

ФОМИНЫХ СТЕЛЛА ГЕННАДЬЕВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО
СТАЦИОНАРА**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва -2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Козлов Роман Сергеевич

Официальные оппоненты:

Журавлева Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Елисеева Екатерина Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тихоокеанского государственного медицинского университета Минздрава России

Колбин Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «07» февраля 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ»).

С диссертацией можно ознакомиться в УНИБЦ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6)

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 212.203.18

доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Гайрат Калугевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одной из важнейших функциональных обязанностей врача госпитального клинического фармаколога является регулирование антибактериального обеспечения лечебного процесса в стационаре как на этапе выбора потенциально эффективного и безопасного противомикробного средства (ПМС) у конкретного пациента (Страчунский Л.С. и др., 2007; Солодовников В.В. и др., 2008; Кзлов Р.С., Голуб А.В., 2011; Зундуева И.П., 2011; Батищева Г.А., Чернов Ю.А., 2013; Ортенберг Э.А., и др.; Frases G.L. et al., 1997), так и на этапе планирования структуры и объёмов закупаемых товарных позиций (Галкин Р.А. и др., 2001; Зырянов С.К., 2004; Елисеева Е.В. и др., 2008; Луговкина Т.К., 2008; Каракозова С.А., Нестерова Е.И., 2014). Практическое исполнение этой функции является сложной задачей из-за непрерывной динамики количественного соотношения и качественных свойств микробных популяций, ответственных за возникновение и течение инфекционной патологии (Венцела Р.П. и др., 1990; Козлов Р.С., 2000; Яковлев С.В., 2008; Гельфанд Б.Р. и др., 2013; Палагин И.С. и др., 2014; Белобородов В.Б. и др., 2016; Alexander E.K., Schenrer D., 2007), уникальности эпидемиологических регионарных данных (Фаучи Э. и др., 2005; Богусевич Ю.А. и др., 2009; Крапивина И.В., Миронов А.Ю., 2009; Руднов В.А. и др., 2011; Бандурова Е.А. и др., 2012), распространенности и специфичности врачебных заблуждений в обсуждаемой области фармакотерапии (Батулин В.А. и др., 1999; Солодовников В.В., 2007; Елисеева Е.В. и др., 2010; Белова И.М. и др., 2012; Хафизьянова Р.К. и др., 2013). При этом именно ПМС составляют самую затратную статью в бюджете современного стационара (Галкин Д.В., 2007; Яковлев С.В. и др., 2010; Белькова Ю.А. и др., 2012; Агеевец В.А. и др., 2015; Громакова Л.С., 2015), а инфекционная патология имеет ведущее значение в причинах летальности госпитализированных больных (Воробьева О.Н. и др., 2009; Гельфанд Б.Р., 2009; Поликарпова С.В. и др., 2011; Сухорукова М.В. и др., 2014; Soufir L. et al., 1999).

Степень разработанности темы.

Вопросы стандартизации и алгоритмизации в выборе оптимального ПМС активно разрабатываются последние 20 лет (Мета Д. и др., 1999; Афанасьев Н. В., Ушкалова Е. А., 2000; Луговкина Т. К., 2000; Батулин В. А. и др., 2004; Воробьев П. А., 2004; Яковлев С. В. и др., 2005; Зубков М. Н., 2008; Якушева Е. Н., 2008; Савельев В. С. и др., 2012; Гельфанд Б. Р. и др., 2015; Шиянов В. С., 2016). Способов математической экстраполяции данных мониторинга качественных свойств микроорганизмов на объёмы и структуру закупаемых ПМС разработано недостаточно. Не существует механизмов оценки конечного результата внедрения подобного рода разработок и технологии улучшения обеспечения лечебного процесса ПМС на основе изучения корреляционных связей между темпами формирования устойчивости микроорганизмов, затратами на приобретение противомикробных препаратов и показателями качества оказания медицинской помощи населению конкретным медицинским учреждением.

Цель исследования разработка технологии клинико-фармакологической оценки результатов непрерывного многолетнего наблюдения за динамикой количественных и качественных свойств респираторных, раневых, мочевых и ангиогенных патогенов для оптимизации использования ПМС в многопрофильном стационаре.

Задачи исследования

1. Разработать краткосрочный интервальный поисковый прогноз доминирующих патогенов в этиологии нозокомиальных респираторных, раневых, мочевых и ангиогенных инфекций на основе многолетнего непрерывного изучения структуры микробного представительства многопрофильного стационара с определением точности прогнозируемых значений и уникальности микробного представительства в структуре этиологии внутрибольничных инфекций каждого стационара.

2. Продемонстрировать применение оценки качественных свойств доминирующих возбудителей внутрибольничных инфекций (ВБИ) методом построения гистограмм для принятия решений о приоритетном выборе потенциально эффективных ПМС в лечении ВБИ различной локализации.

3. Продемонстрировать практическое применение результатов АВС, VEN-анализа для оптимизации применения ПМС в современном многопрофильном стационаре.

4. Разработать фармакологическую модель расчета потребности многопрофильного стационара в ПМС.

5. Изучить содержание экспертной работы клинического фармаколога, проанализировать структуру замечаний проводимой антибактериальной терапии и предложить мероприятия по их устранению.

6. Провести корреляционный анализ, устанавливающий взаимосвязи между показателями оценки чувствительности доминирующих нозокомиальных патогенов, величиной затрат на приобретение потенциально высокоэффективных ПМС и качественными показателями работы стационара в целом.

Научная новизна исследования

Обозначены проблемы и перспективы дальнейшего развития службы клинической фармакологии в Сибирском федеральном округе. Доказано преобладающее значение оценки финансовых расходов на приобретение лекарственных препаратов именно в части затрат на закупку ПМС в многопрофильном стационаре. Впервые продемонстрированы метод интерпретации результатов оценки качественных свойств микроорганизмов – возбудителей ВБИ различной локализации - респираторных, раневых, мочевых и ангиогенных с помощью построения гистограмм и путем расчета индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ); раскрыты и обоснованы преимущества применения в клинической медицинской практике метода построения гистограмм. Кроме того, впервые на основе многолетнего непрерывного изучения количественного представительства микробных популяций в микроэкологии многопрофильного стационара построен краткосрочный интервальный прогноз представительства ведущих нозокомиальных патогенов, доказана правильность прогнозных значений величин долей доминирующих патогенов в этиологической структуре ВБИ. Предложена авторская разработка экстраполяции полученных в результате мониторинга сведений о количественных и качественных свойствах

микроорганизмов на формирование реестра ПМС, обоснования предложений для рассмотрения формулярной комиссией лечебного учреждения протоколов эмпирического выбора стартовой антибактериальной терапии и внесения изменений в существующие протоколы и рекомендации этиотропной терапии ВБИ различных локализаций в условиях многопрофильного стационара.

Разработана фармакологическая модель расчета реального потребления и идеализированной потребности лечебного процесса в ПМС.

На основании ретроспективного анализа впервые составлен рейтинг врачебных заблуждений при проведении противомикробной терапии и разработаны мероприятия по их устранению.

Инновационным является способ установления наличия и определения достоверности корреляционных взаимосвязей между рейтинговым положением доказанно эффективных ПМС (величиной доли финансовых затрат, определяемой в результате ABC, VEN-анализа врачом-клиническим фармакологом) качественными показателями работы стационара (показателем летальности и средним койко-днем в реанимационном отделении).

Практическая значимость результатов исследования

Экстраполяция данных мониторинга количественных и качественных свойств микроорганизмов на объёмы и структуру закупаемых и потребляемых ПМС и оценка результата внедрения протоколов антибактериального лечения позволила продемонстрировать практическую значимость службы клинической фармакологии в многопрофильном стационаре, что послужит дополнительным стимулом для дальнейшего развития этой специальности в практическом здравоохранении. Создание, внедрение и совершенствование антибактериального формуляра и разрабатываемых на его основе протоколов антимикробной терапии приводит к значительному уменьшению числа ошибок при выборе ПМС, режима его дозирования, сроков отмены и т.д. Конечным итогом является, с одной стороны, улучшение оказания лечебной помощи больным с бактериальными инфекциями, находящимися на лечении в многопрофильном стационаре, а, с другой стороны, позволяет рациональнее расходовать материальные ресурсы лечебного учреждения.

Ожидаемая область применения охватывает многопрофильные стационары, высшие медицинские образовательные учреждения, управленческий аппарат здравоохранения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основой составления протоколов антимикробной терапии служат результаты постоянного мониторинга за динамикой количественных и качественных характеристик респираторных, раневых, мочевых и ангиогенных патогенов-возбудителей ВБИ. Построение интервального поискового прогноза представительства доминирующих возбудителей ВБИ в микробном пейзаже многопрофильного стационара с экстраполяцией результатов на планируемую закупку ПМС позволяет установить «идеализированную» потребность лечебного процесса в эффективно работающих ПМС.

2. Обобщение данных по частоте и значимости нарушений принципов рациональной антибактериальной терапии с разработкой перечня мероприятий по их устранению является важнейшей составляющей экспертной работы врача-клинического фармаколога. Создание, внедрение и совершенствование протоколов антимикробной терапии позволяет существенно снизить количество врачебных ошибок при их назначении.

3. Установление положительных корреляционных взаимосвязей между рейтинговым положением высокоэффективных ПМС в реестре закупаемых лекарственных позиций и качественными показателями работы стационара является элементом доказательной базы целесообразности внедрения протоколов антимикробной терапии. Внедрение в практическое здравоохранение технологии улучшения обеспечения стационара ПМС позволяет повысить качество оказания медицинской помощи населению по профилю «клиническая фармакология».

Апробация работы

Результаты исследований по теме диссертации доложены на научных и научно-практических конференциях, съездах и конгрессах, в том числе: VI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 1999); III Международном конгрессе МАКМАХ/ASM по антимикробной терапии (Москва, 2001 г.); IV Российской конференции «Проблемы антимикробной химиотерапии», г. Москва, 2002 г.; Межрегиональной научно-практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний», г. Омск, 2003 г.; VII Российской конференции «Проблемы антимикробной химиотерапии», г. Москва, 2005 г.; IX Всероссийской научной конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения больных в многопрофильном лечебном учреждении», г. Москва, 2009 г.; XII Международный конгресс МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии (Москва, 2010); III Сибирской конференции по антимикробной терапии, г. Томск, 2010 г.; XIII Международном конгрессе МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии (Москва, 2011); Межрегиональной конференции «Современные технологии в хирургических инфекциях», г. Омск., 2013 г.; Межрегиональной конференции «Роль провизора в современной системе здравоохранения», г. Омск, 2013 г.; Межрегиональной конференции «Интеграция медицинской науки и практики: итоги, достижения и перспективы», г. Омск, 2013 г.; XVI Российской конференции «Проблемы антимикробной химиотерапии», г. Москва, 2014 г.; Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование системы оказания скорой медицинской помощи в условиях крупного промышленного центра», г. Омск, 2014 г.; Межрегиональной научно-практической конференции «Клинические и прикладные аспекты критических состояний», г. Омск., 2015 г.; Межрегиональной научно-практической конференции «Современные проблемы инфекций в стационаре и распространение антибиотикорезистентности», г. Омск, 2016 г.; Межрегиональной научно-практической конференции «Состав и свойства внутрибольничной флоры – основы рациональной антибиотикотерапии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», г. Омск, 2017 г.

Диссертационная работа апробирована на расширенном межкафедральном заседании кафедры фармакологии, клинической фармакологии с другими кафедрами

ОмГМУ, членами проблемной комиссии «Лекарствоведение Сибири» с привлечением ведущих специалистов МЗ Омской области, БУЗОО "ГК БСМП №1", БУЗОО «ГКБ №1 им. А.Н. Кабанова» 22.06.2017 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 34 научных работ, в том числе 15 статей в журналах, аттестованных ВАК РФ, книги «Приоритетность выбора противомикробных средств при планировании их закупки и назначении» (Санкт-Петербург, 2013), «Протоколы антимикробной терапии» (Омск, 2012 г.), «Протоколы антимикробной терапии» (Москва, 2014 г.), «Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых при патологии органов дыхания» (Омск, 2005 г.), «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии» (Москва, 2010 г.).

Внедрение результатов исследований в практику

Разработанные подходы к оптимизации применения ПМС в условиях многопрофильного стационара внедрены во все лечебные учреждения г. Омска и Омской области. Полученные новые данные включены в учебно-методические материалы кафедр ОмГМУ: фармакологии, клинической фармакологии, акушерства и гинекологии ПДО, анестезиологии и реаниматологии, внутренних болезней и поликлинической терапии, внутренних болезней и семейной медицины ПДО, госпитальной педиатрии, госпитальной терапии с курсом эндокринологии, госпитальной хирургии, фтизиатрии с курсом фтизиохирургии. Результаты исследований используются при проведении научно-практических конференций и семинаров для врачей всех лечебных специальностей; в руководящих, отчетных и информационных документах МЗ Омской области, г. Москвы, г. Санкт-Петербурга, г. Смоленска, г. Екатеринбурга, г. Новосибирска, г. Красноярска, г. Волгограда.

Благодарности

Автор выражает особую признательность научному консультанту, д.м.н., члену-корреспонденту РАН, профессору, ректору Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Козлову Роману Сергеевичу.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 316 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя 308 цитированных литературных ссылок, в том числе 232 российских авторов, иллюстрирована 54 таблицами и 37 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе, содержащей обзор литературы, приводится анализ развития службы клинической фармакологии в практическом здравоохранении РФ, отметившей в 2017 г. свое 20-летие. Несмотря на действующее нормативно-правовое

сопровождение деятельности врачей-клинических фармакологов, определяемое законодательством РФ (приказ МЗ РФ № 1022 от 22.11.2010), сама по себе служба до сих пор переживает свое становление, что проявляется, в первую очередь, недостаточным кадровым наполнением существующих врачебных штатов медицинских учреждений (табл. 1). Так, например, на период 2016 г. в г. Омске обеспеченность населения врачами-клиническими фармакологами составила всего 0,5 ставки на 10 тыс. населения, или имелось всего 10,5 действующих ставок в регионе, в то время как коечный фонд стационаров и пропускная мощность поликлиник предполагает выделение 175 должностей врачей-клинических фармакологов, в том числе 82,5 – стационарных.

Таблица 1

Обеспеченность врачами клиническими фармакологами в ряде регионов Российской Федерации на начало 2016 г.

Регион	Численность населения, человек	Количество занятых ставок	% в области	Обеспеченность на 10 тыс. населения
Омская область	1 978 466	10,5	0	0,5
Новосибирская область	2 762 237	22	0	0,8
Красноярский край	2 866 490	46	32,61	1,6
Томская область	1 076 762	9,5	1,05	0,9
Иркутская область	2 412 800	13,75	0	0,6
Свердловская область	4 330 006	11	0	0,3

За последние 20 лет мировой и национальный фармацевтический рынок существенно увеличился в ассортиментном перечне и финансовой емкости. Так, в канун рождения врачебной специальности «*клиническая фармакология*» российский рынок насчитывал 6000 наименований лекарственных препаратов, в настоящее время – порядка 30 000, в то время как среднестатистический врач использует в ежедневной практической деятельности от 30 до 300 наименований лекарств. При этом в стационарах до 60% всех выделяемых денег затрачивается именно на приобретение лекарственных средств, причем, по мнению ряда экспертов, большая часть затрат малоэффективна (Луговкина Т. К., 2008; Елисеева Е. В., 2010; Гельфанд Б. Р. и др., 2015). Вопросам определения понятия формулярной системы, характеристике разных ее видов, этапам внедрения в России, а также фармакоэкономике и фармакоэпидемиологии как инструментам клинической фармакологии посвящен отдельный параграф первой главы.

В эру доказательной медицины на этапе стандартизации в здравоохранении требуются надежные и понятные критерии оценки конечной эффективности создаваемых институтов, в том числе таких, как служба клинической фармакологии. В условиях ограниченных финансов, выделяемых на здравоохранение, лекарственный формуляр носит регламентирующий характер, помогает упорядочить назначение лекарственных препаратов в ситуации безгранично расширяющегося фармацевтического рынка, наполненного огромным количеством лекарственных позиций с разным потенциалом эффективности и безопасности, особенно это касается формуляра ПМС.

