

Оценка динамики потребления антибактериальных лекарственных средств в рамках мероприятий инфекционного контроля

Лис А. П.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Общедоступность и широта областей применения антибиотиков и, как следствие, увеличение антибиотикорезистентности микроорганизмов стало одной из основных проблем

современной медицины. Внедрение принципов антимикробного управления и мероприятий инфекционного контроля является доказанным и обоснованным комплексом мероприятий по рационализации использования антибактериальных лекарственных средств, сдерживанию антибиотикорезистентности, контролю инфекций. Одним из основных направлений антимикробного управления является учет потребления антибактериальных лекарственных средств. Предложенный ВОЗ метод DDD не может адекватно отразить потребление лекарственных средств в детском стационаре. Зарубежные клинические руководства по антимикробному управлению предлагают подсчет DOT (*days of therapy*) — количество дней терапии. Данный метод помогает визуализировать изменение потребления антибиотиков на внедренные мероприятия инфекционного контроля, а также оценить эффективность данных мероприятий.

Ключевые слова: антибактериальная терапия; антибиотикорезистентность; антибактериальные лекарственные средства; антимикробное управление; инфекционный контроль; учет лекарственных средств; дни терапии (DOT).

Введение. Широкое применение антибиотиков в последнее время стало настоящей проблемой XXI в. В ЕС антибиотикорезистентность становится причиной 25 000 смертельных случаев в год и 2,5 млн дополнительных дней госпитализации [1]. В Индии погибло более 58 000 новорожденных за один год вследствие инфекции, вызванной резистентными бактериями, обычно передаваемых от матерей [2]. В США антибиотикорезистентность становится причиной более 23 000 смертельных случаев ежегодно и вызывает более 2 млн случаев инфекции [3]. Доступность данного вида лекарственных средств в аптечной сети, избыточное назначение, несоблюдение пациентами рекомендаций врача по применению, активное и зачастую необоснованное использование антибиотиков в ветеринарной практике связывают с быстрым развитием резистентности возбудителей инфекций к антибиотикам. К факторам развития антибиотикорезистентности также можно отнести плохой инфекционный контроль в учреждениях здравоохранения, плохую гигиену и несоблюдение санитарных норм, дефицит быстрых лабораторных тестов.

По данным ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» за 2015 г. инфекционные осложнения стали причиной смерти у 61 % пациентов (29 % у пациентов в ремиссии по основному заболеванию, 32 % не в ремиссии). Пациенты с онкогематологическими заболеваниями зачастую требуют проведения длительной терапии, в том числе в условиях стационара, что подвергает их риску инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, этиологическими агентами которых часто выступают мультирезистентные штаммы различных микроорганизмов. Такие инфекции сопровождаются существенно большей летальностью, а их терапия требует применения антибактериальных лекарственных средств резерва, что приводит к ухудшению результатов лечения основного заболевания, а также значительным финансовым затратам.

С целью оптимизации использования антибиотиков в Республике Беларусь был издан приказ Министерства здравоохранения № 1301 от 29.12.2015 года «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов». Во исполнении этого приказа на базе Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2016 г. впервые в Республике Беларусь было организовано отделение инфекционного контроля. Основными направлениями деятельности стали: разработка и внедрение комплекса санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий, направленных на профилактику инфекционных осложнений; непрерывный микробиологический мониторинг (скрининг определенных категорий пациентов) с определением антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов; разработка актуальных алгоритмов диагностики, профилактики и эмпирической терапии инфекционных осложнений, их непрерывная коррекция и обновление на основании оперативного анализа ситуации с микробным пейзажем и резистентностью микроорганизмов; оперативный учет потребления противомикробных лекарственных средств с последующим анализом и оценкой для коррекции и оптимизации антимикробного управления; консультативная деятельность в клинических отделениях по вопросам терапии инфекционных осложнений; научная и просветительская деятельность.

Внедрение мероприятий инфекционного контроля и антимикробного управления в стационарах является доказанной и обоснованной системой для снижения резистентности микроорганизмов. Антимикробное управление — это комплекс мероприятий по рационализации использования антибактериальных лекарственных средств, сдерживанию антибиотикорезистентности, контролю инфекций. Одним из направлений является контроль применения антибактериальных лекарственных средств, оценка правильности и адекватности назначения антибиотиков, доз и режимов дозирования для конкретного пациента, а также учет потребления противомикробных лекарственных средств.

