

*На правах рукописи*

ГАЛКИН Дмитрий Валентинович

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ  
СЕПСИСА В МНОГОПРОФИЛЬНЫХ СТАЦИОНАРАХ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Смоленск - 2005

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

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор СТРАЧУНСКИЙ Леонид Соломонович
---------------------------------------------------------------------------------------

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

Доктор медицинских наук, профессор БЕЛОБОРОДОВ Владимир Борисович  
Доктор медицинских наук КАРПОВ Олег Ильич

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:**

ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится 9 сентября 2005 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 Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Яйленко А.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы**

Сепсис, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении инфекций за последние несколько десятилетий, остаётся одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения.

Многоцентровые исследования в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в стационарах Европы показывают, что распространенность сепсиса возрастает, а атрибутивная летальность, несмотря на тенденцию к снижению, достигает 50% [Alberti С., е.а., 2002; Richards M., е.а., 2003]. В США с 1979 по 2000 гг. ежегодное увеличение частоты развития сепсиса составило 8,7% и в настоящее время его распространенность достигает 240,4 случаев на 100 тыс. населения в год. Летальность от тяжёлого сепсиса составляет 28,6%, или 251000 случаев в год [Martin G., е.а., 2003]. Прогнозируемый рост заболеваемости сепсисом в США составляет 1,5% в год. В развивающихся странах, например, в Бразилии, регистрируется высокая распространенность сепсиса – 61,4 случая на 1000 койко-дней и летальность – 34,7-52,2% среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ [Silva E., е.а., 2004]. Стоимость одного дня госпитализации пациента с сепсисом в Великобритании превышает 1080 долларов США, а ежегодные экономические затраты на лечение сепсиса в США составляют 16,7 млрд. долларов [Edbrooke D., е.а., 1999; Angus D., е.а., 2001].

По данным Минздравсоцразвития РФ, в 1999 г. в России зарегистрировано 1731 умерших от септицемии, или 1,2 случая на 100 тыс. населения, в 2000 и 2001 гг. - более 1880 умерших или 1,3 случаев на 100 тыс. населения. В 2002 и 2003 гг. количество летальных исходов несколько снизилось, не превысив 1500 случаев, а показатель составил 1,0 на 100 тыс. населения.

Очевидно, что масштабы истинной распространенности сепсиса в России в несколько раз превышают данные официальной статистики. Сложившаяся ситуация, вероятно, связана с недостаточной клинической (использование разных критериев) и микробиологической диагностикой (отсутствие стандартизации исследований у данной категории больных).

Эффективная эмпирическая антибактериальная терапия позволяет в 1,5-2 раза снизить летальность и предотвратить развитие септического шока у пациентов с сепсисом [Bouza E., e.a., 2000; Kollef M.H., e.a., 1997; Leibovici L., e.a., 1998; MacArthur R.D., e.a., 2004]. Для эмпирической терапии сепсиса используют как монотерапию (например, карбапенемами) так и комбинации антибиотиков (бета-лактамы с аминогликозидом и/или метронидазолом), а также ингибиторозащищенные бета-лактамы и, в частности, цефоперазон/сульбактам. Принимая во внимание результаты многоцентровых рандомизированных исследований, показавших высокую клиническую эффективность и оптимальный профиль безопасности цефоперазона/сульбактама, монотерапию данным препаратом можно рассматривать как адекватный выбор у пациентов с бактериальным сепсисом [Яковлев В.П. и соавт., 1995; Winston D.J., e.a., 1998; Yamaguchi K., e.a., 1999; Zhang Y.L., e.a., 2001].

В связи с вышеуказанным, возникла необходимость в изучении распространенности сепсиса в России с использованием международных критериев, сравнения с данными официальной статистики и исследований в других странах, изучении клинических и микробиологических особенностей течения сепсиса, а также оценке эффективности и безопасности монотерапии сепсиса цефоперазоном/сульбактамом в многопрофильных стационарах России.

## **Цель исследования**

Разработать подходы к оптимизации антибактериальной терапии сепсиса на основании изучения его эпидемиологических, клинических и микробиологических особенностей и оценки клинической и фармакодинамической эффективности монотерапии сепсиса цефоперазоном/сульбактамом в многопрофильных стационарах России.

## **Задачи исследования**

1. Исследовать распространенность сепсиса в многопрофильных стационарах России с использованием единых международных критериев и провести сравнительную оценку заболеваемости и смертности от сепсиса по официальным данным и протоколам аутопсий.
2. Исследовать мнение врачей отделений реанимации и отделений хирургического профиля о сепсисе.
3. Установить основные источники инфекции у пациентов с сепсисом.
4. Исследовать структуру микрофлоры, вызывающей сепсис и определить ее чувствительность к антибактериальным препаратам с использованием современных микробиологических методов.
5. Оценить клиническую эффективность и безопасность цефоперазона/сульбактама в качестве монотерапии сепсиса.

## **Научная новизна работы**

Впервые:

- Проведено многоцентровое исследование распространенности сепсиса в многопрофильных стационарах России с использованием международных диагностических критериев.
- Выполнена сравнительная оценка эпидемиологии сепсиса по данным официальной статистики и протоколам аутопсий в г. Смоленске за период 2000-2004 гг.

- Путём специального анкетирования изучено мнение врачей отделений реанимации и отделений хирургического профиля о сепсисе.
- Изучены основные клинические проявления и исходы бактериального сепсиса у пациентов, получающих монотерапию цефоперазоном/сульбактамом, исследована структура микрофлоры, вызывающей сепсис в многопрофильных стационарах России и определена ее чувствительность к антибактериальным препаратам с использованием современных методов.
- Исследована эффективность и безопасность цефоперазона/сульбактама в качестве монотерапии бактериального сепсиса.

