

Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в отделениях реанимации и интенсивной терапии многопрофильных стационаров Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования

Ю. А. Белькова¹, С. А. Рачина¹, Р.С. Козлов¹, В.М. Мищенко², Р.А. Павлюков¹, С.Н. Козлов¹, А.И. Абубакирова³, Б. В. Бережанский⁴, Н. А. Зубарева⁵, И. А. Карпов⁶, Ш. Х. Палютин⁷, У.С. Портнягина⁸, Е. К. Самуйло⁹

¹ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия

²ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Смоленск, Россия

³ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница № 36 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁵ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

⁶УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

⁷ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ярославль, Россия

⁸Медицинский институт ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный Федеральный университет им. М. К. Аммосова», ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия

⁹ФГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН», Москва, Россия

С целью проанализировать структуру потребления и затраты на *антимикробные препараты* (АМП) для системного применения в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) многопрофильных стационаров различных регионов Российской Федерации и Республики Беларусь, в 2009–2010 гг. принят ретроспективный сбор информации на основании записей расходных накладных документов *лечебно-профилактических учреждений* (ЛПУ). Для оценки потребления использовалась АТС/DDD методология, результаты представлены в виде количества *DDD/100 койко-дней* (DBD).

Уровни потребления АМП в ОРИТ в 2009 и 2010 гг. составили в среднем 122,5 DBD и 133,8 DBD, средние затраты на закупку АМП для указанного отделения — 2,1 млн руб. и 2,4 млн руб., средняя стоимость 1 DDD — 444,1 и 459,8 руб.

соответственно. В структуре потребления преобладали антибактериальные препараты — J01 (97,6% в 2009 г. и 98,1% в 2010 г.), в первую очередь бета-лактамы антибиотики непенициллинового ряда — J01D, (62,8 и 56,4%), другие антибактериальные препараты — J01X, (12,4 и 13,6% соответственно), а также хинолоны — J01M, (12,4% в 2009 г.) и аминогликозиды — J01G, (10% в 2010 г.); в структуре затрат — антибактериальные препараты — J01 (97,9% в 2009 г. и 98,4% в 2010 г.), в первую очередь бета-лактамы антибиотики непенициллинового ряда — J01D (72,4 и 67,7%), другие антибактериальные препараты — J01X (13,9 и 8,5% соответственно), а также хинолоны — J01M (6,7% в 2009 г.) и аминогликозиды — J01G (7,7% в 2010 г.). Уровень потребления АМП, расцененных как нерациональные, был неоправданно высоким (12,2% в 2009 г. и 11,1% в 2010 г.), тогда как затраты на закупку средств данной категории оказались не столь значимыми (2 и 1,4% соответственно).

Контактный адрес:

Юлия Андреевна Белькова

Эл. почта: Yuliya.Belkova@antibiotic.ru

Полученные данные могут быть использованы с целью оптимизации закупок АМП для ОРИТ, а также создания грамотной стратегии использования АМП в указанных отделениях и оценки ее эффективности.

Ключевые слова: отделение реанимации и интенсивной терапии, ОРИТ, системные антимикробные препараты, потребление, затраты.

Systemic Antimicrobials Consumption and Expenditures in Intensive Care Units of Hospitals in Russian Federation and Republic of Belarus: Results of Multicenter Pharmacoepidemiological Study

Y. A. Belkova¹, S. A. Rachina¹, R. S. Kozlov¹, V. M. Mischenko², R. A. Pavlukov¹, S. N. Kozlov¹, A. I. Abubakirova³, B. V. Berezanskiy⁴, N. A. Zubareva⁵, I. A. Karpov⁶, S. Kh. Palyutin⁷, U. S. Portnyagina⁸, E. K. Samuylo⁹

¹ Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

² Federal Centre of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis Replacement, Smolensk, Russia

³ Republic State Hospital named G. G. Kuvatov, Ufa, Russia

⁴ City Clinical Hospital # 36, Moscow, Russia

⁵ Perm State Medical Academy, Perm, Russia

⁶ Belarusian State Medical University, Minsk, the Republic of Belarus

⁷ Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russia

⁸ Medical Institute of North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov,

Republican Hospital #2 — Centre for Emergency Medicine, Yakutsk, Russia

⁹ RAS Central Clinical Hospital, Moscow, Russia

To assess systemic antimicrobials (AM) consumption and expenditures in intensive care units (ICU) of multi-profile hospitals in different regions of Russian Federation and Republic of Belarus in 2009–2010 retrospective collection of data from hospital expenditure notes was performed. AM consumption was calculated using ATC/DDD methodology and expressed in numbers of DDD/100 bed-days (DBD). Average AM consumption and expenditure rates in ICU in 2009 and 2010 were as follows: 122.5 DBD / 2.1 million rubles and 133.8 DBD / 2.4 million rubles; average cost of 1 DDD — 444.1 and 459.8 rubles, respectively. The highest consumption rates were for antibacterials for systemic use, J01 (97.6% in 2009 and 98.1% in 2010), such as non-penicillin beta-lactams, J01D (62.8% and 56.4%), other antibacterials, J01X, (12.4% and 13.6%, respectively), as well as quinolones,

J01M, (12.4% in 2009) and aminoglycoside antibacterials, J01G, (10% in 2010); the highest expenditure rates — for antibacterials for systemic use, J01 (97.9% in 2009 and 98.4% in 2010), such as non-penicillin beta-lactams, J01D, (72.4% and 67.7%), other antibacterials, J01X, (13.9% and 8.5%, respectively), as well as quinolones, J01M, (6.7% in 2009) and aminoglycoside antibacterials, J01G, (7.7% in 2010). Improper AM consumption rates were unreasonably high (12.2% in 2009 and 11.1% in 2010) whereas improper expenditure rates were relatively low (2% and 1.4%, respectively). Study outputs can be used for budget allocation and AM distribution improvement in ICU as well as for development and efficacy control of local antimicrobial stewardship programs.

Key words: intensive care unit, ICU, systemic antimicrobials, consumption, expenditures.

Введение

Отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является особой зоной лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), где больные в тяжелом состоянии аккумулируются и пребывают на ограниченной площади в контакте друг с другом и медицинским персоналом [1]. Нередко больные поступают в данное отделение с уже развившейся инфекцией, как правило, носящей системный характер. Абсолютное большинство пациентов ОРИТ подвергаются инвазивным манипуляциям непо-

средственно перед поступлением (больные в раннем послеоперационном периоде) или во время пребывания в отделении (искусственная вентиляция легких, продолжительная катетеризация сосудов, мочевого пузыря и др.), что, наряду с наличием тяжелой сопутствующей патологии и сниженного иммунного статуса, способствует колонизации и инфицированию патогенными микроорганизмами изначально не инфицированных лиц [2].

