

Гусаров В.Г., Нестерова Е.Е., Лащенко Н.Н., Петрова Н.В., Силаева Н.А., Тертицкая А.Б., Теплых Б.А., Гороховатский Ю.И., Замятин М.Н.

ИЗМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

*Нерациональное использование антимикробных препаратов (АМП) является одной из главных причин роста устойчивости микроорганизмов к антибиотикам в стационарах. С целью сдерживания антибиотикорезистентности нозокомиальной микрофлоры в многопрофильном стационаре в течение двух лет используется стратегия контроля антимикробной терапии (СКАТ), включающая мультидисциплинарную команду специалистов по рациональному применению антибиотиков, протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики и эмпирической антимикробной терапии (АМТ), обучающие программы для персонала, а также мероприятия по оценке эффективности СКАТ. Эффективность оценивали с помощью следующих показателей: изменение структуры проблемных нозокомиальных возбудителей, распространенность метициллин-резистентных штаммов стафилококка, ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecium*, частота продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL), частота резистентности грамотрицательных (*Гр*) бактерий к карбапенемам, индекс лекарственной устойчивости (ИЛУ). Использование СКАТ позволило качественно изменить структуру нозокомиальных возбудителей в стационаре, добиться достоверного снижения частоты метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) с 16,2% (95%ДИ 12–20,4) до 10,4% (95%ДИ 7–13,8), $p < 0,05$, сократить частоту продукции ESBL среди *Гр* микроорганизмов с 61,8% (95%ДИ 58,9–64,7) до 57,5% (95%ДИ 54,4–60,6), $p < 0,05$, уменьшить резистентность *Гр* бактерий к карбапенемам с 28% (95%ДИ 26,1–29,9) до 20,6% (95%ДИ 18,6–22,6), $p < 0,001$, достичь снижения ИЛУ для основных проблемных *Гр* возбудителей.*

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; стратегия контроля антимикробной терапии (СКАТ); протокол эмпирической антибактериальной терапии; индекс лекарственной устойчивости (ИЛУ).

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015, 20 (5): 11–18.

Gusarov V.G., Nesterova E.E., Lashenkova N.N., Petrova N.V., Silaeva N.A., Tertitskaya A.B., Teplykh B.A., Gorokhovatsky Yu.I., Zamyatin M.N.

CHANGE OF ANTIBIOTIC-RESISTANT NOSOCOMIAL MICROFLORA: RESULTS OF IMPLEMENTATION OF THE STRATEGY FOR CONTROL OF ANTIMICROBIAL TREATMENT IN MULTI SPECIALITY IN-PATIENT HOSPITAL

National Medical Surgical Center named after N.I. Pirogov, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya, Moscow, Russian Federation, 105203

*The unreasonable use of antimicrobial preparations is one of the leading causes of the increase of microbial resistance to antibiotics in in-patient departments. With the aim of containment of the resistance of nosocomial flora in multi-disciplinary in-patient hospital during two years there is used Antimicrobial Stewardship Program (ASP) with the involvement of a team of specialists in appropriate antibiotic therapy, protocols of perioperative antibiotic prophylaxis and empiric antibiotic therapy (EAT), educational programs for personal and measures for the assessment of the efficacy of ASP. The efficacy was evaluated with the use of such indices as the change of the pattern of nosocomial germs, incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus spp.*, vancomycin-resistant strains of *Enterococcus faecium* (VRE), incidence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing microorganisms, prevalence of carbapenem-resistant gram-negatives, drug resistance index (DRI). Implementation of ASP allowed to properly change the structure of nosocomial germs, to attain the real decline of the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from 16,2% (95% CI: 12-20,4) to 10,4% (95% CI: 7-13,8), $p < 0,05$, to shorten the rate of ESBL production among gram-negatives from 61,8% (95% CI: 58,9-64,7) to 57,5% (95% CI: 54,4-60,6), $p < 0,05$, to diminish the resistance of gram-negatives to carbapenems from 28% (95% CI: 26,1-29,9) to 20,6% (95% CI: 18,6-22,6), $p < 0,001$, to achieve the decrease of DRI for main problem gram-negatives.*

Key words: Antimicrobial Resistance; Antimicrobial Stewardship Program (ASP); Protocol of Empiric Antimicrobial Therapy; Drug Resistance Index (DRI).

For citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(5): 11–18. (In Russ.)

В современном мире резистентность микроорганизмов к антибиотикам приобрела настолько широкое распространение, что в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности. В первую очередь эта проблема касается нозокоми-

альных возбудителей. Рост антибиотикорезистентности в стационарах приводит к неэффективности АМТ, увеличению длительности госпитализации и расходов на лечение, повышению смертности от инфекций [1–4]. В то же время наблюдается глобальное сокращение разработки, исследования и регистрации новых АМП [5, 6]. Все это диктует медицинскому сообществу необходимость принятия срочных мер по контролю уровня антибиотикорезистентности (осо-

Для корреспонденции: Гусаров Виталий Геннадьевич, gusarov1974@mail.ru

For correspondence: Gusarov V., e-mail: gusarov1974@mail.ru

бенно в стационарах) и «сбережению» имеющихся в нашем арсенале антибиотиков, потенциально эффективных при лечении жизнеугрожающих инфекций.