Для выбора именно этого класса лекарственных препаратов в качестве объекта изучения в настоящем исследовании существовали следующие предпосылки: 1) противомикробные препараты являются представителями этиотропного вида фармакотерапии, самого главного вида фармакотерапии, нацеленного на устранение причины заболевания; 2) фармакотерапия ПМС – самая затратная статья в структуре расходов современного многопрофильного стационара, работающего в режиме неотложной медицинской помощи; 3) результаты регионального (и локального) мониторинга количественных и качественных свойств микроорганизмов, возбудителей вне- и, особенно, ВБИ, уникальны для каждого учреждения и являются максимально объективным параметром для принятия решения о включении препарата в формуляр и протоколы противомикробной терапии; 4) для рационального назначения антибактериальных препаратов требуется соблюдение принципа раннего, быстрого начала лечения, что предполагает создание стратегического запаса потенциально эффективных средств и контроля над их своевременной закупкой в достаточном количестве и ассортиментном перечне; 5) курсовое лечение ПМС, особенно резервными, часто превосходит по стоимости 5 минимальных размеров окладов труда, что требует административного надзора за их применением со стороны службы клинической фармакологии; 6) при назначении ПМС оценка профиля безопасности имеет не меньшее значение, чем достижение лечебного эффекта, а соотношение потенциального риска терапии с ожидаемой пользой, а также сбор сведений о побочных эффектах (включая отсутствие эффекта) является прерогативой службы клинической фармакологии; 7) при назначении противомикробных препаратов учитывается не только состояние макроорганизма (пациента), но и особенности микроорганизма (причины заболевания), и в этом аспекте постоянно меняющиеся обстоятельства требуют своевременного обновления, совершенствования формуляра ПМС и протоколов противомикробной терапии; 8) при назначении ПМС чаще всего не выдерживаются принципы эффективного и безопасного лечения, что является предметом внутренней экспертизы, проводимой клиническим фармакологом, для оценки качества лечения и с целью повышения эффективности оказания медицинской помощи населению с предотвращением выплаты штрафов медицинским учреждением по судебным искам и претензиям страховых компаний.

Ситуация с ВБИ в РФ остается сложной, как и везде в мире, но имеет определенную национальную специфику. Государственные отчеты содержат данные о 35 тыс. случаев ВБИ в год, в то время как, по мнению экспертов, реальное количество случаев госпитальных инфекций в РФ случается не меньше, чем в количестве 2 млн. в год, так же как в США и в Европе [Козлов Р. С., 2004; Савельев В. С., 2012]. Протоколы лечения внебольничных и внутрибольничных инфекций отличаются, как и отличаются подходы к этиотропному лечению ранних и поздних ВБИ.

Клинический фармаколог больше всех других специалистов заинтересован в разработке, внедрении и совершенствовании БФ ПМС и создаваемых на его основе протоколов противомикробной терапии, поскольку вопросы рациональной антибактериальной терапии являются наиболее сложными для врачей других специальностей. В микробиологическом мониторинге и в системе инфекционного контроля принимают участие врачи – специалисты различного профиля (анестезиологи-реаниматологи, терапевты, хирурги, акушеры-гинекологи, урологи, нейрохирурги и др.), клинические микробиологи, госпитальный эпидемиолог при

лидирующей позиции клинического фармаколога, обеспечивающего взаимодействие отдельных элементов системы управления качеством противомикробной терапии с целью максимально эффективного оказания неотложной медицинской помощи населению.

Концепция настоящего диссертационного исследования заключается в доказательстве того, что на основе клинико-фармакологической оценки результатов непрерывного многолетнего наблюдения за динамикой количественных и качественных свойств респираторных, раневых, мочевых и ангиогенных возбудителей ВБИ можно разработать алгоритмизированную технологию оптимизация использования ПМС в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы исследования

Главным объектом исследования явилась БУЗОО «ГК БСМП № 1», объектами сравнения – БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А. Н.», БУЗОО «ГБ № 2», КУЗОО «КПТД № 4».

Для исследования использовались ежегодные данные микробиологического исследования раневого содержимого, мокроты, мочи и крови за период с 2003 по 2016 гг. Примененный тип эпидемиологического надзора предпочтителен для проведения локального (регионального) сбора данных. Во всех случаях наблюдений по методике выполнения эпидемиологический надзор являлся пассивным, то есть основанным на спонтанном поступлении микробиологических данных из первоисточников без всяких активных усилий со стороны наблюдателя. Еще одной важной характеристикой проведенной оценки количественных свойств возбудителей являлась полнота охвата материала, предполагающая участие каждого полученного результата рутинного исследования содержимого ран, мокроты, мочи и крови. Всего за время исследования проанализированы результаты микробиологического исследования порядка 40 000 проб различного биологического материала от пациентов с ВБИ. Качественные свойства микроорганизмов оценивались стандартным диско-диффузионным методом. Для оценки количественного состава микробных представительства применялся II уровень эпидемиологической оценки [Семина Н. А. и др., 2004], при котором анализу подвергаются все случаи забора мокроты, раневого содержимого, мочи и крови в исследуемых учреждениях за определенный период времени (в данном случае ежегодно за период с 2003 по 2016 гг. в БУЗОО «ГК БСМП № 1», в 2007-2012 гг. в БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.»). Нетипичным подходом, но допустимым существующим регламентом, явилось применение метода построения гистограмм для визуального отображения свойств микроорганизмов (чувствительность/резистентность) по отношению к ПМС (с использованием прикладного пакета компьютерных программ «Statistica 8»). Такой подход позволил перевести качественные признаки в количественные, позволяющие более точно оценивать изменения признака (как в сторону понижения чувствительности, так и в сторону ее восстановления), а также использовать метод построения краткосрочного интервального прогноза, что крайне важно для формирования больничного формуляра ПМС и разработки протоколов противомикробной терапии. Для удобства сравнения результатов акцент делали на среднем значении (d) диаметра ЗТРК микроорганизма под воздействием исследуемого препарата, а также медиане (M), верхнем (V_{25}) и нижнем квартилях (V_{75}),

свидетельствующих о 50% частоте встречаемости признака, 25% и 75%, соответственно. Для подтверждения эффективности мониторинга динамики качественных свойств микроорганизмов с помощью построения гистограмм указанный метод сравнивали с результатами использования технологии расчета совокупного индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ). Проводили графический анализ гистограмм, оценивали разброс значений, симметричность распределения и его эксцесс, оценивали распределение визуально, отмечая сходство/различие полученной гистограммы с кривой нормального распределения [Лукашевич В. С., 2004; Гудинова Ж. В., 2007]. Статистическим методом рассчитывали темпы роста на цепном и базисном основании, среднюю величину динамического ряда, средний темп роста, определяли поисковый интегральный прогноз. Для установления взаимосвязи признаков применяли непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена [Реброва О. Ю., 2006; Герасимов А. Н., 2007].

АВС, VEN-анализ осуществлялся ежеквартально и в целом за год по данным электронных аптечных накладных. В настоящем исследовании анализ нарушений принципов рационального назначения ПМС проведен по результатам экспертизы по закрытому случаю 1651 истории болезни.

Мониторинг количественных и качественных свойств микроорганизмов-возбудителей внутрибольничных инфекций как основа составления протоколов противомикробной терапии

В БУЗОО «ГК БСМП № 1» в структуре респираторных патогенов обнаружили преобладание грамотрицательных палочек, среди которых с максимальной долей 41,98% в 2014 г. выявили *K. pneumoniae*. Другим лидером явилась *P. aeruginosa*, представительство которой в мокроте с долей 20,74% было максимальным в 2013 г. Среди грамположительных микроорганизмов ведущим обнаружили *S. aureus* с максимальной долей 23,45% в 2008 г. При оценке лидирующего положения того или иного патогена учитывали и другие микроорганизмы, составляющие этиологическую структуру ВБИ, в том числе *S. pyogenes* (7,54% в 2014 г.) и *Acinetobacter* spp. (2,64% в 2014 г.), а также микромицеты, представленные как дрожжевыми грибами с максимальным представительством 12,11% в 2012 г., так и мицелиальными грибами, выявленными в мокроте трижды за все время наблюдения.

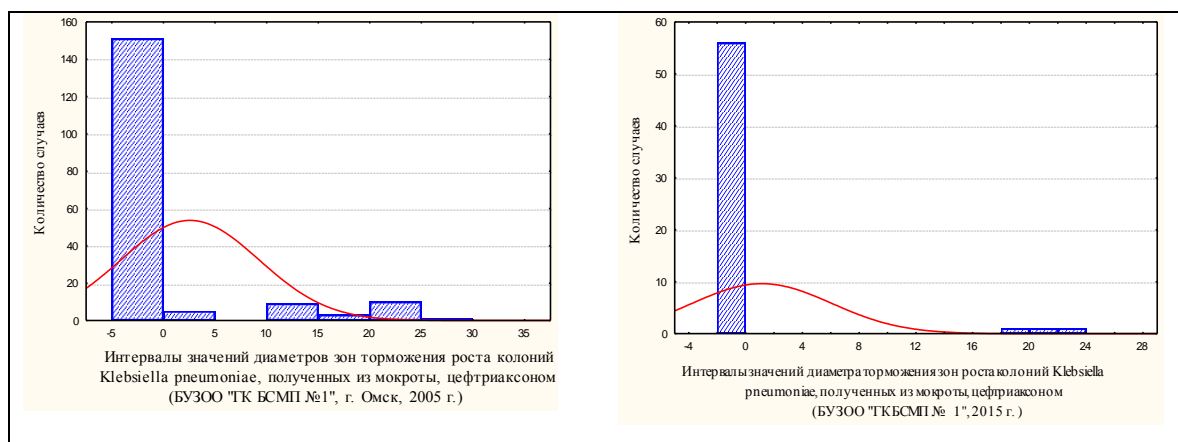
Уникальность локального мониторинга внутрибольничной микрофлоры доказана в настоящем исследовании посредством сравнения возбудителей в двух больницах, расположенных в непосредственной близости друг от друга. Например, в микробиологическом пейзаже мокроты в БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.» обнаружили не 22 различных видов микроорганизмов, а 48 видов, причем на первом месте с долей, равной 17,48%, в 2005 г. оказался *S. aureus*. Далее были обнаружены грибы с долей 19,79% в 2009 г., энтерококки – 10,31% в 2007 г., и только затем *K. pneumoniae* – 15,4% в 2006 г. и *P. aeruginosa* – 14,01% в 2007 г. Против двух разновидностей дрожжевых грибов (*C. albicans*, *C. kruzei*), во втором учреждении обнаружили 9 разновидностей дрожжевых грибов. Отличия в составе патогенной микрофлоры, полученной из мокроты, закономерны и ожидаемы. Большая агрессивность грамположительных кокков и разнообразие представительства микромицетов в БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.», располагающим такими отделениями как пульмонология, торакальная хирургия, гематология, ревматология,

отделение пересадки почки, поликлиникой и даже родильным домом, против грамотрицательного большинства в БУЗОО «ГК БСМП № 1», оказывающему неотложную, в первую очередь, экстренную хирургическую помощь населению г. Омска.

Полученные данные о доминировании *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* в этиологической структуре НП не противоречат мировым и общероссийским данным, хотя регионарная и локальная этиология имеет свою специфику и особенности.

Качественные свойства лидирующих респираторных патогенов определяют ассортиментный перечень больничного формуляра по соответствующему нозологическому профилю. Так, например, обнаружили тотальную резистентность *K. pneumoniae* к цефалоспорином III поколения (рис. 1), в частности, к цефтриаксону (показатели гистограммы в 2015 г.: $d=1,12$ мм, M , V_{25} и V_{75} равны 0, при $K=21$ мм, где K – контрольное значение). Значимость тестирования качественных свойств микробных популяций подтверждалась выявлением высокого порога чувствительности респираторной *K. pneumoniae* к тикарциллину в 2011 г., когда обнаружили, что $d=23,71$ мм, $M=24$ мм, $V_{25}=24$ мм и $V_{75}=26$ мм, при значении $K=20$ мм. На основании этого факта в 2012 г. был закуплен и успешно применялся тикарциллин/клавуланат, в то же время потенциальная эффективность пиперациллин/тазобактама в отношении НП клебсиеллезной этиологии не была подтверждена. Так, в 2012 г. показатели чувствительности составили всего $d=9,01$ мм, M и V_{25} равнялись 0, и лишь $V_{75}=19$ мм при $K=19$ мм.

Аналогичным образом доказано снижение чувствительности *K. pneumoniae* к цефепиму, до 2011 г. существующая для 1 штамма из 4-х, а затем исчезнувшая совсем. Очевидно, что рассчитывать на эффективность цефалоспоринов III и IV поколения, а также аминогликозидов и фторхинолонов не имело смысла. В частности, в 2005 г. показатели гистограммы определения чувствительности колоний респираторной *K. pneumoniae* к ципрофлоксацину уже были очень низкими и составляли: $d=9,46$ мм, $M=9$ мм и $V_{25}=0$ и $V_{75}=18$ мм при $K=21$ мм (рис. 1), а в 2015 г. и вовсе снизились до $d=1,99$ мм, M , $V_{25}=0$ и $V_{75}=14$ мм, к цефоперазону/сульбактаму в 2005 г. показатели гистограммы были $d=21,71$ мм, $M=21$ мм и $V_{25}=20$ мм и $V_{75}=22$ мм при $K=18$ мм,



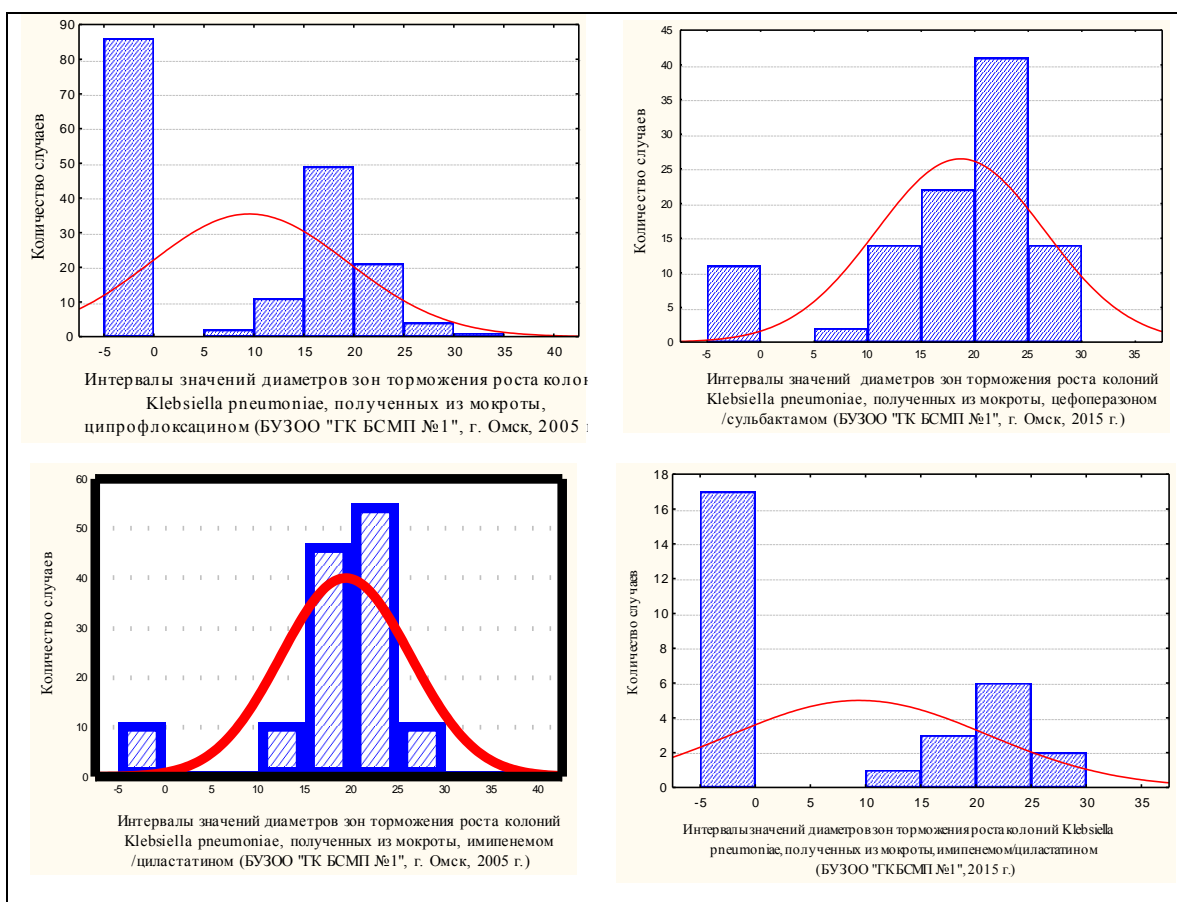


Рис. 1. Примеры гистограмм чувствительности «респираторной» *K. pneumoniae* (БУЗОО «ГК БСМП №1») в динамике от 2005 до 2015 гг.