По данным зарубежных источников, средняя частота развития нозокомиальных инфекций в ОРИТ варьирует от 25 до 49% [3, 4], что

примерно в 5 раз превышает таковую для других отделений стационара [5, 6]. В ходе многоцентрового исследования РИОРИТа, выполненного в 2008–2009 гг. и включавшего 62 центра в 29 городах Российской Федерации (РФ), доля пациентов с инфекциями в ОРИТ составила в среднем 34,1%, в отдельных случаях достигая 83,3%. При этом почти у половины пациентов (46,6%) инфекция развилась в госпитальных условиях, преимущественно — в ОРИТ (76,1%), и сопровождалась значимым повышением риска наступления летального исхода (в 2,4 раза) [7].

Все вышеуказанное обуславливает более высокую потребность пациентов ОРИТ в *антимикробной терапии* (АМТ), включая комбинированную и/или с использованием препаратов широкого спектра действия для эрадикации потенциальных возбудителей из числа полирезистентной нозокомиальной микрофлоры. По результатам проекта ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption), по оценке потребления *антимикробных препаратов* (АМП) в странах Европейского Союза (ЕС) доля пациентов ОРИТ, получавших системную АМТ, в том числе комбинированную и парентеральную, значительно превышала таковую в других отделениях (53% vs. 29%, 49% vs. 31% и 91% vs. 61% соответственно) [8]. Согласно отечественным данным, пациенты ОРИТ с диагнозом инфекционного заболевания получают в среднем по 2,14 АМП на курс лечения [7].

Широкое применение АМП и высокая частота колонизации нозокомиальными микроорганизмами в силу консолидации на относительно небольшой площади пациентов в тяжелом состоянии превращают ОРИТ в зону повышенного риска селекции и распространения антибиотикорезистентности. Ситуация усугубляется не всегда рациональным использованием системной АМТ [7].

Поскольку медицинские, социальные и экономические последствия нерационального применения АМП в ОРИТ являются тяжелыми и для пациента, и для общества, оценке и оптимизации практики использования указанных препаратов в отделении уделяется особое внимание. Во многих странах мира мониторинг потребления АМП в ОРИТ проводится на локальном, национальном и наднациональном уровнях [9–12], однако в России многоцентровых проектов, позволяющих получить информацию о состоянии проблемы на уровне страны, до сих пор не проводилось. В то же время, доступные результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о широком и не всегда рациональном использовании АМП в российских ЛПУ [7, 13, 14].

Целью нашего исследования являлся анализ структуры потребления и затрат на АМП для системного применения в ОРИТ многопрофильных стационаров различных регионов Российской Федерации и Республики Беларусь.

Материал и методы

В рамках работы над проектом ОПТИМА-1 [14] на базе НИИАХ ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России была разработана и внедрена on-line система непрерывного мониторинга потребления АМП и затрат на указанную группу лекарственных средств.

В текущей публикации представлены данные по оценке потребления системных АМП в ОРИТ, действующих на базе 6 ЛПУ в 5 городах РФ: Москве (центр 3 и 7, представленный двумя отделениями — 7/1 и 7/2), Ярославле (центр 4), Перми (центр 6), Уфе (центр 8) и Якутске (центр 11), а также 1 ЛПУ в Минске, Республика Беларусь (РБ) (центр 10). Период исследования охватывал два годичных интервала: с I по IV квартал 2009 г. и с I по IV квартал 2010 г., за исключением центра 4 (Ярославль), в котором сбор данных осуществлялся за период с IV квартала 2008 г. по III квартал 2009 г.).

Необходимо отметить, что, поскольку в 2010 г. в проект вошли данные лишь 3 центров, из которых только 2 предоставили информацию за 2009 г., а один являлся центром ЛПУ г. Минска, провести адекватный анализ тенденций потребления в динамике, равно как и судить о ситуации с потреблением системных АМП в масштабах РФ, в 2010 г. не представляется возможным. В связи с этим данные за 2010 г. приводятся в публикации преимущественно с ознакомительной целью.

Ниже представлена краткая характеристика ОРИТ исследовательских центров:

- центр 3 (Москва) — в проект включены данные за период с I по IV квартал 2009 г.; суммарное количество койко-дней в отделении за указанный период составило 2488; основной контингент — больные средней степени тяжести, перенесшие плановые хирургические вмешательства на органах брюшной полости и суставах (эндопротезирование);
- центр 4 (Ярославль) — в проект включены данные за период с IV квартала 2008 г. по III квартал 2009 г. и с I по IV квартал 2010 г.; суммарное количество койко-дней в отделении в 2008–2009 гг. — 3874, в 2010 г. — 3572; основной контингент — больные в тяжелом состоянии с травматическими повреждениями, в том числе черепно-мозговой травмой, политравмой и др.;
- центр 6 (Пермь) — в проект включены данные за период с I по IV квартал 2009 г. и с I по

IV квартал 2010 г.; суммарное количество койко-дней в отделении в 2009 г. — 3483, в 2010 г. — 3809; контингент — смешанный;

- центр 7 (Москва) — в проект включены данные за период с I по IV квартал 2009 г. для двух ОРИТ ЛПУ:

- отделение 1 — суммарное количество койко-дней в отделении за указанный период — 1620, основной контингент — больные терапевтического и неврологического профиля в тяжелом состоянии (острый коронарный синдром, сердечно-сосудистая недостаточность, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии и др.);

- отделение 2 — суммарное количество койко-дней — 1096; контингент — больные хирургического профиля в раннем послеоперационном периоде, а также больные хирургического профиля в тяжелом состоянии, в том числе с инфекционными осложнениями;

- центр 8 (Уфа) — в проект включены данные за период с I по IV квартал 2009 г.; суммарное количество койко-дней — 3799; основной контингент — больные хирургического профиля (сосудистая, торакальная, абдоминальная, гнойная хирургия, урология и трансплантология);

- центр 10 (Минск) — в проект включены данные за период с I по IV квартал 2010 г.; суммарное количество койко-дней — 4563; контингент больных — смешанный (тяжелая пневмония, сепсис, осложнения цирроза печени, тяжелая сердечно-сосудистая патология и др.);

- центр 11 (Якутск) — в проект включены данные за период с I по IV квартал 2009 г.; суммарное количество койко-дней — 10935; контингент — больные терапевтического (тяжелая пневмония, отравление, инсульт, почечная недостаточность, цирроз печени, лейкоз и др.) и хирургического профиля (нейрохирургия, абдоминальная хирургия, травматические повреждения, в том числе черепно-мозговая травма, политравма и др.).

Сбор данных проводился ретроспективно 1 раз в квартал на основании записей расходных накладных ЛПУ. Методология анализа подробно описана в основной публикации, посвященной результатам данного проекта [14]. Для оценки потребления АМП использовалась последняя на тот момент Анатомо-терапевтическая химическая классификация (Anatomical Therapeutic Chemical classification, АТС) и DDD методология (2009–2010 гг.) [15]. В рамках нашей работы учету подвергались данные об обращении в ОРИТ системных АМП следующих АТС групп: J01 — антибактериальные препараты для системного применения (включая все подгруппы), J02 — антимикотики для системного

применения (включая все подгруппы), а также ряд препаратов других АТС групп: P01AB — производные нитроимидазола для перорального применения, J04AB02 — рифампицин для перорального и парентерального применения и G01AX06 — фуразолидон для перорального применения.

