

Потребление цефтриаксона и частота устойчивости энтеробактерий к цефалоспорином – теория параллельного ущерба

А.С. Федоренко^{1,2}, А.Т. Бурбелло¹, М.В. Покладова¹, М.А. Коростелева¹

¹ФГБУ ВО “СЗГМУ им. И.И. Мечникова” Минздрава России, Санкт-Петербург, ²ФГБУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск

Для корреспонденции: А.С. Федоренко, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. anastasiya.fedorenko@szgmu.ru.

Для корреспонденции: Федоренко А.С., Бурбелло А.Т., Покладова М.В., Коростелева М.А. Потребление цефтриаксона и частота устойчивости энтеробактерий к цефалоспорином – теория параллельного ущерба. Клиническая фармакология и терапия. 2022;31(3):74-76 [Fedorenko A, Burbello A, Pokladova M. Consumption of ceftriaxone in a hospital and Enterobacteriaceae resistance to cephalosporins - the theory of parallel damage. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):74-76 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-74-76.

Цель. Определить взаимосвязь объема использования цефтриаксона и частоты выявления устойчивых к цефалоспорином 3 поколения энтеробактерий в многопрофильном стационаре.

Материал и методы. С помощью базы рутинных посевов (Whonet) определяли частоту выявления энтеробактерий, устойчивых к цефалоспорином. Объем использованного цефтриаксона, выраженный в DDD/100 койко-дней (к/д), оценивали по общему расходу лекарственных препаратов в 2014-2018 гг. с помощью ATX/DDD анализа. Для оценки рациональности применения цефтриаксона проведен анализ медицинских карт пациентов медицинской организации.

Результаты. С помощью ATC/DDD анализа, данных локального микробиологического мониторинга, а также анализа медицинских карт стационарных пациентов отделений хирургии показана взаимосвязь объема использования антибиотика и роста резистентности микроорганизмов. Представлена роль образовательных мероприятий, проводимых клиническими фармакологами, с параллельным внедрением протоколов антибиотикопрофилактики. Установлена возможность снижения частоты инфекций, вызванных резистентными к цефалоспорином энтеробактерий (на 11-20% в зависимости от отделения) на фоне снижения объема использования цефтриаксона, выраженного в DDD на 100 койко-дней в 4 раза в отделении реанимации и интенсивной терапии и в 30 раз в хирургическом отделении.

Заключение. Выявлен рост резистентности энтеробактерий к цефалоспорином, в том числе у пациентов, поступающих из стационаров различных регионов. Уменьшение объема использования цефтриаксона способствует сдерживанию антибиотикорезистентности. Внедрение протоколов антибиотикопрофилактики с параллельным проведением образова-

тельных мероприятий является эффективным методом инфекционного контроля в стационаре.

Ключевые слова. *Параллельный ущерб, ATC/DDD анализ, локальный микробиологический мониторинг, цефтриаксон, резистентность.*

В связи с большой социальной и экономической значимостью проблемы инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в последние годы большое внимание уделяется концепции “параллельного ущерба”, т.е. селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов не только среди штаммов возбудителей, на которых была направлена антибактериальная терапия (АБТ), но и среди микроорганизмов не являющихся на определенный момент целью АБТ [3]. Согласно рекомендациям ВОЗ, необходимо осуществлять надзор за применением противомикробных средств [1,2]. Решение проблемы лечения внутрибольничных инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, связано в основном не с ожиданием создания новых антибиотиков, а с разработкой и внедрением решительных и адекватных мер по сдерживанию антибиотикорезистентности [5].

В связи с этим особо актуальной становится работа клинических фармакологов как по мониторингу антибиотикорезистентности в стационаре, так и по разработке и внедрению протоколов антибактериальной профилактики и терапии, а также проведению обучающих занятий с врачами стационаров [4].

Целью исследования было изучение связи между объемом потребления цефтриаксона и частотой выявления устойчивых к цефалоспорином 3 поколения энтеробактерий в многопрофильном стационаре.

ТАБЛИЦА 1. Объем использования цефтриаксона и частота обнаружения устойчивых к цефалоспорином энтеробактерий в 2014-2018 гг.

