



Кенденков О.И.¹✉, Гавриленко Л.Н.²

¹ Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Республиканская клиничко-фармакологическая лаборатория, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Использование антибактериальной терапии резерва в условиях роста резистентности

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Кенденков О.И.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Гавриленко Л.Н.

Подана: 10.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: kendenkov@rceth.by

Резюме

Цель. Комплексный анализ распространенности нозокомиальной пневмонии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, изучение возбудителей, их резистентности к антибактериальным препаратам группы резерва.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 4713 медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении в трех неврологических отделениях, оснащенных палатами интенсивной терапии, в отделении реанимации и интенсивной терапии нейрохирургического профиля с января по декабрь 2023 г. Сформирована когорта из 3167 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, у 453 (14,3%) из которых диагностирована пневмония после 48 часов госпитализации. Проведены микробиологический анализ и оценка применения антибиотиков.

Результаты. Наибольшая частота пневмоний выявлена в отделениях реанимации. Основные возбудители: *K. pneumoniae* (20,2%), *A. baumannii* (11,4%), *P. aeruginosa* (8,3%). Зафиксирована критическая резистентность к карбапенемам: чувствительность *K. pneumoniae* к меропенему снизилась до 10,1% в 2023 г. Обнаружена прямая корреляция между потреблением антибиотиков резерва и ростом резистентности.

Заключение. Для сдерживания антимикробной резистентности необходима оптимизация назначения антибиотиков. Перспективным направлением является внедрение риск-ориентированной модели на основе принципов Надлежащей практики фармаконадзора (GVP), адаптированной к локальным условиям стационара, путем выделения профиля пациентов стационара и отделений, выявлений основных рисков при назначении (нежелательных реакций, в том числе роста резистентности). Проверенный глобальный опыт GVP позволяет создать эффективную систему управления антимикробными ресурсами на местном уровне.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, стационар, антибиотикорезистентность, бактерии, фармаконадзор

Kendenkov O.¹✉, Gavrilenko L.²

¹ Center for Examinations and Tests in Health Service, Republican Clinical and Pharmacological Laboratory, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Use of Reserve Antibacterial Therapy Amid Increasing Resistance

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text – Kendenkov O.; the concept and design of research, editing, processing, writing text – Gavrilenko L.

Submitted: 10.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: kendenkov@rceth.by

Abstract

Purpose. A comprehensive analysis of the prevalence of nosocomial pneumonia in patients with acute cerebrovascular accident (ACVA), study of pathogens and their resistance to reserve antibacterial drugs.

Materials and methods. A retrospective analysis of 4713 medical records of patients hospitalized in Neurology Departments No. 1, 2, and 3, as well as in the Neurosurgical Intensive Care Unit, from January to December 2023. A cohort of 3167 patients with ACVA was formed, of which 453 (14.3%) were diagnosed with pneumonia more than 48 hours after hospitalization. Microbiological analysis and evaluation of antibiotic use were conducted.

Results. The highest incidence of pneumonia was identified in intensive care units. The main pathogens were: *K. pneumoniae* (20.2%), *A. baumannii* (11.4%), and *P. aeruginosa* (8.3%). Critical resistance to carbapenems was recorded: the sensitivity of *K. pneumoniae* to meropenem decreased to 10.1% in 2023. A direct correlation was found between the consumption of reserve antibiotics and the increase in resistance.

Conclusion. To curb antimicrobial resistance, it is necessary to optimize antibiotic prescribing practices. A promising approach is the implementation of a risk-oriented model based on the principles of Good Pharmacovigilance Practice (GVP), adapted to the local conditions of the hospital. This can be achieved by profiling the hospital's patient population and departments, as well as identifying key risks associated with prescribing, such as adverse drug reactions, including the development of resistance. The proven global experience with GVP enables the creation of an effective system for managing antimicrobial resources at the local level.

Keywords: antibacterial therapy, hospital, antibiotic resistance, bacteria, pharmacovigilance

■ ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ

Пневмония, выступающая в качестве одного из наиболее клинически значимых и распространенных инфекционных осложнений у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [1], является критическим фактором, существенно отягощающим прогноз и исход заболевания. Частота развития данного

осложнения демонстрирует широкий диапазон вариабельности (от 14 до 39%) и находится в прямой корреляционной зависимости от ряда ключевых параметров [2], к которым относятся исходная тяжесть неврологического дефицита, продолжительность стационарного лечения, а также необходимость и длительность применения респираторной поддержки посредством искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Особую актуальность в рамках данной проблемы приобретает респираторная инфекция, которая развивается в первые 48 часов после госпитализации, начинается чаще с симптомов бронхита [8] и признана независимым предиктором неблагоприятного исхода. Ее развитие не только статистически достоверно повышает показатели госпитальной летальности [2, 4], но и значительно осложняет клиническое ведение пациентов, увеличивая сроки пребывания в отделении реанимации и общие затраты на лечение [4]. Серьезнейшим вызовом современной реаниматологии и неврологии выступает высокая распространенность полирезистентных штаммов возбудителей ВАП, демонстрирующих устойчивость к антибиотикам резервных групп. Данное обстоятельство диктует настоятельную необходимость в непрерывном совершенствовании как лечебных алгоритмов, так и комплексных профилактических мероприятий, направленных на снижение риска инфицирования [6, 8].