обуславливая 100% вероятность успешного применения «защищенного» цефалоспориона у больных с НП клебсиеллезной этиологии, а к в 2015 г. хотя и произошло снижение чувствительности к этому антимикробному препарату до показателей гистограммы, составляющих $d=18,95$ мм, $M=21$ мм и $V_{25}=15$ мм и $V_{75}=24$ мм, тем не менее его потенциал прочности может быть оценен в перспективные 75% (рис. 1). Аналогичные показатели высокой чувствительности *K. pneumoniae*, полученной из мокроты, регистрировали к карбапенемам достаточно долго – с 2004 до 2011 г. Но с 2012 г., когда прекратилось действие патентов на оригинальные имипенем/циластатин и меропенем, произошло резкое, и, к сожалению, до настоящего времени прогрессирующее снижение чувствительности респираторной *K. pneumoniae* к карбапенемам. Так, если в 2005 г. показатели гистограммы для величины диаметра ЗТРК *K. pneumoniae* имипенемом/циластатином составляли $d=19,19$ мм, $M=20$ мм и $V_{25}=18$ мм и $V_{75}=23$ мм, при $K=16$ мм, то в 2015 г. в БУЗОО «ГК БСМП №1» гистограмма чувствительности к имипенему/циластатину составила всего $d=9,34$ мм, M и $V_{25}=0$ мм, $V_{75}=21$ мм, при значении $K=16$ мм (рис. 1). И к меропенему данные были аналогичными: в 2005 г. $d=20$ мм, $M=21$ мм, $V_{25}=18$ мм и $V_{75}=24$ мм, а в 2015 г. $d=13,33$ мм, $M=1$ мм, $V_{25}=0$ и $V_{75}=21$ мм, при значении $K=16$ мм, что предопределяло всего лишь 25%-ную вероятность успешной терапии имипенемом/циластатином и меропенемом на конец периода наблюдения. Получены обнадеживающие когортные данные 2016 г. по чувствительности респираторной *K. pneumoniae* к дорипенему: $d=17,25$ мм, $M=22$ мм, $V_{25}=0$ мм, $V_{75}=25,5$ мм, при значении $K=19$ мм. Нет сомнений,

что в отсутствие достоверных данных о фармацевтической тождественности и биоэквивалентности оригинальных и воспроизведенных ПМС, клинические данные о потенциальной эффективности антибиотиков с лабораторным подтверждением клинических наблюдений должны быть надежным аргументом для принятия административных решений при закупке антимикробных препаратов.

Аналогичные исследования респираторной *K. pneumoniae*, полученной в БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.», продемонстрировали полное отсутствие перспективы применения при НП клебсиеллезной этиологии цефалоспоринов III поколения: цефтриаксона, цефтазидима и цефоперазона. Оценка потенциальной эффективности цефепима выявило 25% вероятность возможности его успешного применения. Например, в 2006 г. d составляло всего 7,03 мм, но значение V_{75} равнялось 18 мм и совпадало с контрольным значением. Аналогичная 25%-ная перспектива успешного использования гентамицина в 2004 и 2005 гг. утрачена в последующее двухлетие, если V_{75} в 2004 г. составлял 21 мм, в 2005 г. – 15 мм ($K=15$ мм), то в 2006 и 2007 гг. этот показатель был нулевым. При этом активность амикацина сохранилась на 25%-ном уровне в течение всех 4-х лет: V_{75} в 2004 г. составлял 21 мм, в 2005 г. – 22 мм, в 2006 г. – 19 мм, в 2007 г. – 18 мм ($K=17$ мм). Ципрофлоксацин, имеющий вероятность 50% успешного применения в начале периода наблюдения ($M=21$ мм, $V_{75}=24,5$ мм, $K=21$ мм), не сохранил ее в 2005 г., когда $M=0$, и в 2007 г., когда $M=11,5$ мм, но $V_{75}=25$ мм и $V_{75}=23$ мм соответственно, а, значит, в одном случае из 4-х при клебсиеллезной пневмонии может быть применен ципрофлоксацин. Как и в БУЗОО «ГК БСМП № 1», самым перспективным было использование карбапенемов, причем за период с 2004 по 2007 гг. сохранялась 100%-ная чувствительность колоний *K. pneumoniae* и к имипенему/циластатину, и к меропенему. В 2011-2012 гг. в БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.» проведен локальный мониторинг оценки количественных и качественных свойств респираторных патогенов в зависимости от вида отделения и с выделением группы пациентов, относящихся к III типу по стратификации степени риска наличия полирезистентных штаммов пациентов [Савельев В. С., 2012]. Полученные данные продемонстрировали, что в 100% случаев обнаружения *K. pneumoniae* являлась продуцентом БЛРС. В абсолютном количестве случаев этот вид микроорганизма был резистентным к цефалоспорином, и в 100% случаях чувствителен к карбапенемам, включая эртапенем. Чувствительность к аминогликозидам, в частности, амикацину, была вариабельной и зависела от отделения: 66,7% чувствительных штаммов выявлены в пульмонологическом отделении, 50% – в ОРИТ № 3, 20% – в ОРИТ № 2, 16,7% – в ОРИТ № 1. К ципрофлоксацину 40% чувствительных штаммов синегнойной палочки также практически отсутствовала (d от 11,93 мм в 2013 г. до 3,67 мм в 2010 г., $K=21$ мм). Полученные данные являются абсолютным подтверждением необходимости постоянного проведения микробного мониторинга не только в каждом конкретном стационаре, но и в разных отделениях, и у разного типа больных по риску наличия полирезистентных штаммов микроорганизмов.

Качественные свойства *P. aeruginosa* во многом совпадали с тенденциями в их оценке по отношению к *K. pneumoniae*. Так, в 2003 г. значение d по отношению к карбенициллину составляло 6,11 мм, показатели M и V_{25} на протяжении всего периода наблюдения были нулевыми, а $V_{75}=16,9$ ($K=17$ мм). Потенциальная возможность цефоперазона в комбинации с сульбактамом быть успешно примененным при НП

синегнойной этиологии в значительной степени вернула этому цефалоспорины его терапевтический потенциал. С 2011 по 2015 гг. d было либо чуть выше контрольного значения, равного 20 мм, либо незначительно ниже, а значения M и V_{75} существенно превышали контрольный показатель, что предопределяло возможную 100%-ную эффективность цефоперазона/сульбактама. Изучение статистических параметров распределения значений диаметров ЗТРК *P. aeruginosa* цефепимом показало, что чувствительные штаммы встречались не чаще одного раза из 4-х. Самым минимальным показателем d был в 2010 г. и составлял 3,12 мм, максимальным – в 2006 г. и составлял 15,93 мм ($K=18$ мм); показатели M и V_{25} во все годы наблюдения были существенно ниже контрольного значения, и только V_{75} превышал или был равен K (кроме 2010 г., когда $V_{75}=15$ мм). Так же как и в случае с *K. pneumoniae*, в отношении *P. aeruginosa* сказалась политика сдерживания бесконтрольного назначения амикацина. И, если в 2003-2007 гг. резистентными были все штаммы *P. aeruginosa*, то, начиная с 2008 г., V_{75} был в диапазоне от 16 до 24 мм ($K=17$ мм). В этом случае можно допускать возможную 25%-ную эффективность амикацина при НП, вызванной *P. aeruginosa*. Таким же низким потенциалом потенциальной эффективности может быть охарактеризован цiproфлоксацин. Показатель d во все годы наблюдения был существенно ниже K , равного 21 мм, только V_{75} составлял 21 мм и выше, кроме периода с 2004 по 2007 гг., когда и этот показатель был ниже контрольного значения. И лишь в 2012 и в 2014 гг. M поднимался до 22,5 и 21 мм соответственно, повышая перспективу успешного использования цiproфлоксацина до 50%. Перспективой в 50% характеризовался и офлоксацин, для которого M превышало $K=16$ мм в 2006, 2008, 2011, 2012 гг. и составляло 19, 19, 20 и 16 мм соответственно. Такое несоответствие характеристик по отношению к двум представителям одного поколения фторхинолонов с выраженной антипсевдомонадной активностью может быть поводом для соответствующей ротации в формуляре. Изучение низких показателей значений диаметров ЗТРК *P. aeruginosa* левофлоксацином полезно с точки зрения подтверждения существующих отечественных, европейских и мировых рекомендаций в отношении этого «респираторного» фторхинолона [Яковлев С. В., Яковлев В. П., 2006] и адекватности лабораторного мониторинга в стационаре.

В отношении возможностей имипенема/циластатина подавить рост колоний респираторной *P. aeruginosa* получены следующие данные: с 2003 по 2005 гг. активность не выше 50%, так как d составляло 13,89 мм в 2003 г., 12,94 мм в 2004 г. и 7,31 мм в 2005 г. ($K=16$ мм), M в 2009 г. – 16 мм, в 2004 г. – 12,94 мм, в 2005 г. – 0, $V_{25} = 0$ (во все годы), $V_{75} = 21$ мм в 2003 г., 20 мм – в 2004 г., 17 мм – в 2005 г. Однако в последующее десятилетие ситуация менялась. С 2009 по 2012 гг. d превышало K , составляя 19,05; 19; 17; 19 и 18,66 мм соответственно. Значения V_{75} также были существенно выше контрольных 16 мм, однако V_{25} по-прежнему был нулевым, оставляя имипенему/циластатину только 75%-ную вероятность возможного успеха при терапии больных с НП. Ситуация снова ухудшилась в 2014 г., когда $d=12,62$ мм, $V_{25}=15$ мм, и перспектива успешного применения снова снизилась до 25%. По отношению к меропенему, признаваемому более активным в отношении *P. aeruginosa* [Страчунский Л. С. и др., 2003; Сухорукова М. В. и др., 2014; Белобородова Н. В., 2016], ситуация в БУЗОО «ГК БСМП № 1» была аналогичной, более раннее применение генерических позиций меропенема в лечебном процессе БУЗОО «ГК БСМП № 1» предопределило и более раннее появление резистентных штаммов

микроорганизмов, так, уже в 2010 г. значение d составляло всего 15,6 мм ($K=16$ мм). В ситуации, когда в 2015 г. d к меропенему составило всего 6,86 мм, $M=0$ и $V_{25}=0$. Заслуживает внимания результат исследования чувствительности колоний *P. aeruginosa* к дорипенему, к которому в I квартале 2016 г. выявили $d=14,85$ мм, $M=21$ мм, $V_{25}=0$, $V_{75}=26$ мм ($K=19$ мм).

Третьим доминирующим респираторным патогеном был обнаружен *S. aureus*. Анализ чувствительности *S. aureus*, проведенный в 2003-2004 гг., показал его принадлежность не просто к штаммам, продуцирующим пенициллиназу (гистограмма к оксациллину: $d=0,53$ мм в 2003 г. и $d=0,66$ мм в 2004 г. при $K=29$ мм), но и к MRSA. В частности, в 2003, 2004, 2005 гг. d в отношении к оксациллину имело значения существенно более низкие контрольного, равного 13 мм, а все другие характеристики были нулевыми. В связи с этим определять активность других β -лактамов антибиотиков не имело смысла [Страчунский Л. С. и др., 2003; Rolain J. M. et al., 2010]. Однако, начиная с 2012 г., 25% колоний *S. aureus* становятся чувствительными к оксациллину ($V_{75}=15$ мм, $K=13$ мм), и с этого же времени появляется чувствительность той же доли данного вида микроорганизмов к цефазолину, цефотаксиму и цефтриаксону в том же соотношении 1:4. В частности, $V_{75}=24$ мм при $K=21$ мм к цефтриаксону обнаружен в 2015 г. Такие реверсы в чувствительности микроорганизмов трудно предсказать, хотя все предпринимаемые усилия нацелены на их ожидание [Козлов Р. С., 2000; Safdar S. et al., 2006; Saldago C. D., Farr B. M., 2006; Shurland S. et al., 2009]. Получение таких фактов является наглядным подтверждением абсолютной целесообразности постоянного мониторинга за количественным и качественным составом микрофлоры нозокомиальных инфекций. Потенциальная эффективность карбапенемов при НП в силу отсутствия у них MRSA-активности невысока [Белоусов Ю. Б., Зырянов С. К., Штейнберг Л. Л., 2011], и в данном исследовании подтверждалось полученными результатами в отношении имипенема/циластатина: на протяжении всего периода наблюдения только верхний квартиль превышал контрольное значение, равное 16 мм. Исключение составил 2013 г., когда к имипенему/циластатину были получены следующие данные: $d=18,11$ мм, $M=24$ мм, $V_{25}=0$ и $V_{75}=29$ мм, что могло говорить о 75%-ной вероятности успеха применения этого карбапенема у пациентов с НП.

