

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ СХЕМ СТАРТОВОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

INDIVIDUALIZATION OF SCHEME OF STARTING ANTIBIOTIC THERAPY IN GYNECOLOGICAL CLINIC

O. Ruina
T. Konishkina
V. Borisov
O. Gladkova
S. Zemskova
N. Saperkin

Summary. 132 biosubstrates from patients of the gynecological department for the period 2016–2018, and the consumption of antibacterial drugs were analyzed. It was revealed that in the department there is a predominance of gram-positive flora. The greatest costs are accounted for by cephalosporins and protected penicillins, as well as carbapenems. The most commonly prescribed cephalosporins III generation. The reduction of the share of III generation cephalosporins is recommended, and ertapenem should be given as a reserve medication in front of antiseptical carbapenems.

Keywords: Gynecology, antibiotic therapy, antibiotic resistance, microbiological monitoring.

Руина Ольга Владимировна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский
Исследовательский Медицинский Университет» МЗ РФ,
Н. Новгород
olga-ru1@inbox.ru

Коньшкіна Татьяна Михайловна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский
Исследовательский Медицинский Университет» МЗ РФ,
Н. Новгород
ssmetana@mail.ru

Борисов Владимир Иванович

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский
Исследовательский Медицинский Университет» МЗ РФ,
Н. Новгород
viborissov@mail.ru

Гладкова Ольга Николаевна

ФГБОУ ВО «Национальный Исследовательский
Мордовский государственный университет имени
Н. П. Огарева», г. Саранск
helga.glad715@yandex.ru

Земскова Светлана Евгеньевна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Национальный
Исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева», г. Саранск
sezemskova@mail.ru

Саперкин Николай Валентинович

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский
Исследовательский Медицинский Университет» МЗ РФ,
Н. Новгород
saperkinnv@mail.ru

Аннотация. Проанализировано 132 биосубстрата от пациенток гинекологического отделения за период 2016–2018 гг., и расход антибактериальных препаратов. Выявлено, что в отделении отмечается преобладание грамположительной флоры. Наибольшие затраты приходятся на цефалоспорины и защищенные пенициллины, а также карбапенемы. Чаще всего назначаются цефалоспорины III поколения. Рекомендовано сокращение доли цефалоспоринов III поколения, в качестве резервных препаратов предпочтительно назначение эртапенема перед антисинегнойными карбапенемами.

Ключевые слова: Гинекология, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, микробиологический мониторинг.

Введение

Широкое применение антибактериальных препаратов не только спасает жизни пациентов, но и ведет к неуклонному росту резистентности. По прогнозам, на 2030 год ожидается рост смертности даже от банальных инфекций, если мы не изменим

свое отношение к назначению антибактериальных препаратов. На сегодняшний день не существует антибиотика, к которому не смогла бы сформироваться резистентность [1]. В 1942 г. стали активно использоваться пенициллины, а уже в 1945 г. появились первые пенициллинорезистентные стафилококки. Несмотря на внедрение новых классов препаратов антибактериального

действия, параллельно возрастает устойчивость к ним бактериальных штаммов. Таким образом, на сегодняшний день от монорезистентности мы переходим к поли- и панрезистентности [2]. Особенно это актуально для лечебных учреждений с высокой хирургической активностью.

Вопросы резистентности решаются в том числе и на государственном уровне [3, 4]. Однако это не отменяет локального контроля за данным процессом в конкретных лечебных учреждениях и отделениях. Систематическое проведение микробиологического мониторинга на уровне стационара и отделения помогает индивидуализировать общероссийские рекомендации по антибактериальной терапии под особенности конкретного отделения и пациента [2].

Проведение микробиологического мониторинга в отделениях позволяет спрогнозировать эффективность назначаемой терапии у конкретных пациентов до получения данных микробиологического исследования, что улучшает клинический результат лечения послеоперационных инфекционных осложнений. Проблема послеоперационных осложнений изучалась многими исследователями [5, 6, 7]. Особенно актуальной эта проблема становится в свете концепции «параллельного ущерба», неизбежно возникающего при лечении антибактериальными препаратами [2, 8]. Характерным моментом данного феномена является селекция устойчивых штаммов не только среди возбудителей, против которых назначалась антибиотикотерапия, но и среди патогенов, не являвшихся исходно этиологически значимыми для данного пациента.

В связи с актуальностью репродуктивных проблем у женщин на сегодняшний день [9, 10, 11] немаловажным является проведение этой работы и в гинекологическом отделении.

Цель исследования

Индивидуализация схем антибиотикотерапии в гинекологическом отделении исходя из данных микробиологического мониторинга и расхода антибактериальных препаратов.

