

- festations legionellae pneumonia in hematological patients. *Ter. arkh.* 2014; (3): 45–52. (in Russian)
18. Chuchalin A.G. *Community-acquired Pneumonia in Adults: Practical Recommendations for Diagnosis, Treatment and Prevention: A Handbook for Physicians. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike: Posobie dlya vrachey]*. Smolensk: MAKMAKH; 2010. (in Russian)
19. Sinopal'nikov A.I. Community-acquired pneumonia in adults: approaches to antimicrobial therapy with the modern clinical recommendations. *Ter. arkh.* 2010; (8): 5–10. (in Russian)
20. Serzhant E.A., Kras'ko A.G., Fidarov F.M., Fedorovich E.V. The detection of specific antibodies to *L. pneumophila* in sera of patients with pathology of breathing organs in the Republic of Belarus. In: *Proceedings of the VIII Annual all-Russian Congress on Infectious Diseases with International Participation. [Materialy VIII Ezhegodnogo Vserossiyskogo kongressa po in-*

fektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem. Moskva, 28–30 marta 2016]. Moscow; 2016: 258. (in Russian)

Поступила 08.12.2016

Принята в печать 24.03.2017

Сведения об авторах:

Филатов Николай Николаевич, член-корр. РАН, проф., доктор мед. наук, зам. директора ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАН, зав. каф. эпидемиологии института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; **Тартаковский Игорь Семенович**, проф., доктор биол. наук, зав. лабораторией ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; **Марьин Герман Геннадьевич**, доктор мед. наук, врач-эпидемиолог филиала № 5 ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, заслуженный врач РФ.

© ФОМИНЫХ С.Г., ПЕРЕПИЧКИНА Т.Е., 2017

УДК 579.22.083.1:615.281

Фоминых С.Г.^{1,2}, Перепичкина Т.Е.¹

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВЕННЫХ СВОЙСТВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644043, г. Омск, Россия, ул. Ленина, 12;

²БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», 644112, г. Омск, Россия, ул. Перелета, 9

*Изучены качественные свойства доминирующих нозокомиальных респираторных и раневых патогенов (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*) за 3-летний период наблюдения в больнице неотложной медицинской помощи. При этом применяли два способа: первый основан на фармакоэпидемиологической оценке потребления основных классов антимикробных препаратов и частоте встречаемости резистентных изолятов, второй метод предполагает построение гистограмм, отражающих статистическое распределение величины показателя торможения диаметра зоны роста колоний микроорганизмов. Доказано, что выявленные двумя методами тенденции однонаправлены, однако второй способ позволяет более детально оценить динамику чувствительности/резистентности микроорганизмов в зависимости от вида возбудителя и локализации инфекции и построить формуляр антимикробных средств, исходя не только из фактически потребляемых препаратов, но и из полученных экспериментальным путем данных.*

Ключевые слова: клиническая практика; микроорганизмы; антимикробные препараты.

Для цитирования: Фоминых С.Г., Перепичкина Т.Е. Сравнительный анализ эффективности внедрения в клиническую практику методов оценки качественных свойств возбудителей инфекций. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2017; 22(2): 92–100. DOI: 10.17816/EID42634

Fominykh S.G.^{1,2}, Perepichkina T.E.¹

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF THE INTRODUCTION OF METHODS OF THE EVALUATION OF QUALITATIVE PROPERTIES OF INFECTIOUS PATHOGENS INTO CLINICAL PRACTICE

¹Omsk state medical University, 12, Lenina str., Omsk, 644043, Russian Federation;

²City hospital for emergency medical care No 1, 9, Pereleta str., Omsk, 644112, Russian Federation

*In the paper there were studied qualitative properties of the dominant nosocomial wound and respiratory pathogens (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*) over a 3-years period of the observation in hospital emergency medical care in two ways. The first pharmacoepidemiological approach was based on the estimated consumption of the main classes of antimicrobial agents and the occurrence of resistant isolates, the second method assumes a histogram reflecting statistical distribution of values of the inhibition diameter of zone of the growth of colonies of microorganisms. Two methods were proved to reveal an unidirectional trend, but the second method allows in more details to assess the dynamics of susceptibility/resistance of microorganisms depending on the type of pathogen and localization of the infection and to construct a formulary of antimicrobial agents on the basis of the actual consumption of drugs, but also from data obtained experimentally.*

Key words: clinical practice; microorganisms; antimicrobial drugs.

Для корреспонденции: **Фоминых Стелла Геннадьевна**, канд. мед. наук, доцент каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии Омского государственного медицинского университета, врач – клинический фармаколог высшей категории БУЗОО «ГКБСМП № 1» г. Омска; e-mail: stella_fominykh@mail.ru

For citation: Fominykh S.G., Peregichkina T.E. Comparative analysis of the efficiency of the introduction of methods of the evaluation of qualitative properties of infectious pathogens into clinical practice. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2017; 22(2):92-100. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID42634

For correspondence: S.G. Fominykh, MD, PhD, associate professor of the Department of Pharmacology with the course of clinical pharmacology of the Omsk state medical University, 12, Lenina str., Omsk, 644043, Russian Federation; physician-pharmacologist of the City hospital for emergency medical care No 1, 9, Pereleta str., Omsk, 644112, Russian Federation. E-mail: stella_fominykh@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 17.02.2017

Accepted 24.03.2017

Проблема распространенности устойчивых к антимикробным препаратам штаммов микроорганизмов имеет глобальный характер [1, 2]. От осознания уникальности микробного пейзажа каждого стационара медицинского сообщества пришло к необходимости внедрения в повседневную клиническую практику системы контроля антимикробной терапии (СКАТ) с использованием различных инструментов: создания службы клинической микробиологии, клинической фармакологии, внедрения формулярной системы, организации школ по рациональному применению антимикробных препаратов, разработки алгоритма стратификации риска выявления полирезистентных и панрезистентных штаммов у госпитализированных пациентов [3, 4]. Пристальное внимание к проблеме распространения резистентных штаммов микроорганизмов, удорожание применяемых диагностических и лечебных технологий, в том числе лекарственных препаратов для лечения инфекционных гнойно-септических заболеваний, ограниченный запас потенциально эффективных антимикробных препаратов при сохраняющемся ограничении финансовых ресурсов в системе здравоохранения России заставляют разрабатывать и внедрять не только методы оценки уровня резистентности микроорганизмов к применяемым антимикробным препаратам, но и унифицированные подходы к оценке результатов их внедрения в практическое здравоохранение [5]. Особое значение имеет такая оценка для врачей – клинических фармакологов, активно участвующих в разработке протоколов антимикробной терапии в стационарах, в составлении формулярных списков лекарственных средств в целом и антибиотиков в частности, в экспертной оценке рациональности назначения антимикробных препаратов, в сборе сведений об эффективности и безопасности применения антибактериальных препаратов и, что самое главное, в лечении наиболее тяжелых пациентов [6].