Однако использование антибактериальных средств было сложно подсчитать, ранние оценки давали только долю пациентов, которые получали антибактериальную терапию во время госпитализации [4]. Наиболее распространенная методология, предложенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), является стандартизированный расчет определенной суточной дозы — *DDD (defined daily dose)* [4, 5]. Данный параметр характеризует среднюю суточную поддерживающую дозу лекарственного средства у взрослого. Для его оценки общее количество каждого использованного антибактериального средства в стационаре за интересующий период (чаще за год) и делится на назначенный ВОЗ *DDD*. Этот параметр легок в расчете на основании общего потребления лекарственных средств по отделению или стационару в целом. Выражение использования антибиотиков на 1000 пролеченных больных позволяет стационару сравнивать использование антибактериальных средств в разные годы и с другими стационарами. Но у этого показателя есть ряд недостатков: он применим только для взрослых; мало имеет отношения к реальному лечению пациента; не учитывает применение нестандартных доз (детский возраст, критические состояния, инфекции ЦНС, ожирение, почечная дисфункция и др.); для оценки динамики потребления необходима однородность пациентов; не может адекватно отражать комбинированную терапию.

Зарубежные клинические руководства по антимикробному управлению предлагают несколько иные методы подсчета антибактериальных лекарственных средств. Американское общество инфекционных заболеваний (*IDSA — Infectious Diseases Society of America*) в протоколах по внедрению антимикробного управления предлагает метод подсчета *DOT (days of therapy)* — дней терапии. Данный метод *IDSA* предлагает, как наиболее предпочтительный, чем *DDD* [5]. *Andrew M. Morris* (Канада) предлагает подсчет длительности терапии (*LOT — length of therapy*), показатель, не привязанный к терапии отдельным взятым антибиотиком, но отражающий только общую длительность терапии одним лекарственным средством или комбинацией. Обратный показатель *LOT* — количество дней без терапии (*antimicrobial-free days*), также может отражать качество проводимой антибактериальной терапии [6]. После изучения различных методик подсчета антибактериальных лекарственных средств и оценке технической базы, было решено выбрать *DOT*-анализ, так как он персонализирован (можно отследить терапию конкретного пациента) не привязан к дозировке и режиму дозирования лекарственных средств, поэтому подходит для педиатрического стационара; адекватно отражает потребление даже у специфических пациентов; есть возможность контролировать длительность назначений и их количество; но требует постоянного мониторинга терапии в реальном времени и не отражает материальных затрат на лечение. Методологию подсчета *DOT* можно описать так: один *DOT* представляет собой назначение одного лекарственного средства в определенный день независимо от количества вводимых доз или дозы. Например, назначение цефазолина однократно 1000 мг или по 1000 мг 3 раза за день генерирует 1 *DOT*. Если один пациент получает одновременно ванкомицин и меропенем, то это будет давать 2 *DOTs* (1 *DOT* за ванкомицин и 1 *DOT* за меропенем). Подсчет наглядных показателей: количество *DOT* на 100 или 1000 койко-дней (определение длительности потребления антибактериального лекарственного средства пациентом за время его пребывания в стационаре), суррогатный показатель количество назначений на 100 или 1000 пролеченных больных (показатель «популярности» лекарственного средства в отделении или стационаре) и выведенные графики по этим данным дают возможность визуализировать и оценить динамику потребления и изменения потребления исследуемых лекарственных средств на внедрение мероприятия инфекционного контроля.

Цель работы — разработка системы учета, контроля и наблюдения за назначением, отменой и расходом антибактериальных лекарственных средств и оценка динамики и изменения потребления антибактериальных лекарственных средств за два года в ответ на внедренные мероприятия инфекционного контроля в специализированном педиатрическом стационаре методом подсчета *DOT* и количества назначений антибактериальных лекарственных средств.

Материалы и методы. В стационаре в рамках программы инфекционного контроля были взяты под контроль назначения антибиотиков группы резерва. В процессе консультирования и обсуждения пациентов с инфекционными осложнениями решались вопросы о назначении, продлении или отмене антибактериальных лекарственных средств. Данные о консультативном решении фиксировались на разработанном сотрудниками отделения инфекционного контроля бланке и передавались клиническому фармакологу, а затем в аптеку для отпуска лекарственного средства в отделение, где пребывает пациент. В середине 2017 г. в рамках программы антимикробного управления был внедрен внутренний протокол эмпирической антибактериальной терапии, который учитывал специфи-

ку пациентов стационара (иммунокомпрометированный контингент) и локальные эпидемиологические данные. Также в протоколе четко сформулированы критерии отмены антибиотиков: отсутствие лихорадки не менее 48 ч, нет признаков локальной инфекции, стабильное клиническое состояние (нет дисфункции органов), длительность внутривенной антибиотикотерапии не менее 72 ч, абсолютное число нейтрофилов >500 (острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), индукция и рецидивы острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; для остальных пациентов — необязательный критерий).