Информация о потреблении АМП была представлена в стандартных единицах — количество DDD*/100 койко-дней (DBD). Необходимо отметить, что DDD является технической единицей измерения потребления лекарственных препаратов и может отличаться от рекомендуемой и применяющейся суточной дозы. Используемый в рамках работы показатель оценки потребления (DBD) отражает долю (в %) пациентов ОРИТ, ежедневно получавших терапию указанным препаратом, при условии, что назначенная суточная доза была равна DDD [16].

Оценка рациональности потребления АМП осуществлялась путем подразделения персоналом центра всех применявшихся препаратов на основании представленных в ОРИТ нозологий, спектра потенциальных возбудителей, уровня вторичной антибиотикорезистентности и локальной политики применения лекарственных средств указанной группы (предписания формуляра ЛПУ, действующие рестриктивные меры и др.) на три категории: категория 1 — АМП выбора, категория 2 — альтернативные/резервные АМП и категория 3 — АМП, назначение которых нецелесообразно.

Стоимость препаратов представлена в российских рублях, исходя из цен на момент их закупки. Для центра 10 (Минск) цены на АМП были конвертированы в российские рубли, исходя из средних за каждый квартал значений курса валют по данным Центробанка России.

Статистическая обработка данных выполнялась в программах MS Office Excel 2007 и MS Office Access 2007 для Windows 7. Описательная статистика рассчитывалась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной для всей совокупности данных и для каждого центра в отдельности.

Результаты исследований

Потребление и затраты на АМП для системного применения

Потребление АМП в ОРИТ и затраты на терапию в вышеуказанные временные периоды пред-

* DDD (Defined Daily Dose, установленная суточная доза) представляет собой условную среднюю поддерживающую суточную дозу лекарственного средства при его применении по основному показанию у взрослого человека массой 70 кг.

Таблица 1. Потребление и затраты на АМП в ОРИТ ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг.

Центр	I–IV квартал 2009 г.				I–IV квартал 2010 г.			
	Потребление, DBD (превышение среднего по ЛПУ, раз)	Затраты, руб.	Доля в структуре затрат ЛПУ на АМП, %	Средняя стоимость 1 DDD, руб.	Потребление, DBD (превышение среднего по ЛПУ, раз)	Затраты, руб.	Доля в структуре затрат ЛПУ на АМП, %	Средняя стоимость 1 DDD, руб.
3 (Москва)	64,3 (2,5)	948 940	28,3	592,7	–	–	–	–
4 (Ярославль)*	159,6 (4,7)	2 679 167,1	30,1	433,2	168,3 (4,7)	2 199 261,1	33	365,8
6 (Пермь)	143 (6)	2 380 863,9	33,4	478,2	134 (4,8)	2 157 488,8	24,8	422,6
7/1 (Москва)	55,8 (1,4)	829 263,4	12,4	917,2	–	–	–	–
7/2 (Москва)	148,1 (3,7)	344 063,1	5,1	212	–	–	–	–
8 (Уфа)	102 (3,2)	2 115 703,4	11,1	546,1	–	–	–	–
10 (Минск)	–	–	–	–	–	2 994 106,4	63,9	615
11 (Якутск)	130,5 (1,5)	5 551 150	31,7	389,1	–	–	–	–
Среднее	122,5 (3)	2 121 307,3	20,3	444,1	133,8 (3,9)	2 450 285,4	31,5	459,8

Примечание. * IV квартал 2008 г. – III квартал 2009 г.

ставлены в табл. 1. Средний уровень потребления АМП в ОРИТ многопрофильных стационаров РФ и РБ составил 122,5 DBD в 2009 г. и 133,8 DBD в 2010 г., что фактически соответствует ситуации, когда каждый больной отделения ежедневно получает 1,2–1,3 АМП в средней суточной дозировке.

При этом уровень потребления препаратов данной группы в ОРИТ различных стационаров, а также в различных ОРИТ одного стационара варьировал в широких пределах: от 55,8 DBD в центре 7/1 (Москва) в 2009 г. до 159,6 DBD в 2009 г. и 168,3 DBD в 2010 г. в центре 4 (Ярославль). Столь выраженные различия, вероятно, обусловлены как разным контингентом пациентов, госпитализированных в ОРИТ различных ЛПУ, так и региональными особенностями.

Средний уровень ежегодных затрат на антимикробную терапию в ОРИТ составил 2,1 и 2,5 млн рублей, средняя стоимость 1 DDD (дает представление о средней стоимости односуточной терапии одним препаратом в средней терапевтической дозе) – 444,1 и 459,8 руб. соответственно. При этом на долю ОРИТ в 2009 г. приходилось 20,3% (вариации 5,1–33,4%), в 2010 г. – 31,5% (вариации 24,8–63,9%) от общих затрат ЛПУ на указанные препараты.

Отсутствие однозначной корреляции между затратами и потреблением АМП в центрах обусловлено, в первую очередь, различиями в структуре использовавшихся средств. Как и на уровне всего стационара, большинство АМП для системного применения в ОРИТ относились к антибактериаль-

ным (АТС группа J01), на долю которых в 2009 г. приходилось в среднем 97,6%: от 91,9% в центре 3 (Москва) до 99,4% в центре 6 (Пермь), в 2010 г. – 98,1%: от 97,5% в центре 6 (Пермь) до 98,6% в центре 4 (Ярославль). Уровень затрат на закупку препаратов данной группы достигал в среднем 97,9%: от 93,3% в центре 3 (Москва) до 99,3% в центре 4 (Ярославль) в 2009 г. и 98,4%: от 95,8% в центре 6 (Пермь) до 99,8% в центре 10 (Минск) в 2010 г.

Данные об абсолютных числах, характеризующих потребление в ОРИТ препаратов АТС групп J01 и J02 и затраты на их закупку, представлены в табл. 2 и 3; структура потребления и затраты в относительных единицах – на рис. 1 и 2. Нельзя не отметить значительные вариации в структуре АМП, использовавшихся в ОРИТ различных регионов РФ и в РБ, а также в затратах на их закупку. Общее потребление лекарственных средств АТС группы J01 варьировало в 2009 г. от 53 DBD в центре 7/1 (Москва) до 158,2 DBD в центре 4 (Ярославль), тогда как затраты на закупку данной группы препаратов составляли от 0,9 млн рублей в центре 3 (Москва) до 5,4 млн рублей в центре 11 (Якутск). В 2010 г. общее потребление препаратов АТС J01 группы варьировало от 104,4 DBD в центре 10 (Минск) до 166 DBD в центре 4 (Ярославль), затраты на закупку данной группы препаратов – от 2,1 млн рублей в центре 6 (Пермь) до 3 млн рублей в центре 10 (Минск).

