

Резистентность микроорганизмов к антимикробным лекарствам на примере многопрофильной больницы

Д.Р.Оргусян, Л.Д.Мартirosян, Э.С.Габриелян

Агентство по лекарствам и медицинским технологиям МЗ РА,
НМЦ "Скорая помощь"

375001 Ереван, ул. Московяна, 15

Ключевые слова: антибиотики, чувствительность, резистентность, структура резистентности

Нерациональное и необоснованное применение антимикробных препаратов – главный фактор развития резистентности микроорганизмов. Несмотря на то, что в некоторых странах состояние антибиотикорезистентности несколько улучшилось благодаря реализации национальных программ, а также совершенствованию тактики назначения лекарственных средств, в большинстве стран уровень устойчивости по-прежнему неуклонно растет [1,2]. Подобные данные зарегистрированы в отношении пневмококков [3,4], стафилококков [5], энтерококков [6], *Neisseria gonorrhoeae* [7], уратопатогенных бактерий [8], анаэробов, таких, как *Bacteroides* spp. [9] и даже *Pneumocystis carinii* [10]. При этом следует помнить, что антибиотикорезистентность не является тотальной, не распространяется на все микроорганизмы и антимикробные препараты (АМП). Так, *S.pyogenes* и *T.pallidum* остаются универсально чувствительны к β -лактамам, *H.influenzae* – к цефотаксиму или цефтриаксону.

Клинические последствия антибиотикорезистентности могут быть весьма серьезными. Известно и неоднократно подтверждено [11,12], что при бактериемии летальность намного выше у пациентов, получающих неадекватную антимикробную терапию. Так, недавно было обнаружено, что высокий уровень резистентности к пенициллину представляет объективный предиктор летальности от пневмококковой бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных [13].

В последние 40 лет выявлено множество факторов, определяющих оптимальное качество антибактериальной терапии. Максимальная эффективность и минимальная токсичность препаратов должны сочетаться с наименьшей стоимостью лечения. При назначении антибиотиков должно учитываться влияние таких факторов, как свойства микроорганизма, его вирулентность, фармакокинетика и фармакодинамика применяемых препаратов.

Решающее значение имеет наличие в микробиологических лабораториях современного оборудования

для выделения и идентификации возбудителей и определения их чувствительности к антибиотикам, а также условий для проведения лекарственного мониторинга.

Микробиологические исследования являются основой борьбы с инфекционно-воспалительными заболеваниями в стационаре. Они позволяют врачам-клиницистам подобрать целенаправленную антибактериальную терапию каждому больному. Госпитальный эпидемиолог имеет возможность проанализировать частоту встречаемости различных возбудителей внутрибольничных инфекций. Микробиологический мониторинг в стационаре выявляет сдвиги в распространении патогенов и динамику появления множественно устойчивых госпитальных штаммов. Последнее является ключевым моментом в создании алгоритмов эффективной антибактериальной терапии в данном стационаре. В результате становится возможным оптимизировать закупку противомикробных препаратов [14].

В основу настоящей работы положен анализ деятельности бактериологической лаборатории НМЦ "Скорая помощь" за период с августа 2000г. по ноябрь 2002г.

НМЦ "Скорая помощь" – крупный многопрофильный стационар, рассчитанный на 400 коек. Имеет в своем составе 19 клинических отделений терапевтического и хирургического профиля, а также отделение реанимации на 18 коек.

Материал и методы

Для первичного посева клинического материала использовались следующие среды: агар с добавлением 5% донорской крови, желточно-солевой агар, среды Эндо.

Определение антибиотикочувствительности проводилось методом диффузии в агар Мюллера-Хинтона с применением бумажных дисков. Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с рекомен-

даниями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США [15].

С августа 2000г. в практику бактериологической лаборатории внедрена компьютерная программа WHONET-5, позволяющая получать точные данные соотношения устойчивости и чувствительности исследуемых микроорганизмов к различным АМП с помощью гистограмм, и тем самым контролировать эффективность применения антибиотиков. Создана база данных, включающая информацию о 647 больных за период с августа 2000г. по ноябрь 2002г. WHONET-5 – это программное обеспечение базы данных для обработки результатов микробиологических лабораторных исследований.

