип резистентности	N	%
Амикацин, Цефепим, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Левофлоксацин, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	128	38,6
Амикацин, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Левофлоксацин, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	36	10,8
Цефепим, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Левофлоксацин, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	23	6,9
Амикацин, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Левофлоксацин, Пиперациллин	11	3,3
Амикацин, Цефоперазон, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Левофлоксацин, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	11	3,3
Амикацин, Цефепим, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	11	3,3
Цефепим, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	11	3,3
Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Левофлоксацин, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	10	3,0
Амикацин, Цефепим, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Левофлоксацин, Пиперациллин	9	2,7
Цефоперазон, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Левофлоксацин, Пиперациллин	9	2,7
Амикацин, Цефепим, Цефоперазон, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Левофлоксацин, Пиперациллин	6	1,8
Амикацин, Цефепим, Цефоперазон, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Левофлоксацин, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	6	1,8
Амикацин, Цефепим, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Пиперациллин	5	1,5
Амикацин, Цефепим, Цефоперазон, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Имипенем, Левофлоксацин, Меропенем, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	4	1,2
Амикацин, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	3	0,9
Амикацин, Цефепим, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Левофлоксацин, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	3	0,9
Амикацин, Цефепим, Цефоперазон, Цефоперазон/сульбактам, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Левофлоксацин, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	3	0,9
Амикацин, Цефепим, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Пиперациллин, Пиперациллин/тазоб.	3	0,9
Другие	40	12,0

Динамика резистентности *A. baumannii* в России

Нами проведен сравнительный анализ резистентности *A. baumannii* к исследуемым антибиотикам в период с 1997 года по настоящее время. Необходимо отметить снижение активности всех исследованных антибиотиков против нозокомиальных штаммов *A. baumannii* в российских стационарах. Так, по данным исследования NPRS, проведенного в ОПИТ российских стационаров в 1997-99 гг., нечувствительными к пиперациллину являлись 75,5%, к пиперациллину/тазобактаму – 58,2%, к цефтазидиму – 63,6%, к ципрофлоксацину – 31,5%, к амикацину – 8,7%. К имипенему все штаммы сохраняли чувствительность. В ходе данного исследования отмечено увеличение количества нечувствительных штаммов ацинетобактеров к пиперациллину до 91,7%, к пиперациллину/тазобактаму – до 74,7%, к цефтазидиму – до 70,9%. Резистентность к ципрофлоксацину возросла более чем в 2 раза и составила 73,9%, к амикацину - более чем в 7 раз и достигла 65,6%. Появились штаммы, нечувствительные к имипенему (2,2%).

Таким образом, отмечено изменение фармакодинамических параметров антибиотиков в отношении нозокомиальных *A. baumannii* в российских стационарах.

Данные по отдельным центрам

Приводим данные по антибиотикорезистентности *A. baumannii* по тем центрам, где он был ведущим возбудителем нозокомиальных инфекций.

В таблице 4 приведено количество (в %) чувствительных штаммов возбудителя ко всем исследованным антибиотикам. Из таблицы 4 следует,

Таблица 4

Количество чувствительных штаммов *A. baumannii* к антибиотикам в различных центрах

НАЗВАНИЕ ЦЕНТРА	Амикацин	Гентамицин	Имипенем	Левифлоксацин	Меропенем	Пиперациллин	Пиперациллин / тазоб.	Цефепим	Цефоперазон	Цефоперазон / сульб.	Цефтазидим	Ципрофлоксацин
Екатеринбург, КБ №40	7,7	3,8	100,0	7,7	100,0	3,8	7,7	23,1	0,0	100,0	3,8	3,8
Краснодар, ККБ	28,0	4,0	100,0	44,0	100,0	4,0	16,0	28,0	4,0	92,0	16,0	12,0
Краснодар, КБ №2	70,6	5,9	100,0	29,4	100,0	5,9	52,9	29,4	0,0	100,0	35,3	17,6
Красноярск, БСМП	9,6	15,4	100,0	21,2	100,0	13,5	13,5	30,8	3,8	100,0	26,9	19,2
Москва, НИИИ НХ	52,6	15,8	100,0	31,6	100,0	10,5	21,1	36,8	0,0	100,0	26,3	15,8
Москва, КБ №15	20,0	0,0	66,7	13,3	66,7	0,0	13,3	26,7	0,0	86,7	33,3	0,0
Москва, ДГКБ №9	43,8	25,0	100,0	56,3	100,0	25,0	43,8	37,5	18,8	100,0	25,0	43,8
Москва, НЦ ССХ	27,8	16,7	94,4	22,2	94,4	16,7	22,2	55,6	5,6	100,0	55,6	16,7
Пермь, КБ №6	100,0	11,5	100,0	80,8	100,0	11,5	19,2	53,8	0,0	100,0	26,9	76,9
Санкт-Петербург, ВМА	0,0	0,0	100,0	12,5	100,0	0,0	75,0	68,8	0,0	100,0	12,5	12,5
Смоленск, ОКБ	12,2	2,4	100,0	53,7	95,1	2,4	7,3	9,8	0,0	100,0	7,3	51,2
Томск, ОКБ	20,8	8,3	100,0	16,7	100,0	4,2	29,2	37,5	0,0	100,0	33,3	12,5
Тюмень, КБ №2	15,0	15,0	100,0	60,0	100,0	5,0	30,0	30,0	0,0	95,0	25,0	55,0
Челябинск, КБ №6	7,3	2,4	100,0	34,1	100,0	2,4	26,8	43,9	0,0	100,0	4,9	4,9