Целью работы явилось сравнение результатов внедрения технологии расчета индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) в практику службы клинической фармакологии многопрофильного стационара и метода построения гистограмм, отражающих распределение величины диаметра зоны торможения роста колоний определенного возбудителя к конкретному препарату, для оптимизации закупки и клинического применения антимикробных препаратов.

Задачи исследования:

- доказать эффект от внедрения технологии расчета ИЛУ в БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи (ГКБСМП) № 1» в 2011–2013 гг.;
- продемонстрировать результаты оценки уровня резистентности микроорганизмов методом гистограмм;
- сравнить эффективность внедрения в клиническую практику различных технологий оценки качественных свойств возбудителей инфекций.

Материалы и методы

Выделение и идентификацию возбудителей из материала (мокрота, содержимое ран) больных, находящихся на лечении в ГКБСМП № 1 г. Омска в 2011–2013 гг., осуществляли стандартными бактериологическими методами. Результаты оценивали в соответствии с Методическими указаниями МУК 4.2.1890-04, Клиническими рекомендациями CLSI 2008 [7] и технологией расчета ИЛУ. Закупка и потребление антимикробных препаратов изучены посредством ABC/VEN-анализа [8]. Расчеты проводили на базе прикладного пакета статистических программ «STATISTICA 6.0» [9]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В 2014 г. в рамках национального проекта СКАТ предложен и в ряде регионов применен расчет индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) для оценки динамики качественных свойств микроорганизмов. Важно, что ИЛУ – показатель, объединяющий уровень резистентности отдельных патогенов и потребление антимикробных препаратов в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) или в конкретных отделениях стационара. В данной технологии используются классификационная система АТС (Anatomical Therapeutic Chemical Classification, т. е. анатомо-терапевтическая и химическая классификация) и фармакоэпидемиологический параметр – единица измерения потребления лекарственных средств (DDD – defined daily dose, установленная суточная доза). Потребление антимикробных препаратов определяется по методологии АТС/DDD в виде количества средних поддерживающих доз препарата при его использовании по основному показанию у взрослого пациента с нормальной функцией почек – DDD на 1000 койко-дней пребывания в ОРИТ. Для расчета ИЛУ необходимы данные микробиологического мониторинга и данные потребления антимикробных препаратов. Искомый параметр может иметь значение от 0 до 1. Это относительное значение, выражающее общую чувствительность микроорганизма к определенному антибиотику. Его значение не следует понимать как показатель мультилекарственной устойчивости, а скорее как пропорцию устойчивых изолятов с поправкой на относительную важность каждого препарата в определенный период. Значение 1 означает, что инфекция, вызванная исследуемым возбудителем, скорее всего, окажется нечувствительной ни к одному из антимикробных препаратов, используемых в данной ситуации. Значение 0 означает, что все изоляты, включенные в исследование, были чувствительными к исследуемому препарату и его потенциальная активность прогностически максимальна. Преимущество любого индекса в том, что он существенно облегчает сравнение в зависимости от времени и места. Например, повышение ИЛУ *Pseudomonas aeruginosa* с 0,56 до 0,6 на следующий месяц говорит о том, что синег-

Таблица 1

Технология расчета ИЛУ по данным микробиологического мониторинга и уровня потребления антимикробных препаратов по данным АВС/VEN-анализа (ГКБСМП № 1)*

Микроорганизм	Антимикробный препарат	Частота резистентных изолятов	Частота потребления препарата	Лекарственная резистентность	ИЛУ
<i>Kl. 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>Ps. 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)	
<i>S. aureus</i>	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)	

Примечание. * – Данные за 2012 г., в скобках – за 2013 г.

нойная инфекция стала сложнее в лечении, подразумевая те или иные изменения схем прописи в сторону более эффективных препаратов [2, 3].

Результаты и обсуждение

По данным наших исследований [10, 11], одним из наиболее частых представителей нозокомиальной микрофлоры являлась *Klebsiella pneumoniae*. Так, в структуре респираторных патогенов на ее долю приходилось в 2011 г. 32,59%, в 2012 г. – 35,70%, в 2013 г. – 27,99% [10]. В содержимом ран в 2011 г. на долю *Klebsiella pneumoniae* приходилось 17,51%, в 2012 г. – 20,22%, в 2013 г. – 15,31% [11]. Расчет ИЛУ проводился на основании анализа потребления антимикробных средств, оцениваемого по данным закупки (табл. 1, 2).

Как видно из данных табл. 1, в течение 2012–2013 гг. ИЛУ *Klebsiella pneumoniae* заметно увеличился – с 0,163 до 0,267 (рис. 1), причем в основе его изменения лежит

увеличение частоты встречаемости резистентных к ципрофлоксацину штаммов клебсиеллы. 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 (см. табл. 2) можно увидеть рост потребления именно ципрофлоксацина с 0,48 до 0,62 (см. табл. 1).