Антистафилококковая активность ванкомицина и линезолида в отношении MRSA, полученного из мокроты, на протяжении всего периода изучения его свойств с 2003 по 2015 гг. не вызывала сомнений. Так, в 2015 г. по отношению к ванкомицину $d=19,83$ мм, $M=20$ мм, $V_{25}=19$ мм и $V_{75}=20$ мм ($K=15$ мм), а в 2014 г. – к линезолиду $d=30,25$ мм, $M=29,5$ мм, $V_{25}=27,5$ мм и $V_{75}=34$ мм ($K=21$ мм) (рис. 2). Из альтернативных MRSA-препаратов заслуживают внимание следующие факты: восстановление 25%-ного потенциала эффективности у гентамицина в 2005 г. (V_{75} в 2003 г. и в 2004 г. равны 0, а в 2005 г. – 18 мм, при $K=15$ мм); наличие 25%-ного потенциала MRSA у линкомицина – в 2005 г. $V_{75}=24,5$ мм ($K=21$ мм); к клиндамицину $V_{75}=24$ мм в 2003 и в 2004 гг. ($K=21$ мм). Однако линкомицин был исключен из больничного формуляра исследуемого стационара из-за высокого риска возникновения псевдомембранозного колита на фоне его применения [Страчунский Л. С. и др., 2003], а клиндамицин – из-за отсутствия парентеральных лекарственных форм [Матюшин А. А., 2015]. Отсутствие какой-либо активности у эритромицина и доксициклина в сложившейся ситуации – факт абсолютно логичный и ожидаемый [Козлов Р. С., 2000;

Ишмухаметов А. А. и др.]. Интересны результаты оценки потенциальной антистафилококковой активности фторхинолонов у пациентов с НП. Если по отношению к ципрофлоксацину и офлоксацину эта активность не превышала 25%, о чем можно судить по величинам M и V_{75} , составляющим в 2015 г. к ципрофлоксацину 12,5 мм и 23,5 мм ($K=21$ мм), то активность моксифлоксацина может рассматриваться как 100%-ная, так как в том же году обнаружены $d=21,86$ мм, $M=24$ мм, $V_{25}=19$ мм и $V_{75}=26$ мм ($K=18$ мм) (рис. 2). Интересной оказалась характеристика *S. aureus*, наблюдение за динамикой его свойств показало, что при тотальной продукции пеницилиназ принадлежность к MRSA была у возбудителей абсолютной только в

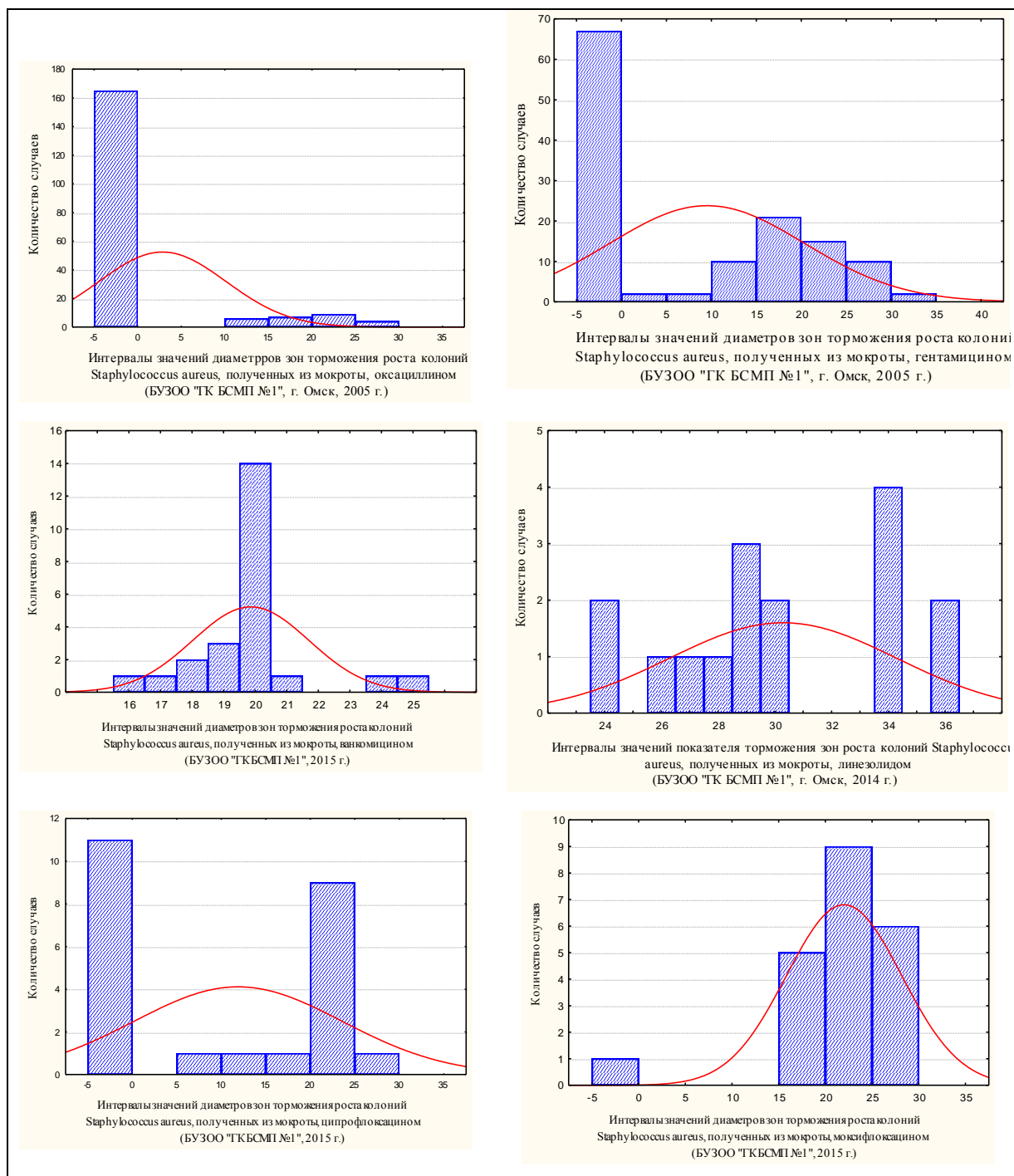


Рис. 2. Гистограмм отдельных случаев чувствительности «респираторного» *S. aureus* (БУЗОО «ГК БСМП № 1») в динамике от 2005 до 2015 гг.

начале периода (данные гистограммы чувствительности *S. aureus* к оксациллину в 2005 г. следующие: $d=2,79$ мм, все другие показатели – нулевые (рис. 2), а в дальнейшем регистрировалась только у 3-х штаммов из 4-х, в частности, в 2015 г. показатели гистограммы составили $d=8,28$ мм, но при $M=0$, $V_{75}=0$ и значении $V_{25}=20$ мм, что существенно больше $K=13$ мм. Это означает, что комбинация потенциально эффективных «грамотрицательных» карбапенемов и защищенных цефалоспоринов с ванкомицином или линезолидом необходима в 3-х случаях тяжелой НП, а в каждом 4-м случае достаточно монотерапии β -лактамами антибиотиками.

В структуре раневых патогенов БУЗОО «ГК БСМП №1» генеральное представительство доминирующих патогенов было иным, чем в структуре респираторных возбудителей ВБИ. На 1-м месте оказался *S. aureus* с максимальной долей, равной 35,6% в 2004 г., на 2-м месте обнаружили *K. pneumoniae* с максимальной долей 20,31% в 2009 г., а на третьем – *E. coli* с максимальным представительством в 17,44% в 2015 г. При ряде разновидностей раневых инфекций уточнена этиологическая структура, так, например, при ожоговых ранах на *S. aureus* пришлось 54,4%, на *K. pneumoniae* – 20,1%, а на третьем месте оказалась не *E. coli*, а *P. aeruginosa* с максимальной долей 19,4%. Этиология лактационного мастита представлена одним возбудителем – *S. aureus*, доля этого возбудителя при абсцессах равнялась 73%, при флегмонах – 52%, а при парапроктитах – 40%. В БУЗОО «ГБ № 2» г. Омска в 2007 г. была исследована структура раневых патогенов у больных с синдромом диабетической стопы, в которой лидирующим патогеном также оказался *S. aureus* с долей, равной 57,5%. Качественные свойства раневого *S. aureus* (БУЗОО «ГК БСМП № 1») отличались от таковых у респираторного стафилококка. В частности, 75% популяции *S. aureus* были чувствительными к оксациллину и цефазолину, то есть являлись MSSA. По данным гистограмм, отражающих распределение показателя величины диаметра ЗТРК раневого *S. aureus* под действием оксациллина и в 2005, и в 2015 гг., обнаружены достаточно убедительные данные о высокой чувствительности к оксациллину, так, значение $d=12,6$ мм и 15,8 мм соответственно, $M=15$ мм и 21 мм, а верхний квартиль был равен 24 мм при нулевом нижнем (рис. 3). В альтернативном ряду потенциально эффективных ПМС расположился моксифлоксацин со 100%-ной вероятностью успешной терапии (показатели гистограммы в 2015 г. составили $d=23,2$ мм, $M=25$ мм, $V_{25}=23$ мм и $V_{75}=27$ мм, при значении $K=18$ мм, рис. 3). Показатели чувствительности *S. aureus*, полученного из содержимого ран пациентов, находившихся на лечении в БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.», зависели от принадлежности пациентов к одной из 4-х групп, стратифицированных по риску наличия полирезистентных штаммов. Так, в I группе пациентов наименьшего риска доля *S. aureus* составила 36,4%, из них 94,4% – PRSA, 71,4% – MSSA, чувствительных штаммов *S. aureus* к гентамицину – 93,3%, моксифлоксацину – 100%. Во II группе доля *S. aureus* почти такая же – 37%, но большая часть популяции (60%) относилась к MRSA, а штаммов, чувствительных к гентамицину стало меньше (70%), снизилась и чувствительность к моксифлоксацину (80,9%). В III группе стратификационного риска наличия полирезистентных штаммов доля *S. aureus* оказалась всего 8,3%, но все они относились к MRSA. Во всех случаях и во всех больницах раневой *S. aureus* был чувствительным к ванкомицину и линезолиду.

Оценивая свойства раневой *K. pneumoniae* обнаружили, в отличие от респираторной клебсиеллы, не 100%-ную, а 75%-ную вероятность успешной терапии цефоперазоном/сульбактамом (показатели гистограммы в 2015 г.: $d=19,7$ мм, $M=23$ мм, $V_{25}=16,5$ мм и $V_{75}=24$ мм, при значении $K=20$ мм). Аналогичную «респираторной» картину выявили при оценке чувствительности раневой *K. pneumoniae* к карбапенемам. В начале периода наблюдения к имипенему/циластатину отмечалась 100%-ная чувствительность (показатели гистограммы в 2004 г.: $d=20,3$ мм, $M=21$ мм, $V_{25}=18$ мм и $V_{75}=21$ мм, при значении $K=16$ мм), которая постепенно, начиная с 2011 г., стала угасать и достигла минимума к 2015 г. (показатели гистограммы в 2015 г.: $d=13,2$ мм, $M=14$ мм, $V_{25}=0$ и $V_{75}=26$ мм, при значении $K=16$ мм). В процессе внедрения больничного формуляра ПМС и протоколов антимикробной терапии удалось добиться существенно меньшего использования амикацина в исследуемом стационаре, что привело к повышению чувствительности раневой *K. pneumoniae* к этому аминогликозидному антибиотику. Так, в 2004 г. показатели гистограммы к амикацину у раневой *K. pneumoniae* были следующими: $d=7,53$ мм, $M=0$, $V_{25}=0$ и $V_{75}=16$ мм, при значении $K=17$ мм, а в 2015 г. – d увеличилось до 18 мм. В 2007 г. был уточнен потенциал эффективности к нетилмицину, в частности, выявлены следующие показатели гистограммы: $d=19,2$ мм, $M=24$ мм, $V_{25}=15$ мм и $V_{75}=26$ мм, при значении $K=15$ мм. Однако из-за высокой стоимости нетилмицин закупался только по решению формулярной комиссии стационара по показаниям для конкретных пациентов. Интересно, что чувствительность раневой клебсиеллы к тобрамицину оказалась низкой ($d=5,96$ мм, $M=0$, $V_{25}=0$ и $V_{75}=12$ мм, при значении $K=15$ мм). В БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.» в структуре раневых патогенов обнаружено клебсиеллы в III группе в доле 16,7%, причем все ее штаммы относились к продуцентам β -лактамаз расширенного спектра действия. Чувствительность *K. pneumoniae* к цефалоспорином III-IV поколения отсутствовала, к амикацину – не превышала 25%, к карбапенемам – была 100%-ной. Качественные свойства раневой *E. coli* в БУЗОО «ГК БСМП №1» отличались от свойств клебсиеллы. Так, например, к цефалоспорином III поколения чувствительность выявлена на уровне 50%, к цефалоспорином IV поколения – 100%, к амикацину – в диапазоне 50-75%, к фторхинолонам в начале периода наблюдения – 100%, с 2008 г. и по настоящее время – 75%, к карбапенемам – 100%. В БУЗОО «ГКБ № 1 Кабанова А.Н.» кишечную палочку в структуре раневого содержимого обнаружили в I и III группах стратификационного риска. В обеих группах речь шла об *E. coli*, не продуцирующей БЛРС а даже в третьей группе кишечная палочка оказалась на 100% чувствительной к цефалоспорином III поколения, аминогликозидам, карбапенемам и в 66,7% случаев – к ципрофлоксацину.

Таким образом, каждый стационар имеет свой спектр раневых патогенов, обладающих уникальными качественными свойствами, определяющими перспективность применения тех или иных ПМС при раневых хирургических инфекциях.

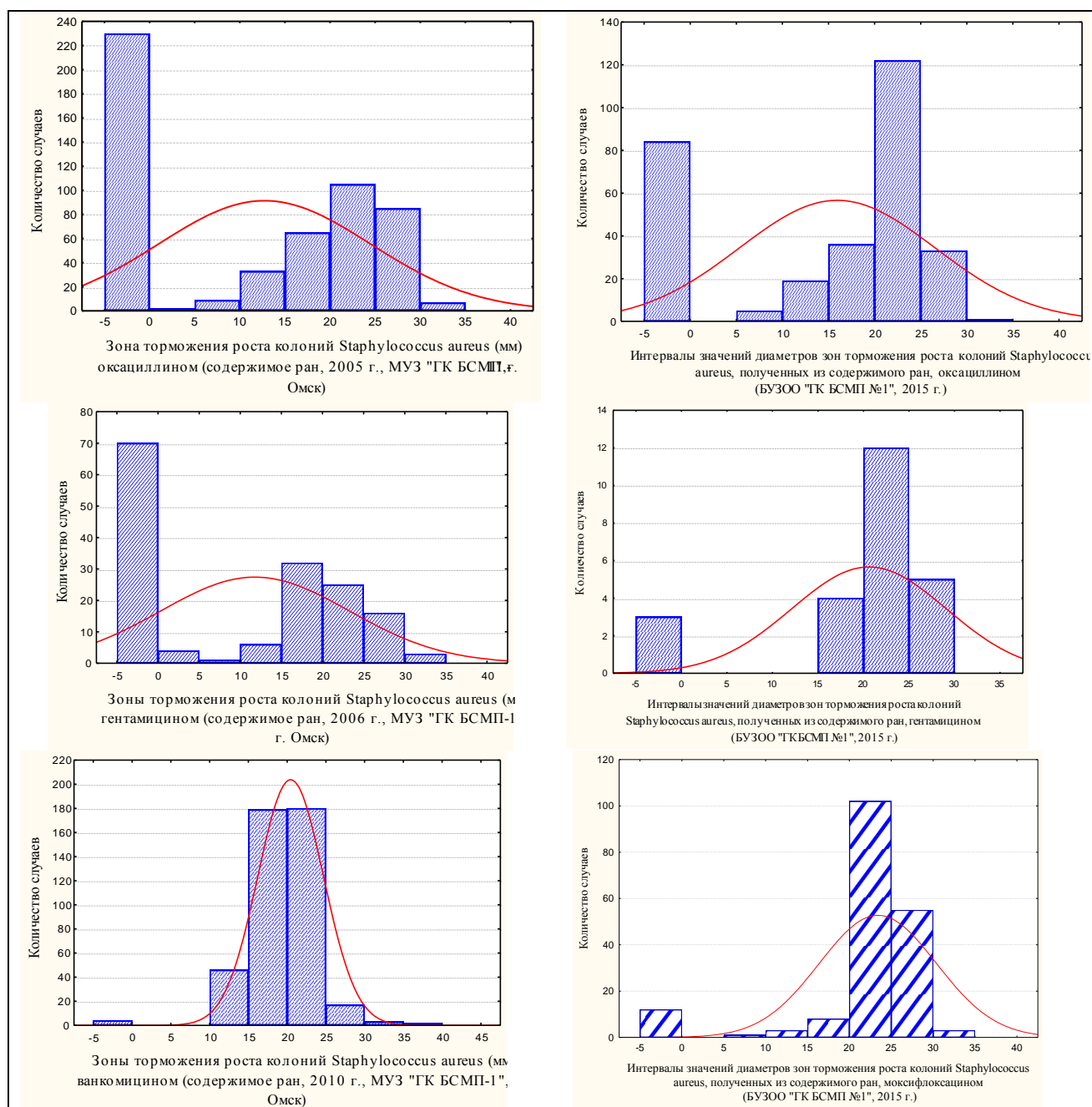


Рис. 3. Гистограмм отдельных случаев чувствительности «раневого» *S. aureus* (БУЗОО «ГК БСМП № 1») в динамике от 2005 до 2015 гг.