Основными задачами этого программного обеспечения являются:

- повышение возможности использования лабораторных данных на местах;
- содействие сотрудничеству центров посредством обмена данными.

Аналитические возможности WHONET облегчают:

- подбор антимикробных препаратов;
- идентификацию вспышек внутрибольничной инфекции и определение проблем контроля качества при лабораторных исследованиях.

Обзор результатов антимикробного тестирования позволяет определить:

- механизмы развития резистентности;
- эпидемиологию резистентных штаммов.

Результаты и обсуждение

Основной целью микробиологической лаборатории является выделение максимального числа видов микроорганизмов в исследуемом клиническом материале, установление участия изолята в этиологии заболевания, определение антибиотикочувствительности патогена.

В соответствии с классическими принципами рациональной антибиотикотерапии она должна проводиться с учетом антибиотикограммы возбудителя. Однако на практике информацию об антибиотикочувствительности патогенов можно получить через 3–4 дня от начала исследования. В связи с этим стартовое назначение антибиотиков в большинстве случаев происходит эмпирически, т.е. до получения развернутого результата микробиологического анализа.

Эмпирическая терапия в большинстве случаев проводится высокими дозами антибиотиков широкого спектра действия или комбинацией препаратов. В связи с неуклонным ростом антибиотикорезистентности часто возникает необходимость дальнейшего “усиления” эмпирической терапии. Однако чувстви-

тельность одних и тех же возбудителей существенно различается в разных регионах, стационарах и даже в разных палатах. Поэтому клиницистам должны быть доступны локальные данные чувствительности наиболее часто встречающихся возбудителей, помогающие им рационально выбрать эмпирическую терапию в определенных ситуациях [16].

Во многих исследованиях сообщается о назначении антибиотиков без учета чувствительности к ним микроорганизмов. Makі в 9% [11], а Wilkins в 25% случаев [18] обнаружили неадекватность эмпирической терапии, обусловленную несоответствием выбранного антибиотика чувствительности возбудителя. В Израиле этот показатель составил 7,5% [19], в Ирландии – 44%.

Для максимального сокращения сроков эмпирической терапии и приближения ее к этиологической в лаборатории НМЦ “Скорая помощь” налажена трехступенчатая выдача результатов исследования. Через 40–60 мин от момента доставки клинического материала в лабораторию врач может получить данные микроскопии нативного материала по Граму, через сутки – ориентировочную антибиотикочувствительность микроорганизмов нативного материала и на 3–5-е сутки – окончательный результат анализа. На основании микроскопии врач может выбрать для стартовой терапии препарат с преимущественной активностью в отношении грамположительных или грамотрицательных возбудителей, в случае смешанной микрофлоры – комбинацию антибиотиков. Информация об ориентировочной антибиотикочувствительности позволяет быстро провести коррекцию назначений. Конечный результат необходим для изменения терапии при отсутствии клинического эффекта на 3–4-е сутки лечения. Эти же данные используются для мониторинга возбудителей и их антибиотикорезистентности в отделениях больницы.

В результате статистической обработки компьютерной базы данных WHONET-5 выявлена картина соотношения резистентности и чувствительности к антибиотикам микрофлоры, высеваемой в НМЦ «Скорая помощь» (табл. 1).

Приведенные в табл. 1 результаты исследования показывают, что все перечисленные микроорганизмы имеют резистентность ко всем без исключения антибиотикам. Соотношение резистентности к чувствительности представлено в табл. 2, откуда следует, что среди перечисленных микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa* проявляет стопроцентную резистентность не только к первому поколению макролидов – эритромицину, но и к третьему – азитромицину и также в равной степени клиндамицину, пенициллину G, оксациллину, ванкомицину, цефалотину, а к третьему поколению цефалоспоринов – цефотаксиму проявляет резистентность равную 87.5%.