В течение последних 17 лет в клиническую практику ГКБСМП № 1 внедряли метод оценки качественных свойств микроорганизмов – возбудителей инфекций путем построения гистограмм и количественной характеристики перспективности применения того или иного анти-

Таблица 2

Частота потребления некоторых антимикробных препаратов для расчета ИЛУ

Препарат	Потребление DDDs/100 кд	Общее потребление препаратов DDDs/100кд	Частота потребления препарата
2012 г.			
Оксациллин	0,86	148,44	0,01
Цефоперазон/сульбактам	11,02		0,07
Ципрофлоксацин	71,26		0,48
Амикацин	65,3		0,44
2013 г.			
Оксациллин	0,93	110,49	0,01
Цефоперазон/сульбактам	23,96		0,22
Ципрофлоксацин	68,59		0,62
Амикацин	17,01		0,15

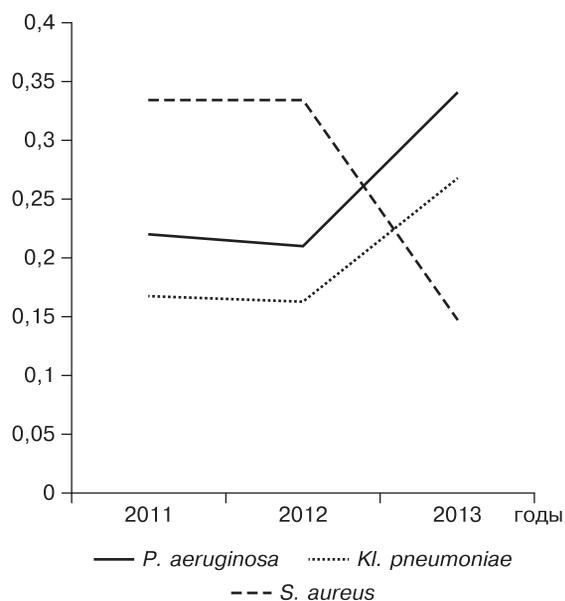


Рис. 1. Динамика ИЛУ основных нозокомиальных патогенов в Городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 1 г. Омска.

Таблица 3

Основные статистические параметры значений диаметра зоны торможения роста колоний (дЗТРК) *Kl. pneumoniae*, полученных из мокроты (ГКБСМП № 1, 2011–2013 гг.)

Препарат	Количество наблюдений	Среднее значение дЗТРК, мм	Медиана дЗТРК, мм	Нижний квартиль дЗТРК, мм	Верхний квартиль дЗТРК, мм	Контроль дЗТРК, мм
Тикарциллин	21/0/0	23,71/0/0	24/0/0	24/0/0	26/0/0	23
Пиперациллин/тазобактам	–/52/–	–/6,66/–	–/0/–	–/0/–	–/19/–	21
Цефотаксим	120/275/–	4,38/1,59/–	0/0/–	0/0/–	0/0/–	23
Цефтриаксон	250/112/218	4,77/1,33/1,96	0/0/0	0/0/0	10/0/0	21
Цефоперазон/сульбактам	75/230/180	21,99/20,29/20,04	24/23/24	21/17/19	26/26/26	21
Цефепим	221/277/–	5,53/4,36/–	0/0/–	0/0/–	12/0/–	18
Амикацин	290/278/219	13,48/15,64/12,14	16/20/16	0/10/0	23/23/21	17
Офлоксацин	119/112/–	17,18/18,18/–	21/20/–	10/14,5/–	24/25/–	16
Ципрофлоксацин	134/111/220	8,24/8,18/7,13	0/0/0	0/0/0	21/23/20	21
Левифлоксацин	181/136/–	12,89/17,34/–	15/21/–	0/13/–	24/26/–	17
Моксифлоксацин	114/61/218	12,01/16,92/10,08	14/24/10,5	0/15/0	24/26/21	18
Имипенем/цидастатин	142/163/141	21,38/13,74/13,48	23/19/24	17/0/13	27/26/29	16
Меропенем	147/22/80	17,21/8,52/17,91	20/16,5/23	0/0/5	26/24/26	16
Эртапенем	–/9/20	–/2,56/2,05	–/13/0	–/0/0	–/25/0	29

Примечание. Здесь и далее в таблицах параметры приводятся последовательно по годам: 2011, 2012, 2013 через разделительный знак /, прочерк означает отсутствие исследований к данному препарату в соответствующий год.

микробного препарата с целью совершенствования формуляра антимикробных средств, своевременной закупки эффективных антибиотиков и немедленного их использования для нужд лечебного процесса. Этот метод позволял оценивать перспективы применения тех или иных антимикробных препаратов по отношению к пациентам с инфекциями различной локализации и этиологии.

Согласно данным, приведенным в табл. 3, *Klebsiella pneumoniae*, полученная из мокроты, действительно характеризовалась ростом встречаемости резистентных штаммов к ципрофлоксацину, средний показатель диаметра зоны торможения роста колоний (дЗТРК) составил в 2011 г. 8,24 мм, в 2012 г. – 8,18 мм, в 2013 г. – 7,13 мм (при контрольном значении – 21 мм), каждый 2-й показатель в любом из изучаемых периодов был равен нулевому значению, а верхний квартиль превышал контрольное значение в 2012 г. на 1 мм, в 2011 г. был равен ему, а в 2013 г. и вовсе снизился на 1 мм, что говорит об утрате даже 25% вероятности успеха излечения нозокомиальной клебсиеллезной пневмонии ципрофлоксацином в данном ЛПУ. Такая же неутешительная характеристика активности ципрофлоксацина определялась по отношению к «раневоу» *Klebsiella*

pneumoniae (см. табл. 3). Однако оценка перспективности использования офлоксацина оказалась совсем другой. Если «раневоу» *Klebsiella pneumoniae* «вяло» реагировала на офлоксацин (табл. 4) и среднее значение дЗТРК в 2011 г. составляло 14,43 мм, в 2012 г. – 11,52 мм (контрольное значение – 16 мм), а медиана в обоих наблюдениях отмечалась ниже контрольного значения – 15 и 12 мм соответственно, то «респираторная» *Klebsiella pneumoniae* имела совсем иные характеристики. Из данных табл. 3 видно, что среднее значение дЗТРК в 2011 г. составляло 17,18 мм, в 2012 г. – 18,18 мм, а медиана и вовсе существенно превышала контрольные 16 мм и была в 2011 г. равна 21 мм, в 2012 г. – 20 мм. Логично было в связи с полученными данными сместить акцент при формировании закупки с ципрофлоксацина на офлоксацин, и именно последний антимикробный препарат использовался при составлении протоколов лечения больных с клебсиеллезной внутрибольничной пневмонией в 2013 г.

Анализ чувствительности *Klebsiella pneumoniae* методом построения гистограмм к амикацину выявил следующую тенденцию. «Респираторная» *Klebsiella pneumoniae* чуть лучше реагировала на аминогликозид, чем

Таблица 4

Основные статистические параметры значений диаметра зоны торможения роста колоний (дЗТРК) *Kl. pneumoniae*, полученных из содержимого ран (ГКБСМП № 1, 2011–2013 гг.)