Средний уровень потребления системных антибактериальных препаратов, не относящихся к АТС группе J01 в совокупности (P01AB – производные

Таблица 2. Потребление АМП для системного применения (АТС группы J01 и J02) в ОРИТ ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг., DBD

Центр	J01A	J01B	J01C	J01D	J01E	J01F	J01G	J01M	J01X	всего J01	J02
I–IV квартал 2009 г.											
3 (Москва)	–	–	9	30,6	0,2	0,1	2	9,4	7,9	59,1	5,3
4 (Ярославль)*	–	–	11,7	95	–	3,2	11,2	32,1	5	158,2	1,4
6 (Пермь)	–	<0,1	10,5	74,6	–	9,2	3	28,4	16,5	142,2	0,7
7/1 (Москва)	–	–	0,5	30	–	1,4	0,7	14,3	6,1	53	2,2
7/2 (Москва)	–	–	6,2	89,9	–	–	1,2	14	32,2	143,6	3,1
8 (Уфа)	–	–	7,3	50,8	–	–	3,3	12,3	26,6	100,2	1,7
11 (Якутск)	–	0,1	6,8	92,1	0,4	0,7	4,9	6,8	14,8	126,8	2,6
Среднее	–	0,1	7,8	75,2	0,2	2	4,7	14,9	14,8	119,6	2,3
I–IV квартал 2010 г.											
4 (Ярославль)	–	–	6,9	103,6	–	2,3	36,6	6,9	9,7	166	1,4
6 (Пермь)	–	–	7,7	66	–	9	5,9	23,4	18,7	130,6	2,9
10 (Минск)	3,5	–	2,3	57,5	–	8	0,9	8,8	23,4	104,4	1,8
Среднее	1,3	–	5,4	74	–	6,6	13,2	12,9	17,8	131,2	2

Примечание. Здесь и в табл. 3.

* IV квартал 2008 г. – III квартал 2009 г.

J01 – антибактериальные препараты для системного применения, J01A – тетрациклины, J01B – амфениколы, J01C – бета-лактамы антибиотики, пенициллины, J01D – другие бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы), J01E – сульфаниламиды и триметоприм, J01F – макролиды, линкозамиды и стрептограминны, J01G – аминогликозиды, J01M – хинолоны, J01X – другие антибактериальные препараты (гликопептиды, полимиксины, нитроимидазолы, нитрофураны и др.), J02 – антимикотики для системного применения.

нитроимидазола для перорального применения, J04AB02 – рифампицин для перорального и парентерального применения и G01AX06 – фуразолидон для перорального применения), как в 2009 г., так и в 2010 г. не превышал 1 DBD (0,5 DBD и 0,6 DBD соответственно); суммарные затраты на закупку данных препаратов для ОРИТ всех исследовательских центров составили 2215 руб. и 5118 руб. соответственно.

Доля антимикотиков для системного применения (J02) в структуре потребления АМП в ОРИТ была относительно невысокой, однако значимо превышала таковую для стационаров в целом: 1,9% vs. 0,4% в 2009 г. и 1,5% vs. 0,4% в 2010 г. соответственно [14]. Необходимо отметить, что в ОРИТ ЛПУ г. Москвы (центры 3, 7/1 и 7/2) доля данной группы препаратов в структуре потребления АМП несколько превышала таковую в ОРИТ других центров: 8,2% (5,3 DBD), 3,9% (2,2 DBD) и 2,1% (3,1 DBD) соответственно. Уровень затрат на закупку препаратов группы J02 для ОРИТ в среднем составлял 2,1%: от 0,7% в центре 4 (Ярославль) до 6,7% в центре 3 (Москва) в 2009 г. и 1,5%: от 0,2% в центре 10 (Минск) до 4,2% в центре 6 (Пермь) в 2010 г.

Структура потребления антибактериальных препаратов

В пределах АТС группы J01 наиболее высоким уровнем потребления в 2009 г. характеризовались другие бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы), J01D, на долю которых в совокупности приходилось 62,8% (75,2 DBD), другие антибактериальные препараты (нитроимидазолы, гликопептиды, нитрофураны и др.), J01X – 12,4% (14,8 DBD) и хинолоны, J01M – 12,4% (14,9 DBD) (табл. 4); в 2010 г. – другие бета-лактамы антибиотики, J01D – 56,4% (74 DBD), другие антибактериальные препараты, J01X – 13,6% (17,8 DBD) и аминогликозиды, J01G – 10% (13,2 DBD). Необходимо отметить, что расхождения в структуре потребления в 2009 г. и 2010 г. связаны, преимущественно, с резким возрастанием потребления аминогликозидов, J01G (с 11,2 до 36,6 DBD) и снижением потребления хинолонов, J01M, (с 32,1 до 6,9 DBD) в центре 4 (Ярославль) в 2010 г. в рамках внедрения в стационаре политики ротации АМП (табл. 5).

Затраты ЛПУ на антибактериальные препараты в ОРИТ за указанные временные периоды коррелировали с уровнями потребления. Так, наибо-

Таблица 3. Затраты на АМП для системного применения (АТС группы J01 и J02) в ОРИТ ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг., руб.

Центр	J01A	J01B	J01C	J01D	J01E	J01F	J01G	J01M	J01X	всего J01	J02
3 (Москва)	–	–	60 621,5	717 567,4	936,8	23,7	1747	52 520,2	51 681,2	885 097,7	63 842,3
4 (Ярославль) *	–	–	309 898	1 997 942,5	–	30 078,7	28 391	230 032,7	63 837,3	2 660 180,1	18 987
6 (Пермь)	–	459	116 416,2	1 580 944,7	–	61 880,6	2342,2	188 594,2	411 343	2 361 979,9	18 884
7/1 (Москва)	–	–	2798	437 450,6	–	13 587,7	515,9	281 426	84 754	820 532,1	84 997,7
7/2 (Москва)	–	–	4500,5	252 444,3	–	–	550,9	387 87,6	44 638	340 921,3	3090
8 (Уфа)	–	–	183 905,3	1 678 400,1	–	–	4712,5	85 649,3	107 310,6	2 059 977,9	54 896,7
11 (Якутск)	–	843,2	135 154	3 868 689,3	251,5	19 004,9	27 477,1	103 840,8	1 258 037,4	5 413 298,1	136 749,1
Среднее	–	651,1	116 184,8	1 504 777,0	594,2	24 915,1	9 390,9	140 121,5	288 800,2	2 077 426,7	43 564,1
I–IV квартал 2010 г.											
4 (Ярославль)	–	–	322 731,5	1 129 883,5	–	10 626,7	547 620,4	79 299,3	90 787,8	2 180 949,1	13 257
6 (Пермь)	–	–	117 992,5	1 276 073,9	–	89 234,4	9750	303 088,5	271 584,5	2 067 723,8	89 728,7
10 (Минск)	76,7	–	696,1	2 494 664,7	–	101 470,4	1664,8	132 193,9	255 972,9	2 986 739,6	7 339,9
Среднее	76,7	0,0	147 140,0	1 633 540,7	0,0	67 110,5	186 345,1	171 527,2	206 115,1	2 411 804,2	36 775,2

лее высокими были затраты на закупку других бета-лактамов антибиотиков (J01D) – 72,4% (в среднем 1,5 млн руб. на центр) в 2009 г. и 67,7% (в среднем 1,6 млн руб. на центр) в 2010 г., других антибактериальных препаратов (J01X) – 13,9% (в среднем 288,8 тыс. руб. на центр) и 8,5% (в среднем 206,1 тыс. руб. на центр) соответственно, а также хинолонов (J01M) – 6,7% (в среднем 140,1 тыс. руб. на центр) в 2009 г. и аминогликозидов (J01G) – 7,7% (в среднем 186,4 тыс. руб. на центр) в 2010 г. (табл. 6, 7).