В структуре мочевых патогенов в БУЗОО «ГК БСМП №1» на первом месте обнаружили *K. pneumoniae*, при исследовании качественных свойств которой выявили тотальную резистентность к цефалоспорином III поколения. В течение периода наблюдения чувствительность к цефоперазону/сульбактаму снизилась до 50%-ного уровня, так, в 2015 г. показатели гистограммы составили $d=18,1$ мм, $M=20$ мм, $V_{25}=16$ мм и $V_{75}=24$ мм, при значении $K=20$ мм, в то время как для респираторной она была на 75%-ном уровне, а для раневой – на 100%-ном. Напротив, чувствительность мочевой клебсиеллы к карбапенемам была максимально высокой, что подтверждалось следующими значениями гистограммы: для имипенема/циластатина в 2015 г. $d=23,2$ мм, $M=25$ мм, $V_{25}=23$ мм и $V_{75}=28$ мм, при значении $K=16$ мм, для дорипенема в 2016 г. $d=23,2$ мм, $M=24$ мм, $V_{25}=21$ мм и $V_{75}=25$ мм, при значении $K=19$ мм. Чувствительность

K. pneumoniae к амикацину не превышала 50%-ного уровня (2015 г.: $d=13,8$ мм, $M=18$ мм, $V_{25}=0$ и $V_{75}=20$ мм, при значении $K=17$ мм). К ципрофлоксацину, несмотря на теоретически более высокие предпосылки для его успешного применения при клебсиеллезных инфекциях, уровень чувствительности на протяжении всего времени наблюдения не превышал 25%-ного уровня, в частности, в 2003 г. показатели гистограммы составили $d=10,1$ мм, $M=11$ мм, $V_{25}=0$ и $V_{75}=21$ мм, и в 2014 г. – $d=8,61$ мм, $M=0$, $V_{25}=0$ и $V_{75}=22$ мм, при значении $K=21$ мм.

В БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.» на долю *K. pneumoniae* в структуре уропатогенов приходилось от 19,4 до 28,6% в зависимости от отделения. Как и в предыдущей больнице, данный уропатоген был в 100% случаев резистентным к цефалоспорином III поколения и также полностью чувствительным к карбапенемам.

Проведенные исследования позволили установить, что не всегда оказываются бесполезными цефалоспорины III поколения. Так, в отношении мочевой *E. coli* в начале периода наблюдения в 2003 г. потенциальная вероятность цефтриаксона была 100%-ной, а показатели чувствительности определили, как $d=23,6$ мм, $M=25$ мм, $V_{25}=22$ мм и $V_{75}=28$ мм, при значении $K=21$ мм. Но к 2015 г. и кишечная палочка приобрела устойчивость к цефтриаксону в 3-х случаях из 4-х, а показатели гистограммы в 2015 г. составили всего лишь $d=13,2$ мм, $M=19$ мм, $V_{25}=0$ и $V_{75}=24$ мм, при значении $K=21$ мм. Цефоперазон/сульбактам и карбапенемы сохранили 100%-ный потенциал вероятной эффективности по отношению к мочевым инфекциям, вызванными *E. coli*.

Убедительно негативные данные получены в отношении цотенциальной активности ципрофлоксацина. В 2004 г. вероятность эффективного применения этого фторхинолона была 100%-ной, а показатели гистограммы оценивали, как $d=24,8$ мм, $M=26$ мм, $V_{25}=24$ мм и $V_{75}=29$ мм, при значении $K=21$ мм, но в 2015 г. от потенциала ципрофлоксацина осталась только $\frac{1}{4}$ часть, а показатели гистограммы равнялись $d=11,6$ мм, $M=0$, $V_{25}=0$ и $V_{75}=24$ мм. Полученные сведения крайне отрицательны для этого класса ПМС, созданных, в первую очередь, для лечения грамотрицательных хирургических и осложненных урологических инфекций. Отсутствие возможности применения оригинальных препаратов фторхинолонов и вытеснение проверенных опытом успешного клинического применения брендированных генериков копированными препаратами неустановленного качества может быть объяснением этого феномена.

Еще один актуальный уропатоген, *E. faecalis*, был 100%-но чувствительным к ванкомицину и линезолиду. К последнему препарату выявили следующие данные чувствительности в 2015 г.: $d=29,1$ мм, $M=30$ мм, $V_{25}=26$ мм и $V_{75}=31$ мм, при значении $K=21$ мм.

Таким образом, структура уропатогенов имела отличия в разных стационарах и в разных подразделениях одного стационара, а качественные свойства одного и того же возбудителя ВБИ претерпевали изменения не только в зависимости от времени и пространства, но и в зависимости от вида биологического материала, полученного от больного.

По представленному выше алгоритму проанализировали и ангиогенные инфекции. Лидерами среди возбудителей инфекций кровотока оказались *S. aureus* и *K. pneumoniae*. Качественные свойства *S. aureus* показали его тотальную принадлежность к продуцентам пенициллиназ узкого спектра действия. Более того, с 2003 по 2011 гг. в БУЗОО «ГК БСМП № 1» выявленный ангиогенный *S. aureus*

относился к классу MRSA. С 2012 по 2015 гг. в выявленной популяции стафилококка 75% были MRSA, а 25% – MSSA. В отношении MRSA 100%-но эффективными могут быть ванкомицин и линезолид, гентамицин, фторхинолоны в диапазоне 25-50%, линкозамиды менее 25%. В отношении *K. pneumoniae*, во всех выявленных случаях относящейся к продуцентам БЛРС, показана 75%-ная потенциальная эффективность цефоперазона/сульбактама и карбапенемов. В силу выявления микстинфекции для трех из 4-х пациентов с внутрибольничным грамположительным сепсисом нужны ванкомицин или линезолид в сочетании с карбапенемами или цефоперазоном/сульбактамом, а для каждого 4-го достаточно карбапенемов в монотерапии.

Анализ количественных и качественных свойств нозокомиальных патогенов проводился ретроспективно, а формирование заявки на основе больничного формуляра ПМС предполагает проспективную оценку потребности лечебного процесса в эффективных препаратах. В связи с этим предложено и апробировано построение краткосрочного прогноза присутствия в этиологической структуре НП тех или иных микроорганизмов на ближайшие три года (рис. 4).

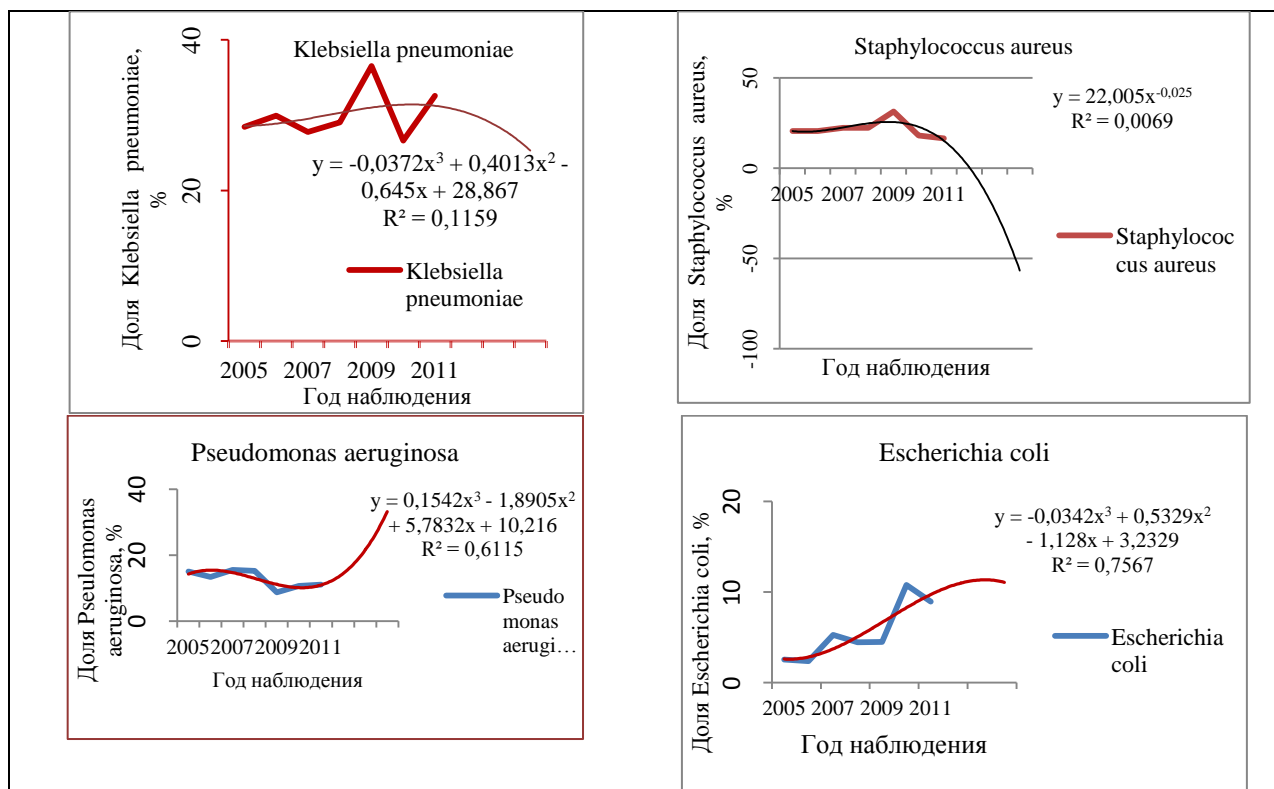


Рис. 4. Графическое изображение прогнозного представительства основных респираторных патогенов в мокроте пациентов в БУЗОО «ГК БСМП № 1» на 2012-2014 гг.

Учитывая величину долей *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* и *C. albicans* в мокроте пациентов с НП, определили прогнозные значения величин долей этих микроорганизмов, темпы роста на цепном и базисном основаниях, ошибку прогноза и предложили графическое изображение наиболее вероятного сценария наполнения микробных популяций. Непрерывный характер проводимых исследований позволил сравнить прогнозные значения с реально получаемыми данными и подтвердить правильность прогноза. На основании полученных результатов сформулированы основные критерии включения ПМС в больничный формуляр. В

частности, для лечения больных с НП, вызванной *K. pneumoniae*, должно приходиться не меньше 1/3 препаратов, включая цефоперазон/сульбактам, имипенем/циластатин и меропенем. Аналогичный прогноз представительства MRSA в этиологической структуре НП позволил обосновать предложение к закупке ванкомицина в количестве, достаточном для лечения каждого десятого (а не пятого, как в более ранний период) пациента. Оценка количественных и качественных свойств *P. aeruginosa*, с учетом прогноза их изменений в ближайшей перспективе, выявила потребность в эффективных антисинегнойных ПМС (цефоперазоне/сульбактаме, меропенеме, дорипенеме, цiproфлуксацине и амикацине) в количестве, равном 1/5 потребности в антибиотиках. Количественное содержание грибов, представленных преимущественно *C. albicans*, равнялось в среднем $7,57 \pm 0,34$, что предопределяло потребность во флуконазоле, рассчитываемую на парентеральное назначение 400 мг в сутки каждому десятому пациенту с НП.

ABC, VEN-анализ: итоги, экстраполяция результатов микробного мониторинга на формирование закупки противомикробных средств

Специальные исследования посвящены анализу инвестиционной привлекательности финансовых затрат на приобретение ПМС с различным клиническим потенциалом. За 10 лет наблюдения затраты на приобретение лекарственных средств, действующих на возбудителей заболеваний, составили в среднем 37,91%. Собственно на закупку ПМС в среднем расходовали 31,33%, что существенно превышало затраты на любые другие группы лекарств. Так, в 2013 г. на приобретение ПМС затратили 21,18% финансов, а на приобретение лекарственных средств, регулирующих функцию сердечно-сосудистой системы – 1,23%. Группа β -лактамных антибиотиков – самая затратная группа лекарственных препаратов и из ПМС, и в целом из всех лекарств. Так, на их приобретение затрачивали 20,15% всех денег, выделяемых на лекарственное обеспечение, и 64,32% финансов, выделяемых на ПМС. При этом затраты на приобретение всех других групп антимикробных препаратов были существенно ниже. Например, максимальные затраты на приобретение аминогликозидов отмечали в 2005 г.: они составили 4,03% от денег, направленных на закупку ПМС, фторхинолонов – 6,51% в 2007 г., противогрибковых препаратов – 2% в 2012 г. На закупку карбапенемов в среднем приходилось 6,82%, цефалоспоринов – 12,69%. Максимально финансы на приобретение карбапенемов были выделены в 2012 г. в доле, равной 58,65% от все денег, направленных на приобретение β -лактамных антибиотиков, минимально – 0,04% в 2007 г. В связи с вытеснением оригинальных карбапенемов воспроизведенными аналогами на все меньшие деньги закупали все большее количество разовых доз (флаконов). Так, на приобретение имипенема/циластатина в 2014 г. выделили 6,01% денег и приобрели 9 000 флаконов (0,5/0,5) препарата, а в 2015 г. – 3,42% денег и 10 629 таких же флаконов того же МНН (рис. 5).

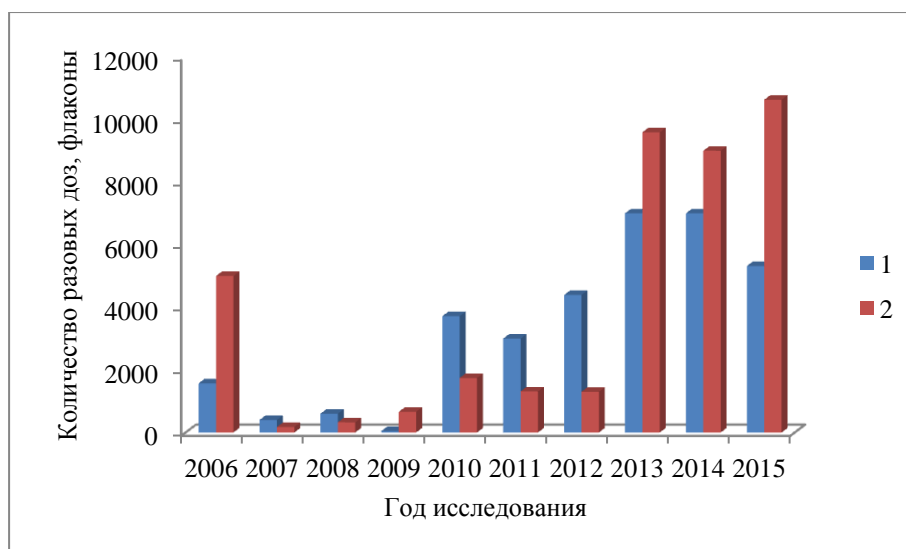


Рис. 5. Динамика потребления ПМС (1- цефоперазона/сульбактама, 2- имипенема/циластатина)

Более широкое использование имипенема/циластатина, причем генерического, привело к росту устойчивости *K. pneumoniae*, в частности, если в 2006 г. $d=19,85$ мм респираторной *K. pneumoniae* к этому карбапенему, то в 2015 г. – всего лишь $d=13,33$ мм ($K=16$ мм).

В связи с более ранним и глобальным замещением оригинального меропенема на генерики резистентность *P. aeruginosa* к меропенему оказалась существенной: в 2015 г. у респираторной синегнойной палочки $d=6,86$ мм (табл. 2). Соответственно, средняя доля финансирования закупки меропенема составила всего 2,3%. На этом фоне принципиальным является определение в 2009 г. высокой чувствительности и респираторной *P. aeruginosa* к дорипенему, подтвержденной значением d , равным 26,42 мм ($K=19$ мм), и мочевого *P. aeruginosa* со значением $d=21,8$ мм. Однако доля затрат на приобретение дорипенема была низкой и составляла от 0,31% до 1,5%, а максимальное количество закупаемых флаконов по 0,5 составило всего лишь 150 штук (для сравнения: меропенема – 6272).

В настоящем исследовании доказана целесообразность периодического исключения определенных антибиотиков из ротации в стационаре. Так, исключение амикацина всего лишь на один год привело к увеличению значения d респираторной *P. aeruginosa* с 5,7 до 12,72 мм, а мочевого *P. aeruginosa* – с 2,42 до 11,2 мм. Исключительная польза ротации продемонстрирована и в отношении чувствительности MRSA к рифампицину. Секвестрация рифампицина из больничного формуляра ПМС на 2 года привело к увеличению значения d MRSA, полученного из мокроты, с 10,37 мм в 2009 г. до 23,47 мм в 2015 г. Впрочем, безусловное лидерство в ряду потенциально эффективных в отношении MRSA осталось за ванкомицином.