Препарат	Количество наблюдений	Среднее значение дЗТРК, мм	Медиана дЗТРК, мм	Нижний квартиль дЗТРК, мм	Верхний квартиль дЗТРК, мм	Контроль дЗТРК, мм
Цефотаксим	137/253/–	6,55/2,82/–	0/0/–	0/0/–	0/34/–	23
Цефтриаксон	249/142/183	3,96/3,55/5,51	0/0/0	30/0/0	0/35/10	21
Цефоперазон/сульбактам	133/161/135	19,80/16,87/18,59	22/20/21	18/0/14	26/37/25	21
Цефепим	305/253/179	3,74/3,53/7,21	0/0/0	0/0/0	0/35/16	18
Амикацин	305/256/181	10,99/11,34/10,11	13/14/11	0/0/0	20/30/20	17
Офлоксацин	137/126/–	14,43/11,52/–	15/12/–	0/0/–	26/30/–	16
Ципрофлоксацин	141/123/179	5,55/5,08/7,35	0/0/0	0/0/0	10/34/22	21
Левифлоксацин	216/110/–	9,66/12,19/–	10/13/–	0/0/–	20/29/–	17
Моксифлоксацин	85/94/183	11,44/7,55/10,37	13/0/0	0/0/0	18/29/23	18
Имипенем/цидастатин	114/169/95	16,17/13,62/15,96	19,5/15,1/16	10/0/0	25/34/26	16
Меропенем	191/11/98	15,65/11,36/16,3	18/0/20	0/21/0	25/0/25	16

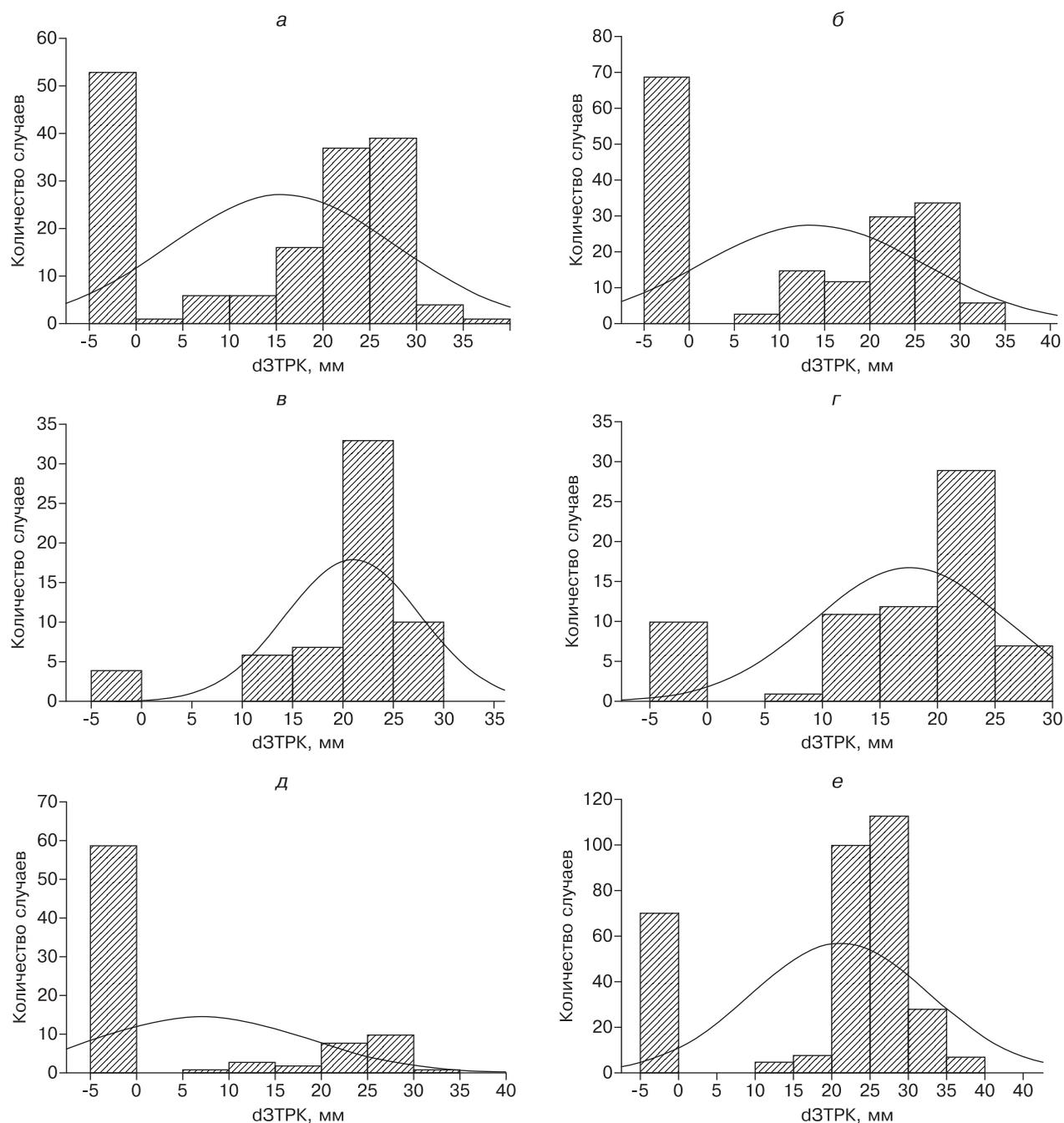


Рис. 2. Сравнение чувствительности основных нозокомиальных патогенов, полученных из мокроты и содержимого ран, к одним и тем же antimicrobial препаратам в Городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 1 г. Омска (2012 г.):

а – интервалы значений диаметров зон торможения роста колоний *Klebsiella pneumoniae*, полученных из мокроты, имипенемом/циластатином; б – интервалы значений диаметров зон торможения роста колоний *Klebsiella pneumoniae*, полученных из содержимого ран, имипенемом/циластатином; в – интервалы значений диаметров зон торможения роста колоний *Pseudomonas aeruginosa*, полученных из мокроты, цефоперазоном/сульбактамом; г – интервалы значений диаметров зон торможения роста колоний *Pseudomonas aeruginosa*, полученных из содержимого ран, цефоперазоном/сульбактамом; д – интервалы значений диаметров зон торможения роста колоний *Staphylococcus aureus*, полученных из мокроты, оксациллином; е – интервалы значений диаметров зон торможения роста колоний *Staphylococcus aureus*, полученных из содержимого ран, оксациллином.