Задачи исследования

Проведение анализа микробного пейзажа в гинекологическом отделении в динамике; разработка алгоритмов периоперационной антибиотикопрофилактики и стартовой антибиотикотерапии исходя из полученных данных; анализ потребления антибактериальных препаратов в отделении; разработка путей снижения экономических затрат.

Материалы и методы

В анализ включено 132 биосубстрата, полученных от пациенток гинекологического отделения многопрофильной клиники за период с 2016 г. по 2018 г. Идентификация возбудителей производилась диско-диффузионным методом с использованием дисков BioRad, использовалась среда Мюллера — Хинтона.

Обработка результатов произведена при помощи программы WHONET 5.4, статистическая обработка — при помощи программы Excel 2010.

Исследование потребления антибактериальных препаратов проведено с помощью ABC — анализа и DDDs — анализа за 2018 г. При ABC — анализе рассчитывались денежные затраты на каждый антибиотик, при DDDs велся расчет потребляемых доз препарата [12]. Для расчета DDDs бралась сумма использованных средних дневных доз антимикробных препаратов, индекс АТС/DDD — с сайта ВОЗ. Затем рассчитывалось потребление антимикробных препаратов в отделении на 100 койко-дней по формуле: в числителе — DDDs, умноженный на 100, в знаменателе — общий койко-день. Общий койко-день — это произведение общего количества пролеченных больных на средний койко-день. Частота потребления антимикробных препаратов вычислялась, как отношение потребления каждого класса антибиотиков к общему потреблению в данный период [12].

Исходя из полученных данных, разработаны рекомендации по стартовой антибиотикотерапии и периоперационной антибиотикопрофилактике в гинекологическом отделении многопрофильной клиники.

Гинекологическое отделение — структура на 28 коек, за год в отделении пролечивается до 1700 женщин. Средний койко-день составил в 2017 г 3,9, в 2018 г — 3,7, хирургическая активность — более 90%. Всего в отделении ежегодно выполняется около 2000 оперативных вмешательств и лечебно-диагностических манипуляций. 40% от выполненных вмешательств составляют диагностические гистероскопии, гистерорезектоскопии. 27% составляют лапароскопические, 33% — влагалищные операции.

Наиболее часто пациентки госпитализируются в отделение по поводу доброкачественных опухолей матки (в 45,3% случаев), а также опухолей яичников (в 11,2%), трудно-перитонеального бесплодия (в 9,7%), нарушений менструального цикла (в 10%), опущения и выпадения гениталий (в 4%), воспалительных заболеваний женских половых органов (в 3%), истмико-цервикальной недостаточности и эндометриоза различных локализаций (по 2,5%), реже — по поводу рака матки, яичников, вне-

Таблица 1. Частота выделения микроорганизмов в отделении гинекологии за период 2016–2018 гг., в процентах.

Микроорганизм	2016 г	2017 г	2018 г
<i>Candida albicans</i>	14,8	15,4	14,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	20,0	19,8	19,7
<i>Enterococcus faecium</i>	7,0	7,2	6,9
<i>Escherichia coli</i>	27,0	26,4	25,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,1	6,7	6,3
<i>Proteus mirabilis</i>	4,8	5,2	4,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,1	3,4	4,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14,2	13,8	15,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,0	2,1	2,1

маточной беременности, поликистоза яичников, гиперстимуляции в программе экстракорпорального оплодотворения, угрожающих выкидышей.

Что касается оперативных вмешательств, то наиболее часто (в 48,5% случаев) они выполняются по поводу доброкачественных опухолей матки, в 11,8% — по поводу доброкачественных опухолей яичников, в 10,7% — по поводу нарушений менструального цикла, в 6,5% — по поводу трубно-перитонеального бесплодия, в 6,7% случаев операции выполняются по поводу онкологических заболеваний женской половой сферы.

Гинекологическое отделение не является основным потребителем антибактериальных препаратов в стационаре, однако на антибиотики уходит около 18,7% от суммы затрат отделения на медикаменты. При отсутствии послеоперационных осложнений и воспалительных заболеваний у женщины антибактериальные препараты используются для периоперационной антибиотикопрофилактики.

Результаты и обсуждение

В 2016, 2017 и в 2018 гг частота проведения микробиологических исследований в отделении гинекологии существенно не различалась. Наиболее часто в качестве биосубстратов на исследование направлялось отделяемое гениталий — в 34% случаев, раневое отделяемое — в 17% случаев. Свободно выпущенная моча исследовалась в 12%, дренажное отделяемое и содержимое полости матки составили по 10%. Реже исследовались кровь, катетеризированная моча, отделяемое шейки матки. В 58% случаев результаты микробиологического исследования биосубстратов оказались отрицательными.

Статистически значимых изменений в динамике микробиологических исследований в течение трех лет в отделении не выявлено (Таблица 1).