В пределах подгруппы других бета-лактамов антибиотиков (J01D) наиболее высокими уровнями потребления характеризовались цефалоспорины III поколения, J01DD (74,6% / 56 DBD в 2009 г. и 71,2% / 52,7 DBD в 2010 г.), среди которых лидировал цефтриаксон (70,9 и 79,5% от всех цефалоспоринов III поколения, 39,7 и 41,8 DBD соответственно), карбапенемы, J01DH (11,6% / 8,7 DBD и 10,3% / 7,7 DBD), преимущественно имипенем/циластатин (44,5 и 73% от всех карбапенемов, 3,9 и 5,6 DBD соответственно) и меропенем (40,7 и 17,4% от всех карбапенемов, 3,6 и 1,3 DBD соответственно) и цефалоспорины I поколения, J01DB (11,1% / 8,4 DBD и 13,2% / 9,8 DBD соответственно), представленные исключительно цефазолином.

В то же время большинство затрат на антибактериальные препараты данной группы приходилось на карбапенемы, J01DH (74,1%, что составило в среднем 1,1 млн руб. на центр в 2009 г., и 74%, что составило 1,2 млн руб. на центр в 2010 г.), преимущественно имипенем/циластатин (39,5% / 440,4 тыс. рублей и 85,1% / 1 млн руб.) и меропенем (47,7% / 531,9 тыс. руб. и 9,4% / 113,6 тыс. руб. соответственно), и цефалоспорины III поколения, J01DD (21,9%, что составило в среднем 330,1 тыс. рублей, и 22,2%, что составило в среднем 362,8 тыс. руб. соответственно), среди которых лидировали препараты с антисинегнойной активностью: цефоперазон/сульбактам (49,9% / 164,6 тыс. руб. и 39,7% / 144 тыс. рублей) и цефтазидим (24,1% / 79,7 тыс. руб. и 32,6% / 118,3 тыс. руб. соответственно), в связи со значимо более высокой стоимостью за единицу дозирования средств данной группы по сравнению с другими препаратами класса бета-лактамов.

Среди так называемых других антибактериальных препаратов (J01X) наиболее высокий уровень потребления отмечался у производных имидазола (J01XD): 80,8% / 12 DBD в 2009 г. и 74,8% / 13,3 DBD в 2010 г., представленных исключительно метронидазолом, тогда как основные затраты представляла закупка антибиотиков гликопептид-

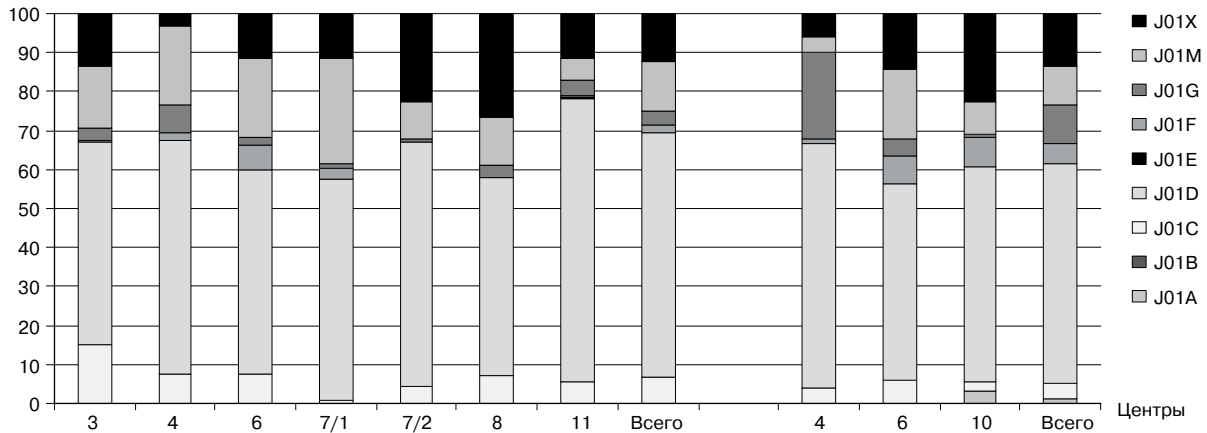


Рис. 1. Потребление антибактериальных препаратов для системного применения (АТС группа J01) в ОРИТ ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг. (в %).

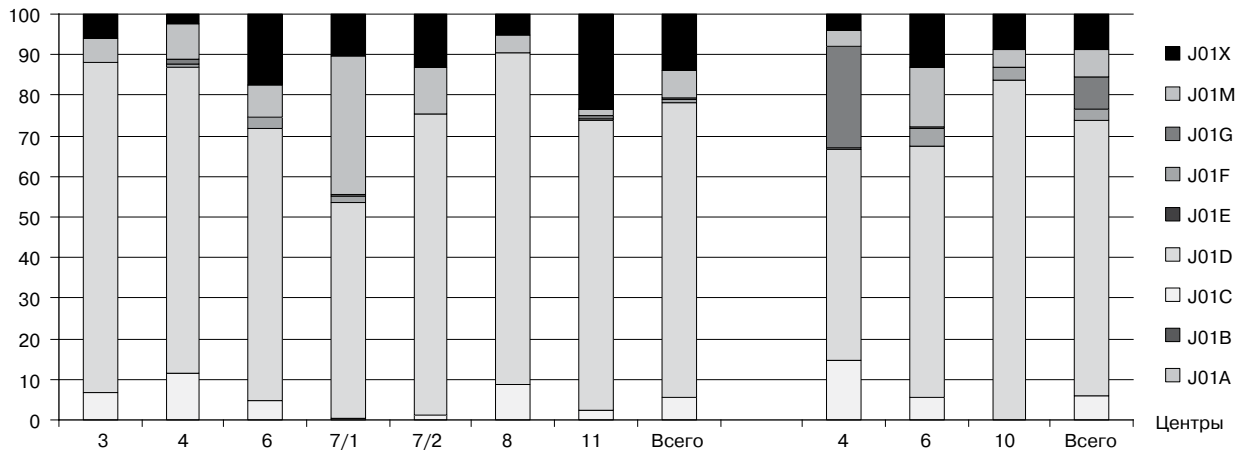


Рис. 2. Затраты на антибактериальные препараты для системного применения (АТС группа J01) в ОРИТ ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг. (в %).