«раневая». Общая вероятность успеха в лечении амикацином и больного с пневмонией, и больного с раневой инфекцией не превышала 25% (лишь верхний квартиль был больше контрольного значения в 17 мм, см. табл. 3, 4), однако медиана значений dЗТРК у «респираторной» клебсиеллы в 2012 г. составила 20 мм (см. табл. 3) и в другие изучаемые годы стремилась к контроль-

ному значению в 17 мм (была равной 16 мм), тогда как у «раневой» клебсиеллы медиана всегда была меньше контрольных 17 мм и равнялась в 2011 г. 13 мм, в 2012 г. – 14 мм, в 2013 г. – 11 мм (см. табл. 4).

Активность цефоперазона/сульбактама оставалась одной из самых высоких в отношении *Klebsiella pneumoniae*. «Респираторный» патоген был чувстви-

Таблица 5

Основные статистические параметры значений диаметра зоны торможения роста колоний (дЗТРК) *Ps. aeruginosa*, полученных из мокроты (ГКБСМП № 1, 2011–2013 гг.)

Препарат	Количество наблюдений	Среднее значение дЗТРК, мм	Медиана дЗТРК, мм	Нижний квартиль дЗТРК, мм	Верхний квартиль дЗТРК, мм	Контроль дЗТРК, мм
Тикарциллин	14/–/–	10,71/–/–	9/–/–	0/–/–	22/–/–	21
Пиперациллин/тазобактам	–/9/–	–/15,44/–	–/20/–	–/0/–	–/24/–	21
Цефоперазон	30/–/27	3,67/–/11,93	0/–/15	0/–/0	21/–/22	21
Цефоперазон/сульбактам	42/60/133	21,38/20,85/21,55	24/23/24	20/20/21	26/25/26	21
Цефепим	99/87/163	8,53/14,57/9,75	0/20/0	0/0/0	18/24/22	18
Амикацин	99/88/163	15,64/14,26/8,82	19/18,5/0	0/0/0	24/24/20	17
Офлоксацин	44/64/–	14,66/14,81/–	16/16/–	0/0/–	24/24/–	16
Ципрофлоксацин	43/14/163	16,21/16,86/12,3	20,0/22,5/15	0/0/0	26/24/24	21
Имипенем/циластатин	47/64/103	17,19/18,65/14,54	24/23/17	0/11/0	27/28/24	16
Меропенем	34/5/60	22,21/9,2/14,41	24/11/18	20/0/0	28/12/26	16

Таблица 6

Основные статистические параметры значений диаметра зоны торможения роста колоний (дЗТРК) *Ps. aeruginosa*, полученных из содержимого ран (ГКБСМП № 1, 2011–2013 гг.)

Препарат	Количество наблюдений	Среднее значение дЗТРК, мм	Медиана дЗТРК, мм	Нижний квартиль дЗТРК, мм	Верхний квартиль дЗТРК, мм	Контроль дЗТРК, мм
Пиперациллин/тазобактам	–/22/–	–/16,77/–	–/21/–	–/24/–	–/0/–	21
Цефоперазон	–/–/11	–/–/5,91	–/–/0	–/–/0	–/–/15	21
Цефоперазон/сульбактам	65/70/84	19,63/17,49/19,21	22/21/24	17/24/15,5	25/0/26	21
Цефепим	140/106/98	10,20/12,44/10,34	11/16/5	0/22/0	19,5/0/21,0	18
Амикацин	140/108/98	11,31/11,38/9,73	11,5/12,5/0	0/22,5/0	21/0/21	17
Офлоксацин	76/54/–	15,45/13,81/–	15,5/15,5/–	0/24/–	24,5/0/–	16
Ципрофлоксацин	51/51/98	18,45/11,96/12,26	24/0/13,5	10/25/0	26/0/24	21
Имипенем/циластатин	50/67/68	19,84/15,06/17,15	23,5/20/21	13/26/0	28/0/26	16
Меропенем	87/5/28	17,11/16,6/17,42	20/18/22	0/23/5	28/8/27,5	16

телен практически в 100% случаев, так, среднее значение дЗТРК в 2011 г. составило 21,99 мм, что выше контрольного значения в 21 мм. В последующие годы среднее значение дЗТРК чуть снижалось: в 2012 г. – до 20,29 мм, в 2013 г. – до 20,29 мм. Тем не менее в более поздние периоды перспективность применения защищенного цефалоспоринона была не менее 75%, нижние квартили всегда сохраняли очень высокие значения: 23–24 мм (см. табл. 3). «Раневая» *Klebsiella pneumoniae* была не так тотально чувствительна к цефоперазону/сульбактаму, среднее значение дЗТРК фиксировалось меньше контрольного значения в 21 мм и составляло в 2011 г. 19,8 мм, в 2012 г. – 16,87 мм, в 2013 г. – 18,59 мм (см. табл. 4), и только значения медианы, равные соответственно 22,2 и 21 мм, гарантировали 50%-ную перспективность применения цефоперазона/сульбактама у больных с тяжелыми клебсиеллезными раневыми инфекциями (см. табл. 4).