Оценивалось потребление антибактериальных лекарственных средств в 6 отделениях стационара (4 общеклинических отделения, отделение анестезии и реанимации, отделение трансплантации). Выбор антибактериальных средств для оценки потребления производился с точки зрения значимости для снижения антибиотикорезистентности внутрибольничных возбудителей инфекции.

База данных пациентов была создана в таблицах *Excel*. Ежедневно вносились все пациенты стационара, которые получали антибактериальную терапию оцениваемыми антибиотиками, корректировались назначения и длительность терапии. В базу вносились паспортные данные, номера историй, основной диагноз, показание к назначению антибактериальной терапии, доза, кратность и путь введения лекарственного средства, даты назначения и отмены антибиотика. Данные пациента загружались в базу однократно, а так как пациенты могут получать лечение по основному заболеванию в стационаре длительное время, фиксировались все назначения антибиотиков по поводу каждого инфекционного эпизода. Такой подход дал возможность учета количества назначений отдельных антибиотиков в отделениях и стационаре. Из полученных данных рассчитывались дни терапии (*DOT*), количество назначений на 100 использованных больных (*NDOT/100* использованных больных) и сумма *DOT* на 1000 койко-дней ($\sum DOT/1000$ койко-дней). Эти данные информативно и наглядно показывают изменение потребления антибактериальных лекарственных средств на внедрение мероприятий инфекционного контроля. Период наблюдения составил 2 года (2017 и 2018 гг.). Для определения статистической значимости различий между исследуемыми годами (2017 и 2018 гг.) применялся критерий согласия Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Оценивалось потребление следующих антибактериальных лекарственных средств: «Ванкомицин», «Колистин», «Левифлоксацин», «Линезолид», «Меропенем», «Тейкопланин», «Цефтриаксон», «Цефепим».

Локальный протокол эмпирической терапии, внедренный в работу Центра с середины 2017 г., рекомендовал ограничить применение «Цефтриаксона» как стартового антибиотика и заменить его на «Цефепим». Учитывая данные скрининга, пациентам из группы высокого риска: нейтропения (абсолютное число нейтрофилов <100 клеток/мкл) с ожидаемой продолжительностью более 7 дней; имеющиеся признаки печеночной (аминотрансферазы >5 раз выше верхней границы нормы) или почечной (клиренс креатинина <30 мл/мин) недостаточности; пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), дети до года с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в течение 30 дней после трансплантации; сопутствующие патологические состояния (нарушение гемодинамики, мукозит III–IV степени, диарея, тошнота, рвота, впервые выявленные нарушения неврологического статуса, катетер, ассоциированные инфекции кровотока и т. д.) — стартовыми антибиотиками становились карбапенемы, в частности «Меропенем». Также протокол ограничивал применение «Линезолида». Предпочтение для терапии инфекций, вызванных грамположительной микрофлорой, было отдано «Ванкомицину» (для пациентов с установленными центральными венозными катетерами или подкожными туннелируемыми катетерами (Хикман) или тейкопланину).

На основании данных скрининга отдельной группе пациентов (ОМЛ на период нейтропении, рецидивы лейкозов на момент нейтропении, реципиенты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) без выделения карбапенем-резистентных энтеробактерий (*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. coli*) назначалась антибактериальная профилактика лекарственными средствами «Левифлоксацин» (более предпочтительный вариант) или «Ципрофлоксацин». На рисунке 1 представлена динамика количества назначений, исследуемых антибактериальных лекарственных средств за 2017 и 2018 гг. по Центру.