После талидомидовой трагедии остро встал вопрос о внедрении способов минимизации рисков при назначении лекарственных препаратов. И только в 2012 г. разрозненные практики фармаконадзора были собраны в единый документ – Надлежащую практику фармаконадзора (GVP), которая на текущий день является четким и эффективным алгоритмом по управлению и снижению рисков проводимой фармакотерапии. При назначении антибактериальной терапии такими рисками могут быть рост резистентности, развитие оппортунистической флоры, нарушение ритма и другие важные нежелательные реакции, которые могут влиять на соотношение «риск – польза», если назначать их без риск-ориентированного подхода. Внедрение данной методики фармаконадзора на уровне стационара даст шанс снизить темпы роста резистентной флоры и других осложнений, связанных с нежелательными реакциями.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ этиологической структуры и динамики роста резистентных возбудителей к антибиотикам резервного ряда для последующей разработки рекомендаций по профилактике роста резистентности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование на основе сплошной выборки. Материалом для анализа послужили данные медицинской документации 4713 пациентов, госпитализированных в период с января по декабрь 2023 г. в три неврологических отделения, оснащенных палатами интенсивной терапии, а также в одно отделение реанимации и интенсивной терапии нейрохирургического профиля.

Из общей когорты была сформирована целевая группа, включившая 3167 пациентов с верифицированным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения». Критерием включения в подгруппу анализа инфекционных осложнений являлось развитие пневмонии спустя 48 и более часов с момента поступления

в стационар, что соответствовало диагностике нозокомиальной (госпитальной) пневмонии. Указанное осложнение было диагностировано у 453 пациентов, что составило 14,3% от общей численности группы с ОНМК.

Разработан протокол исследования, который включал в себя анализ следующих параметров: развитие пневмонии в первые 48 часов после госпитализации, структура и характеристика микробного пейзажа респираторных патогенов, определение профиля их чувствительности и резистентности к основным и резервным антибактериальным препаратам. Проведена оценка адекватности и соответствия антибактериальной терапии выявленным возбудителям и ее эффективности. Уровень резистентности оценивался с помощью автоматизированной культуральной методики с непрерывным мониторингом роста микроорганизмов, основанной на флуоресцентной технологии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ продемонстрировал четкую зависимость частоты диагностики пневмонии от типа отделения. Наибольшая доля случаев была зарегистрирована в отделениях реанимации и интенсивной терапии, что обусловлено тяжестью состояния пациентов, необходимостью длительной ИВЛ и наличием множественных инвазивных устройств.

Микробиологический анализ выявил специфическую структуру возбудителей нозокомиальных пневмоний. Наибольшую проблему представляли грамотрицательные микроорганизмы, демонстрирующие высокий уровень полирезистентности. Доминирующими патогенами в исследуемой выборке явились: *Klebsiella pneumoniae* (20,2% всех выделенных культур), *Acinetobacter baumannii* (11,4%) и *Pseudomonas aeruginosa* (8,3%).

Все ключевые возбудители проявили крайне высокую и клинически значимую резистентность к широкому спектру антибактериальных препаратов, в особенности к антибиотикам карбапенемового ряда, традиционно рассматриваемым как препараты резерва. Динамический анализ за пятилетний период (2018–2023 гг.) во всех отделениях данного стационара выявил выраженную негативную тенденцию к дальнейшему снижению чувствительности. В частности, чувствительность штаммов *K. pneumoniae* к меропенему снизилась до критически низкого уровня в 10,1% в 2023 г. против 21,7% в 2018 г. *P. aeruginosa* практически не поменял чувствительности к меропенему – с 20,1% в 2018 г. до 20,5% в 2023 г. Аналогичная, хотя и менее выраженная, негативная динамика наблюдалась у *A. baumannii* в отношении тигециклина: показатель чувствительности снизился до 86,6% в 2023 г. с 98,8% пять лет назад.