что как правило, штаммы *A. baumannii* проявляли высокую частоту резистентности практически ко всем исследованным антибиотикам, за исключением имипенема, меропенема и цефоперазона/сульбактама, к которым были чувствительны в разных центрах от 95 до 100% штаммов. Следовательно, эти антибиотики являются препаратами выбора для терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*. Однако в некоторых центрах были установлены существенные отличия в чувствительности возбудителя к различным препаратам.

В ГКБ №2 Краснодара все штаммы были чувствительны к имипенему, меропенему и цефоперазону/сульбактаму. По сравнению с другими центрами отмечена более высокая активность амикацина, к которому были чувствительными 70,6% штаммов. Пиперациллин/тазобактам также сохранял более высокую активность по сравнению с другими стационарами: 52,9% штаммов были к нему чувствительными.

В ГКБ №15 г. Москвы были выделены штаммы ацинетобактеров, нечувствительные к карбапенемам. Чувствительность возбудителя была минимальной по сравнению с другими центрами и составила 66,7% для обоих карбапенемов. Также минимальной в сравнении с данными по другим центрам была чувствительность к цефоперазону/сульбактаму, которая составила 86,7%.

Учитывая высокую частоту резистентности ацинетобактеров, выделенных в этом центре, ко всем исследованным антибиотикам, кроме цефоперазона/сульбактама, для терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*, до получения результатов определения чувствительности целесообразным можно считать применение только данного антибиотика.

В НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева несколько более высокой активностью среди β -лактамов обладали цефепим и цефтазидим, чувствительными к которым являлись 56,6% штаммов. Необходимо отметить, что в данном центре наблюдалась минимальная частота устойчивости к цефтазидиму в сравнении с другими центрами, а также выделены умеренно-резистентные к карбапенемам штаммы (5,6%). К цефоперазону/сульбактаму все штаммы сохраняли чувствительность.

В ГКБ №6 г. Перми в сравнении с остальными центрами, частота устойчивости к фторхинолонам и амикацину в данном центре была самой низкой. К амикацину все штаммы были чувствительными. К ципрофлоксацину чувствительность составила 76,9%, к левофлоксацину 80,8% штаммов.

С учетом фармакодинамических параметров препаратами выбора для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii* в данном центре наряду с карбапенемами и цефоперазоном/сульбактамом может являться амикацин. Назначение ципрофлоксацина и левофлоксацина должно осуществляться на основании результатов определения чувствительности к данным антибиотикам.

В клинике ВПХ ВМА г. Санкт-Петербурга наблюдалась минимальная чувствительность ацинетобактеров к амикацину, тогда как к пиперациллину/тазобактаму и цефепиму частота чувствительности была максимальной в сравнении с другими центрами.

Таким образом, препаратами выбора в этом стационаре для терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii* до получения результатов чувствительности являются карбапенемы и цефоперазон/сульбактам. Использование пиперациллина/тазобактама и цефепима целесообразно проводить на основании результатов определения чувствительности *A. baumannii*.