На рисунке видно, что наблюдается снижение потребления Цефтриаксона с 4,9 до 2,4 назначений на 100 использованных больных ($p < 0,001$) и, как следствие действия протокола, повышение потребления «Цефепима» с 10,6 до 12,5 назначений на 100 использованных больных ($p < 0,001$). Потребление «Меропенема» существенно не изменилось — 6,6 и 7,0 назначений на 100 пользо-

ванных больных в 2017 и 2018 гг. соответственно. Учитывая изменение подходов к стартовой терапии пациентов Центра, достоверно снизилось потребление лекарственного средства «Колистин» с 2,5 до 1,7 назначения на 100 пролеченных больных. Основная доля его назначений приходится на инфекционное отделение и отделение реанимации. В общесоматических отделениях его назначение практически прекратилось. Что касается антибактериальных лекарственных средств с преимущественной активностью на грамположительную флору ожидаемо снизилось назначение «Линезолида» с 1,4 до 0,9 назначения на 100 пролеченных больных ($p = 0,0107$) и тейкоплина с 4,5 до 2,6 назначений на 100 пролеченных больных за 2017 и 2018 гг. соответственно ($p < 0,001$). Что касается ванкомицина, его потребление значительно возросло с 1,9 назначений на 100 пролеченных больных в 2017 г. до 3,9 — в 2018. Внедрение лекарственной профилактики привело к увеличению потребления «Левифлоксацина» с 3,0 до 4,2 назначений на 100 пролеченных больных ($p < 0,001$).



Рисунок 1 –Количество назначение (N) на 100 использованных больных за 2017 и 2018 гг. в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии: VA — ванкомицин, CS — колистин, LVX — левифлоксацин, LZD — линезолид, MEM — меропенем, TEC — тейкоплин, CRO — цефтриаксон, FEP — цефепим

Достоверно изменилось и количество дней терапии (*DOT*) в пересчете на 100 койко-дней за 2017 и 2018 гг. в Центре ($p < 0,001$), что видно на рисунке 2. Изменение количества назначений антибиотиков коррелирует с изменением числа дней терапии. Рекомендации протокола эмпирической терапии четки: критерии отмены и антибактериальная профилактика привели к изменению количества *DOT* по основным антибактериальным лекарственным средствам. Наблюдается снижение *DOT* «Цефтриаксоном» с 17,7 до 14,6 дней на 100 койко-дней, в тоже время возросла длительность терапии «Цефепимом» с 40,9 до 72,0 дней на 100 койко-дней в 2017 и 2018 гг. соответственно. Так же увеличилась длительность терапии «Меропенемом» с 63,1 до 75,3 дней на 100 койко-дней. Рационализация антибиотикотерапии привела к снижению *DOT*-колистином с 26,4 до 21,4 дня на 100 койко-дней, что, возможно, сможет снизить селекцию мультирезистентных грамотрицательных микроорганизмов, которые представляют наибольшую опасность для иммунокомпрометированных пациентов. Среди антибиотиков, действующих преимущественно на грамположительную флору, ожидаемо снизилось число *DOT*-линезолида с 15,3 до 9,0 дней и тейкоплина с 35,1 до 22,1 дней на 100 койко-дней, а также увеличение *DOT*-ванкомицином с 9,7 до 33,5 дней на 100 койко-дней. Также ожидаемо увеличилась длительность назначения «Левифлоксацина» с 18,3 до 33,5 дня на 100 койко-дней.