Параметры	2014	2015	2016	2017	2018
Потребление цефтриаксона, DDD/100 к/д					
Отделение №1	6,9	1,2	1,4	0,2	0,2
Отделение №2	37	14	8	11	1,1
Отделение №3	43	37	39	22	8,7
Доля резистентных к цефалоспорином энтеробактерий, %					
Отделение №1	63	41	42	56	52
Отделение №2	86	72	62	64	66
Отделение №3	91	75	68	69	74

Примечание: отделение №1 – отделение гнойной травматологии; отделение №2 – отделение хирургии; отделение №3 – отделение реанимации для пациентов хирургического профиля

Материал и методы

Объем использованного цефтриаксона, выраженный в DDD/100 койко-дней (к/д), оценивали с помощью фармакоэпидемиологического анализа (АТХ/DDD анализ) в 2014-2018 гг., а также по медицинским картам стационарного больного. Частоту обнаружения энтеробактерий, устойчивых к цефалоспорином, определяли по базе данных рутинных посевов (Whonet).

Результаты

При проведении DDD анализа использования цефтриаксона в многопрофильном стационаре за период 2014-2018 гг. нами было установлено, что в зависимости от ограничительных мероприятий, проводимых в стационаре, изменяется объем использования цефтриаксона. В 2012 г. был пересмотрен и утвержден протокол антибиотикопрофилактики, ограничивающий использование цефтриаксона. В этом году объем его использования составлял 8,07 DDD/100 к/д, а на фоне соблюдения протокола антибиотикопрофилактики в 2013 г. он снизился на 5,8% до 7,6 DDD/100 к/д. Однако в 2014 г. использование цефтриаксона вновь увеличилось на 39% до 10,58 DDD/100 к/д. При анализе медицинских карт стационарных больных в хирургических отделениях выявлено использование цефтриаксона для антибиотикопрофилактики в нарушение утвержденных протоколов.

В 2014-2015 гг. отделением клинической фармакологии были проведены следующие мероприятия: переработка протокола антибиотикопрофилактики, создание памяток для каждого отделения хирургии, цикл лекций для хирургов об основных механизмах развития резистентности при неадекватном применении антибактериальных препаратов и принципах профилактического и лечебного использования антибиотиков. В 2015 г. объем использования цефтриаксона в стационаре снизился до 7,06 DDD/100 к/д (-33,2%). В последующие годы было отмечено дальнейшее снижение потребления цефтриаксона до 5,73 в 2016 г., 4,73 DDD/100 к/д в 2017 г. и 3,05 DDD/100 к/д в 2018 г.

Хотя объем использования цефтриаксона в 2017 и 2018 гг. снижался во всех хирургических отделениях, частота выявления энтеробактерий, резистентных к цефалоспорином, несколько увеличилась (табл. 1). С целью определения возможных причин этого факта был

проведен анализ медицинских карт пациентов поступивших в данные отделения. Было установлено что с 2017 г. увеличился поток пациентов поступивших из других стационаров города и регионов: 50, 78, 240 и 296 в 2015, 2016, 2017 и 2018 гг., соответственно. Анализ медицинских карт этих пациентов показал, что все они в предшествующие госпитализации в другие стационары получали массивную антибактериальную терапию, в том числе цефалоспорином, а в день поступления у них определялись резистентные к цефалоспорином штаммы энтеробактерий. Полученные данные позволили предположить, что выявленный рост резистентности энтеробактерий в нашей больнице не был связан с объемом использования цефтриаксона в хирургических отделениях. Для подтверждения заноса инфекций из других медицинских учреждений всем поступающим пациентам, в особенности переведенных из других медицинских организаций города или поступивших на лечение из других регионов страны, были выполнены микробиологические исследования в день поступления, что позволило выделить пациентов, изначально поступивших в стационар с наличием резистентных к цефалоспорином штаммов энтеробактерий.

Обсуждение

Рост резистентности микроорганизмов и развитие параллельного ущерба напрямую связаны с нерациональным применением антибактериальных препаратов. Важное значение для предупреждения распространения резистентных микроорганизмов имеют не только контроль за назначением антибактериальных препаратов в стационаре, но и обучающие мероприятия и внедрение протоколов применения антибиотиков [5]. Неблагоприятное влияние активного использования цефалоспоринов для профилактики и лечения инфекций в стационарах на рост резистентности энтеробактерий установлено в работах многих авторов [6-8].

Важное значение для предупреждения распространения резистентных микроорганизмов имеют не только контроль за назначением антибактериальных препаратов в стационаре, но и обучающие мероприятия и внедрение протоколов применения антибиотиков [5]. J. Rahal и соавт. показали, что снижение применения цефалоспоринов на 80% позволяет уменьшить частоту инфекций, вызванных *Klebsiella* spp., выделяющих бета-

лактамазы расширенно спектра [9]. В нашем исследовании для снижения количества инфекций, вызванных энтеробактериями, резистентными к цефалоспорином III поколения, в хирургическом отделении на 20% потребовалось снижение объема потребления цефтриаксона в 30 раз. Следует отметить, что возложить ответственность по назначению всей антибактериальной терапии на клинического фармаколога невозможно, даже в рамках ограничительных мероприятий по применению антибактериальных препаратов резерва, а начало развития резистентности связано с рутинным назначением антибиотиков в отделениях различного профиля. Поэтому для предупреждения роста резистентности микроорганизмов важное значение имеет готовность врачей различных специальностей использовать антибактериальные препараты только при наличии показаний, в частности с целью короткой периоперационной антибиотикопрофилактики или при наличии клинических признаков инфекционного процесса.