Необходимо отметить, что качественные свойства *Klebsiella pneumoniae* в отношении карбапенемов радикально изменились в изучаемый период. Если в 2011 г. и ранее еще сохранялась абсолютная уверенность в преодолении выработки β-лактамаз расширенного спектра действия грамотрицательными бактериями, то в последующие годы и этот, последний «щит» в отношении грамотрицательных патогенов существенно сдал свои позиции (см. табл. 3, рис. 2). Так, среднее значение дЗТРК «респираторной» клебсиеллы к имипенему/циластатину составляло 21,38 мм (100%-ная вероятность успеха применения (!) при контрольной величине 16 мм), но уже в

2012 г. этот показатель снизился до 13,74 мм, а в 2013 г. – до 13,48 мм. И хотя показатели медианы во все годы выше контрольного значения (23; 19; 24 мм, см. табл. 3, рис. 2), однако нижний квартиль «проваливался» до 0 и 13 мм в 2012 и 2013 гг. соответственно, что предопределяло не более чем 50%-ную вероятность успешного применения имипенема/циластатина у больных с клебсиеллезными пневмониями. Понятно, что более широкое применение карбапенемов для лечения тяжелых вне- и внутрибольничных инфекций в этом столетии, безусловно, способствовало выработке карбапенемаз и становлению иных механизмов защиты от карбапенемов у микроорганизмов, но такое резкое, обвальное изменение микробных характеристик, произошедшее в течение одного года и распространившееся на все последующие годы (как показало время), совпало с рядом административных решений, способствующих доминирующему положению воспроизведенных карбапенемов на отечественном рынке. Даже без обсуждения их качества, более низкая стоимость обуславливала более широкую доступность и создание менее контролируемой и регулируемой среды потребления. Еще более «обидными» стали характеристики «раневой» *Klebsiella pneumoniae* по отношению к имипенему/циластатину (см. табл. 4, рис. 2). Среднее значение дЗТРК составило в 2011 г. 16,17 мм, в 2012 г. – 13,62 мм, в 2013 г. – 15,96 мм, медианы значений дЗТРК – 19,5; 15,1 и 16 мм, но нижний квартиль дЗТРК снизился существенно – до 10,0 и 0 в 2011 и 2013 гг. соответственно (см. табл. 4, рис. 2).

Вторым по частоте встречаемости грамотрицатель-

Основные статистические параметры значений диаметра зоны торможения роста колоний (дЗТРК) *S. aureus*, полученных из мокроты (ГК БСМП № 1, 2011–2013 гг.)

Препарат	Количество наблюдений	Среднее значение дЗТРК, мм	Медиана дЗТРК, мм	Нижний квартиль дЗТРК, мм	Верхний квартиль дЗТРК, мм	Контроль дЗТРК, мм
Оксациллин	–/84/84	–/7,06/6,71	–/0/0	–/0/0	–/15/20	13
Цефазолин	147/82/78	7,77/9,78/7,41	0/0/0	0/0/0	23/24/22	18
Цефтриаксон	–/–/75	–/–/7,24	–/–/0	–/–/0	–/–/22	22
Рифампицин	146/89/83	18,48/23,19/20,22	20,5/26/25	0/20/0	30/31/29	20
Ванкомицин	152/88/80	20,16/20,66/20,96	20/20/20	18/19/20	21/23/22	15
Линезолид	120/62/80	27,33/29,58/28,66	27/30/29	25/27/26	30/30/30	21
Ципрофлоксацин	62/37/84	15,05/16,35/13,2	15/23/16	9/0/0	24/27/25	21
Моксифлоксацин	57/27/85	20,63/22,26/21,13	21/26/24	18/18/21	24/29/26	18
Имипенем/циластатин	62/46/57	10,76/14,24/18,15	0/5/24	0/0/0	24/30/29	16
Меропенем	83/–/28	13,23/–/14,79	0/–/24	0/–/0	23/–/25	16

ным нозокомиальным патогеном, по нашим исследованиям, явилась *Pseudomonas aeruginosa* [10, 11]. В структуре мокроты на ее долю пришлось в 2011 г. 11,05%, в 2012 г. – 11,34%, в 2013 г. – 20,74% [10]. В раневом содержимом *Pseudomonas aeruginosa* составляла 8,12; 8,64 и 7,77% соответственно [11].

Совокупный ИЛУ *Pseudomonas aeruginosa* по отношению к цефоперазону/сульбактаму, амикацину и ципрофлоксацину в 2012–2013 гг. вырос с 0,208 до 0,340 (см. табл. 1, рис. 1). Наибольший вклад в изменение ИЛУ «внесли» амикацин с ростом показателя устойчивости с 0,013 до 0,064 и ципрофлоксацин – с 0,192 до 0,273 (см. табл. 1). При этом ИЛУ к цефоперазону/сульбактаму оставался прежним – 0,003 (см. табл. 1). Закономерно изменилась и фармакоэпидемиологическая составляющая исследования – потребление антимикробных препаратов DDDs/100кд (койко-дней): цефоперазона/сульбактама – с 11,02 в 2011 г. выросло до 23,96 в 2012 г.; ципрофлоксацина – с 71,26 в 2011 г. снизилось до 68,59 в 2012 г.; амикацина – с 65,3 в 2011 г. снизилось до 17,01 в 2012 г. (см. табл. 2). Заметим, 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 противомикробных средств в ГК БСМП № 1 г. Омска.

«Респираторная» *Pseudomonas aeruginosa* теряла свою чувствительность к ципрофлоксацину и амикацину в течение трехлетнего периода наблюдения следующим образом: среднее значение дЗТРК для амикацина в 2011 г. составляло 15,64 мм (контрольное значение – 17 мм), в 2012 г. – 14,26 мм, а в 2013 г. – всего 8,82 мм (табл. 5). Медианы значений дЗТРК для амикацина в 2011 и в 2012 гг. еще превышали контрольные значения и были равны 19 и 18,5 мм, но в 2013 г. медиана снизилась до нуля и сделала шансы амикацина быть эффективным в лечении псевдомонадной внутрибольничной пневмонии очень низкими, не более 25% – верхний квартиль дЗТРК равнялся 24, 24 и 20 мм соответственно по годам (см. табл. 5).

Из данных табл. 6 видно, что «раневая» *Pseudomonas aeruginosa* была еще более «агрессивно настроена» против амикацина: средний показатель дЗТРК был ненамного ниже, чем у «респираторной», и равнялся 11,31 мм в 2011 г., 11,38 мм в 2012 г. и 9,73 мм в 2013 г., но все значения медианы дЗТРК были меньше ожидае-

мых 17 мм и составили 11,5; 12,5 и 0 мм соответственно (см. табл. 6).