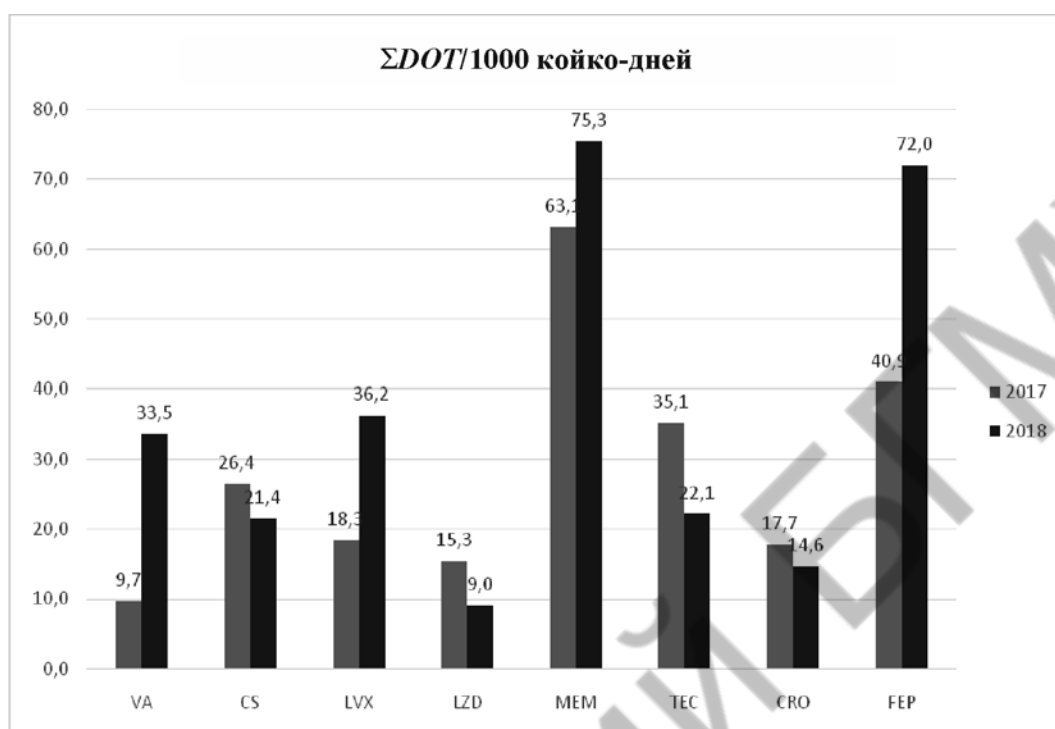


Рисунок 2 — Сумма дней терапии (Σ) на 1000 койко-дней за 2017 и 2018 гг. в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии: VA — ванкомицин, CS — колистин, LVX — левофлоксацин, LZD — линезолид, MEM — меропенем, TEC — тейкопланин, CRO — цефтриаксон, FEP — цефепим

Визуализация влияния мероприятий инфекционного контроля на потребление антибактериальных лекарственных средств дает возможность оценить их эффективность, направленность и помогает специалистам инфекционного контроля своевременно корректировать мероприятия.

Заключение. Подсчет DOT (дней терапии) и количества назначений отражает истинное потребление антибактериальных средств независимо от антропометрических характеристик пациента, позволяет оценить динамику потребления антибактериальных средств, эффективность внедренных мероприятий инфекционного контроля, а также сравнить потребление и длительность терапии в разных отделениях и по стационару в целом. Полученные результаты по DOT и количеству назначений после внедрения внутреннего протокола эмпирической терапии оказались ожидаемыми и достоверными, что указывает на эффективность мероприятий инфекционного контроля. Дальнейшее изучение и оценка возможностей использования DOT в практике позволит выработать стратегию для оптимизации антибиотикотерапии в стационаре, что в последующем может повлиять на снижение антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Литература

1. The Bacterial Challenge: Time to React. ECDC/EMA Joint Technical Report 2009 / European Centre for Disease Prevention and Control, 2009. — DOI: 10.2900/2518.
2. Laxminarayan, Ramanan [et al.]. Antibiotic Resistance: the need for global solutions. — The Lancet Infectious Diseases. — Vol. 13, no 12. — P. 1057–1098.
3. CDC. Antibiotic Resistance Threats In The United States. Department of Health and Human Services, CDC, April 2013. — Mode of access : <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. — Date of access : 14.08.2019.
4. Ronald, E. Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy // Clinical Infectious Diseases. — 2007. — 44:664–70.
5. Tamar, F. Barlam, S., Cosgrove, E. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical Infectious Diseases. — 2016. — 62(10). — P. e51–e77.

6. Andrew, M. Morris. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. Current Treatment Options in Infectious Diseases. —2014. — Vol. 6. — P. 101–112.
7. Dubrovskaya, M. Scipione, J. Multilayer Model of Pharmacy Participation in the Antimicrobial Stewardship Program at a Large // Academic Medical Center. — Hospital Pharmacy. — 2017. — Vol. 52(9). — P. 628–634.

Estimation of the dynamics of consumption of antibacterials for the implementation of infectious control measures

Lis A. P.

State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology”, Minsk, Republic of Belarus

The accessibility and breadth of areas of antibiotic use and the increase in antibiotic resistance of microorganisms has become one of the main problems of modern medicine. The introduction of the principles of antimicrobial stewardship and infection control measures is a proven and reasonable set of measures to rationalize the use of antibacterial drugs, contain antibiotic resistance, control infections. One of the main directions of antimicrobial control is the accounting of the consumption of antibacterial drugs. The proposed DDD method by WHO cannot adequately reflect drug consumption in the children’s hospital. Foreign clinical guidelines on antimicrobial stewardship suggest counting DOT — the number of days of therapy. This method helps to visualize the change in the consumption of antibiotics on the implemented infection control measures, as well as to assess the effectiveness of these measures.

Keywords: antibacterial therapy, antibiotic resistance, antibacterial drugs, antimicrobial stewardship; infection control, drug accounting, days of therapy (DOT).

Поступила 25.10.2019