Соотношение чувствительности/резистентности к антибиотикам

Антибиотики	Микроорганизмы														
	Proteus mirabilis			Staph. epidermidis			Staph. aureus			Pseud. aeruginosa			Escherichia coli		
	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S
Амикацин	61.3	9.7	29.0	36.5	8.1	55.4	42.3	7.7	50.0	54.1	18.9	27.0	47.8	13.0	39.1
Азитромицин	100	0	0	60.2	11.4	28.4	62.5	17.9	19.6	100	0	0	83.3	14.8	1.9
Ампициллин	91.7	8.3	0	96.7	0	3.3	96.8	0	3.2	95.5	4.5	0	73.0	13.5	13.5
Гентамицин	76.7	0	23.3	69.2	6.4	24.4	70.2	2.1	27.7	95.7	2.2	2.2	60.0	5.3	34.7
Клиндамицин	87.5	0	12.5	75.8	17.6	6.6	69.5	16.9	13.6	100	0	0	81.8	18.2	0
Оксациллин	100	0	0	92.6	0	7.4	69.1	7.3	23.6	100	0	0	100	0	0
Рифампицин	88.2	0	11.8	52.1	2.1	45.8	58.3	11.1	30.6	91.7	0	8.3	95.5	0	4.5
Тобрамицин	83.3	3.3	13.3	70.0	2.5	27.5	64.5	3.2	32.3	72.3	2.1	25.5	62.3	7.8	29.9
Хлорамфеникол	89.7	6.9	3.4	65.1	9.5	25.4	50.0	16.0	34.0	96.3	3.7	0	65.3	15.3	19.4
Ванкомицин	100	0	0	93.1	0	6.9	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Нитрофурантоин	94.1	0	5.9	65.6	12.5	21.9	65.4	11.5	23.1	100	0	0	74.4	11.6	14.0
Имипенем	38.2	8.8	52.9	40.9	4.5	54.5	23.8	9.5	66.7	31.2	12.5	56.2	14.1	7.1	78.8
Пенициллин G	100	0	0	97.2	0	2.8	96.2	0	3.8	100	0	0	100	0	0
Тетрациклин	100	0	0	71.9	11.2	16.9	71.2	11.9	16.9	90.9	9.1	0	72.3	17.0	10.6
Сульфомето- казол/ Триметоприм	100	0	0	93.2	1.7	5.1	95.7	2.2	2.2	100	0	0	95.6	2.2	2.2
Ципрофлоксацин	55.2	17. 2	27.6	43.5	22.6	33.9	54.5	27.3	18.2	41.0	20.5	38.5	38.9	23.6	37.5
Цефотаксим	74.1	25.9	0	32.8	43.8	23.4	30.2	51.2	18.6	87.5	12.5	0	46.6	28.8	24.7
Карбенициллин	100	0	0	74.1	3.7	22.2	83.3	0	16.7	82.1	7.7	10.3	84.7	9.7	5.6
Цефалотин	82.4	5.9	11.8	36.6	7.3	56.1	52.9	2.9	44.1	100	0	0	81.6	2.0	16.3
Эритромицин	100	0	0	59.1	27.3	13.6	55.4	35.7	8.9	100	0	0	66.7	33.3	0
Цефтазидим	62.5	3.1	34.4	52.1	14.1	33.8	69.8	4.7	25.6	20.0	11.1	68.9	45.5	7.8	46.8
Цефтриаксон	67.7	9.7	22.6	34.2	38.2	27.6	26.9	40.4	32.7	88.4	9.3	2.3	34.6	27.2	38.3
Норфлоксацин	73.3	0	26.7	55.6	3.7	40.7	73.3	6.7	20.0	61.3	9.7	29.0	38.0	6.0	56.0
Офлоксацин	50.0	0	50.0							50.0	0	50.0	0	0	100

R% — резистентность

S% — чувствительность

I% — слабая чувствительность

Таблица 2

Средние показатели резистентности/чувствительности микроорганизмов ко всем антибиотикам, применяемым в больнице