В последнее время широкое распространение приобрели программы управления назначением антибиотиков, направленные на сдерживание нерационального использования этой группы препаратов. В мире данное направление получило название Program to Enhance Antimicrobial Stewardship (ASP, Программа формирования бережного отношения к антибиотикам), в нашей стране – Стратегия контроля антимикробной Терапии (СКАТ) [7, 8]. Основными составляющими данных программ являются: формирование мультидисциплинарной команды специалистов в области рационального применения антибиотиков, административная поддержка программы в стационаре, собственно стратегия ограничения применения антибиотиков – проспективный аудит назначения АМП с обратной связью и/или формуляр (протокол) АМП, основанный на данных о локальной антибиотикорезистентности, обучение персонала рациональному использованию АМП.

Обязательным компонентом программ рационального применения АМП должна быть оценка их эффективности: контроль уровня резистентности проблемных нозокомиальных возбудителей, уровень потребления антибиотиков, расходы стационара на АМП, клинические исходы у больных с инфекцией [8, 9]. Обзор исследований [10], посвященный результатам использования ASP в разных странах, в большинстве случаев подтверждает их позитивное влияние как на уровень микробной резистентности в стационаре [11–19], так и на уровень расходов на АМП [12, 15, 18, 20–24], однако во многих работах показано отсутствие положительного эффекта или даже ухудшение ситуации в связи с внедрением данных программ [13, 17, 19, 24, 25–29]. Отсюда и крайне противоположное отношение медицинской общественности к ASP от оптимистичного до скептического или даже откровенного отрицательного.

Программа СКАТ была внедрена в стационаре «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» в июне 2013 г. Основной предпосылкой для внедрения СКАТ был существенный рост резистентности нозокомиальных возбудителей, главным образом среди Гр⁻ бактерий, что существенно отражалось на качестве лечения пациентов с инфекцией.

Цель работы – оценка эффективности внедрения СКАТ в плане изменения уровня антибиотикорезистентности нозокомиальной микрофлоры в стационаре.

Материалы и методы

Проведено интервенционное одноцентровое исследование с историческим контролем.

Место проведения исследования: 600-коечный многопрофильный стационар ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва (далее – Центр).

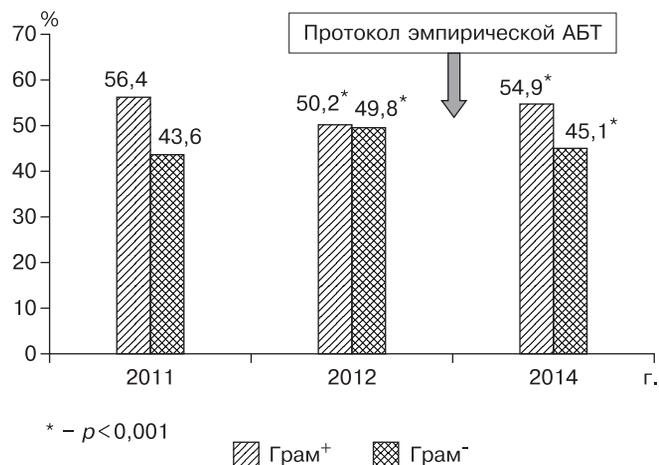


Рис. 1. Соотношение Гр⁺ и Гр⁻ микроорганизмов в стационаре.

Дата внедрения СКАТ (начало интервенционного периода) – июнь 2013 г.

Основные компоненты СКАТ, реализованные в стационаре Центра:

Мультидисциплинарная команда специалистов, участвующих в контроле процесса использования АМП в стационаре: главный врач стационара, специалист по лечению нозокомиальных инфекций (врач анестезиолог-реаниматолог), врач-клинический фармаколог, врач-микробиолог, группа врачей-экспертов стационара, специалист группы информационных технологий.

Стратегия ограничения применения антибиотиков – протокол периоперационной антибиотикопрофилактики и протокол эмпирической АМП, основанные на данных о локальной антибиотикорезистентно-

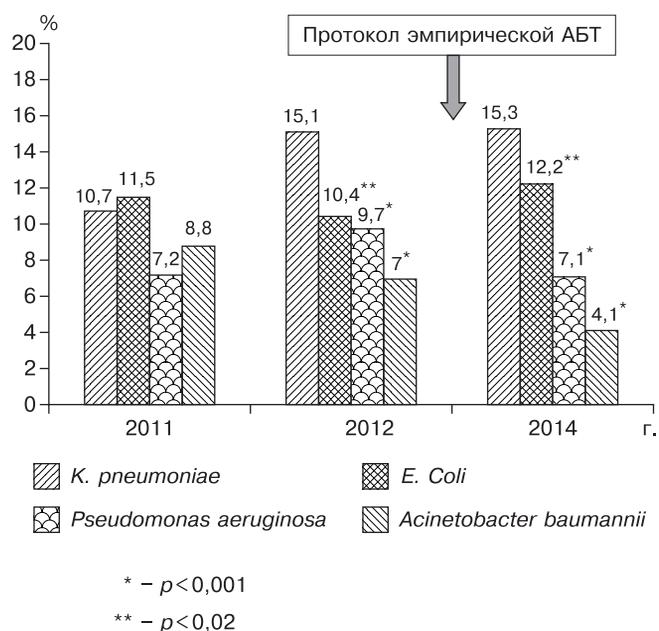


Рис. 2. Частота выделения проблемных Гр⁻ бактерий в общем микробиологическом профиле стационара.