### **Практическая ценность работы**

- Проанализирована распространенность сепсиса в многопрофильных стационарах России с использованием международных критериев и проведена её сравнительная оценка с официальными данными и по данным протоколов аутопсий.
- Разработана анкета для изучения мнения врачей отделений реанимации и отделений хирургического профиля о сепсисе.
- Выявленные расхождения в подходах к диагностике позволяют предложить использование единых диагностических критериев для изучения эпидемиологии сепсиса в России.
- Разработана индивидуальная регистрационная карта для проведения многоцентровых проспективных исследований эффективности антибактериальной терапии сепсиса.
- Проведена оценка эффективности монотерапии бактериального сепсиса цефоперазоном/сульбактамом.
- Разработаны предложения по оптимизации эмпирической монотерапии бактериального сепсиса.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Распространенность сепсиса в России превышает данные официальной статистики и сопоставима с результатами международных эпидемиологических исследований.
2. Монотерапия цефоперазоном/сульбактамом является высокоэффективной и безопасной у пациентов с бактериальным сепсисом, вызванным преимущественно грамотрицательными возбудителями.

### **Внедрение результатов в практику**

Основные положения работы используются при проведении сертификационных курсов повышения квалификации для врачей-бактериологов и лаборантов при Центре Госсанэпиднадзора в Смоленской области, а также на лекциях и семинарах при проведении занятий со студентами, интернами и врачами на кафедре клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии.

Цефоперазон/сульбактам включен в формулярный список лекарственных средств Смоленской областной клинической больницы, а также в формуляры стационаров, являющихся центрами-участниками исследования.

Практические рекомендации внедрены в работу отделений реанимации и хирургии в стационарах г. Смоленска, микробиологической лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии (НИИАХ).

### **Апробация работы**

Результаты исследования представлены на VII Школе по антимикробной терапии «Бактериология для клиницистов» в рамках X Российского национального конгресса «Человек и лекарство», (Москва, 2003 г.), V международной конференции Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) «Антимикробная терапия» (Москва, 2002 г.), I Дальневосточной конференции МАКМАХ «Антимикробная терапия» (Хабаровск, 2004 г.),

13 Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (Глазго, 2003 г.), 11 Международном конгрессе по инфекционным болезням (Канкун, 2004 г.), сертификационных циклах повышения квалификации по специальности «бактериология» для врачей-бактериологов и лаборантов при Центре Госсанэпиднадзора в Смоленской области (Смоленск, 2003-2004 гг.), совместном заседании кафедр клинической фармакологии, госпитальной педиатрии, фармакологии, общей хирургии, микробиологии, сотрудников НИИАХ, микробиологической лаборатории Центра Госсанэпиднадзора в Смоленской области, аспирантов кафедры клинической фармакологии (Смоленск, 2005 г.).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 2 - в центральной печати и 4 - в зарубежной печати.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, результатов, обсуждения полученных данных, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 185 источников, в том числе 24 отечественных и 161 иностранных. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 15 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование состояло из *эпидемиологической* и *клинической частей* и проводилось на базе 15 многопрофильных стационаров 12 городов РФ (Волгоград, Воронеж, Екатеринбург, Казань, Краснодар, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Санкт-Петербург, Смоленск, Уфа, Ярославль), Смоленского областного Института патологии и Бюро судебно-медицинской экспертизы Смоленской области.



В *первой* части исследования изучали распространенность сепсиса в многопрофильных стационарах на территории России. Сепсис диагностировали в соответствии с критериями Согласительной конференции Американского колледжа специалистов торакальной медицины, 1992 г. Данный этап исследования проводился ретроспективно с 1 октября 2001 г. по 31 декабря 2001 г.

В специально разработанной анкете регистрировали общее количество пациентов, поступивших в отделение за период наблюдения, число пациентов с инфекционной патологией, число пациентов с симптомами сепсиса в популяции пациентов с инфекциями и число пациентов с септическим шоком в популяции пациентов с сепсисом.

Для изучения заболеваемости и смертности от септицемии на территории г. Смоленска использовались статистические сборники «Состояние здравоохранения и здоровья населения Смоленской области» Департамента Администрации Смоленской области по здравоохранению и Смоленского областного Фонда обязательного медицинского страхования за период с 2000 по 2004 гг.

С целью изучения частоты, основных клинических проявлений и анализа особенностей диагностики сепсиса по данным аутопсий, исследовали протоколы патологоанатомических исследований (Форма М № 0.1.3 У от 04.10.1980 г.) и акты судебно-медицинского исследования трупа (Форма № 173/У-87 от 16.10.1987 г.) всех умерших жителей г. Смоленска и подвергшихся аутопсии за период 2000-2004 гг. в стационарах областного и городского подчинения, находящихся на территории г. Смоленска, а также умерших или погибших вне дома или стационара. Учитывались все случаи, когда сепсис регистрировали как основную причину смерти и как осложнение других состояний. На каждый случай сепсиса заполнялась индивидуальная регистрационная карта с указанием демографических данных умершего, длительности

госпитализации, количества суток, прошедших от момента смерти до вскрытия, основного диагноза и его осложнений, фоновой патологии. Оценивали расхождение с клиническим диагнозом, проведение и результаты посмертного бактериологического исследования образцов.

Для изучения мнения врачей о сепсисе персоналу ОРИТ и хирургических отделений была предложена специально разработанная анонимная анкета, состоявшая из 10 вопросов, касающихся критериев диагностики, преобладающих возбудителей и выбора антибиотиков у пациентов с сепсисом различной локализации.

*Вторая часть* была открытым нерандомизированным проспективным постмаркетинговым исследованием исходов сепсиса и клинической и фармакодинамической эффективности и безопасности 7-14 дневного курса цефоперазона/сульбактама, назначавшегося в дозе 4-8 г в сутки взрослым пациентам без тяжёлых нарушений иммунитета с бактериальным сепсисом. Для обеспечения сравнимости данных по исходам терапии в различных центрах унифицировали антибактериальную терапию и всем пациентам, которые соответствовали критериям включения в исследование, назначали монотерапию цефоперазоном/сульбактамом. Лечение начинали до получения результатов бактериологического исследования. Длительность терапии определялась лечащим врачом в зависимости от клинической эффективности.