Микроорганизмы	%R	%S
<i>Proteus mirabilis</i>	82.3	13.5
<i>Staph. epidermidis</i>	63.8	25.3
<i>Staph. aureus</i>	64.4	23.1
<i>Pseud. aeruginosa</i>	81.6	13.3
<i>Escherichia coli</i>	65.1	23.9

Стопроцентную резистентность к тем же антибиотикам проявляет *Proteus mirabilis*. *Pseudomonas aeruginosa* проявляет абсолютную (100%) резистентность к еще большему числу антибиотиков (13). По сравнению с указанными бактериями относительно высокую чувствительность к антибиотикам проявляют *Staphylococcus epidermidis*, *St. aureus* и *Escherichia coli*, хотя к некоторым отдельно взятым антибиотикам отмечается очень низкая чувствительность. Например, чувствительность *St. epidermidis* к ампициллину составляет всего 3,3%, к клиндамицину – 6,6%, к пенициллину G – 2,2% и т. д.

Рассматривая антибактериальную активность отдельно взятых антибиотиков, применяемых в больнице, четко выделяются те, у которых почти отсутствует эта активность ко всем перечисленным бактериям (табл. 3). К таким антибиотикам относятся: ампициллин, клиндамицин, оксациллин, ванкомицин, пенициллин G, эритромицин, из сульфаниламидов – сульфаметоксазол/триметоприм.

В свете изложенных данных на первый план выступает медицинская и экономическая целесообразность применения указанных антибиотиков в конкретном медицинском учреждении. Анализ этих данных будет предметом последующих сообщений.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

- Поэтапная выдача результатов бактериологического исследования позволяет оказывать оперативную микробиологическую поддержку лечебного процесса.
- Внедрение в работу лаборатории компьютерной программы WHONET-5 дает врачу-бактериологу возможность проведения аналитической работы: мониторинга возбудите-

Таблица 3

Усредненная антибактериальная активность антибиотиков к *Proteus mirabilis*, *Staph. epidermidis*, *Staph. aureus*, *Pseud. aeruginosa*, *Escherichia coli*

Антибиотики	%R	%S
Амикацин	48.4	40.18
Азитромицин	81.2	9.98
Ампициллин	90.74	4
Гентамицин	74.36	22.46
Клиндамицин	82.92	6.54
Оксациллин	92.34	6.2
Рифампицин	77.16	20.2
Тобрамицин	70.48	25.07
Хлорамфеникол	73.28	16.44
Ванкомицин	98.62	1.38
Нитрофурантоин	79.9	12.98
Имипенем	29.64	61.82
Пенициллин G	98.68	1.32
Тетрациклин	81.26	8.88
Сульфаметоксазол/ Триметоприм	96.9	1.9
Ципрофлоксацин	46.62	31.14
Цефотаксим	54.24	13.34
Карбенициллин	84.84	10.96
Цефалотин	70.7	25.66
Эритромицин	76.24	4.5
Цефтазидим	49.98	41.9
Цефтриаксон	50.36	24.7
Норфлоксацин	60.3	34.48
Офлоксацин	20.0	40.0

лей и их антибиотикочувствительности с экономией рабочего времени.

- Управление антибиотикотерапией – одна из важнейших задач врача-клинициста, – рациональное решение которой позволяет повысить эффективность лечения инфекционно-воспалительных заболеваний и снизить затраты на оказание медицинской помощи в стационаре.
- В каждом лечебно-профилактическом учреждении необходимо иметь локальные данные по резистентности (паспорт резистентности). В первую очередь, это относится к отделениям с высокой частотой применения АМП. Сведения о резистентности следует

проводить дифференцированно по различным отделениям и микроорганизмам. Паспорт резистентности должен быть изложен в письменном виде, и его следует регулярно

(минимум раз в год) обновлять. Удобным является его издание в виде приложения к формулярному справочнику.