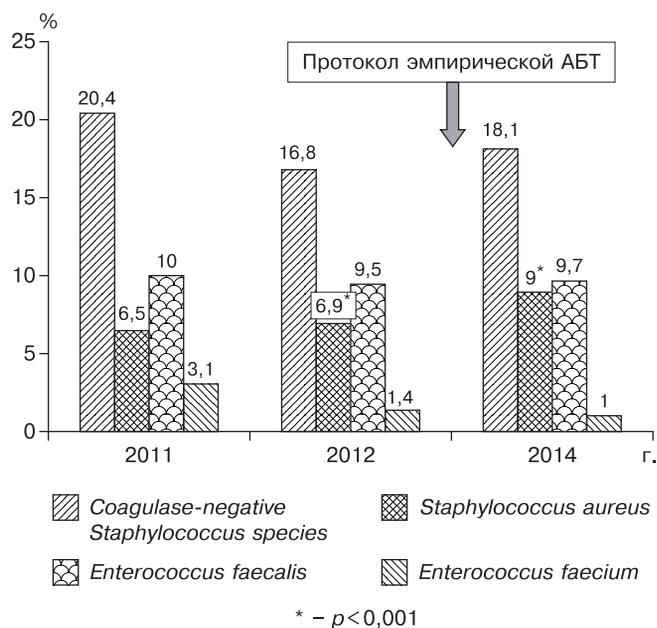


Рис. 3. Частота выделения основных Гр⁺ микроорганизмов в общей структуре возбудителей стационара.

сти. Протоколы составлены с учетом существующих национальных и международных рекомендаций. В стационаре проводится ежегодный пересмотр протоколов. Протокол эмпирической АМТ (далее – Протокол) 2013 года базируется на анализе данных о чувствительности 676 штаммов, полученных от пациентов при первичных посевах из различных локусов инфекции, Протокол 2014 года – анализ 2192 штаммов. Протоколы включены в приказ генерального директора Центра «Об утверждении правил назначения антибиотиков в отделениях стационара».

Обучающие семинары для персонала Центра, посвященные рациональному применению АМП.

Оценка эффективности использования СКАТ (текущий контроль, анализ данных об изменении уровня антибиотикорезистентности, потреблении анти-

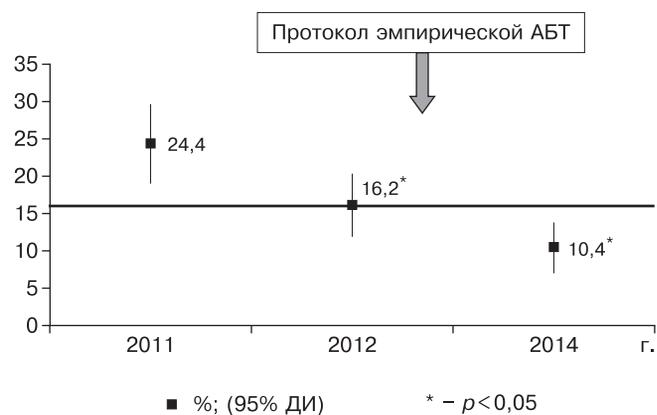


Рис. 4. Частота выделения MRSA среди штаммов S. aureus.

биотиков, динамика показателей качества лечения больных инфекцией).

Для оценки изменений микробной резистентности в результате применения СКАТ использованы следующие показатели:

1. Эпидемиологические показатели:

а) соотношение грамположительных (Гр⁺) и Гр⁻ микроорганизмов в стационаре;

б) частота выделения микроорганизмов, обладающих максимальным потенциалом антибиотикорезистентности.

2. Распространенность детерминант антибиотикорезистентности микрофлоры в стационаре:

а) распространенность MRSA;

б) распространенность VRE;

с) частота продукции ESBL среди *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli*;

д) частота резистентности Гр⁻ бактерий к карбапенемам (с учетом отсутствия возможности определять продукцию карбапенемаз Гр⁻ бактериями, проведена оценка их уровня резистентности к одному или всем препаратам группы карбапенемов);

е) частота резистентности *Kl. pneumoniae* ко всем карбапенемам;

3. DRI [30].

Сравниваемые периоды:

Так как процесс обработки данных об антибиотикорезистентности для создания первой редакции Протокола был инициирован в конце 2012 г., часть конечных данных об уровне микробной резистентности могла быть использована для выбора эмпирической АМТ в течение всего 2013 г., а не только с момента официального утверждения Протокола. Поэтому 2013 г. считали переходным и для оценки показателей в динамике данные за этот год не учитывали. Все показатели рассчитаны для следующих периодов:

2011 г. (4163 штамма),

2012 г. (4303 штамма),

2014 г. (3613 штаммов).

Определение достоверности отличий проведено для 2012 г. (преинтервенционный период) и 2014 г. (интервенционный период).

Результаты и их обсуждение

При изучении уровня антибиотикорезистентности основное внимание было уделено возбудителям ESKAPE [5]:

Enterococcus faecium VR – ванкомицин-резистентный *E. faecium*;

Staphylococcus spp. MR – метициллин-резистентный стафилококк;

Klebsiella pneumoniae CP⁺ – *Kl. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы;

Acinetobacter baumannii MDR – *Ac. baumannii*, обладающий полирезистентностью;

Pseudomonas aeruginosa MDR – *Ps. aeruginosa*, обладающая полирезистентностью;

Enterobacteriaceae ESBL⁺ – Гр⁻ энтеробактерии

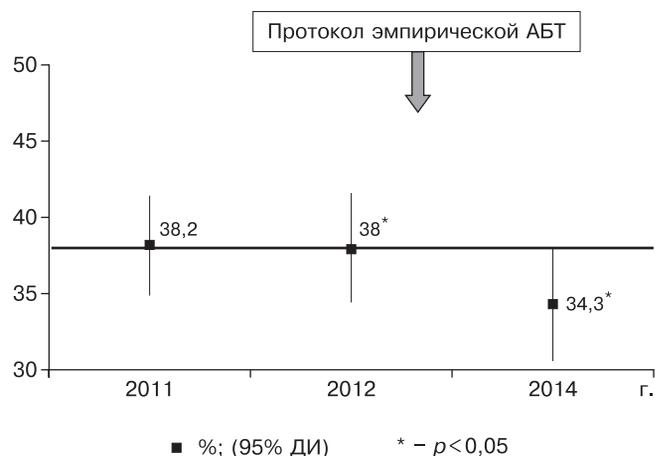


Рис. 5. Частота выделения MRSE среди штаммов коагулазо-негативного стафилококка.