Диагноз «сепсис» выставлялся в соответствии с критериями Согласительной конференции Американского колледжа специалистов торакальной медицины, 1992 г.

Пациенты наблюдались в течение 4 визитов. Во время визитов 1–3 (начало и окончание терапии) у пациентов изучали анамнестические данные, проводили клиническое и лабораторные исследования, во время 1 визита оценивали наличие органной недостаточности по шкале SOFA. Во

время визитов 2 и 3 проводили оценку эффективности терапии и регистрировали нежелательные явления (НЯ). Заключительную оценку эффективности терапии цефоперазоном/сульбактамом и выживаемость пациентов оценивали во время визита 4 (день 28-30). Во время всех визитов регистрировали сопутствующую не антибактериальную терапию, за исключением инфузионных растворов и наркотических анальгетиков.

До начала терапии цефоперазоном/сульбактамом проводили бактериологическое исследование крови. На всех визитах забирались другие клинические образцы из предполагаемых источников инфекции.

Культуральное исследование клинического материала и предварительную идентификацию проводили в соответствии с методами, принятыми в локальных лабораториях, выделенные штаммы передавались в центральную лабораторию НИИАХ для реидентификации. Определение чувствительности проводили в соответствии со стандартами Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам США (NCCLS), 2002. При тестировании использовали двойные серийные разведения в агаре Мюллера-Хинтон II (Becton Dickinson, США) химически чистых субстанций антибиотиков. Для оценки эффективности терапии использовались следующие фармакодинамические характеристики выделенных штаммов микроорганизмов: МПК, МПК<sub>50</sub>, МПК<sub>90</sub>. Термином «нечувствительные» обозначали совокупность резистентных и умереннорезистентных штаммов.

Обработка данных и анализ результатов микробиологических исследований были проведены с использованием программ Excel для Microsoft Windows XP и M-Lab (НИИАХ).

Для обработки данных, на основе базы Microsoft Access для Windows XP были разработаны компьютерные программы «Эпидемиология сепсиса», «ИРИС» и «Представление врачей о сепсисе».

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Excel для Windows XP. Для качественных переменных определяли частоту и долю (%) от общего числа случаев, для количественных переменных – среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего 5% уровня статистической значимости. Сравнение групп по качественным переменным выполнялось с использованием критерия Хи-квадрат либо точного критерия Фишера для частот меньше 5. Вследствие того, что данное исследование не носило сравнительного характера, для анализа его результатов были использованы методы описательной статистики: частоты, проценты, частотные распределения и др. Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета SAS версия 8.2 для Windows (SAS Institute, США).

### **Результаты исследования**

#### ***Оценка распространенности сепсиса в многопрофильных стационарах России с использованием международных критериев***

Распространенность инфекций, сепсиса и септического шока в многопрофильных стационарах оценивали по данным анкет, присланных из 9 центров различных регионов Российской Федерации. По результатам мониторинга всех госпитализаций в эпидемиологическую часть исследования были включены 7802 пациента. Из них 2309 пациентов были из отделений хирургического профиля, 2305 – из отделений гнойной хирургии и 1562 – из отделений терапевтического профиля. Из взрослых ОРИТ было проанализировано 1387, из детских ОРИТ (по данным Республиканской клинической больницы г. Уфы) – 239 историй болезни.

Во взрослых ОРИТ (7) с инфекциями находились 566 (40,8%) пациентов, сепсис был зарегистрирован у 120 (21,2%) из них, а септический шок - в 24 (20,0%) случаев. Частота изучаемой патологии варьировала в ОРИТ разных городов.

В отделения гнойной хирургии (5) с инфекциями были госпитализированы 2165 (93,9%) пациентов. Частота инфекционной патологии менее 100% в этих отделениях связана с тем, что некоторые пациенты находились на долечивании в периоде реконвалесценции после предшествующего хирургического устранения источника инфекции. Наибольшее количество пациентов с тяжёлой патологией поступили в одно из отделений гнойной хирургии, что повлияло на высокие цифры распространенности септического шока.

В отделениях хирургического профиля (4) находились 452 (19,5%) пациента, частота сепсиса среди пациентов с инфекциями во всех центрах не превышала 20%, септический шок зарегистрировали у 1 пациента.

У пациентов из отделений терапевтического профиля (1) инфекции встречались в 420 (26,8%) случаях. Из них сепсис диагностировали у 57 (13,6%) и септический шок – у 3 (5,3%) пациентов.

На рисунке 1 приведены сводные данные по распространенности инфекций, сепсиса и септического шока в различных отделениях многопрофильных стационаров.