ной структуры (J01XA), а именно: ванкомицина – 40,7%, что составило в среднем 117,5 тыс. руб. на центр в 2009 г., и 69,5%, что составило в среднем 143,2 тыс. рублей на центр в 2010 г., а также препаратов АТС группы (J01XX): 39,7%, что составило в среднем 114,8 тыс. руб. на центр в 2009 г., и 13,5%, что составило в среднем 27,8 тыс. руб. на центр в 2010 г., преимущественно линезолида (96,9% / 111,2 тыс. руб. и 69,5% / 19,3 тыс. руб.), при среднем потреблении этих препаратов в пределах 2,8 DBD в 2009 г. и 4,5 DBD в 2010 г. При этом доля метронидазола в структуре затрат на АМП группы J01X в указанные временные периоды не превышала 20% (см. табл. 6 и 7).

Из хинолонов, J01M (12,4% / 14,9 DBD в 2009 г.) наиболее высокое потребление отмечалось для ципрофлоксацина (73,1% в пределах класса, 10,9 DBD), тогда как основные затраты приходились

на закупку левофлоксацина (50,5%, что составило в среднем 70,7 тыс. руб. на центр), уровень потребления которого не превышал 8% (см. табл. 4 и 6). В подгруппе аминогликозидов, J01G (10% / 13,2 DBD в 2010 г.), амикацин занимал большую долю в структуре потребления (68% в пределах класса, 9 DBD), тогда как в структуре затрат лидировал нетилмицин (72,8%, что составило в среднем 64,1 тыс. руб. на центр) (см. табл. 5 и 7). Потребление и затраты на другие группы АМП были значительно более низкими.

На уровне отдельных препаратов наиболее высоким потреблением в ОРИТ включенных в исследование ЛПУ характеризовались цефтриаксон и метронидазол (в среднем 39,7 DBD и 12 DBD в 2009 г. и 41,8 DBD и 13,3 DBD в 2010 г. соответственно), тогда как основные затраты в 2009 г. приходились на меропенем и имипенем/циластатин

Таблица 4. Антибактериальные препараты для системного применения (АТС группа J01), характеризовавшиеся наиболее высоким суммарным потреблением в ОРИТ ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009 г. (доля потребления в % в пределах своей группы)

Другие бета-лактамы антибиотики, J01D (62,8%)	Другие антибактериальные препараты, J01X (12,4%)	Хинолоны, J01M (12,4%)	Другие антибиотики (12,3%)
Цефалоспорины III поколения, J01DD (74,6%): <ul style="list-style-type: none"> • цефтриаксон (70,9%) • цефотаксим (17,2%) • цефоперазон/сульбактам (7,4%) • цефтазидим (4,6%) Карбапенемы, J01DH (11,6%): <ul style="list-style-type: none"> • имипенем/циластатин (44,5%) • меропенем (40,7%) • эртапенем (13,5%) • дорипенем (1,3%) Цефалоспорины I поколения, J01DB (11,1%): <ul style="list-style-type: none"> • цефазолин (100%) Цефалоспорины IV поколения, J01DE (2,5%)	Производные имидазола, J01XD (80,8%): <ul style="list-style-type: none"> • метронидазол (100%) Антибиотики гликопептидной структуры, J01XA (14,7%): <ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин (100%) Другие антибактериальные препараты, J01XX (4,5%): <ul style="list-style-type: none"> • линезолид (84,7%) • фосфомицин (15,3%) 	Фторхинолоны, J01MA (100%): <ul style="list-style-type: none"> • ципрофлоксацин (73,1%) • пefлоксацин (13,5%) • левофлоксацин (7,7%) • офлоксацин (3%) • норфлоксацин (1,5%) • моксифлоксацин (1,2%) 	Бета-лактамы антибиотики, пенициллины, J01C (6,6%)
			Аминогликозиды, J01G (3,9%)
			Макролиды, линкозамиды и стрептограммины, J01F (1,7%)
			Сульфаниламиды и триметоприм, J01E (0,2%)
			Амфениколы, J01B (0,1%)

Таблица 5. Антибактериальные препараты для системного применения (АТС группа J01), характеризовавшиеся наиболее высоким суммарным потреблением в ОРИТ ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2010 г. (доля потребления в % в пределах своей группы)

Другие бета-лактамы антибиотики, J01D (56,4%)	Другие антибактериальные препараты, J01X (13,6%)	Аминогликозиды, J01G (10%)	Другие антибиотики (20%)
Цефалоспорины III поколения, J01DD (71,2%): <ul style="list-style-type: none"> • цефтриаксон (79,5%) • цефтазидим (8,4%) • цефотаксим (6,9%) • цефоперазон/сульбактам (5,2%) Цефалоспорины I поколения, J01DB (13,2%): <ul style="list-style-type: none"> • цефазолин (100%) Карбапенемы, J01DH (10,3%): <ul style="list-style-type: none"> • имипенем/циластатин (73%) • меропенем (17,4%) • эртапенем (9,2%) • дорипенем (0,4%) Цефалоспорины IV поколения, J01DE (5,3%)	Производные имидазола, J01XD (74,8%): <ul style="list-style-type: none"> • метронидазол (100%) Антибиотики гликопептидной структуры, J01XA (23,6%): <ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин (100%) Другие антибактериальные препараты, J01XX (1,6%): <ul style="list-style-type: none"> • фосфомицин (45,5%) • линезолид (37,3%) • нитроксилин (17,2%) 	Прочие аминогликозиды, J01GB (100%): <ul style="list-style-type: none"> • амикацин (68%) • нетилмицин (32%) 	Хинолоны, J01M (9,8%)
			Макролиды, линкозамиды и стрептограммины, J01F (5%)
			Бета-лактамы антибиотики, пенициллины, J01C (4,1%)
			Тетрациклины, J01A (1%)

(в среднем 531,9 тыс. руб. и 440,4 тыс. руб. на центр соответственно), в 2010 г. — имипенем/циластатин (в среднем 1 млн руб. на центр).