(в первую очередь *Kl. pneumoniae* и *E. coli*), продуцирующие ESBL.

Соотношение Гр⁺ и Гр⁻ микроорганизмов в Центре представлено на рис. 1. В 2012 г. отмечена устойчивая тенденция к росту частоты выделения Гр⁻ микрофлоры. Как известно, именно полирезистентные представители Гр⁻ бактерий вызывают наибольшие трудности в плане адекватного выбора стартовой АМТ, что может неблагоприятно сказываться на исходе лечения [5]. В 2014 г., после внедрения Протокола отмечено достоверное снижение частоты выделения Гр⁻ микроорганизмов.

Спектр проблемных Гр⁻ бактерий в общей структуре инфекционных возбудителей в стационаре представлен на рис. 2. Видно, что в общей структуре микроорганизмов достигнуто достоверное сокращение представительства *Ps. aeruginosa* и *Ac. baumannii* на фоне повышения частоты выявления *E. coli*, позиции *Kl. pneumoniae* в структуре госпитальных возбудителей не претерпели существенных изменений. Такие сдвиги, на наш взгляд, тоже являются позитивными, так как неферментирующие нозокомиальные Гр⁻ бактерии обладают наибольшим потенциалом антибиотикорезистентности и представляют серьезную проблему (особенно в ОРИТ) в плане выбора эффективной стартовой и целенаправленной АМТ в большинстве стационаров по всему миру [5]. Динамика изменений основных Гр⁺ возбудителей в общей микробиологической структуре стационара представлена на рис. 3. Среди Гр⁺ микроорганизмов после внедрения СКАТ отмечен достоверный рост частоты выделения золотистого стафилококка. Количество коагулазо-негативных стафилококков и фекального энтерококка не претерпело значимых изменений. Динамика частоты выделения *E. faecium* имеет тенденцию к снижению в течение последних трех лет.

Несмотря на увеличение выделения стафилококков в структуре Гр⁺ возбудителей, в интервенционном периоде отмечено достоверное снижение

частоты MRSA с 16,2% (95%ДИ 12–20,4) до 10,4% (95%ДИ 7–13,8), $p < 0,05$ (рис. 4).

Частота метициллин-резистентных штаммов среди коагулазо-негативных стафилококков (MRSE) также снизилась с 38% (95%ДИ 34,4–41,6) до 34,3% (95%ДИ 30,6–38), $p > 0,05$, однако различия не являются статистически достоверными (рис. 5).

Отмечена тенденция к росту ванкомицин-резистентности среди *E. faecium* с 8,1% (95%ДИ 1,2–15) до 13,9% (95%ДИ 2,1–25,7), но с учетом небольшого числа выделенных штаммов этого возбудителя в анализируемые периоды, различия показателей недостоверны (рис. 6). Следует отметить, что в настоящее время *E. faecium*, как и MRSA, не являются проблемными возбудителями нозокомиальных инфекций в нашем Центре. Гораздо более серьезной проблемой среди Гр⁺ микроорганизмов являются MRSE, как причина инфекций кровотока и инфекций кожи и мягких тканей, а также *E. faecalis*, устойчивый к фторхинолонам, как причина интраабдоминальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей. Уровень резистентности *E. faecalis* к фторхинолонам после внедрения СКАТ не претерпел существенных изменений и остается около 30%.

Изменение показателей, характеризующих устойчивость Гр⁻ микрофлоры, представлено на рис. 7–10. Частоту продукции бета-лактамаз расширенного спектра определяли среди штаммов *Kl. pneumoniae* и *E. coli*, так как именно эти бактерии являются типичными продуцентами ESBL. Как видно из рисунка 7, внедрение программы СКАТ позволило достоверно снизить с 61,8% (95%ДИ 58,9–64,7) до 57,5% (95%ДИ 54,4–60,6), $p < 0,05$ распространенность ESBL-продуцентов в стационаре.

Что касается резистентности к карбапенемам, в исследовании была определена устойчивость Гр⁻ бактерий хотя бы к одному из представителей этого класса антибиотиков (рис. 8), а также распространенность Гр⁻ микрофлоры, резистентной ко всем зарегистрированным в РФ карбапенемам (рис. 9).

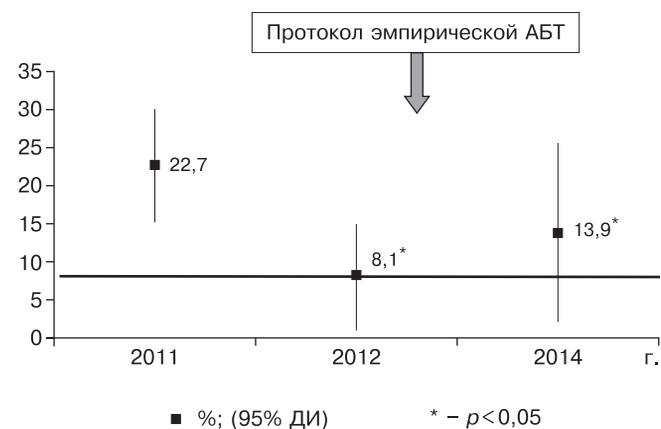


Рис. 6. Частота выделения ванкомицин-резистентных штаммов среди *E. faecium*.