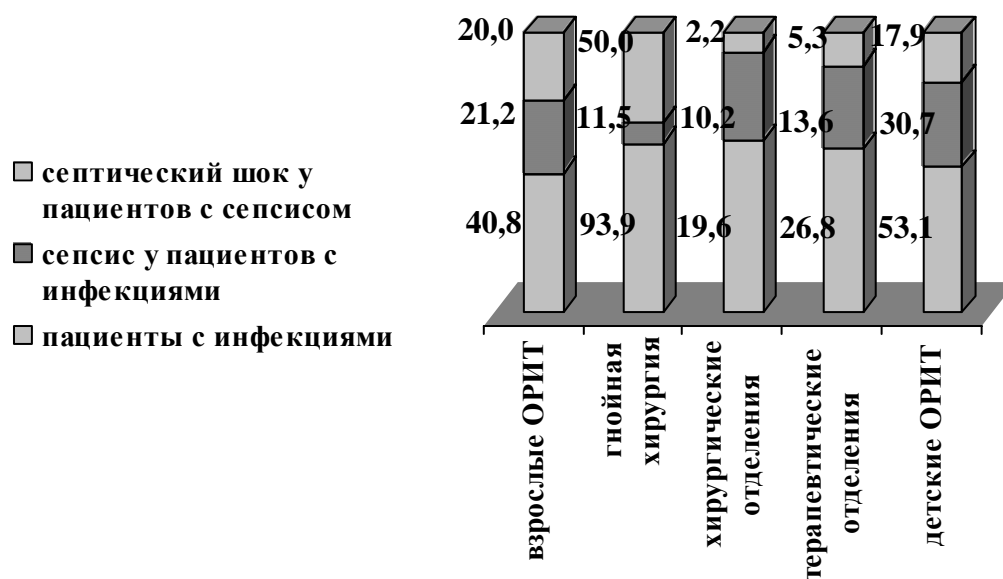


Рис. 1 Частота инфекций, сепсиса и септического шока в отделениях многопрофильных стационаров, % (N=7802)

***Распространенность сепсиса по данным официальной статистики***

С целью сравнения результатов, полученных с использованием международных критериев, была изучена информация о госпитализированной заболеваемости и смертности от данной нозологии в г. Смоленске за период 2000-2004 гг. (табл. 1).

Таблица 1

Заболеваемость сепсисом в г. Смоленске за период 2000-2004 гг. (*выписанные + умершие от сепсиса*)

	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
Численность населения	353400	345900	340200	321700	319200
Число случаев сепсиса ( $\geq 18$ лет)	28	21	26	18	24
на 100 тыс. населения	7,9	6,1	7,6	5,6	7,5
Число случаев сепсиса (0-17 лет)	12	24	14	4	43
на 100 тыс. населения	3,4	6,9	4,1	1,2	14,2

При сравнении сведений о распространенности в расчете на 100 тыс. населения по годам статистически значимым оказалось увеличение заболеваемости сепсисом в возрастной категории от 0 до 17 лет ( $p < 0,0001$ ).

Не выявлено тенденции к увеличению или снижению смертности от сепсиса жителей г. Смоленска, смертность при расчёте на 100 тыс. населения составила 22,9 (табл. 2).

Таблица 2

Смертность от сепсиса жителей г. Смоленска за период 2000-2004 гг.

	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
Численность населения	353400	345900	340200	321700	319200
Число умерших ( $\geq 18$ лет)	18	17	16	8	12
на 100 тыс. населения	5,1	4,9	4,7	2,5	3,7
Число умерших (0-17 лет)	3	4	3	1	2
на 100 тыс. населения	0,8	1,1	0,8	0,3	0,6

### ***Распространенность сепсиса по материалам аутопсий***

Всего изучено 9346 протоколов вскрытий умерших в стационарах областного и городского подчинения в г. Смоленске за период 2000-2004 гг. Среди них мужчин было 6607 (70,7%), женщин – 2739 (29,3%), средний возраст составил 50,6 лет.

За указанный период времени было проведено 116 аутопсий пациентов, умерших от сепсиса, среди которых 31,9% (37) составили женщины и 68,1% (79) – мужчины. Средний возраст составил  $42,5 \pm 22,8$  лет с диапазоном колебаний от 0 до 90 лет. Уровень смертности за период 2000 по 2004 гг. по данным аутопсий при расчете на 100 тыс. населения составил 34,5.

У всех 116 пациентов смерть наступила в стационаре, при этом летальный исход преимущественно регистрировали в отделениях терапевтического профиля – 66 (56,9%), с меньшей частотой – в отделениях хирургического профиля – 45 (38,8%) и у 5 (4,3%) пациентов смерть наступила в ОРИТ. Длительность госпитализации до момента смерти составила  $11,7 \pm 3,5$  суток. От момента смерти до вскрытия проходило  $1,9 \pm 0,6$  суток. Распределение основных диагнозов представлено на рисунке 2.

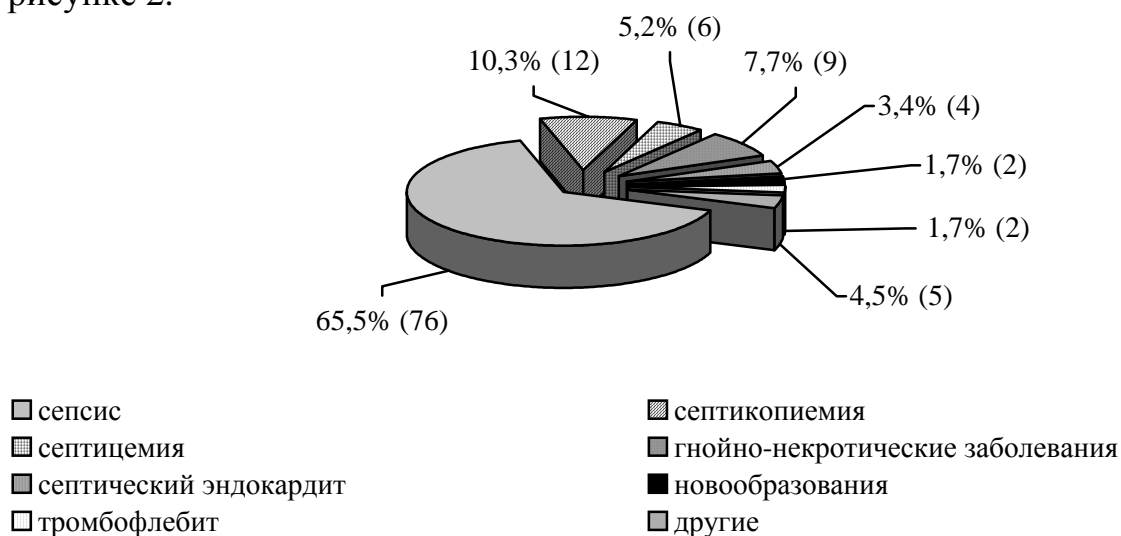


Рис. 2 Основные патологоанатомические диагнозы среди умерших пациентов с сепсисом

Как осложнение сепсис, септикопиемию и септицемию установили у 9, 8 и 5 (7,7%, 6,9%, 4,5%, соответственно) умерших пациентов с сепсисом.