Структура потребления и затрат на закупку различных классов препаратов АТС группы J01 в пределах отдельных центров представлена на

рис. 1 и 2. Несмотря на общее преобладание препаратов группы других бета-лактамов антибиотиков (J01D), необходимо отметить наличие выраженных вариаций в структуре потребления и соответственно затрат на АМП для ОРИТ различных ЛПУ, участвовавших в исследовании. Так, доля

Таблица 6. Антибактериальные препараты для системного применения (АТС группа J01), затраты на приобретение которых были наиболее высокими в ОРИТ ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009 г. (доля затрат в % в пределах своей группы)

Другие бета-лактамы антибиотики, J01D (72,4%)	Другие антибактериальные препараты, J01X (13,9%)	Хинолоны, J01M (6,7%)	Другие антибиотики (6,9%)
Карбапенемы, J01DH (74,1%): <ul style="list-style-type: none"> • меропенем (47,7%) • имипенем/циластатин (39,5%) • эртапенем (10,1%) • дорипенем (2,6%) Цефалоспорины III поколения, J01DD (21,9%): <ul style="list-style-type: none"> • цефоперазон/сульбактам (49,9%) • цефтазидим (24,1%) • цефтриаксон (14,5%) • цефотаксим (11,5%) Цефалоспорины IV поколения, J01DE (3,1%): <ul style="list-style-type: none"> • цефепим (100%) Цефалоспорины I поколения, J01DB (0,7%)	Антибиотики гликопептидной структуры, J01XA (40,7%): <ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин (100%) Другие антибактериальные препараты, J01XX (39,7%): <ul style="list-style-type: none"> • линезолид (96,9%) • фосфомицин (3,1%) Производные имидазола, J01XD (19,6%): <ul style="list-style-type: none"> • метронидазол (100%) 	Фторхинолоны, J01MA (100%): <ul style="list-style-type: none"> • левофлоксацин (50,5%) • цiproфлоксацин (29,3%) • моксифлоксацин (10,6%) • пefлоксацин (5,4%) • офлоксацин (4,1%) • норфлоксацин (0,2%) 	Бета-лактамы антибиотики, пенициллины, J01C (5,6%) Макролиды, линкозамиды и стрептограммины, J01F (0,9%) Аминогликозиды, J01G (0,5%)
Цефалоспорины II поколения, J01DC (0,1%)			

Таблица 7. Антибактериальные препараты для системного применения (АТС группа J01), затраты на приобретение которых были наиболее высокими в ОРИТ ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2010 г. (доля затрат в % в пределах своей группы)

Другие бета-лактамы антибиотики, J01D (67,7%)	Другие антибактериальные препараты, J01X (8,5%)	Аминогликозиды, J01G (7,7%)	Другие антибиотики (16%)
Карбапенемы, J01DH (74%): <ul style="list-style-type: none"> • имипенем/циластатин (85,1%) • меропенем (9,4%) • эртапенем (5%) • дорипенем (0,5%) Цефалоспорины III поколения, J01DD (22,2%): <ul style="list-style-type: none"> • цефоперазон/сульбактам (39,7%) • цефтазидим (32,6%) • цефтриаксон (25,4%) • цефотаксим (2,3%) Цефалоспорины IV поколения, J01DE (2,9%): <ul style="list-style-type: none"> • цефепим (100%) Цефалоспорины I поколения, J01DB (0,9%)	Антибиотики гликопептидной структуры, J01XA (69,5%): <ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин (100%) Производные имидазола, J01XD (17%): <ul style="list-style-type: none"> • метронидазол (100%) Другие антибактериальные препараты, J01XX (13,5%): <ul style="list-style-type: none"> • линезолид (69,5%) • фосфомицин (30,5%) • нитроксолин (0,1%) 	Прочие аминогликозиды, J01GB (100%): <ul style="list-style-type: none"> • нетилмицин (72,8%) • амикацин (27,2%) 	Хинолоны, J01M (7,1%) Бета-лактамы антибиотики, пенициллины, J01C (6,1%) Макролиды, линкозамиды и стрептограммины, J01F (2,8%)

лидировавшего в общей структуре потребления цефтриаксона варьировала в пределах от 12,3 до 50,7% при среднем показателе — 32,4% в 2009 г.; доля метронидазола — в пределах от 2,1 до 10,2% при среднем показателе — 9,8% в 2009 г. и от 4,5 до 16,8% при среднем показателе — 10% в 2010 г. (рис. 3).

Категоризация потребления АМП по степени рациональности

Анализ рациональности использования АМП в ОРИТ многопрофильных стационаров продемонстрировал преобладание в структуре потребления препаратов выбора, относящихся к категории 1 (62,9% в 2009 г. и 64,6% в 2010 г., что составило 77,1

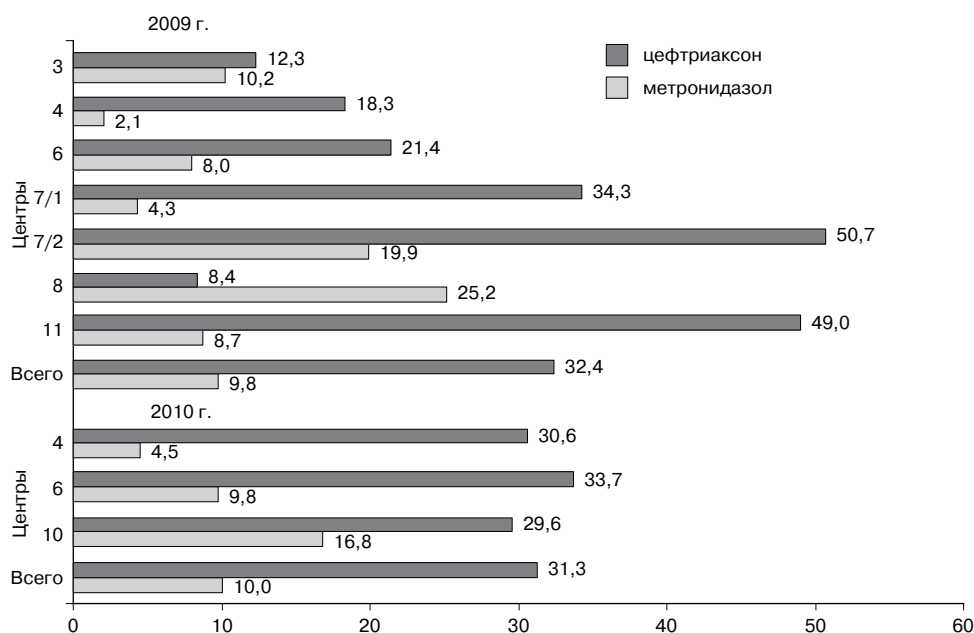


Рис. 3. Потребление цефтриаксона и метронидазола в ОРИТ ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг. (в %).

и 86,4 DBD) и альтернативных средств категории 2 (24,9 и 24,4%, что составило 30,5 и 32,6 DBD соответственно). Основные затраты на АМТ также приходились на препараты указанных категорий. Так, затраты на препараты категории 1 в 2009 г. и 2010 г. составили в среднем 964,2 тыс. руб. (45,5% от общих затрат) и 1,3 млн руб. на центр (54,8%) соответственно; затраты на препараты категории 2 — по 1,1 млн руб. (52,6% в 2009 г. и 43,8% в 2010 г.).

В то же время, уровень потребления нерациональных препаратов (категория 3) являлся неоправданно высоким: 12,2% в 2009 г. и 11,1% в 2010 г., что составило 14,9 и 14,8 DBD соответственно, тогда как затраты на их закупку были не столь значительными: 2 и 1,4% от общих затрат на АМП в ОРИТ, что составило в среднем 42 тыс. руб. и 33,3 тыс. руб. на центр соответственно.