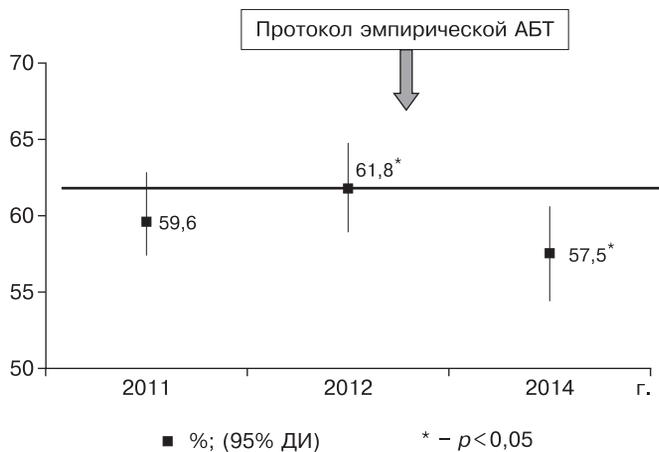


Рис. 7. Частота продукции ESBL штаммами *Kl. pneumoniae* и *E. coli*.

Оказалось, что в обоих случаях после внедрения СКАТ получено достоверное снижение показателя устойчивости к данной группе антибиотиков с 32,4% (95%ДИ 30,4–34,4) до 26,8% (95%ДИ 24,6–29), $p < 0,001$ и с 28% (95%ДИ 26,1–29,9) до 20,6% (95%ДИ 18,6–22,6), $p < 0,001$ соответственно. Если говорить об уровне резистентности энтеробактерий к конкретным карбапенемам, то в порядке убывания их можно расположить следующим образом: эртапенем=меропенем>дорипенем>имипенем/циластатин. Среди *Ps. aeruginosa* и *Ac. baumannii* частота резистентности к карбапенемам 2 группы практически одинакова для каждого препарата.

В последние годы в стационарных лечебных учреждениях по всему миру сформировалась опасная ситуация, касающаяся распространения нозокомиальных штаммов *Kl. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы, которые обеспечивают устойчивость ко всем известным карбапенемам. Данные штаммы *Kl. pneumoniae* впервые выявлены в нашем

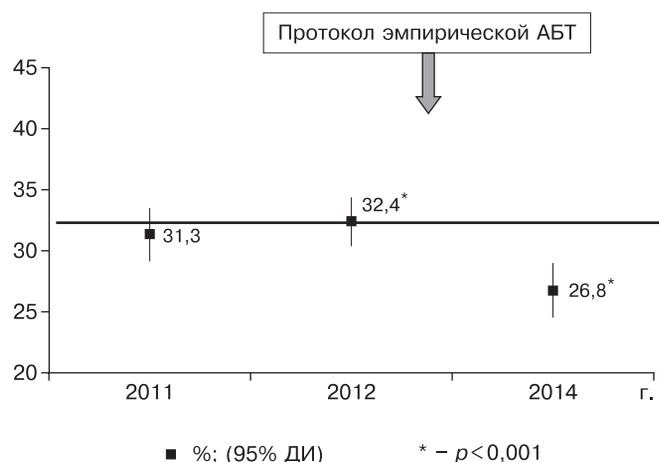


Рис. 8. Частота резистентности Гр- бактерий хотя бы к одному карбапенему.

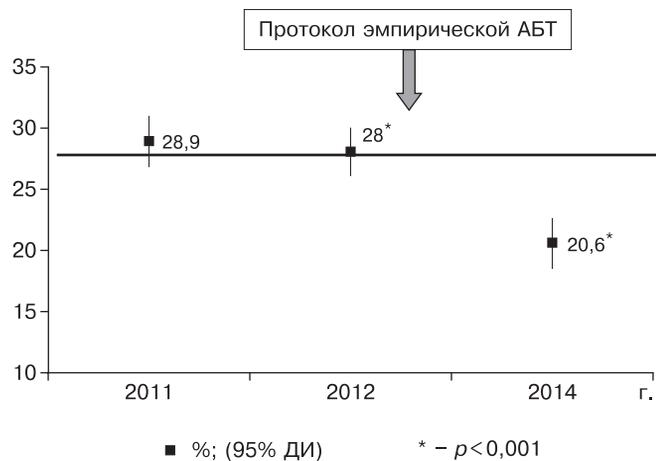


Рис. 9. Частота резистентности Гр- бактерий ко всем карбапенемам.

Центре в 2010 г., однако своевременное принятие противоэпидемических мер не привело к широкому распространению этого опасного возбудителя, и в течение 4 лет частота выделения таких штаммов колебалась на уровне 3–5%. Как видно из рис. 10, несмотря на общую тенденцию к снижению резистентности Гр- микрофлоры к этой группе антибиотиков, в 2014 г. зафиксирован почти трехкратный рост выделения *Kl. pneumoniae*, устойчивой ко всем карбапенемам с 5,1% (95%ДИ 3,4–6,8) до 14,5% (95%ДИ 11,6–17,4), $p < 0,001$. В первую очередь это связано с двумя вспышками нозокомиальных инфекций, вызванных *Kl. pneumoniae* СР⁺, у больных в одном из отделений реанимации (март и октябрь 2014 г.). Указанная негативная динамика потребовала срочной коррекции Протокола в конце 2014 г. Характер коррекции коснулся изменения схем эмпирической АМТ в этом ОРИТ с учетом чувствительности возбудителя. После внесения данных изменений за минувшие 6 мес *Kl. pneumoniae* с таким уровнем