В структуре осложнений основных диагнозов преобладали отёк головного мозга, ДВС-синдром, инфекционно-токсический шок и отёк лёгких, частота других не превышала 1-3 случаев (табл. 3).

Таблица 3

Осложнения основных диагнозов у умерших с сепсисом (N=175)

Осложнение	Число пациентов	% от всех осложнений
Отек головного мозга	35	20,0
ДВС-синдром	32	18,3
Инфекционно-токсический шок	17	9,7
Отек лёгких	14	8,0
Другие	55	31,4

Хронический гепатит, хронический панкреатит и сахарный диабет были зарегистрированы в качестве фоновой патологии у 16, 9 и 3 (13,8%, 7,8%, 2,6%, соответственно) умерших пациентов. Расхождение с клиническим диагнозом было зарегистрировано у 24 (20,7%) пациентов, бактериологическое исследование трупного материала выполнялось в большинстве случаев – 88 (75,9%), при этом возбудитель был выделен у 85 (73,3%) умерших с сепсисом.

#### ***Изучение мнения врачей о сепсисе***

Из 170 опрошенных врачей реанимационных и хирургических отделений сепсис исключительно на основании септицемии диагностируют 37%, критериями Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям - 34% респондентов. Международными критериями пользуются 20%, иные критерии назвали 4% врачей, а 6% в своей практике вообще не используют никаких критериев диагностики.



### **Оценка исходов терапии сепсиса, клинической эффективности и безопасности цефоперазона/сульбактама**

Всего в клиническую часть исследования было включено 127 пациентов, из которых 119 (93,7%) - закончили исследование, 8 (6,3%) - выбыли из него, из них 7 (5,6%) - из-за летального исхода и 1 (0,8%) – по причине отказа от участия. Средний возраст пациентов составил  $48,2 \pm 17,5$  лет с диапазоном колебаний от 18 до 87 лет. Терапия цефоперазоном/сульбактамом была назначена 65 женщинам (51,2%) и 62 мужчинам (48,8%). Распределение госпитализированных пациентов по отделениям представлено на рисунке 3.

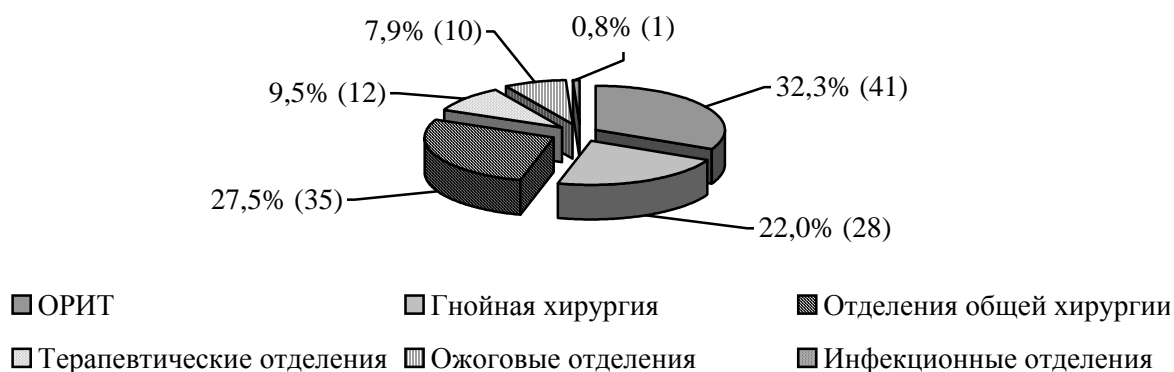


Рис. 3 Отделения, в которые были госпитализированы пациенты с сепсисом

Сепсис наиболее часто развивался на фоне инфекций кожи и мягких тканей (34,6%). Другая инфекционная патология встречалась реже (рис. 4).

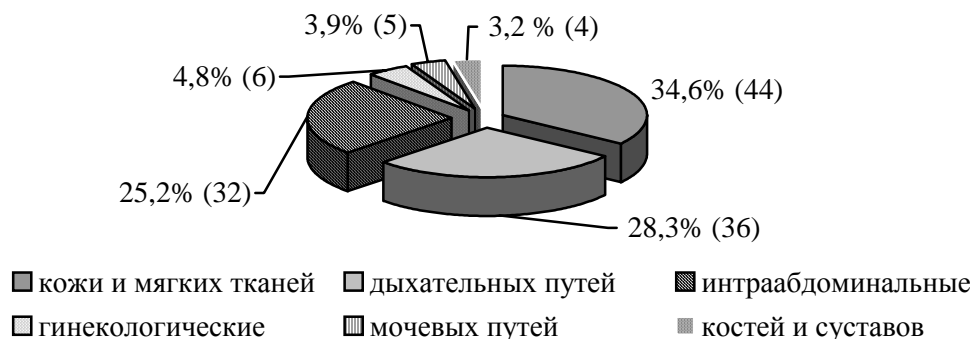


Рис. 4 Источники инфекции у пациентов с сепсисом

Среди клинических симптомов преобладали тахикардия - 119 (93,7%) и лихорадка - у 109 (85,8%) пациентов. Тахипноэ и лейкоцитоз встречались реже – у 97 (76,4%) и 93 (73,2%) пациентов, соответственно.

Оценка по шкале SOFA на визите 1 у 68 (53,5%) из 127 пациентов составила от 1 до 12 баллов, у 59 (46,5%) пациентов органная дисфункция не была выявлена.