«Респираторная» *Pseudomonas aeruginosa* утратила 50%-ную чувствительность к ципрофлоксацину лишь к 2013 г. (см. табл. 5), а «раневая» не имела ее с 2012 г. (см. табл. 6). Так, среднее значение дЗТРК составило в 2011 г. 16,21 мм, в 2012 г. – 16,86 мм, в 2013 г. – 12,3 мм (контрольное значение – 21 мм), но медиана дЗТРК составила 20,0; 22,5 и 15,0 мм, соответственно (см. табл. 5). У «раневой» синегнойной палочки среднее значение дЗТРК в 2011 г. равнялось 18,45 мм, в 2012 г. – 11,96 мм и в 2013 г. – 12,26 мм, но медиана дЗТРК в 2011 г. была еще 24 мм, а в 2012 г. стала нулевой (см. табл. 6). Именно в этот период общие макроэкономические тенденции в стране «вымыли» брендируемые дженерики ципрофлоксацина с отечественного фармацевтического рынка и заменили их на препараты производителей, главная задача которых заключается в обеспечении лидерства в «слепых» аукционных торгах, основанных на принципе минимизации стоимости товара без учета его качественных характеристик и клинического опыта применения.

Статическое положение ИЛУ в отношении цефоперазона/сульбактама и *Pseudomonas aeruginosa* может быть дополнено рядом интересных данных, полученных методом построения гистограмм (см. табл. 5, 6, рис. 2). Если качественные свойства «респираторной» *Pseudomonas aeruginosa* говорили о возможной 100%-ной эффективности цефоперазона/сульбактама (среднее значение дЗТРК в 2011 г. – 21,38 мм, в 2012 г. – 20,85 мм, в 2013 г. – 21,55 мм, и медиана дЗТРК во все годы наблюдения выше контрольного значения – 21 мм, см. табл. 5, рис. 2), то «раневая» *Pseudomonas aeruginosa* была менее чувствительна к цефоперазону/сульбактаму, во всяком случае уровень прогнозируемой эффективности не превышал 50%-ный порог (см. табл. 6, рис. 2). Последнее подтверждалось средним значением дЗТРК – 19,63 мм в 2011 г., 17,49 мм – в 2012 г., 19,21 мм – в 2013 г., и лишь значения медианы дЗТРК превышали контрольные 21 мм и составили 22; 21 и 24 мм соответственно (см. табл. 6).

Среди грамположительных микроорганизмов, по данным наших исследований, в структуре больничных возбудителей лидерство принадлежит *Staphylococcus aureus* [10, 11]. В респираторных патогенах на его долю в 2011 г. приходилось 16,52%, в 2012 г. – 11,47%, в 2013 г. – 10,81% [10]. В содержимом ран *Staphylococcus aureus* – безусловный лидер, в 2011 г. на его долю приходилось 27,41%, в 2012 г. – 26,41% и в 2013 г. – 28,47% [11].

Основные статистические параметры значений диаметра зоны торможения роста колоний (дЗТРК) *S. aureus*, полученных из содержимого ран (ГК БСМП № 1, 2011–2013 гг.)

Препарат	Количество наблюдений	Среднее значение дЗТРК, мм	Медиана дЗТРК, мм	Нижний квартиль дЗТРК, мм	Верхний квартиль дЗТРК, мм	Контроль дЗТРК, мм
Оксациллин	148/331/316	15,2/21,02/19,59	23/25/24	0/20/20	25/29/26	13
Цефазолин	–/239/318	–/21,75/20,57	–/25/24	–/20/21	–/30/27	18
Цефтриаксон	480/–/333	15,83/–/21,56	22/–/25	0/–/23	25/–/27	22
Рифампицин	475/333/354	21,0/28,29/24,42	25/30/25	14/25/22	30/25/29	20
Ванкомицин	475/333/356	19,41/21,22/21,11	20/21/20	17/20/20	21/24/24	15
Линезолид	442/252/311	26,98/29,79/28,55	26/30/29	24/27/26	29/31/30	21
Ципрофлоксацин	–/140/357	–/22,14/22,43	–/25/25	–/22/21	–/28/27	21
Моксифлоксацин	110/35/358	22,85/23,96/24,56	25/26/25	21/24/24	27/30/28	18
Имипенем/циластатин	158/244/236	19,59/26,02/26,76	24/29/30	0/25/25	30/32/30	16
Меропенем	319/–/153	19,01/–/25,69	24/–/29	0/–/25	30/–/30	16

Когортный подход, охвативший всего лишь 2012 и 2013 гг., в оценке ИЛУ *Staphylococcus aureus* показал его некоторое снижение к основным антистафилококковым препаратам – с 0,334 до 0,147 (см. табл. 1), при сохранении стабильного уровня потребления антистафилококковых антибиотиков (показано на примере оксациллина, см. табл. 2). Представляется чрезвычайно важным уточнить установленную тенденцию методом построения гистограмм, демонстрирующих распределение показателей дЗТРК *Staphylococcus aureus* к наиболее часто применяемым антистафилококковым препаратам (табл. 7, 8, рис. 2).

Как следует из данных табл. 7, «респираторный» *Staphylococcus aureus* являлся представителем MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, метициллинрезистентный золотистый стафилококк), что подтверждалось средним значением дЗТРК к оксациллину, оно составило в 2012 г. 7,06 мм (см. табл. 7, рис. 2), в 2013 г. – 6,71 мм (контрольное значение 13 мм), медиана дЗТРК вовсе была нулевой. При этом перспектива применения ванкомицина и линезолида у больных с внутрибольничными пневмониями, в этиологии которых присутствует MRSA, была чрезвычайно высокой и стремилась к абсолютной величине (см. табл. 7). Так, все статистические параметры, характеризующие активность ванкомицина, были выше контрольного значения в 15 мм, а среднее значение дЗТРК в 2013 г. составило 20,96 мм, что больше, чем в 2011 г., когда оно равнялось 20,16 мм (см. табл. 7). То же самое характеризует линезолид, который вызывал торможение зоны роста колоний респираторного золотистого стафилококка с еще большим запасом прочности – среднее значение дЗТРК в 2013 г. – 28,66 мм, что больше контрольного значения в 21 мм и больше аналогичного показателя в 2011 г. – 27,33 мм (см. табл. 7).