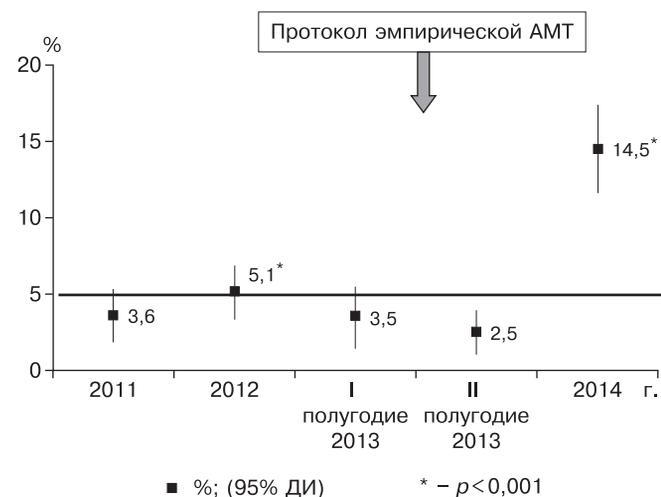


Рис. 10. Частота резистентности *Kl. pneumoniae* ко всем карбапенемам.

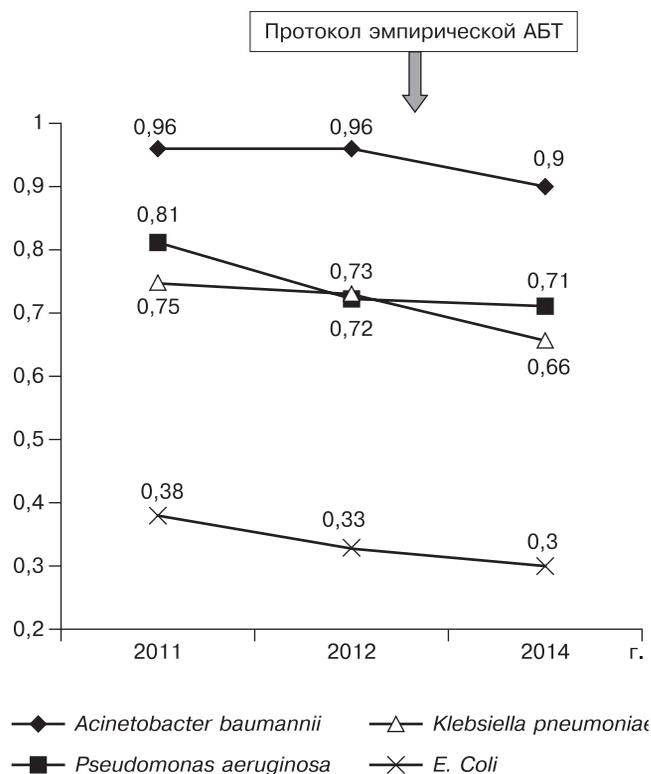


Рис. 11. Изменение DRI для основных нозокомиальных Гр⁻ возбудителей.

резистентности к карбапенемам в этом ОРИТ не зафиксирована.

DRI (Drug Resistance Index)

Данный индекс является интегральным показателем и объединяет в себе информацию о частоте резистентности микроорганизма и потреблении антибиотиков, потенциально эффективных в отношении данного возбудителя [30]. По своей сути DRI отражает насколько рационально применяются АМП при лечении инфекции определенной этиологии. При индексе равном 0 микроорганизм считается чувствительным ко всем потенциально эффективным АМП, если индекс равен 1, возбудитель устойчив ко всем имеющимся в арсенале антибиотикам. DRI очень удобен для оценки эффективности мероприятий, направленных на сдерживание роста антибиотикорезистентности в стационаре. Динамика DRI представлена на рис. 11.

После внедрения протокола достигнуто снижение DRI в отношении всех проблемных Гр⁻ возбудителей и особенно значимо для *Ac. baumannii* и *Kl. pneumoniae*. В динамике DRI для *Kl. pneumoniae* снизился с 0,73 в 2012 г. до 0,66 в 2014 г. за счет снижения потребления малоэффективных незащищенных цефалоспоринов I–IV поколения, а также за счет снижения резистентности *Kl. pneumoniae* к аминогликозидам, фторхинолонам, цефоперазон/сульбактаму и тигециклину. Для *E. coli* снижение с 0,33 в 2012 г. до 0,3 в 2014 г. также достигнуто благодаря сокращению потребления незащищенных

цефалоспоринов I–IV поколения и уменьшению резистентности к фторхинолонам и тигециклину. DRI для *Ps. aeruginosa* снизился незначительно, с 0,72 в 2012 г. до 0,71 в 2014 г. Это обусловлено уменьшением потребления цефалоспоринов III поколения и некоторым снижением резистентности синегнойной палочки к ингибитор-защищенным цефалоспорином (цефоперазон/сульбактам), цефалоспорином IV поколения и «большим» карбапенемам. Что касается *Ac. baumannii*, то в результате внедрения СКАТ также произошло снижение DRI с 0,96 в 2012 г. до 0,9 в 2014 г. благодаря ограничению потребления цефалоспоринов III–IV поколения и снижению устойчивости возбудителя к фторхинолонам, цефалоспорином, карбапенемам и тигециклину.