Всем 127 пациентам была назначена хотя бы 1 доза цефоперазона/сульбактама. Средняя суточная доза, назначенная пациентам во время данного исследования, составила 4,9 г (2,0–8,0 г), средняя длительность курса - 9,7 дней (1,0-16,0). До назначения цефоперазона/сульбактама все пациенты получали антибактериальную терапию, оказавшуюся, по мнению лечащих врачей в центрах, неэффективной. Наиболее часто в качестве эмпирической терапии назначались амикацин, цiproфлоксацин, метронидазол, которые получали 16,5% пациентов, гентамицин, цефотаксим, цефазолин и ампициллин получали 15,7%, 14,9%, 12,6%, 8,6% пациентов соответственно. Частота назначения других антибактериальных препаратов не превышала 5%. Различные комбинации антибиотиков получали 108 (85%) пациентов, монотерапию - 19 (15%).

Во время визита 1 (начало терапии цефоперазоном/сульбактамом) состояние 11 (8,7%) пациентов было расценено как крайне тяжелое, 82 (64,6%) пациентов как тяжёлое, 34 (26,7%) - средней тяжести. Наиболее часто отклонения от нормы были диагностированы со стороны кожных покровов - у 89 (70%) пациентов, дыхательной системы - у 79 (62%), сердечно-сосудистой системы - у 62 (51%), желудочно-кишечного тракта - у 39 (31%), нервной системы - у 38 (30%), мочевой системы - у 36 (28,5%) и костно-мышечной системы - у 21 (18,9%) пациентов.

Первую оценку состояния после начала терапии цефоперазоном/сульбактамом проводили на 3-5 сутки (визит 2).

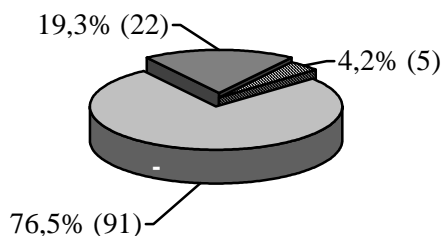
Улучшение состояния было отмечено у 89 (71,2%) пациентов, без изменений - у 25 (20%) и ухудшение зарегистрировано у 8 (6,4%) пациентов. Один (0,8%) пациент погиб вследствие тяжёлой сочетанной травмы и один - от тромбоэмболии легочной артерии. Наиболее часто отмечались изменения со стороны кожных покровов – у 73 (58,4%) пациентов, дыхательной системы - у 58 (45,6%), сердечно-сосудистой системы - у 38 (34,4%), ЖКТ - у 30,6% пациентов, мочевой системы - у 24 (19,2%), нервной системы - у 19 (15,2%) и костно-мышечной системы - у 14 (11,2%) пациентов.

Во время визита 3 (день 7-14) состояние 77,2% пациентов было расценено как улучшение, без изменений – у 15,3% и ухудшение – у 3,6% пациентов. Летальный исход зарегистрировали у 5 (3,9%) пациентов. Патологические изменения со стороны кожных покровов сохранялись у 44 (36,9%) пациентов, дыхательной системы - у 37 (31%), сердечно-сосудистой системы - у 19 (15,9%), ЖКТ - у 17 (14,2%), мочевой системы - у 16 (13,4%), нервной системы - у 13 (10,9%) и костно-мышечной системы - у 11 (9,2%) пациентов.

Из 127 пациентов, включенных в исследование, 99 получали дополнительную не антибактериальную терапию. Среднее количество назначенных препаратов составило 2,2 (от 1 до 6).

При заключительном визите на 28-30 день (визит 4) после начала терапии оценка выживаемости и клинической эффективности проводилась у 119 (93,7%) из 127 пациентов, так как у 7 (5,5%) пациентов наступил летальный исход, а один пациент отказался от участия в исследовании в связи с развитием НЯ. Летальный исход у 5 (3,9%) пациентов был связан с сепсисом, у 1 (0,8%) пациента, по мнению исследователей, причиной летального исхода стала тяжёлая сочетанная травма и у 1 (0,8%) пациента – тромбоэмболия лёгочной артерии. У 5 (3,9%) пациентов диагностировали полиорганную недостаточность и у 2 (1,6%) пациентов -

септический шок. Клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама в отношении всех пациентов, завершивших участие в исследовании, составила 95,8%, из которых у 76,5% - отмечалось выздоровление и у 18,5% - улучшение (рис. 5).



□ выздоровление      ■ улучшение      ▨ неэффективность

Рис. 5 Клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама у пациентов с сепсисом во время визита 4 (28-30 день)

### ***Оценка безопасности терапии***

Оценка безопасности проводилась у всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу цефоперазона/сульбактама. У 4 (3,2%) пациентов были зарегистрированы НЯ, по мнению врачей, «вероятно» связанные с приёмом препарата - онемение языка или губ, сыпь на коже, гематурия и тошнота. У 1 (0,8%) пациентки развитие макрогематурии потребовало отмены препарата, у остальных НЯ разрешились после завершения курса терапии. Серьезных НЯ зарегистрировано не было.

### ***Фармакодинамическая активность цефоперазона/сульбактама***

Всего было исследовано 119 штаммов микроорганизмов от 73 пациентов. У остальных пациентов выделить возбудителя не удалось или выделенная культура была расценена как контаминирующая. Таким образом, микробиологическое подтверждение инфекции удалось получить в 57,5% случаев. От каждого пациента исследовали по одному штамму микроорганизма одного вида. Наибольшее количество штаммов было получено из ОРИТ (хирургического и терапевтического профиля) и

отделений хирургической инфекции - 73 (61,1%) и 36 (30,1%), соответственно. Клинический материал для микробиологического исследования представлен на рисунке 6.