В 2006 г. закупка 160 флаконов ванкомицина привлекла 0,39% финансов, а в 2015 г. приобрели 11 500 флаконов и затратили всего лишь 1,55% денег (рис. 6). К 2015 г. значение d у респираторного MRSA оставалось очень высоким и равнялось 20 мм ($K=15$ мм). Инвестиции в закупку линезолида с 0,04% в 2014 г. выросли до 2,87% в 2015 г, что связано в определенной мере со случаями непереносимости ванкомицина. Тем не менее, рост финансовых вложений в закупку линезолида был признан чрезмерным, и на следующий год было реализовано предложение об адресной закупке

линезолида для отдельных пациентов по специальному решению формулярной комиссии учреждения.

Результаты ABC, VEN-анализов показали, что ПМС присутствуют в каждой из трех групп лекарственных средств, разделенных по принципу финансовой емкости затрат на их закупку. Однако в самой затратной группе А на долю антимикробных препаратов приходилось в среднем 29,11% денег, в группе В – 7,6%, в группе С (наименьшего привлечения финансов) – 5,65%. На примере цефоперазона/сульбактама, дорипенема, линезолида, оксациллина и левомеколя показана роль аналитической оценки сравнения доли затрат с уровнем чувствительности/резистентности при внесении изменений и совершенствования больничного формуляра ПМС в стационаре.

Соотношение динамики на приобретение антибиотиков с антисинегнойной активностью, количества потребленных разовых доз (Д) и показателей среднего значения торможения зон роста респираторной ($d_{\text{респ}}$) и мочевого ($d_{\text{моч}}$) *P. aeruginosae* в БУЗОО «ГК БСМП № 1»

Препарат		Меропенем				Амикацин				Ципрофлоксацин			
Параметр		доля затрат, %	Д, шт	$d_{\text{респ}}$, мм	$d_{\text{моч}}$, мм	доля затрат, %	Д, шт	$d_{\text{респ}}$, мм	$d_{\text{моч}}$, мм	доля затрат, %	Д, шт	$d_{\text{респ}}$, мм	$d_{\text{моч}}$, мм
Год наблюдения	2006	-	-	17,47	14,1	3,92	14045	5,7	2,42	-	-	4,07	4,13
	2007	-	-	13,42	11,4	2,27	17700	4,9	4,81	5,92	4227	8,58	7,57
	2008	2,3	54	16,05	16	1,15	6590	7,88	6,33	2,32	2385	11,38	9,25
	2009	4,92	1560	24,38	16,6	1,2	32806	7,88	7,36	2,48	12080	10,43	7,19
	2010	5,96	2165	15,69	18,5	1,77	40000	3,53	7,11	2,59	43893	8,85	11,3
	2011	1,46	188	22,21	14,5	0,84	17790	15,84	10,7	1,56	16833	16,21	12,6
	2012	1,11	3041	9,2	13,3	0,23	9400	14,26	10,2	2,22	25521	16,86	6,17
	2013	6,43	6272	14,42	9,64	-	-	8,82	9,67	0,04	6000	12,3	10
	2014	0,53	1900	6,63	14,5	0,18	10000	0	12,5	0,42	17810	15,8	19
	2015	1,8	5376	6,86	-	0,44	5790	12,72	11,2	0,08	7050	11,28	7,06
Среднее значение		2,45	2283	14,63	14,28	1,2	1541,2	8,15	8,23	1,76	15088,8	11,58	9,43

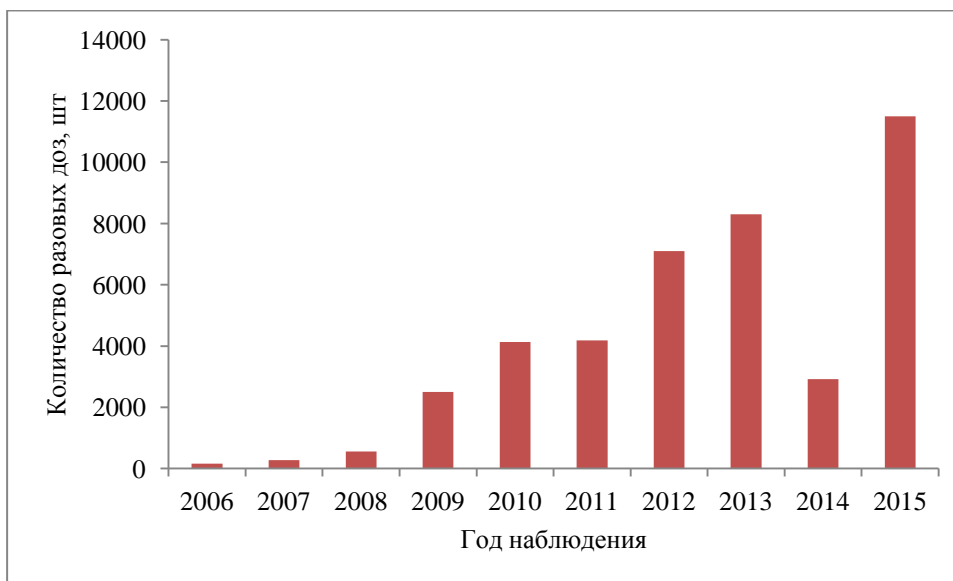


Рис. 6. Динамика потребления ванкомицина

Для определения приоритетных позиций ПМС при составлении реестра закупаемых лекарственных позиций, формировании больничного формуляра и разработке протоколов противомикробной терапии в рамках национального исследования СКАТ (системы контроля за антибактериальной терапией) в 2012-2013 гг. в БУЗОО «ГК БСМП № 1» параллельно с методом гистограмм как ведущего маркера качественных свойств нозокомиальных штаммов возбудителей инфекций применялась технология расчета ИЛУ.

Таблица 3

Технология расчета ИЛУ по данным микробиологического мониторинга и уровня потребления ПМС по данным АВС, VEN-анализа (БУЗОО «ГК БСМП № 1»)

Микроорганизм	Год	2012 (2013)*			ИЛУ
	ПМС	Частота резистентных изолятов	Частота потребления препарата	Лекарственная резистентность	
<i>K. pneumoniae</i>	Цефоперазон/сульбактам	0 (0)	0,01 (0,01)	0,000 (0,000)	0,163 (0,267)
	Амикацин	0 (0)	0 (0)	0,000 (0,000)	
	Ципрофлоксацин	0,34 (0,43)	0,48 (0,62)	0,163 (0,267)	
<i>P. aeruginosa</i>	Цефоперазон/сульбактам	0,29 (0,29)	0,01 (0,01)	0,003 (0,003)	0,208 (0,340)
	Амикацин	0,19 (0,29)	0,07 (0,22)	0,013 (0,064)	
	Ципрофлоксацин	0,4 (0,44)	0,48 (0,62)	0,192 (0,273)	

S. aureus	Бензилпенициллин	0,33 (0)	0,01 (0)	0,003 (0,000)	0,334 (0,147)
	Оксациллин	0,33 (0)	0,07 (0)	0,023 (0,000)	
	Цефазолин	0,44 (0,18)	0,48 (0,01)	0,211 (0,002)	
	Цефтриаксон	0,22 (0,18)	0,44 (0,22)	0,097 (0,040)	
	Ванкомицин	0 (0,16)	0 (0,62)	0,000 (0,099)	
	Линезолид	0 (0,04)	0 (0,15)	0,000 (0,006)	

Прим. В скобках показаны данные 2013 г.

Как видно из результатов табл. 3, в течение периода с 2012 по 2013 гг. ИЛУ *K. pneumoniae* заметно увеличился с 0,163 до 0,267 (рис. 7), причем в основе его изменения лежало увеличение частоты встречаемости резистентных штаммов клебсиеллы к ципрофлоксацину. Теоретически в 2013 г. следовало снизить закупку и, следовательно, потребление ципрофлоксацина, отдав предпочтение другим препаратам с антиклебсиеллезной активностью, в частности, цефоперазону/сульбактаму и амикацину. Однако в изучаемом фрагменте данных (табл. 4) можно увидеть рост потребления именно ципрофлоксацина с 0,48 до 0,62 (табл. 3).

Таблица 4

Установление частоты потребления некоторых антимикробных препаратов для расчета ИЛУ

Препарат	Потребление DDDs/100кд	Общее потребление препаратов DDDs/100кд	Частота потребления препарата
2012 год			
оксациллин	0,86	148,44	0,01
цефоперазон/сульбактам	11,02		0,07
ципрофлоксацин	71,26		0,48
амикацин	65,3		0,44
2013 год			
оксациллин	0,93	110,49	0,01
цефоперазон/сульбактам	23,96		0,22
ципрофлоксацин	68,59		0,62
амикацин	17,01		0,15

Совокупный ИЛУ за период 2012-2013 гг. *P. aeruginosa* по отношению к цефоперазону/сульбактаму, амикацину и ципрофлоксацину вырос с 0,208 до 0,340 (табл. 3, рис. 7). Наибольший вклад в изменение ИЛУ «внесли» амикацин с ростом показателя устойчивости с 0,013 до 0,064 (табл. 3), и ципрофлоксацин – с 0,192 до 0,273 (там же). При этом ИЛУ к цефоперазону/сульбактаму оставался прежним – 0,003 (табл. 3). Закономерно изменилась и фармакоэпидемиологическая составляющая исследования. Потребление антимикробных препаратов DDDs/100кд составляло: цефоперазона/сульбактама – с 11,02 в 2011 г. до 23,96 в 2012 г.; ципрофлоксацина – снизилось с 71,26 в 2011 г. до 68,59 в 2012 г. и амикацина – с 65,3 в 2011 г. до 17,01 в 2012 г. (табл. 4). Важно, что технология расчета ИЛУ применялась ретроспективно, в

то время как оценка качественных свойств нозокомиальных патогенов методом построения гистограмм проводилась динамично на постоянной основе, и результаты этой оценки уже влияли на формирование формуляра ПМС в БУЗОО «ГК БСМП № 1».

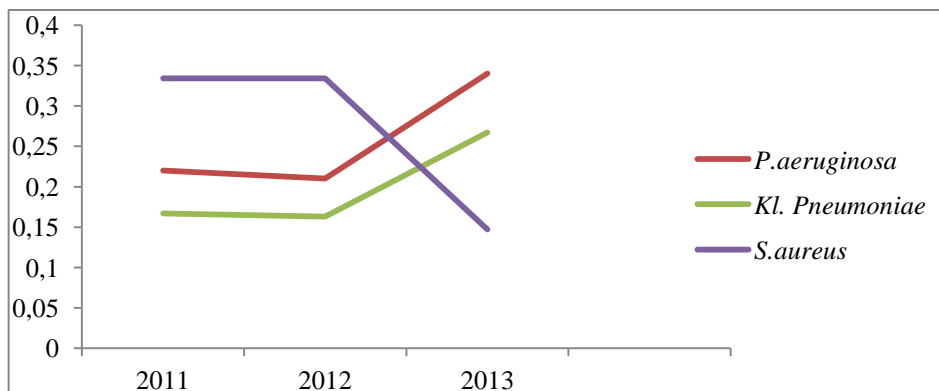


Рис.7. Динамика ИЛУ основных нозокомиальных патогенов в БУЗОО «ГК БСМП № 1»

Когортный подход, охвативший всего лишь 2012 и 2013 гг., в оценке ИЛУ *S. aureus* показал его некоторое снижение к основным антистафилококковым препаратам с 0,334 до 0,147 (табл. 3) при сохранении стабильного уровня потребления антистафилококковых антибиотиков (показано на примере оксациллина, табл. 4).

Расчет ИЛУ обеспечивал в общей совокупности микробиологических и фармакоэпидемиологических данных возможность определить рост (или отсутствие роста) резистентности определенного вида микроорганизма, возбудителя инфекций к наиболее актуальным противомикробным препаратам, применяемым в определенный промежуток времени в данном стационаре.

Метод построения гистограмм для оценки качественных свойств возбудителей дал возможность оценить количественно динамику изменений чувствительности в зависимости и от конкретного вида возбудителя, и от локализации инфекции, а также построить перспективный прогноз эффективности антимикробных препаратов не только исходя из фактического применения, но и потенциальных возможностей, выявленных в ходе микробиологического мониторинга.

По результатам исследования предложена следующая фармакологическая модель расчета реального и идеализированного потребления противомикробных средств в год: 1) сбор данных о поступлении из всех источников антимикробных препаратов, имеющих общее МНН, в заданный период времени; 2) перевод каждой торговой позиции в пределах одного МНН к общей единице потребления (как правило, к величине разовой дозы, наиболее часто применяемой в больнице); 3) расчет расхода противомикробных средств по основному показанию в наиболее часто используемой суточной и курсовой дозах на 1 пациента (DDD-Defined Daily Dose); 4) определение методом построения краткосрочного прогноза доминирующих возбудителей нозокомиальных инфекций; 5) оценка рейтингового положения антимикробных препаратов, наиболее эффективных в отношении ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций в реестре закупаемых позиций по результатам АВС, VEN-анализа.

Экспертиза проводимой антибактериальной терапии как результат внедрения протоколов противомикробной терапии и создания предпосылок для их пересмотра

Экспертиза рациональности фармакотерапии выявила зависимость количества и содержания замечаний от профильности больницы и наличия или отсутствия в ней врача-клинического фармаколога. Так, в БУЗОО «ГК БСМП №1» – многопрофильном медицинском учреждении, работающем в режиме неотложной медицинской помощи и располагающим клиническим фармакологом, – замечаний, связанных с нарушением принципов рациональной антибактериальной терапии, выявили в 25,46% рассмотренных случаев, а в БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.», тоже многопрофильном лечебном учреждении, работающем в том же режиме, но не располагающим клиническим фармакологом, – в 78,67% случаев. В то же время в КПТД № 4, в котором также нет специалиста-клинического фармаколога, а население получает специализированную фтизиатрическую помощь, замечания в плане назначения антибиотиков, за исключением назначения собственно противотуберкулезных препаратов, выявили в 11,4% случаев.

Внутри многопрофильных учреждений оказалось, что замечаний по фармакотерапии больше в отделениях терапевтического направления, а в части назначения ПМС (рис. 8) – в отделениях хирургического направления, причем в 2,5 раза.

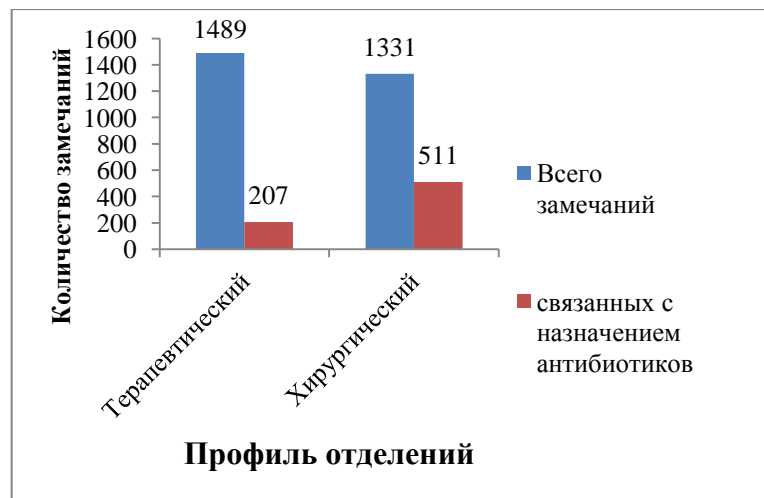


Рис. 8. Распределение замечаний по фармакотерапии в зависимости от профиля отделений

В структуре замечаний, связанных с назначением противомикробных препаратов, во всех учреждениях наиболее часто встречался нерациональный выбор препарата в конкретной клинической ситуации. В настоящем исследовании приведен перечень подобных нарушений, включая случаи назначения амикацина при внебольничной пневмонии, мидекамицина – при клебсиеллезном пиелонефрите и пр. Самым часто назначаемым в стационарах не по показаниям антибиотиком явился цефазолин, на его долю пришлось в БУЗОО «ГК БСМП № 1» 35,43% замечаний подобного плана.

На 2-м месте оказались замечания, объединенные в рубрику «несоблюдение профиля безопасности», на их долю пришлось в БУЗОО «ГК БСМП №1» 18,11%

замечаний. Среди них лидером явились всякого рода погрешности в выявлении риска повышенной сенсibilизации к β -лактамам антибиотикам, а также несоблюдение возрастных ограничений и игнорирование нарушения элиминирующей лекарственные препараты функции печени и почек.