Заключение

Внедрение и использование СКАТ в стационаре позволяет достоверно снизить уровень антибиотикорезистентности наиболее значимых возбудителей нозокомиальных инфекций. Объем регулирующих мероприятий СКАТ зависит от возможностей лечебного учреждения, при этом главными компонентами программы следует выделить стратегию ограничения применения АМП и обязательную административную поддержку данного рода интервенции, что позволяет достичь наиболее позитивных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стречунский Л.С., Богданович Т.М. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. В кн.: Стречунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., ред. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес; 2002: 32–9.
2. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* associated with a long-term care facility, West Virginia, 2009–2011. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2011; 60(41): 1418–20.
3. Cosgrove S.E., Sakoulas G., Perencevich E.N., Schwaber M.J., Karchmer A.W., Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36(1): 53–9.
4. Mauldin P.D., Salgado C.D., Hansen I.S., Durup D.T., Bosso J.A. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54(1): 109–15.
5. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 1–12.
6. Boucher H.W., Talbot G.H., Benjamin D.K., Bradley J.S., B. Murray B., Spellberg B. et al. 10 x '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56(12): 1685–94.
7. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В., ред. Стратегия и тактика использования антимикробных средств в ЛПУ России. Российские национальные рекомендации. М.; 2012.
8. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. Jr., Gerding D.N., Weinstein R.A., Burke J.P. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 159–77.
9. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Pro-

grams. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>

10. Patel D., Lawson W., Guglielmo J. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2008; 6(2): 209–22.
11. Apisarnthanarak A., Danchaivijitr S., Khawcharoenporn T., Limsrivilai J., Warachan B., Bailey T.C. et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42(6): 768–75.
12. Bantar C., Sartori B., Vesco E., Heft C., Saúl M., Salamone F. et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37(2): 180–6.
13. Bruno-Murtha L.A., Bruschi J., Bor D., Li W., Zucker D. A pilot study of antibiotic cycling in the community hospital setting. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2005; 26(1): 81–7
14. Carling P., Fung T., Killion A., Terrin N., Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003; 24(9): 7699–06.
15. Geissler A., Gerbeaux P., Granier I., Blanc P., Facon K., Durand-Gasselin J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med.* 2003; 29(1): 49–54.
16. Khan R., Cheesbrough J. Impact of changes in antibiotic policy on Clostridium difficile-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital. *J. Hosp. Infect.* 2003; 54(2): 104–8.
17. O'Connor K.A., Kingston M., O'Donovan M., Cryan B., Twomey C., O'Mahony D. Antibiotic prescribing policy and Clostridium difficile diarrhea. *Q. J. Med.* 2004; 97(7): 423–9.
18. Philmon C., Smith T., Williamson S., Goodman E. Controlling use of antimicrobials in a community teaching hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2006; 27(3): 239–44.
19. Saizy-Callaert S., Causse R., Furhman C., Le Paih M.F., Thebault A., Chouaid C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J. Hosp. Infect.* 2003; 53(3): 177–82.
20. Berild D., Ringertz S.H., Aabyholm G., Lelek M., Fosse B. Impact of an antibiotic policy on antibiotic use in a paediatric department. Individual based follow-up shows that antibiotics were chosen according to diagnoses and bacterial findings. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2002; 20(5): 333–8.
21. Glowacki R.C., Schwartz D.N., Itokazu G.S., Wisniewski M.F., Kieszowski P., Weinstein R.A. Antibiotic combinations with redundant antimicrobial spectra: clinical epidemiology and pilot intervention of computer-assisted surveillance. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37(1): 59–64.
22. Kuti J.L., Le T.H., Nightingale C.H., Nicolau D.P., Quintiliani R. Pharmacoeconomics of a pharmacist-managed program for automatically converting levofloxacin route from i.v. to oral. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2002; 59(22): 2209–15.
23. Lutters M., Harbarth S., Janssens J.P., Freudiger H., Herrmann F., Michel J.P. et al. Effect of a comprehensive, multidisciplinary, educational program on the use of antibiotics in a geriatric university hospital. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004; 52(1): 112–6.
24. Martin C., Ofotokun I., Rapp R., Empey K., Armitstead J., Pomeroy C. et al. Results of an antimicrobial control program at a university hospital. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2005; 62(7): 732–8.
25. Cook P.P., Catrou P.G., Christie J.D., Young P.D., Polk R.E. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 53(5): 853–9.
26. Feucht C.L., Rice L.B. An interventional program to improve antibiotic use. *Ann. Pharmacother.* 2003; 37(5): 646–51.
27. Mach R., Vlcek J., Prusova M., Batka P., Rysavy V., Kubena A. Impact of a multidisciplinary approach on antibiotic consumption, cost, and microbial resistance in a Czech hospital. *Pharm. World Sci.* 2007; 29(5): 565–72.
28. Ruttimann S., Keck B., Hartmeier C., Maetzel A., Bucher

H.C. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38(3): 348–56.

29. von Gunten V., Amos V., Sidler A.L., Beney J., Troillet N., Reymond J.P. Hospital pharmacists' reinforcement of guidelines for switching from parenteral to oral antibiotics: a pilot study. *Pharm. World Sci.* 2003; 25(2): 52–5.
30. Laxminarayan R., Klugman K.P. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. *B.M.J. Open.* 2011; Nov 14; 1(2): e000135.