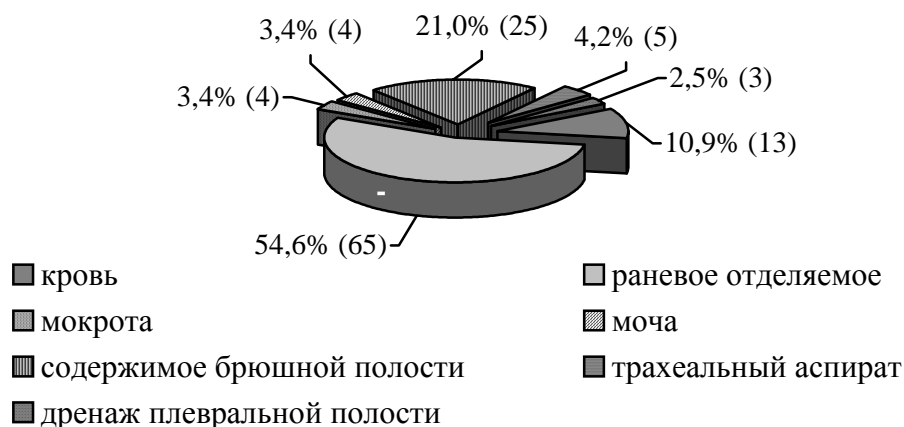


Рис. 6 Структура материала, из которого были выделены возбудители

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что в подавляющем большинстве случаев сепсис вызывался одним видом микроорганизма. Возбудители сепсиса у пациентов с микробиологически подтверждённой инфекцией представлены на рисунке 7.

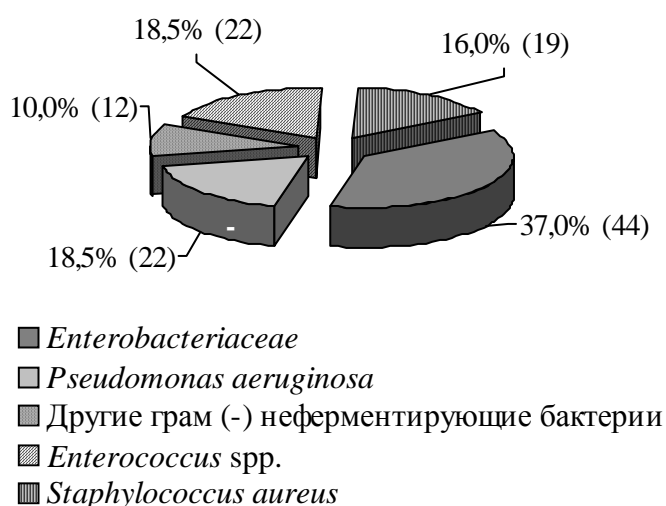
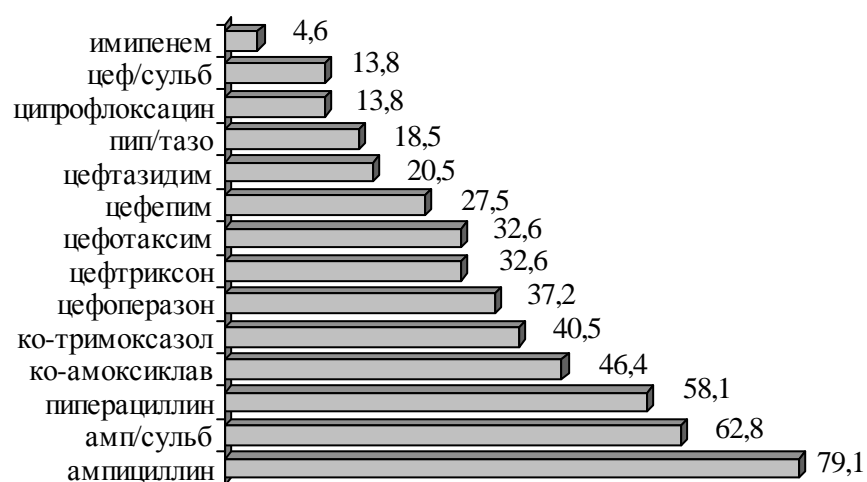


Рис. 7 Возбудители, выделенные у пациентов с сепсисом

### *Enterobacteriaceae*

Наиболее активными антибактериальными препаратами в отношении преобладающей группы возбудителей были имипенем, цефоперазон/сульбактам и цiproфлоксацин, резистентность к которым составила соответственно 2,3%, 6,9% и 9,2% при отсутствии статистически значимых различий между препаратами.



цеф/сульб=цефоперазон/сульбактам; пип/тазо=пиперациллин/тазобактам;  
амп/сульб=ампициллин/сульбактам

Рис. 8 Количество нечувствительных штаммов *Enterobacteriaceae*, %

### *Pseudomonas aeruginosa*

Следует отметить более высокую резистентность *P. aeruginosa* к исследованным препаратам, по сравнению с энтеробактериями. К цефтазидиму, цефепиму, пиперациллину/тазобактаму, имипенему, пиперациллину было 18,2%, 22,7%, 36,4%, 31,8% и 50,0% резистентных штаммов, а к цiproфлоксацину, цефоперазону и гентамицину - 59,1%, 50,0% и 90,5% штаммов, соответственно. По сравнению с цефоперазоном, цефоперазон/сульбактам не обладал преимуществами по активности в отношении данного возбудителя.

### *Другие грамотрицательные неферментирующие бактерии*

Представители данной группы характеризовались высоким уровнем устойчивости к антибактериальным препаратам. Резистентными к

имипенему, ципрофлоксацину и цефепиму были по 50,1% штаммов, цефотаксиму, цефтриаксону, ампициллину/сульбактаму - по 66,7% штаммов, к цефоперазону - 75,0% штаммов. Отмечено значительное снижение МПК (на 5-7 двойных стандартных разведений) цефоперазона/сульбактама, по сравнению с цефоперазоном, в отношении штаммов *Acinetobacter baumannii*.