В третью группу вошли замечания, связанные с нерациональным подбором комбинаций противомикробных средств (в БУЗОО «ГК БСМП №1» – 13,37%), таких как сочетанное назначение ампициллина и цефазолина, ампициллина и нитроксолина, цефтриаксона и биопарокса, цефтриаксона и ванкомицина.

В четвертой группе собраны замечания, связанные с микробиологическим сопровождением назначения антибиотиков. Самой частой погрешностью этого рода явилось отсутствие бактериологических исследований при очевидной их целесообразности (в БУЗОО «ГК БСМП №1» – 82,9%).

Пятую группу составили замечания, касающиеся дозирования противомикробных средств. На их долю в БУЗОО «ГК БСМП №1» пришлось 10,45%, в БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.» – 16,67%. При этом допускались превышение и занижение разовых, суточных и курсовых доз антимикробных препаратов, переходы от меньших доз к большим и наоборот. Дозы могли вообще не указываться, у взрослых пациентов допускались «детские» режимы дозирования, курсы антибиотикотерапии укорачивались или были неоправданно длительными и пр.

Далее с меньшей встречаемостью расположились замечания, связанные с рекомендациями при выписке (в БУЗОО «ГК БСМП №1» – 7,38%), полипрагмазией (6,69%, там же), недостаточным контролем эффективности (5,86%, там же), неправильным путем введения (1,67 %, там же) и не заполнением извещения о регистрации побочного эффекта на антимикробный препарат (0,56%, там же).

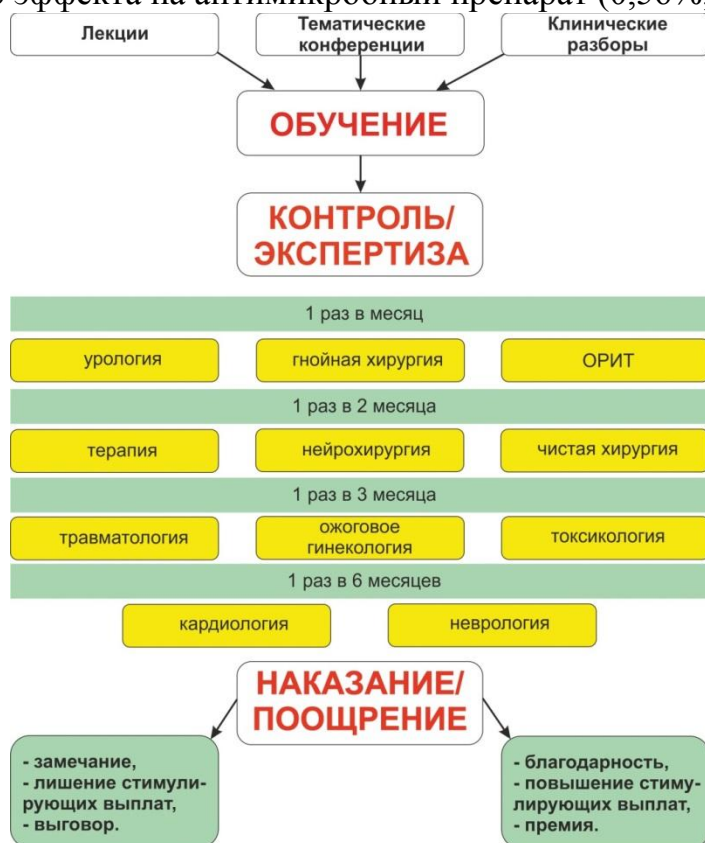


Рис. 9. Алгоритм мероприятий по профилактике возникновения нарушений при назначении ПМС

Алгоритм профилактики возникновения нарушений при назначении противомикробных препаратов может быть представлен как обучение – контроль/экспертиза-наказание/поощрение (рис. 9).

Корреляционный анализ взаимосвязей между качественными показателями работы стационара и исполнением современных лекарственных технологий

В результате корреляционного анализа, проведенного между финансовыми затратами на закупку потенциально эффективных ПМС и качественными показателями работы стационара, установлено, что чем больше доля финансовых затрат, тем короче среднее пребывание больного в стационаре ($r=0,89$, $p=0,04$).

Построение графика точечного рассеивания полученных результатов оценки взаимосвязи между величиной затрат на закупку имипенема/циластатина и летальностью в ОРИТ позволило заключить: чем ниже затраты на закупку имипенема/циластатина, тем выше показатель летальности в ОРИТ (рис. 10).

Последний результат подтвержден и для меропенема. Следовательно, чем выше затраты на приобретение потенциально эффективных ПМС для конкретного медицинского учреждения и, соответственно, выше ранговое положение антибиотиков в группе А, тем лучше качественные показатели работы стационара.

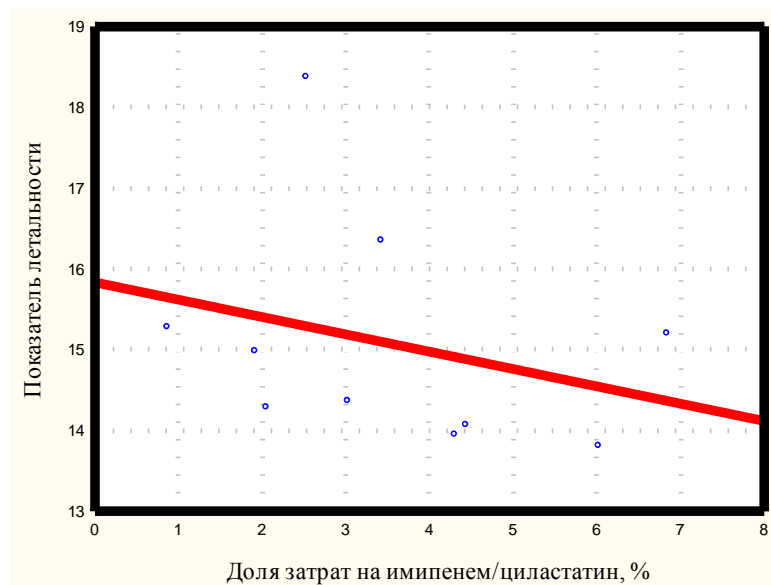


Рис. 10. Взаимосвязь между затратами на приобретение ПМС и показателем летальности в ОРИТ за период с 2006-2015 гг. (БУЗОО «ГК БСМП №1»)

Также удалось доказать, что чем выше чувствительность колоний *P. aureginosa*, полученной из мокроты, к амикацину, тем ниже показатель летальности в ОРИТ, а чем выше чувствительность к имипенему/циластатину, тем короче средний койко-день (табл. 5).

Значение коэффициента Спирмена при проведении непараметрического рангового корреляционного анализа (БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.»)

Параметр	Показатель d <i>P. aeruginosa</i> и летальность	Показатель d <i>P. aeruginosa</i> и средний койко-день
Цефепим	0,1	-0,8
Амикацин	0,9 (p<0,05)	0,6
Ципрофлоксацин	-0,1	0,6
Цефоперазон/сульбактам	-0,5	-0,2
Имипенем/циластатин	0,6	0,9 (p<0,05)
Меропенем	0,2	0,8

Таким образом, полученные результаты неоспоримо доказывают важность исследования качественных свойств нозокомиальных патогенов и научного обоснования включения тех или иных ПМС в больничные формуляры и, соответственно, в протоколы противомикробной терапии, поскольку внедрение указанной технологии обеспечения больницы противомикробными препаратами позволяет повысить качественные показатели работы стационара и улучшить оказание неотложной медицинской помощи населению (рис. 11)

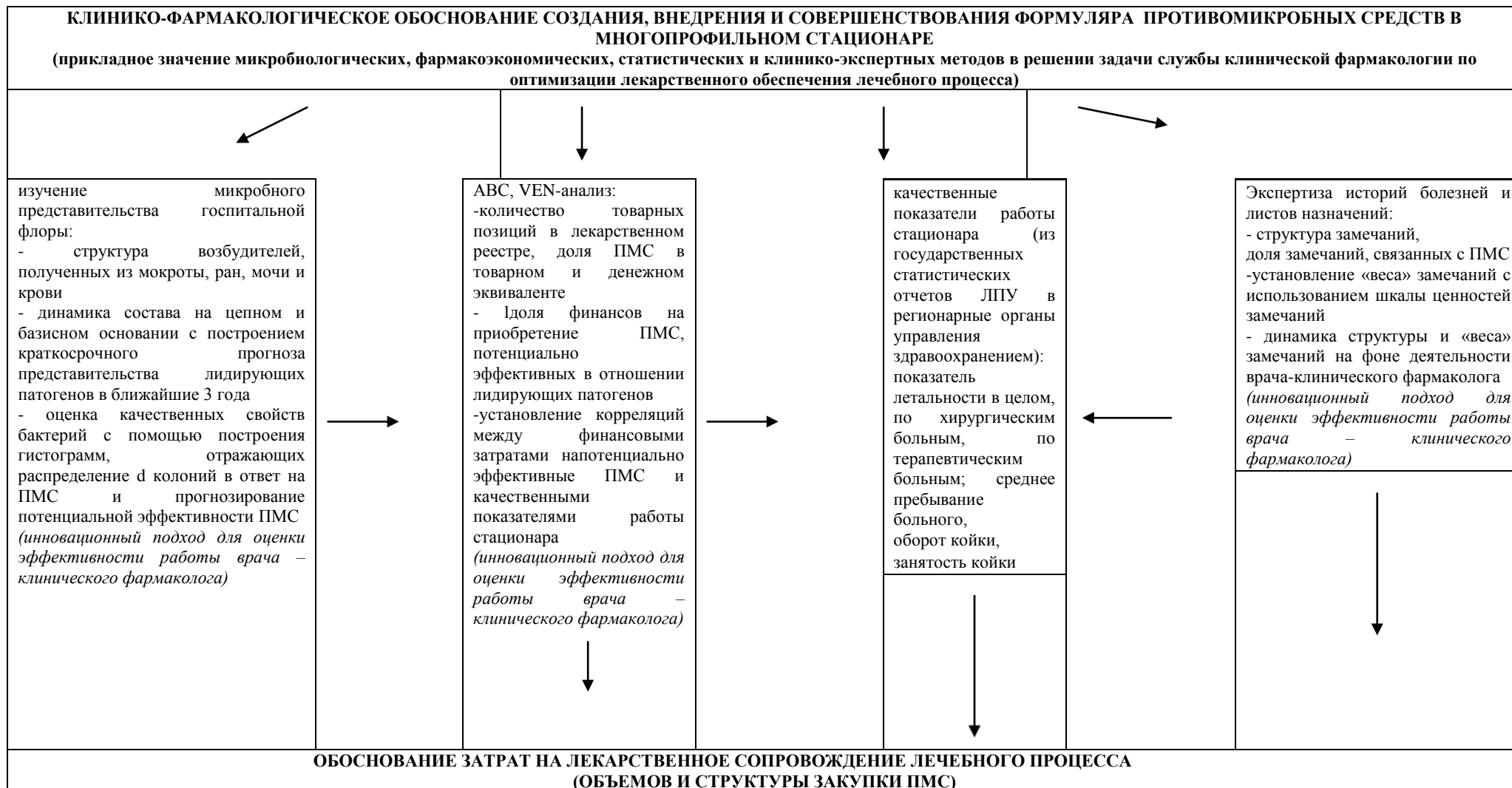


Рис. 11. Алгоритмизированная технология оптимизации назначения ПМС в многопрофильном стационаре

ВЫВОДЫ

1. Больничный формуляр ПМС и протоколы противомикробной терапии должны быть созданы и в дальнейшем усовершенствованы на основе многолетнего непрерывного мониторинга количественных и качественных свойств микроорганизмов-возбудителей ВБИ на территории конкретного стационара и построенного на его основе интервального прогноза микробного представительства в структуре возбудителей. Доказательством возможности включения/исключения того или иного ПМП в формуляр в определенных количествах является совпадение прогнозируемых и реально получаемых при мониторинге величин долей лидирующих возбудителей респираторных, раневых, мочевых и ангиогенных возбудителей ВБИ.

2. Каждый третий рубль всех финансовых ассигнований в многопрофильных стационарах, работающих в режиме неотложной медицинской помощи, направленных на закупку лекарственных средств, затрачивался на приобретение ПМС, делая эту группу лекарственных препаратов самой затратной в многопрофильном стационаре. При этом наибольшие денежные инвестиции направлялись на закупку оригинальных карбапенемов. Замещение оригинальных позиций этой группы антибиотиков генериками привело к феномену закупки все большего количества препаратов на все меньшее количество денег. В результате более широкое (и в силу доступности, и в силу наличия показаний) применение карбапенемов привело к существенному уменьшению потенциала их эффективности по отношению к респираторным, раневым, ангиогенным и мочевым грамотрицательным возбудителям ВБИ, продуцирующим БЛРС.

3. Восстановление чувствительности микроорганизмов к определенному ПМС может достигаться посредством исключения препарата из ротации в лечебном процессе на срок не менее 2-х лет (доказано для рифампицина, гентамицина и амикацина).

4. Фармакологическая модель расчета реального потребления ПМС включает в себя: 1) сбор данных о поступлении из всех источников финансирования препаратов, имеющих общее МНН, в заданный период времени; 2) перевод каждой торговой позиции в пределах одного МНН к общей единице потребления (как правило, к величине разовой дозы, наиболее часто применяемой в стационаре); 3) расчет расхода ПМС по основному показанию в наиболее часто используемой суточной и курсовой дозах на 1 пациента (DDD-Defined Daily Dose); 4) определение методом построения краткосрочного прогноза доминирующих возбудителей ВБИ; 5) оценка рейтингового положения ПМС, наиболее эффективных в отношении ведущих ВБИ в реестре закупаемых позиций, по результатам ABC, VEN-анализа.

5. Ретроспективный анализ назначения ПМС в реальной клинической практике выявил частоту и структуру замечаний, связанных с их назначением и зависимость количества замечаний от профильности учреждения и наличия в нем врача-клинического фармаколога.

6. Рейтинг врачебных заблуждений в области назначения ПМС показал, что самой частой врачебной ошибкой при их назначении является неправильный выбор стартового антибиотика, обусловленный недостаточной информированностью об этиологии заболевания и спектре действия препарата (-ов).

7. Корреляционный анализ доказал наличие статистически значимых связей между величиной финансовых затрат на закупку имипенема/циластавтина и меропенема и показателем летальности в ОРИТ, величиной затрат и средним койко-

днем в стационаре, между уровнем чувствительности *P. aeruginosa* к амикацину и показателем летальности в ОРИТ, уровнем чувствительности *P. aeruginosa* к имипенему/циластатину и средним койко-днем.

8. Внедрение разработанной технологии оптимизации назначения ПМС в многопрофильном стационаре позволило повысить качественные показатели работы стационара и улучшить оказание неотложной медицинской помощи населению по профилю «клиническая фармакология».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Составление больничного формуляра ПМС в многопрофильном стационаре и формирование на его основе протоколов противомикробной терапии должно базироваться на результатах регулярно проводимого (ежегодного) мониторинга количественных и качественных свойств микроорганизмов, возбудителей нозокомиальных инфекций различных локализаций. При анализе микробных характеристик должны учитываться: время возникновения заболевания от момента поступления пациента в больницу, место и длительность пребывания больного в стационаре, возможные факторы риска наличия мультирезистентных штаммов, нозологическая форма. Изменение уровня чувствительности микроорганизмов может регистрироваться сравнением качественных характеристик: устойчивости, умеренной чувствительности и чувствительности к исследованным противомикробным препаратам (выраженных в процентном отношении к общему числу исследованных штаммов), в виде совокупного ИЛУ определенного вида возбудителя к наиболее широко применяемым антибиотикам и методом гистограмм. При этом последний метод следует считать наиболее точным для выявления статистически значимых различий и тенденций.