В качестве метода оценки потребления антибиотиков в работе использовался DDD-анализ – международный стандартизированный подход, основанный на расчете суточных доз антибиотиков на 100 пролеченных пациентов в год, рассчитанный на основании данных годового использования антибактериальных препаратов в стационаре, что дало возможность проследить динамику потребления различных групп противомикробных средств за 5-летний период. Таким образом DDD на 100 пролеченных пациентов в период с 2018 по 2022 г. в разбивке по годам составил следующие ряды данных. Меропенем: 2018 г. – 17,56 г, 2019 г. – 19,57 г, 2020 г. – 21,06 г, 2021 г. – 28,05 г, 2022 г. – 42,5 г. Дорипенем: 2018 г. – 2,38 г, 2019 г. – 4,24 г,

2020 г. – 3,86 г, 2021 г. – 4,34 г, 2022 г. – 4,53 г. Имипенем: 2018 г. – 6,33 г, 2019 г. – 4,24 г, 2020 г. – 5,38 г, 2021 г. – 3,47 г, 2022 г. – 6,04 г. Эртапенем: 2018 г. – 3,62 г, 2019 г. – 3,72 г, 2020 г. – 7,78 г, 2021 г. – 7,85 г, 2022 г. – 2,67 г. Ванкомицин: 2018 г. 4,23 г, 2019 г. – 5,32 г, 2020 г. – 7,19 г, 2021 г. – 6,92 г., 2022 г. – 8,99 г. Тейкопланин: 2018 г. – 1,8 г, 2019 г. – 2,84 г, 2020 г. – 2,28 г, 2021 г. – 1,47 г, 2022 г. – 3,9 г. Колистин (млн МЕ): 2018 г. – 7,1 МЕ, 2019 г. – 8,18 МЕ, 2020 г. – 11,21 МЕ, 2021 г. – 15,08 МЕ, 2022 г. – 20,08 МЕ.

Статистическая обработка полученных результатов подтвердила наличие прямой корреляционной связи между ростом уровня потребления ключевых антибиотиков (в частности меропенема и тигециклина) в данном стационаре и прогрессирующим ростом резистентности к ним среди циркулирующих штаммов микроорганизмов. Это указывает на необходимость строгого аудита назначаемой терапии и пересмотра протоколов эмпирического лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило высокую частоту развития нозокомиальных пневмоний, прежде всего в отделениях реанимации, у пациентов с ОНМК и выявило критический уровень антибиотикорезистентности у ключевых возбудителей (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*). Четкая корреляция прослеживается между ростом потребления антибиотиков резерва и прогрессирующим снижением к ним чувствительности, что диктует необходимость немедленной оптимизации подходов к антимикробной терапии в стационаре.

В качестве одного из наиболее перспективных направлений для сдерживания роста резистентности, снижения рисков присоединения оппортунистической инфекции и развития других тяжелых нежелательных реакций рассматривается внедрение риск-ориентированной модели назначения антибактериальных препаратов. Данная модель должна быть основана на адаптированных к локальным условиям стационара принципах Надлежащей практики фармаконадзора (GVP – Good Pharmacovigilance Practice) [5]. Универсальность и эффективность принципов GVP, которые успешно применяются в глобальной практике назначения лекарственных препаратов с 1960-х гг. для обеспечения безопасности и рационального использования лекарственных средств, не вызывает сомнений. Адаптация GVP подразумевает создание риск-ориентированного подхода при назначении антибактериальной терапии и включает в себя анализ основной нозологии с выделением факторов риска развития резистентности у конкретного пациента, риск возникновения очага инфекции в конкретной локализации, оценку необходимости проведения антибиотикотерапии, выбор антибактериального препарата и режим дозирования на основании индивидуальных особенностей пациента (пол, возраст, сопутствующая терапия, функционирование почек и печени, анамнез). Такой комплексный подход позволит перейти от шаблонного назначения антибактериальной терапии, которая происходит вне зависимости от особенностей пациента и вероятных рисков, связанных с назначением, к персонифицированной для улучшения исходов лечения пациентов и противодействия устойчивости к противомикробным препаратам.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Gusev E.I., Martynov M.Yu., et al. Respiratory failure in the acute period of cerebral stroke: risk factors and mechanisms of development. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2020;120(7):7–16.
2. Urakami T, Matono T. Management of antibiotic adverse events. *Infect Chemother*. 2025 Jul;31(7):102735. DOI: 10.1016/j.jciac.2025.102735
3. Timsit JF, Ling L, de Montmollin E, et al. Antibiotic therapy for severe bacterial infections. *Intensive Care Med*. 2025 Sep 1 [online ahead of print]. DOI: 10.1007/s00134-025-08063-0
4. Theilacker C, Sprenger R, Leverkus F, et al. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PLoS One*. 2021 Jun 15;16(6):e0253118. DOI: 10.1371/journal.pone.0253118
5. Good pharmacovigilance practices [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2015 [updated 2023 Oct 20; cited 2024 Apr 15]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices-gvp>
6. Pitiot A, Rolin C, Seguin-Devaux C, Zimmer J. Fighting Antibiotic Resistance: Insights Into Human Barriers and New Opportunities. *Bioessays*. 2025 Mar 27;47(6):e70001. DOI: 10.1002/bies.70001
7. Mulhem E, Patalinghug E, Eraqi H. Acute Bronchitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2025 Mar;111(3):214–217.
8. Alshabi AM, Shaikh MAK, Shaikh IA, et al. Knowledge, attitude and practice of hospital pharmacists towards pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting in Najran, Saudi Arabia. *Saudi Pharm J*. 2022 Jul;30(7):1018–1026. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.04.014