Поступила 18.03.03

Միկրոօրգանիզմների դիմակայունությունը հակամիկրոբային դեղերի նկատմամբ բազմապրոֆիլային հիվանդանոցի օրինակով

Դ.Ռ. Օրգուսյան, Լ.Դ. Մարտիրոսյան, Է.Ս. Գաբրիելյան

Ուսումնասիրված է «Շտապ օգնություն» բազմապրոֆիլային հիվանդանոցում կիրառվող տարբեր հակաբիոտիկների նկատմամբ միկրոբային դիմակայունությունը:

Պարզվել է, որ հիվանդանոցում գրանցված տարբեր հիվանդությունների հիմնական հարուցիչներն են հանդիսանում *Proteus mirabilis*, *Staph. epidermidis*, *Staph. aureus*, *Pseud. aeruginosa* և *Escherichia coli* մանր-

էները, որոնք ցուցաբերում են տարբեր աստիճանի կայունություն ներկայումս հիվանդանոցում կիրառվող 24 հակաբիոտիկների նկատմամբ:

Ստացված արդյունքների հիման վրա արվել են համապատասխան եզրակացություններ հակամանրէային դեղաբուժման առավել ռացիոնալ կիրառման ուղղությամբ:

Microorganisms' resistance to antimicrobial drugs on the example of a multiprofile hospital

D.R. Orgusyan, L.D. Martirosyan, E.S. Gabrielyan

The bacterial resistance to different antibiotics used in the multiprofile hospital "Emergency" has been studied. It has been revealed that five kinds of bacteria to which refer *Proteus mirabilis*, *Staph. epidermidis*, *Staph. aureus*, *Pseud. aeruginosa* and *Escherichia coli* and which are the main causes of the registered in the hospital various dis-

eases, reveal different levels of resistance to 24 antibiotics currently used in the hospital.

On the basis of the obtained results conclusions are made for the improvement of the rationality of antibiotic therapy.

Լիտերատուրա

1. Черненко Т.В., Богданов М.Б. Клиническая лабораторная диагностика, 2000, 2, с. 12.
2. Byl B., Clevenberg P., Jacobs F. et al. Clin. Infect. Dis. 1999;29:60.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. MMWR 1998;29:405-8.
4. Chen D.K., McGeer A., de Azavedo J.C., Low D.E. New Engl. J. Med., 1999;341:233.
5. Cunney R.J., McNamara E.B., Alansari N., Loo B., Smyth E.G. J. Clin. Pathol., 1997;50:1010.
6. Elhanan G., Sarhat H., Raz R. J. Infect., 1997;35:283.
7. Helweg-Larsen J., Benfield T.L., Eugen-Olsen J., Lundgren J.D., Lundgren B. Lancet, 1999;354:1347.
8. Huyck M.M., Sahn D.F., Gilmore M.S. Emerg. Infect. Dis., 1998;4:239.
9. Johnson A.P., Speller D.C.E., George R.C., Efstratiou A. Br. Med. J., 1996;312:1454.
10. Kristinsson K.G. Clin. Microbiol. Infect., 1999;5:4S43.
11. Maki D.G., Schuna A.A. Am.J. Med. Sci., 1978;275:271.
12. Rotimi V.O., Khourshed M., Brazier J.S., Jamal W.Y., Khodakhast F.B. Clin. Microbiol. Infect., 1999;5:166.
13. Sepalla H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J. et al. New Engl. J. Med., 1997;337:441.
14. Struelens M.J. Br. Med. J., 1998;317:652.
15. Turck M., Smith J. Amer. J. Med., 1985;1.78, Suppl.6B, p.23.
16. Turett G.S., Blum S., Fazal B.A., Justman J.E., Telzak E.E. Clin. Infect. Dis., 1999;29:321.
17. Weinstein M.P., Towns M.L., Quartey S.M. et al. Clin. Infect. Dis., 1997;24:584.
18. Wilkins E.G.L., Hickey M.M., Khoo S. et al. J. Infect., 1991;23:57.
19. Winstanley T.G., Limb D.I., Eggington R., Hancock F.A. J. Antimicrob. Chemother., 1997;40:59 p.1.