2. На основе многолетнего наблюдения (не менее 7 лет) для проспективного определения доминирующих респираторных, раневых, мочевых и ангиогенных возбудителей ВБИ целесообразно выполнять интервальный прогноз микробного представительства на ближайший год. Больничный формуляр ПМС должен наполняться достаточным количеством и ассортиментным разнообразием препаратов, степень чувствительности к которым доминирующих патогенов находится на уровне 75-100%.

3. ABC, VEN-анализ следует проводить ежеквартально для своевременного принятия административных решений об изменении объемов и структуры закупаемых лекарственных средств с тем расчетом, чтобы наиболее эффективные в отношении ВБИ препараты оказывались бы исключительно в группе А (наибольшего привлечения финансов), а их рейтинговое положение было бы как можно более высоким.

4. Для возможного восстановления чувствительности микроорганизмов к некоторым противомикробным препаратам (рифампицину, гентамицину, амикацину) необходимо учитывать эффективность временного исключения обозначенных препаратов из больничного формуляра и протоколов противомикробной терапии (ротации) на срок не менее 2-х лет.

5. Обязательным этапом повышения эффективности внедрения больничного формуляра и протоколов противомикробной терапии (как элементов формулярной системы) следует считать ретроспективно проводимую врачом-клиническим фармакологом экспертизу проводимой фармакотерапии по данным историй болезней и листов назначений с оценкой частоты и характера нарушений назначения противомикробных препаратов и принятием своевременных мер по их предупреждению и недопущению.

6. Для подтверждения эффективности внедрения больничного формуляра противомикробных препаратов и протоколов противомикробной терапии следует установить корреляционные взаимосвязи между качественными показателями работы стационара (средний койко-день в ОРИТ, показатель летальности в ОРИТ), уровнем чувствительности микроорганизмов и объемом финансовых инвестиций в закупку наиболее потенциально эффективных противомикробных средств.

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ В ЖУРНАЛАХ,
РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВАК РФ**

1. Фоминых, С. Г. Стратификация факторов риска у беременных женщин с патологией мочевыделительной системы [Текст] / С. Г. Фоминых, М. А. Иваненко // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – № 1 (25), ч. II. – С. 587-588.
2. Фоминых, С. Г. Ангиогенная инфекция: приоритетность выбора оптимального антибиотика [Текст] / С. Г. Фоминых, Т. П. Рогова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – № 1 (25), ч. II. – С. 894.
3. Фоминых, С. Г. Проблема продуцентов БЛРС как возбудителей тяжелых хирургических инфекций [Текст] / С. Г. Фоминых // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – № 1 (25), ч. II. – С. 902-903
4. Фоминых, С. Г. Прогнозирование структуры возбудителей мочевых инфекций и оценка их качественных свойств как предпосылка для повышения эффективности внедрения больничного формуляра противомикробных средств [Текст] / С. Г. Фоминых // Омский науч. вестн. Сер. Ресурсы Земли. – 2010. – № 1 (94). – С. 176-181.
5. Фоминых, С. Г. Потенциал противомикробных средств для лечения нозокомиальных пневмоний в условиях больницы скорой медицинской помощи [Текст] / С. Г. Фоминых // Инфекции в хирургии. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 37-43.
6. Фоминых, С. Г. Способы взаимодействия клиничко-фармакологической и провизорской служб для оптимизации лекарственного сопровождения лечебного процесса в многопрофильном стационаре [Текст] / С. Г. Фоминых, С. В. Скальский, Е. В. Вахрамеева // Вестник уральской медицинской академической науки. Тематический выпуск по фармации. – 2011. – №3/1 (37). – С. 101-102.
7. Фоминых, С. Г. Раневые инфекции: значение микробиологического мониторинга при составлении больничного формуляра антимикробных препаратов [Текст] / С. Г. Фоминых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 368-375.
8. Фоминых, С. Г. Прогнозирование структуры возбудителей нозокомиальных пневмоний и оценка годовой динамики качественных свойств респираторных патогенов как основа внесения изменений в протоколы антимикробной терапии [Текст] / С. Г. Фоминых // Омский науч. вестн. Сер. Ресурсы Земли. – 2012. – № 2 (114). – С. 81-85.
9. Представления российских врачей об этиологии, диагностике и терапии инфекционного эндокардита [Текст] / А. И. Данилов, И. В. Алексеева, Т. В. Аснер, О. Ф Веселова, Е. Е. Власова, Е. Л. Дроздович, Ю. В. Егерь, Е. В. Елохина, А. Н. Калягин, А. В. Литвинов, В. А. Милягин, Ш. Х. Палютин, У. С. Портнягина, А. А. Рог, С. Г. Фоминых, С. П. Якупова, Д. В. Шамес, М. Г. Шпунтов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 26-33.
10. Фоминых, С. Г. Обоснованный выбор противогрибкового препарата как залог успешного преодоления инвазивного кандидоза при тяжелой ожоговой травме (случай из практики) [Текст] / С. Г. Фоминых, А. А. Ковалевский, А. А. Рыбаков // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 48-53.
11. Этиология инфекционного эндокардита в России [Текст] / А. И. Данилов, И. В. Алексеева, Т. В. Аснер, С. Г. Фоминых // Клиническая микробиология и химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 4-10.
12. Технология определения перспективы применения антимикробных препаратов при нозокомиальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aureginosa* [Текст] / С. Г.

- Фоминых, Т. Е. Перепичкина, Т. П. Рогова, Е. Н. Рыбина, Л. А. Зубенко // Лечащий врач. – 2016. – № 10. – С. 20-26.
13. Фоминых, С. Г. Сравнительный анализ эффективности внедрения в клиническую практику методов оценки качественных свойств возбудителей инфекций [Текст] / С. Г. Фоминых, Т. Е. Перепичкина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 92-100.
14. Фоминых, С. Г. Рейтинг врачебных заблуждений при назначении антимикробных средств: ретроспективный анализ экспертной работы врача-клинического фармаколога [Текст] / С. Г. Фоминых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т.19, № 1. – С. 73-79.
15. Фоминых, С. Г. Применение корреляционного анализа доказательства эффективности внедрения в практику больничного формуляра противомикробных средств [Текст] / С. Г. Фоминых // Research Journal of International Studies (принята в печать, дата выхода 19.07.2017)

**СПИСОК СТАТЕЙ В РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ ЖУРНАЛАХ РФ И ДРУГИХ
ЗНАЧИМЫХ ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ :**

39

16. Изучение этиологической структуры возбудителей нозокомиальных ангиогенных инфекций и оценка качественных свойств *Staphylococcus aureus* как предпосылка для совершенствования больничного формуляра противомикробных средств [Текст] / С. Г. Фоминых, С. В. Скальский, О. С. Чурина, П. В. Садовский // Интенсивная терапия. – 2011. – Т. 23, № 2. – С. 31-36.
17. Фоминых, С. Г. Анализ инвестиционной привлекательности затрат на приобретение антибиотиков, обладающих значимой антиклебсиеллезной активностью [Текст] / С. Г. Фоминых // Национальная ассоциация ученых. – 2017. – №1 (27-28). – С. 4-8.
18. Скальский, С. В. Экономические механизмы регулирования формулярной политики ЛПУ [Текст] / С. В. Скальский, А. Ф. Ривлин, С. Г. Фоминых // Человек и лекарство : тез. докл. VI нац. конгр. – Москва, 1999. – С. 526.
19. Фоминых, С. Г. Стандартизация антибактериальной терапии в условиях многопрофильного стационара / С. Г. Фоминых, С. В. Скальский, О. Ю. Дорошенко [Текст] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 3 (S. 1). – С. 38.
20. Фоминых, С. Г. Оценка экономической эффективности лекарственной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / С. Г. Фоминых, О. Ю. Дорошенко // Тезисы докладов 69-й и 70-й (юбилейной) научной студенческой конференции. – Омск, 2001. – С. 123-124.
21. Фоминых, С. Г. Оптимизация антибактериальной терапии в условиях многопрофильного стационара [Текст] / С. Г. Фоминых, О. Ю. Дорошенко, С. В. Скальский // Тезисы докладов 69-й и 70-й (юбилейной) научной студенческой конференции. – Омск, 2001. – С. 124-125.
22. Обоснование эмпирического выбора противомикробных средств у больных с деструктивными формами периодонтита [Текст] / С. Г. Фоминых [и др.] // Проблемы антимикробной химиотерапии : сб. материалов IV рос. конф., г. Москва, 5-8 октября 2002 г. – Москва, 2002. – С. 85.
23. Фармакоэкономический анализ сравнительной эффективности противомикробных средств на этапе стационарного лечения больных пиелонефритом [Текст] / С. Г. Фоминых, В. Г. Савинова, С. В. Скальский, М. А. Иваненко // Проблемы

- антимикробной химиотерапии : сб. материалов IV рос. конф., г. Москва, 5-8 октября 2002 г. – Москва, 2002. – С. 87-89.
24. Экстраполяция данных о микробной чувствительности на реальные программы антибактериального лечения в рамках оптимизации стандартизированного алгоритма эмпирической антибактериальной терапии [Текст] / С. Г. Фоминых, К. А. Низовой, М. И. Коцовский, О. А. Бублейник // Проблемы антимикробной химиотерапии : сб. материалов VII рос. конф., г. Москва, 10-11 октября 2005 г. – С. 97.
 25. Оптимизация стандартного подхода к выбору стартовой антибактериальной терапии в отделении гнойной хирургии [Текст] / С. Г. Фоминых, С. В. Скальский, К. А. Низовой, М. И. Коцовский // Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 15-летию Городской клин. больницы скорой мед. помощи № 1. – Омск, 2005. – С. 342-345.
 26. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации [Текст] / С. Г. Фоминых [и др.]. – Москва : Компания «БОРГЕС», 2010. – 92 с.
 27. Фоминых, С. Г. Клинико-фармакологический подход к этиологическому обоснованию потребности ЛПУ в противомикробных средствах [Текст] / С. Г. Фоминых, С. В. Скальский, Л. А. Зубенко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 2 (S. 1). – С. 53. – Тезисы докладов XII международного конгресса МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии, г. Москва, 18-20 мая 2010 г.
 28. Фоминых, С. Г. Алгоритм выбора антимикробных средств для лечения больных с синдромом диабетической стопы [Текст] / С. Г. Фоминых, Е. В. Емец, С. В. Скальский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 15. – Тезисы докладов XIII международного конгресса МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии, г. Москва, 18-20 мая 2011 г.
 29. Фоминых, С. Г. Протоколы антимикробной терапии [Текст] / С. Г. Фоминых. – Омск. – 2012. – 58 с.
 30. Фоминых, С. Г. Выявление особенностей качественных свойств золотистого стафилококка, как основного возбудителя карбункула кожи [Текст] / С. Г. Фоминых [и др.] // Современные технологии в хирургии : сб. науч. труд. межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию кафедры госпитальной хирургии / под ред. Е. Н. Деговцова. – Омск : Изд-во ОмГМА, 2013. – С. 78-84.
 31. Фоминых, С. Г. Приоритетность выбора противомикробных средств при планировании их закупки и назначении [Текст] : учеб.-метод. пособие / С. Г. Фоминых, С. В. Скальский, Л. В. Шукиль ; под ред. Р. С. Козлова. – Санкт-Петербург, 2013. – 128 с.
 32. Фоминых, С. Г. Изменение качественных свойств микроорганизмов под прессингом дженериков [Текст] / С. Г. Фоминых // Роль провизора в современной системе здравоохранения : материалы конф., г. Омск, 16-17 мая 2013 г. – Омск: Изд-во ОмГМА, 2013. – С. 151-154.
 33. Создание условий для заживления раны первичным натяжением при лечении больных карбункулом кожи [Текст] / С. И. Филиппов, С. И. Бархатов, К. А. Низовой, С. Г. Фоминых, А. П. Пилипенко, А. И. Малюк // Интеграция медицинской науки и практики: итоги, достижения и перспективы : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию БУЗОО ГКБ № 1 им. А. Н. Кабанова, г. Омск, 3-4 октября 2013 г. – Омск, 2013. – С. 139-142.
 34. Протоколы антимикробной терапии [Текст] / С. Г. Фоминых, Л. Н. Гасаненко, Н. А. Веселова, Г. Н. Василенко. – Москва : БОРГЕС, 2014. – 45 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЛРС-	β-лактамазы расширенного спектра
ВБИ -	внутрибольничные инфекции
ЗТРК -	зона торможения роста колоний
ИЛУ-	индекс лекарственной устойчивости
НП -	нозокомиальная пневмония
ОРИТ -	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПМС -	противомикробные средства
d -	среднее значение диаметров ЗТРК микроорганизма
М -	медиана значений диаметров ЗТРК микроорганизма
V_{25} -	верхний квартиль значений диаметров ЗТРК микроорганизма
V_{75} -	нижний квартиль значений диаметров ЗТРК микроорганизма
К -	контрольное значение диаметра ЗТРК микроорганизма
<i>C. albicans</i> -	<i>Candida albicans</i>
<i>C. kruzei</i> -	<i>Candida . kruzei</i>
<i>E. coli</i> -	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i> -	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>K. pneumoniae</i> -	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>P. aeruginosa</i> -	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. aureus</i> -	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. pyogenes</i> -	<i>Streptococcus pyogenes</i>

АННОТАЦИЯ

Фоминых Стелла Геннадьевна (Российская Федерация)

Современные подходы к оптимизации использования противомикробных средств в условиях многопрофильного стационара

В диссертации доказано, что проведение непрерывного мониторинга количественных и качественных свойств микроорганизмов, возбудителей нозокомиальных инфекций различной локализации позволяет выстраивать точный прогноз реального присутствия доминирующих патогенов в этиологической структуре респираторных, раневых, мочевых и ангиогенных инфекций. Установлено, что экстраполяция качественных свойств микроорганизмов на реестр закупаемых противомикробных средств с повышением доли финансирования потенциально наиболее эффективных препаратов позволяет улучшить качественных показателей работы медицинского учреждения. Продемонстрирована уникальность этиологии нозокомиальных инфекций для каждого из стационаров и важность контроля качественных свойств микроорганизмов в ежегодном формате перед каждым обновлением реестра закупаемых позиций противомикробных средств. Разработана фармакологическая модель определения потребности учреждения в эффективно работающих противомикробных препаратах, учитывающая расход потенциально эффективных препаратов в разовой и суточной дозах, назначаемых по основному показанию с обеспечением наиболее высокого рейтинга искомых позиций в группе А при проведении клиническим фармакологом ABC, VEN анализа. Осуществлен количественный и структурный анализ врачебных заблуждений при назначении противомикробных препаратов и предложен алгоритм мероприятий, направленных на профилактику их возникновения. Доказано, что разработанная технология использования противомикробных средств в условиях многопрофильного стационара позволяет улучшить оказание медицинской помощи населению по профилю «клиническая фармакология».

Fominykh Stella (Russian Federation)

Actual recommendations for optimization application of antimicrobial drugs within multidisciplinary hospital

The thesis proves that the continuous monitoring of quantitative and qualitative properties of microorganisms, pathogens of nosocomial infections of different localization allows to build an accurate, coinciding within the statistical error, the forecast of the real presence of dominant pathogens in the etiological structure of respiratory, wound, urinary and angiogenic infections. It is established that extrapolation of qualitative properties of microorganisms on the register of the purchased antimicrobials with increase in the share of financing of potentially most effective preparations allows to achieve improvement of quality indicators of work of medical institution. The uniqueness of the etiological structure of nosocomial infections for each of the hospitals and the importance of quality control of microorganisms in the annual format before each update of the register of purchased items of antimicrobials are demonstrated. A pharmacological model for determining the institution's need for effective antimicrobial drugs has been developed, which takes into account the consumption of potentially effective antimicrobial drugs in single and daily doses prescribed for the main indication, providing the highest rating of the desired positions in group A during the clinical pharmacologist ABC, VEN analysis. The quantitative and structural analysis of medical errors in the appointment of antimicrobial drugs is carried out and the algorithm of measures aimed at preventing their occurrence is proposed. It is proved that the developed technology of use of antimicrobial agents in a multidisciplinary hospital can improve the provision of medical care to the population in the profile of "clinical pharmacology".