Совсем другие качественные характеристики в отношении оксациллина продемонстрировал *Staphylococcus aureus*, полученный из содержимого ран (табл. 8). Так, среднее значение дЗТРК составило в 2011 г. 15,2 мм, в 2012 г. – 21,02 мм (см. рис. 2), в 2013 г. – 19,5 мм, при контрольном значении 13 мм. В отношении раневых процессов, вызванных *Staphylococcus aureus*, сохраняли свою актуальность и другие β-лактамы антибиотиков, в частности цефазолин (среднее значение дЗТРК в 2013 г. 20,57 мм, медиана 24 мм, при контрольном значении 18 мм), цефтриаксон (среднее значение дЗТРК в 2013 г. 21,56 мм, медиана 25 мм, при контрольном значении 22 мм), имипенем/циластатин

(среднее значение дЗТРК в 2013 г. 26,76 мм, медиана 30 мм, при контрольном значении 16 мм) (см. табл. 8). Альтернативный антистафилококковый ряд в случае непереносимости β-лактамов антибиотиков при стафилококковых раневых процессах также широк и разнообразен, в нем присутствовали: рифампицин (среднее значение дЗТРК в 2013 г. 24,42 мм, медиана 25 мм, при контрольном значении 20 мм), ципрофлоксацин (среднее значение дЗТРК в 2013 г. 22,43 мм, медиана 25 мм, при контрольном значении 21 мм), моксифлоксацин (среднее значение дЗТРК в 2013 г. 24,56 мм, медиана 25 мм, при контрольном значении 18 мм) (см. табл. 8). Безусловно эффективными могли быть в этом случае и ванкомицин (среднее значение дЗТРК в 2013 г. 21,11 мм, медиана 320 мм, при контрольном значении 15 мм) и линезолид (среднее значение дЗТРК в 2013 г. 28,55 мм, медиана 29 мм, при контрольном значении 21 мм) (см. табл. 8).

Таким образом, использование оценки качественных свойств микроорганизмов – возбудителей вне- и внутрибольничных инфекций с применением метода гистограмм позволило дифференцировать антимикробные препараты по потенциалу их возможной эффективности в зависимости от вида возбудителя и локализации инфекции.

Выводы

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

2. Метод построения гистограмм для оценки качественных свойств возбудителей дает 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 исходя не только из фактического применения, но и из потенциальных возможностей, выявленных в ходе микробиологического мониторинга.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 13 (4): 322–34.
2. Anuj Nautiyal et al. Nosocomial Infection rates in the general surgery department of the teaching hospital Gabriel Toure in Bamako, Mali Togo A. *Carib. J. Sci. Tech.* 2015; 3: 781–8.
3. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. М.; 2012.
4. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. и др. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в многопрофильных стационарах Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (4): 322–41.
5. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 13 (4): 294–303.
6. *Клиническая фармакология: Национальное руководство* / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. М.: Гэотар-Медиа; 2009.
7. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические рекомендации / Сост. Н.А. Семина и др. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004; 6 (4): 306–59.
8. Фролов М.Ю., Барканова О.Н., Шаталова О.В. Методика проведения ABC/VEN-анализа. *Лекарственный вестник*. 2012; 6 (46): 3–6.
9. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica*. 3-е изд. М.: Медиасфера; 2006.
10. Фоминых С.Г. Потенциал противомикробных средств для лечения нозокомиальных пневмоний в условиях больницы скорой медицинской помощи. *Инфекции в хирургии*. 2011; 9 (2): 39–43.
11. Фоминых С.Г. Раневые инфекции значение микробиологического мониторинга при составлении больничного формуляра антимикробных препаратов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 13 (4): 368–75.

REFERENCES

1. Kozlov R.S., Golub A.V. The strategy of using antimicrobial agents as an attempt of the Renaissance of antibiotics. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011; 13 (4): 322–34. (in Russian)
2. Anuj Nautiyal et al. Nosocomial Infection rates in the general

- surgery department of the teaching hospital Gabriel Toure in Bamako, Mali Togo A. *Carib. J. Sci. Tech.* 2015; 3: 781–8.
3. *Strategy and Tactics Use of Antimicrobial Agents in Medical Institutions of Russia: Russian National Recommendations. [Strategiya i taktika primeneniya antimikrobnyykh sredstv v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: Rossiyskie natsionalnye rekomendatsii]* / Eds V.S. Savel'ev, B.R. Gel'fand, S.V. Yakovlev. Moscow; 2012. (in Russian)
4. Bel'kova Yu.A., Rachina S.A., Kozlov R.S. et al. Consumption and the cost of systemic antimicrobial medicines in multidisciplinary hospitals of the Russian Federation and the Republic of Belarus: results of a multicenter pharmacoepidemiological study. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012; 14 (4): 322–41. (in Russian)
5. Rudnov V.A., Bel'skiy D.V., Dekhnic A.V. Infection in the NICU of Russia: results of a national multicenter study. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011; 13 (4): 294–303. (in Russian)
6. *Clinical Pharmacology: A National Guide. [Klinicheskaya farmakologiya: Natsionalnoe rukovodstvo]* / Eds Yu.B. Belousov, V.G. Kukes, V.K. Lepekhina, V.I. Petrov. Moscow: Geotar-Media; 2009. (in Russian)
7. Definition of sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs: methodical recommendations / Comp. N.A. Semin et al. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2004; 6 (4): 306–59. (in Russian)
8. Frolov M.Yu., Barkanova O.N., Shatalova O.V. The Methodology of ABC/VEN-analysis. *Lekarstvennyy vestnik*. 2012; 6 (46): 3–6. (in Russian)
9. Rebrova O.Yu. *Statistical Analysis of Medical Data. Application Software Package Statistica*. 3rd Ed. Moscow: Media Sphera; 2006. (in Russian)
10. Fominykh S.G. The Potential of antimicrobials to treat nosocomial pneumonia in a hospital ambulance. *Infektsii v khirurgii*. 2011; 9 (2): 39–43. (in Russian)
11. Fominykh S.G. Wound infection importance of microbiological monitoring in the preparation of the hospital formulary of antimicrobial agents. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011; 13 (4): 368–75. (in Russian)

Поступила 17.02.2017

Принята к печати 24.03.2017

Сведения об авторах:

Фоминых Стелла Геннадьевна, канд. мед. наук, доцент каф. фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач – клинический фармаколог высшей категории БУЗОО «ГК БСМП №1» г. Омска; **Перепичкина Татьяна Евгеньевна**, ассистент каф. фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.