Отмечается незначительное преобладание грамположительной флоры с тенденцией к ее увеличению. Выявлена также тенденция к росту доли *Staphylococcus spp.*, в том числе *Staphylococcus aureus*, уменьшению доли *Escherichia coli*, что не является позитивным моментом. В то же время, удельный вес *Pseudomonas aeruginosa* остается невысоким — около 2%. За три года не зарегистрировано ни одного штамма *Acinetobacter spp.* и ни одного карбапенемрезистентного штамма среди грамотрицательной флоры, что говорит об относительно благоприятном микробиологическом пейзаже отделения.

Среди *Escherichia coli* БЛРС-продуцентами являлись не более 13,7% штаммов, среди *Klebsiella pneumoniae* — не более 15,8%, в то время как в среднем по стационару уровень БЛРС-продуцентов составил до 40–70%, в зависимости от отделения. Наиболее часто проблемная флора регистрировалась в отделении реанимации. Выявлены единичные штаммы энтерококков, устойчивых к ампициллину, и единичные метициллинрезистентные золотистые стафилококки. Среди *Staphylococcus epidermidis* штаммов, устойчивых к оксациллину, выявлено не было. Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* не отличались проблемным профилем устойчивости.

При АВС — анализе группы антибактериальных препаратов выявлено, что наибольшие затраты в отделении приходится на защищенные пенициллины и цефалоспорины. До 20% затрат идет на карбапенемы, являющиеся препаратами резерва и использующимися, как правило, при неэффективности предшествующей антибиотикотерапии. Меньше затрат приходится на фосфомицин, ванкомицин и макролидные препараты (Таблица 2).

При анализе потребления антибактериальных препаратов выявлено, что наиболее часто в отделении используются цефалоспорины III поколения (назначаются более чем в половине случаев), цефалоспорины I поколения (назначаются в целях периоперационной ан-

Таблица 2. Затраты на антибактериальные препараты в отделении гинекологии.

Международное непатентованное название препарата	Доля от общих затрат на антибиотики
Амоксициллин/клавуланат	28,22%
Цефтриаксон	27,77%
Эртапенем	11,84%
Меропенем	9,39%
Цефазолин	8,58%
Клиндамицин	4,32%
Фосфомицина трометамол	3,57%
Ванкомицин	3,42%
Цефотаксим	2,48%
Цефиксим	0,25%
Азитромицин	0,14%

Таблица 3. Анализ потребления антибактериальных препаратов в гинекологическом отделении.

Международное непатентованное название препарата	DDDs	Потребление антибиотиков DDDs/100 койко-дней	Частота потребления антибиотиков
Пенициллины	375	6,1	0,124
ЦС 1	693	11,3	0,226
ЦС 3	1913	31,1	0,625
Линкозамиды	10	0,2	0,003
Карбапенемы	40	0,7	0,013
Гликопептиды	17	0,3	0,006
Итого	3058	49,8	1

тибиотикопрофилактики) и пенициллины (Таблица 3). Карбапенемы используются значительно реже, однако из-за дорогой стоимости препаратов на них приходится значительная часть денежных затрат. Используется чаще эртапенем — препарат без антисинегнойной активности, что является оправданным, учитывая, что риск этиологической роли синегнойной палочки в отделении невелик. Использование эртапенема в данном случае предпочтительно перед другими карбапенемами из-за благоприятного влияния на экологию стационара (не повышает распространение резистентных штаммов синегнойной палочки) [2].

Таким образом, видно, что гинекологическое отделение имеет относительно благоприятный микробиоценоз. Вероятно, данный факт объясняется тем, что в отделении короткий койко-день, значительная часть пациентов после оперативных вмешательств попадает сразу в отделение, минуя реанимацию. В отделении присутствует смешанная раневая флора, однако около 15% грамотрицательных штаммов являются продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра.

Политика потребления антибактериальных препаратов в отделении является взвешенной и продуманной.

Для периоперационной профилактики используются главным образом цефалоспорины I поколения и пенициллины, что соответствует современным рекомендациям [2,8]. Для лечения используются цефалоспорины III поколения и защищенные пенициллины. Данная балансировка, наряду с коротким койко-днем, позволяет сохранить экологический профиль отделения относительно благоприятным. Среди карбапенемов преобладает использование эртапенема, что также способствует снижению риска селекции резистентных штаммов синегнойной палочки. Гликопептиды назначаются лишь в исключительных случаях, при подозрении на инфекционные процессы, вызванные метициллинрезистентными стафилококками или проблемными энтерококками.