### ***Enterococcus spp.***

Наиболее активными препаратами в отношении энтерококков были ванкомицин и линезолид, к ним были чувствительны все 22 штамма. Резистентность к ампициллину составила 23,8%, гентамицину - 61,0%, хлорамфениколу - 62,0% и тетрациклину - 76,1%. Исследование активности цефалоспоринов в отношении данной группы возбудителей не проводилось вследствие природной устойчивости энтерококков к этой группе антибиотиков.

### ***Staphylococcus aureus***

Частота выделения метициллинорезистентных *S. aureus* составила 15,8%. Все штаммы MRSA были чувствительны к ванкомицину и линезолиду. К ципрофлоксацину, гентамицину, клиндамицину, тетрациклину, эритромицину и хлорамфениколу резистентными были 10,5%, 15,8%, 21,1%, 21,1%, 31,6% и 57,9% штаммов, соответственно.

Оценку бактериологической эффективности проводили у всех пациентов, включённых в исследование. На 7-14 день терапии у 82 (64,6%) пациентов была зарегистрирована эрадикация возбудителя, у 20 (15,7%) пациентов оценка соответствовала критерию «нельзя определить», у 11 (8,7%) пациентов была выявлена персистенция и у 9 (7,1%) - суперинфекция.

## Выводы

1. Распространенность сепсиса в многопрофильных стационарах России составляет 10-30% от общего числа госпитализированных пациентов с инфекциями, что сопоставимо с результатами международных исследований.
2. Смертность от сепсиса по результатам аутопсий превосходит данные официальной статистики в г. Смоленске за период 2000-2004 гг. и составляет 34,5 и 22,9 на 100 тыс. населения соответственно.
3. Низкая регистрация частоты сепсиса связана с отсутствием единых критериев - 37% врачей ОРИТ и хирургических отделений используют устаревшие критерии диагностики.
4. В многопрофильных стационарах наиболее часто сепсис развивается у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей (34,6%), дыхательных путей (28,3%) и интраабдоминальными инфекциями (25,2%).
5. Преобладающими возбудителями сепсиса в многопрофильных стационарах России являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (37%).
6. Фармакодинамическая активность цефоперазона/сульбактама в отношении преобладающих возбудителей сепсиса составляет 86,2%.
7. Клиническая эффективность монотерапии сепсиса цефоперазоном/сульбактамом при оценке на 28-30 день исследования составляет 95,8%.
8. Частота нежелательных явлений при монотерапии сепсиса цефоперазоном/сульбактамом составляет 3,2%.

## Практические рекомендации

1. Необходимо проводить регулярный надзор за динамикой фармакодинамической активности антибиотиков в отношении основных возбудителей сепсиса (*Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*).
2. В формуляры лекарственных средств многопрофильных стационаров следует рекомендовать включение следующих препаратов: пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, цефотаксим,



цефтазидим, цефепим, имипенем, амикацин, ципрофлоксацин, ванкомицин, линезолид.

3. Вследствие высокой резистентности возбудителей, в схемах эмпирической терапии сепсиса не рекомендуется использовать бензилпенициллин, оксациллин, аминопенициллины, антисинегнойные пенициллины, гентамицин, тетрациклин, котримоксазол.
4. В связи с высокой клинической эффективностью и безопасностью, цефоперазон/сульбактам в суточной дозе 4-8 г и курсом 10-14 дней может быть рекомендован для эмпирической монотерапии сепсиса в многопрофильных стационарах.
5. Для изучения распространенности и исходов сепсиса на территории Российской Федерации необходимо проведение многоцентровых эпидемиологических исследований с использованием единых диагностических критериев:
  - *Синдром системного воспалительного ответа:*
    - Температура  $> 38^{\circ}\text{C}$  или  $< 36^{\circ}\text{C}$ ;
    - Частота сердечных сокращений  $> 90$  уд/мин;
    - Частота дыхательных движений  $> 20$ /мин или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт.ст.;
    - Лейкоцитоз  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  или  $< 4 \times 10^9/\text{л}$  или палочкоядерных лейкоцитов  $> 10\%$ .
  - *Сепсис* – системный воспалительный ответ (два или более признаков) на инфекцию.
  - *Тяжёлый сепсис* – сепсис, сопровождающийся нарушением функции органов, гипоперфузией или гипотензией.
  - *Септический шок* – сепсис с гипотензией, сохраняющейся, несмотря на адекватную инфузионную терапию, и сопровождающийся снижением периферического кровотока, проявляющимся лактоацидозом, олигоурией или острым нарушением сознания.

### Список научных работ по теме диссертации

1. Эффективность цефоперазона/сульбактама при бактериальном сепсисе: результаты многоцентрового проспективного исследования «ИРИС» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Том 5. – С. 318-328. (Соавт. Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов).
2. Микробный пейзаж и резистентность возбудителей бактериального сепсиса у пациентов, получающих монотерапию цефоперазоном/сульбактамом // Материалы XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» - 2004. – С. 431-432. (Соавт. Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов).
3. Incidence of Sepsis and Septic Shock in Various Hospital Wards: results of the epidemiological survey of the multicenter study “IRIS”// Proceedings of the 13<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. CMI., 2003. – P. 392. (L.S. Stratchounski, R.S. Kozlov, co-authors).
4. Outcomes of Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia // Proceedings of the 5th European Congress of Chemotherapy and infection, 2003. - P. 86-87. (L.S. Stratchounski, A.V. Bedenkov, e.a, co-authors).
5. Incidence of Sepsis and Septic Shock in Surgical Wards in Russia // Proceedings of the 11<sup>th</sup> International Congress on Infectious Diseases, Cancun, Mexico, 2004. Poster 01881. (L.S. Stratchounski, R.S. Kozlov, co-authors).
6. Microbiological assessment of bacterial septic patients receiving monotherapy with cefoperazone/sulbactam // Proceedings of the 14<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. CMI, 2004. – P. 568 (L. Stratchounski, R. Kozlov, co-authors).