Поступила 24.07.15

REFERENCES

1. Strachunskiy L.S., Bogdanovich T.M. State of resistance to anti-infective chemotherapy drugs in Russia. In: *Strachunskiy L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N., eds. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii*. Moscow: Borges; 2002: 32–9. (in Russian)
2. Carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia associated with a long-term care facility, West Virginia, 2009–2011. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2011; 60(41): 1418–20.
3. Cosgrove S.E., Sakoulas G., Perencevich E.N., Schwaber M.J., Karchmer A.W., Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36(1): 53–9.
4. Mauldin P.D., Salgado C.D., Hansen I.S., Durup D.T., Bosso J.A. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54(1): 109–15.
5. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 1–12.
6. Boucher H.W., Talbot G.H., Benjamin D.K., Bradley J.S., B. Murray B., Spellberg B. et al. 10 x '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56(12): 1685–94.
7. Savel'ev V.S., Gel'fand B.R., Yakovlev S.V., eds. Strategy and Tactics of the use of antimicrobial agents in the Russian hospitals. *Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii*. Moscow; 2012. (in Russian)
8. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. Jr., Gerding D.N., Weinstein R.A., Burke J.P. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 159–77.
9. CDC. *Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>
10. Patel D., Lawson W., Guglielmo J. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2008; 6(2): 209–22.
11. Apisarnthanarak A., Danchaivijitr S., Khawcharoenporn T., Limsrivilai J., Warachan B., Bailey T.C. et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42(6): 768–75.
12. Bantar C., Sartori B., Vesco E., Heft C., Saúl M., Salamone F. et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37(2): 180–6.
13. Bruno-Murtha L.A., Bruschi J., Bor D., Li W., Zucker D. A pilot study of antibiotic cycling in the community hospital setting. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2005; 26(1): 81–7
14. Carling P., Fung T., Killion A., Terrin N., Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program

- conducted during 7 years. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003; 24(9): 7699–06.
15. Geissler A., Gerbeaux P., Granier I., Blanc P., Facon K., Durand-Gasselin J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med.* 2003; 29(1): 49–54.
 16. Khan R., Cheesbrough J. Impact of changes in antibiotic policy on Clostridium difficile-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital. *J. Hosp. Infect.* 2003; 54(2): 104–8.
 17. O'Connor K.A., Kingston M., O'Donovan M., Cryan B., Twomey C., O'Mahony D. Antibiotic prescribing policy and Clostridium difficile diarrhea. *Q. J. Med.* 2004; 97(7): 423–9.
 18. Philmon C., Smith T., Williamson S., Goodman E. Controlling use of antimicrobials in a community teaching hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2006; 27(3): 239–44.
 19. Saizy-Callaert S., Causse R., Furrman C., Le Pail M.F., Thebault A., Chouaid C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J. Hosp. Infect.* 2003; 53(3): 177–82.
 20. Berild D., Ringertz S.H., Aabyholm G., Lelek M., Fosse B. Impact of an antibiotic policy on antibiotic use in a paediatric department. Individual based follow-up shows that antibiotics were chosen according to diagnoses and bacterial findings. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2002; 20(5): 333–8.
 21. Glowacki R.C., Schwartz D.N., Itokazu G.S., Wisniewski M.F., Kieszkowski P., Weinstein R.A. Antibiotic combinations with redundant antimicrobial spectra: clinical epidemiology and pilot intervention of computer-assisted surveillance. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37(1): 59–64.
 22. Kuti J.L., Le T.H., Nightingale C.H., Nicolau D.P., Quintiliani R. Pharmacoeconomics of a pharmacist-managed program for automatically converting levofloxacin route from i.v. to oral. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2002; 59(22): 2209–15.
 23. Lutters M., Harbarth S., Janssens J.P., Freudiger H., Herrmann F., Michel J.P. et al. Effect of a comprehensive, multidisciplinary, educational program on the use of antibiotics in a geriatric university hospital. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004; 52(1): 112–6.
 24. Martin C., Ofotokun I., Rapp R., Empey K., Armitstead J., Pomeroy C. et al. Results of an antimicrobial control program at a university hospital. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2005; 62(7): 732–8.
 25. Cook P.P., Catrou P.G., Christie J.D., Young P.D., Polk R.E. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 53(5): 853–9.
 26. Feucht C.L., Rice L.B. An interventional program to improve antibiotic use. *Ann. Pharmacother.* 2003; 37(5): 646–51.
 27. Mach R., Vlcek J., Prusova M., Batka P., Rysavy V., Kubena A. Impact of a multidisciplinary approach on antibiotic consumption, cost, and microbial resistance in a Czech hospital. *Pharm. World Sci.* 2007; 29(5): 565–72.
 28. Ruttimann S., Keck B., Hartmeier C., Maetzel A., Bucher H.C. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38(3): 348–56.
 29. von Gunten V., Amos V., Sidler A.L., Beney J., Troillet N., Raymond J.P. Hospital pharmacists' reinforcement of guidelines for switching from parenteral to oral antibiotics: a pilot study. *Pharm. World Sci.* 2003; 25(2): 52–5.
 30. Laxminarayan R., Klugman K.P. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. *B.M.J. Open.* 2011; Nov 14; 1(2): e000135.

Received 24.07.15

Сведения об авторах

Гусаров Виталий Геннадьевич, канд. мед. наук, зав. отд. анестезиологии-реанимации (интенсивной терапии), e-mail: gusarov1974@mail.ru; **Нестерова Екатерина Евгеньевна**, врач-анестезиолог реаниматологического отд. анестезиологии-реанимации (интенсивной терапии); **Лашенкова Наталья Николаевна**, врач-бактериолог, зав. бак. лабораторией; **Петрова Наталия Валерьевна**, канд. мед. наук, врач-клинический фармаколог; **Силаева Наталья Александровна**, зам. генерального директора по клинико-экспертной работе; **Тертицкая Анна Борисовна**, врач-эксперт, нач. отд. медицинской экспертизы и контроля качества; **Теплых Борис Анатольевич**, зав. отд. анестезиологии-реанимации № 1; **Гороховатский Юрий Иванович**, канд. мед. наук, доцент, зав. отд. анестезиологии-реанимации интенсивной терапии Национального Центра Грудной и Сердечно-Сосудистой хирургии. **Замятин Михаил Николаевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии-реаниматологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главврач стационара.