В отличие от отделения реанимации, имеющего высокую долю проблемных патогенов, в гинекологическом отделении не является оправданной стартовая терапия карбапенемами второй группы, тигециклином, линезолидом, полимиксином, пиперациллином/тазобактамом. Выявление данных закономерностей позволяет планировать предполагаемый расход антибактериальных препаратов из аптеки в отделения, индивидуализировать схемы антибиотикотерапии по отделениям внутри одного стационара.

В целях дальнейшей оптимизации политики потребления антибактериальных препаратов в отделении рекомендуется дальнейшее увеличение доли защищенных пенициллинов за счет цефалоспоринов III поколения (как препаратов, широкое применение которых способствует селекции продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра), эртапенема за счет меропенема. Цефалоспорины III поколения рекомендовано полностью исключить из профилактических схем, оставив их только для лечения.

В качестве препаратов для периоперационной антибиотикопрофилактики рекомендуются цефазолин, амоксициллин/клавуланат; в качестве стартовых препаратов для эмпирической антибиотикотерапии — амоксициллин/клавуланат, реже — цефтриаксон, цефотаксим, в качестве препаратов резерва, использующихся при неэффективности стартовой антибиотикотерапии — эртапенем, меропенем; при риске этиологической роли метициллинрезистентных стафилококков возможна

терапия карбапенемами в сочетании с ванкомицином. Данный подход позволит избежать селекции устойчивых штаммов, а также обеспечит дальнейшее улучшение качества лечения и оптимизацию затрат.

Выводы. В гинекологическом отделении отмечается незначительное преобладание грамположительной флоры. Уровень продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра среди грамотрицательных микроорганизмов составляет 13–15%. Имеют место единичные случаи выявления метициллинрезистентных стафилококков. Не выявлено ни одного экстремально резистентного штамма.

Политика потребления антибактериальных препаратов является взвешенной. Дальнейшая оптимизация возможна за счет сокращения доли цефалоспоринов III поколения, полного исключения их из профилактических схем, и назначения карбапенемов без антисинегной активности в качестве резервных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витик А. А., Суханова Н. В., Пыленко Л. Н. Этиология и антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций в гнойно-септическом отделении анестезиологии и реанимации. Университетская медицина Урала 2017. № 2. С. 40–44.
2. Гельфанд Б.Р., Яковлева С. В., Савельева В. С. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации. М. Компания «БОРГЕС». 2012. 92 с.
3. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года»
4. Briko N. N. Deyatel'nost': Assotsiatsii spetsialistov po kontrolyu infektsiy, svyazannykh s okazaniyem meditsinskoj pomoshchi. / [N. N. Briko, O. V. Kovalishena, R. V. Polibin] Epidemiologiya, i vaksinoprofilaktika. 2017; 6 (97); t. 16: 79–83.
5. Габриэлян Н.И., Горская Е. М., Савостьянова О. А., Спирина Т. С., Корнилов М. Н., Ахаладзе Д. Г., Цирульников И. Е., Столярова Л. Г., Сафонова Т. Б. Этиология возбудителей инфекционных осложнений после трансплантации печени и почек и их резистентность к антибиотикам. Клиническая медицина. 2016. 22 (5) С. 232–237.
6. Бабаев С. Ю., Руина О. В., Митрофанова Н. Н., Строганов А. Б. Сравнительный мониторинг антибиотикорезистентности микрофлоры многопрофильных стационаров в городах Пенза и Нижний Новгород. Медицинский альманах. 2016. № 3 (43), сентябрь, С. 67–70.
7. Атдуев В. А., Гасраталиев В. Э., Ледаев Д. С., Амоев З. В., Данилов А. А., Мамедов Х. М., Кушаев З. К., Любарская Ю. О. Тридцатидневные осложнения радикальной цистэктомии и факторы, влияющие на их развитие. Онкоурология. 2017. 3(13):95–102.
8. Козлов С.Н., Козлов Р. С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. 3-е изд.; перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство. 2017. С. 400.
9. Давидян О. В., Давидян К. В. Планирование семьи и охрана репродуктивного здоровья // Молодой ученый. — 2011. — № 1. — С. 256–257. — URL <https://moluch.ru/archive/24/2512/> (дата обращения: 05.03.2019).
10. Уткин Е.В., Кулавский В. А. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 112с.
11. Фальконе Т., Херд В. В. Репродуктивная медицина и хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 948с.
12. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Suggested citation: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012.

© Руина Ольга Владимировна (olga-ru1@inbox.ru), Конышкина Татьяна Михайловна (ssmetana@mail.ru),
Борисов Владимир Иванович (viborissov@mail.ru), Гладкова Ольга Николаевна (helga.glad715@yandex.ru),
Земскова Светлана Евгеньевна (sezemskova@mail.ru), Саперкин Николай Валентинович (saperkinnv@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»