При разработке стратегии сдерживания роста резистентности в медицинской организации необходимо не только внедрить протокол назначения антибактериальных препаратов, но и наладить обратную связь с клиницистами путем проведения образовательных мероприятий. Если врач будет задумываться о том, нужно ли назначить антибактериальный препарат пациенту и на какой срок, то будет достигнута основная цель — снижение распространения резистентных микроорганизмов.

Заключение

Снижение потребления цефтриаксона приводит к уменьшению частоты выявления устойчивых к нему энтеробактерий в рутинных посевах. Чтобы ограничить применение этого препарата, клинические фармакологи должны не только разработать протоколы антибиотикопрофилактики, но и проводить образовательную работу среди хирургов и врачей других специальностей. Мероприятия по сдерживанию распространения резистентности к цефалоспорином среди энтеробактерий должны проводиться повсеместно, так как ротация пациентов между стационарами постоянно возрастает, что сводит к минимуму результаты усилий по профилактике распространения антибактериальной резистентности, если они проводятся только в отдельных лечебных учреждениях.

Конфликт интересов: нет.

1. ВОЗ. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2 Женева: ВОЗ, 2001. http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf
2. ВОЗ. Глобальная система по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS) 2015. <https://www.who.int/glass/en/>
3. Козлов П.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция "параллельного ущерба". Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2010;12(4):284-94 [Kozlov RS. Selection of resistance associated with the use of antimicrobial agents: collateral damage concept. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy 2010;12(4):284-94 (In Russ.)].
4. Приказ Минтруда РФ от 31.07.2020 №477н "Об утверждении профессионального стандарта "врач-клинический фармаколог". <https://minjust.consultant.ru/special/documents/document/47018>.
5. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных

- учреждениях России. Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. М., 2012:1-94.
6. Asensio A., Oliver A., Gonzales-Diego P, et al. Outbreak of a multiresistant *K. pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. Clin Infect Dis 2000;30:55-60.
 7. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 2001;32:1162-71.
 8. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. International prospective study of *K. pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. Ann Intern Med 2004;140:26-32.
 9. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998;280(14):1233-7.

Consumption of ceftriaxone in a hospital and Enterobacteriaceae resistance to cephalosporins - the theory of parallel damage

A. Fedorenko^{1,2}, A. Burbello¹, M. Pokladova¹, M. Korosteleva¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, ²Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia

Aim. To evaluate the relationship between consumption of ceftriaxone in a hospital and changes in resistance of enterobacteria to 3rd generation cephalosporins.

Material and methods. Over 2014 to 2018, we estimated ceftriaxone consumption in a multidisciplinary hospital using ATX/DDD analysis and changes in the occurrence of resistance to 3rd generation cephalosporins among Enterobacteriaceae spp. We studied medical records of patients to assess the indications for ceftriaxone administration.

Results. The results of ATC/DDD analysis and local microbiological data suggested that the use of ceftriaxone for antibiotic prophylaxis in surgical departments was associated with changes in resistance of Enterobacteriaceae. Implementation of antibiotic prophylaxis protocols and education of surgeons were shown to reduce consumption of ceftriaxone. Four-fold reduction of ceftriaxone use in intensive care unit and 30-fold reduction of its use in surgical departments resulted in 11-20% decrease in the rate of infections induced by cephalosporin resistant enterobacteria.

Conclusion. Restriction of ceftriaxone administration may prevent an increase in resistance of enterobacteria to cephalosporins. Antibiotic prophylaxis protocols and educational measures are essential for effective control of microorganisms resistance in a hospital.

Key words. Ceftriaxone, resistance, ATC/DDD analysis, local microbiological monitoring.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.Fedorenko. Mechnikov North-Western State Medical University. Piskarevskiy Av., 47, Saint-Petersburg, 195067, Russia. anastasiya.fedorenko@szgmu.ru.

To cite: Fedorenko A, Burbello A, Pokladova M. Consumption of ceftriaxone in a hospital and Enterobacteriaceae resistance to cephalosporins - the theory of parallel damage. Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):74-76 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-74-76.