Выводы

1. *A. baumannii* является одним из основных грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ российских стационаров (второй по частоте возбудитель грамотрицательных нозокомиальных инфекций, доля в структуре грамотрицательных возбудителей - 15%). В ряде стационаров *A. baumannii* являлись преобладающими грамотрицательными возбудителями, составляя от 27,5 до 39,8% в структуре грамотрицательных возбудителей.
2. Наиболее оптимальными фармакодинамическими параметрами в отношении нозокомиальных *A. baumannii* характеризовались карбапенемы и цефоперазон/сульбактам: чувствительность к имипенему и цефоперазону/сульбактаму составила 97,8%, к меропенему – 96,5%.

3. Нозокомиальные штаммы *A. baumannii* в стационарах России отличаются высоким уровнем резистентности к пиперациллину (91,7%), пиперациллину/тазобактаму (74,7%), цефалоспорином III-IV поколений (цефоперазону - 97,8%, цефтазидиму – 76,3%, цефепиму – 63,8%), аминогликозидам (амикацину – 65,6%, гентамицину – 89,1%), фторхинолонам (ципрофлоксацину – 73,9%, левофлоксацину – 62,3%).
4. Для нозокомиальных штаммов *A. baumannii* в ОРИТ России характерно широкое распространение множественнорезистентных штаммов (73,7% штаммов резистентны к трем классам антибиотиков).
5. Отмечено нарастание резистентности нозокомиальных штаммов *A. baumannii* по сравнению с 1997-99 гг.: к пиперациллину (от 75,5% до 91,7%), гентамицину (от 71,7% до 89,1%), цефтазидиму (от 63,6% до 76,3%), пиперациллину/тазобактаму (от 58,2% до 74,7%), ципрофлоксацину (от 31,5% до 73,9%), амикацину (от 8,7 до 65,6%), имипенему (от 0% до 2,2%).
6. Для терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*, в стационарах России препаратами выбора являются имипенем, меропенем, цефоперазон/сульбактам. Цефтазидим, цефепим, пиперациллин/тазобактам, амикацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин, могут быть рекомендованы для терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*, только на основании результатов определения чувствительности.

Практические рекомендации

1. В стационарах с высокой частотой нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*, в формуляр ОРИТ целесообразно включать имипенем, меропенем, цефоперазон/сульбактам.
2. Рекомендации по терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*, должны быть основаны на локальных данных по резистентности этого возбудителя.
3. Для терапии инфекций в отделениях ОРИТ с преобладанием штаммов *A. baumannii* для эмпирической терапии не рекомендуется использовать

ингибитор-защищенные пенициллины, цефалоспорины III-IV поколений, за исключением цефоперазона/сульбактама, гентамицин, фторхинолоны.

4. Препаратами выбора для терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*, до получения результатов чувствительности в ОРИТ России являются имипенем, меропенем, цефоперазон/сульбактам. В Городской клинической больнице №6, Пермь – амикацин, имипенем, меропенем, цефоперазон/сульбактам; в Городской клинической больнице №15, Москва - цефоперазон/сульбактам.

Список научных работ, опубликованных по материалам диссертации

1. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н. Активность антибактериальных препаратов в отношении штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных у пациентов в ОРИТ разных регионов России. / Вестник СГМА – 2006 г. – №2. – С. 97-99.
2. Фаращук А.Н. Устойчивость к различным антимикробным препаратам штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей. Тезисы докладов 34 конференции докладов молодых ученых. Смоленск, 2006 г. – С. 92.
3. Решедько Г.К., Фаращук А.Н., Рябкова Е.Л. Проблемы антибиотикорезистентности неферментирующих грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций. / Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006.– Том 7. - № 2. – Приложение 1. - С. 35.
4. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., группа РосНет. Резистентность штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных у пациентов с нозокомиальными инфекциями нижних дыхательных путей в отделениях реанимации и интенсивной терапии России. Сборник материалов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2006 г. – С. 445.
5. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Неферментирующие грамотрицательные

возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. / Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2006. - Том 8. – С. 232-248.

6. Farashchuk A., Reshedko G., Ryabkova E., on behalf of the Rosnet Group. Activity of different antimicrobials against nosocomial ciprofloxacin-resistant *Acinetobacter baumannii*. Proceedings of the 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Nice, France. - 2006. – Abstract R2024.
7. Reshedko G., Farashchuk A., Ryabkova E., Rosnet Group. Antimicrobial resistance among *Acinetobacter baumannii* from Russian intensive care units. Proceedings of the 7th European Congress of Chemotherapy and Infection; 2005 October 17-22; Florence, Italy, p. 49, abst. 099.