Несмотря на общую тенденцию преобладания в структуре потребления и затрат препаратов выбора, вариации указанных показателей между центрами были выраженными, при этом в ряде центров суммарная доля альтернативных и нерациональных препаратов оказалась доминирующей (рис. 4).

Так, доля препаратов выбора в структуре потребления в 2009 г. варьировала от 45,7% в центре 8 (Уфа) до 91,4% в центре 7/1 (Москва), в 2010 г. — от 46,3% в центре 4 (Ярославль) до 77,6% в центре 10 (Минск); доля затрат на закупку средств указанной категории — от 19,1% в центре 8 (Уфа) до 88,8% в центре 4 (Ярославль) в 2009 г. и от 16,1% в цен-

тре 10 (Минск) до 89,8% в центре 4 (Ярославль) в 2010 г.

Доля альтернативных препаратов в структуре потребления варьировала от 6,4% в центре 7/1 (Москва) до 33% в центре 11 (Якутск) в 2009 г. и от 19,8% в центре 10 (Минск) до 31,5% в центре 4 (Ярославль) в 2010 г.; доля затрат на указанную категорию препаратов — от 6,5% в центре 4 (Ярославль) до 79,1% в центре 11 (Якутск) в 2009 г. и от 6,2% в центре 4 (Ярославль) до 83,8% в центре 10 (Минск) в 2010 г.

Потребление нерациональных АМП варьировало от 1,2% в центре 6 (Пермь) до 39,7% в центре 8 (Уфа) в 2009 г. и от 2,6% в центре 10 (Минск) до 22,2% в центре 4 (Ярославль) в 2010 г., доля затрат на данную категорию средств — от 0,1% в центрах 6 (Пермь) и 7/1, 7/2 (Москва) до 6% в центре 8 (Уфа) в 2009 г. и от 0,04% в центре 10 (Минск) до 3,9% в центре 4 (Ярославль) в 2010 г.

Обсуждение результатов

Вклад АМП в процесс оказания медицинской помощи невозможно переоценить. В то же время, рост частоты применения препаратов данной группы, особенно нерационального, привел к нарастающей устойчивости к ним микроорганизмов, что стало причиной значимого снижения эффективности терапии, привело к повышению летальности, удлинению продолжительности госпитализации, а также возрастанию потребности в использовании

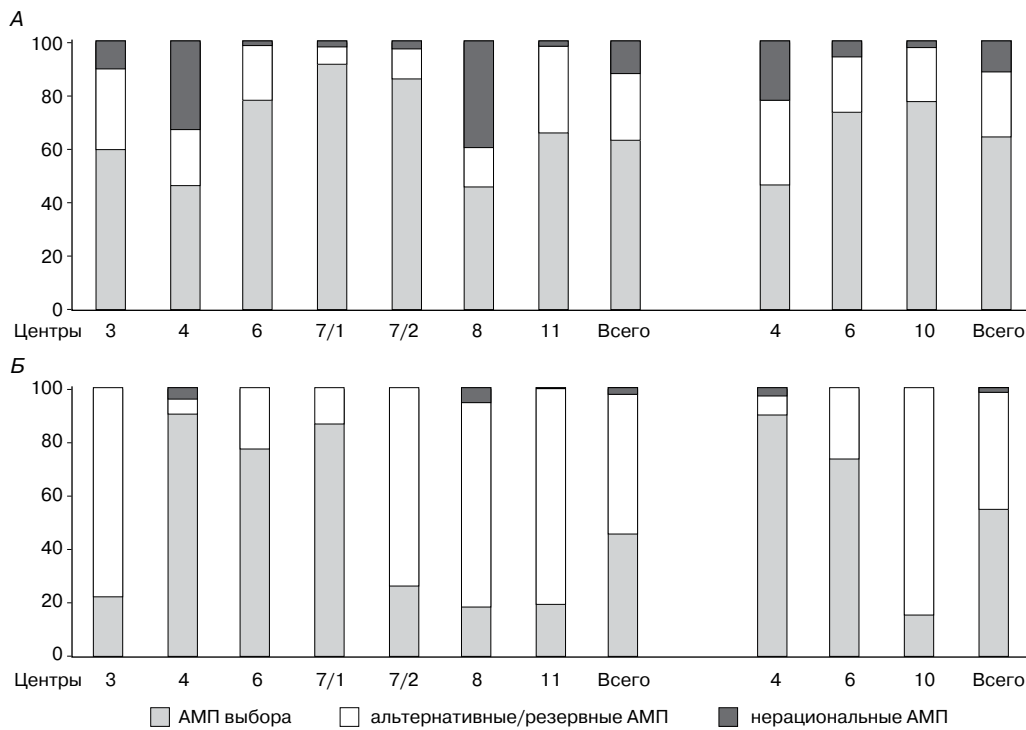


Рис. 4. Потребление (А) и затраты (Б) на АМП для системного применения (АТС группы J01, J02, J04AB, G01AX, R01AB) разных категорий рациональности в ОРИТ ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг. (в %).

более безопасных и менее затратных альтернатив [17].

Вызванные резистентной микрофлорой нозокомиальные инфекции являются одной из ведущих проблем системы здравоохранения во всем мире, в том числе в РФ. При этом, по данным литературы, от 20 до 45% всех нозокомиальных инфекций развивается в условиях ОРИТ [18, 19]. Инфекционные заболевания, в первую очередь сепсис, являются ведущей причиной летальности в ОРИТ некардиологического профиля (до 60%), а расходы на их лечение в указанных отделениях достигают 40% от общих затрат [20, 21].

Высокая частота инфекционной патологии и особенности контингента пациентов ОРИТ определяют значимую потребность в системной терапии, использовании препаратов широкого спектра действия и, в ряде случаев, их комбинаций для эрадикации потенциальных возбудителей из числа полирезистентной нозокомиальной микрофлоры, причем от адекватности терапии во многих случаях зависит жизнь пациента. Показано, что неверный выбор стартового режима АМТ в ОРИТ повышает риск наступления летального исхода в 2,4 раза [22].

С другой стороны, широкое использование системных АМП усиливает селективное давление на микробную популяцию и способствует росту антибиотикорезистентности.

Потенциальные взаимосвязи между потреблением препаратов отдельных групп и ростом устойчивости бактерий в пределах одного отделения описаны в ряде экологических исследований [23–27]. Достоверно доказано влияние применения цефалоспоринов на вероятность развития инфекций, вызванных продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) штаммами энтеробактерий: отношение шансов (ОШ) = 6 для *Escherichia coli* и ОШ=3,9 для *Klebsiella pneumoniae* [28, 29] и метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) — относительный риск=2,2 [30], а также на распространение в стационаре ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков [27]. Продемонстрировано повышение риска возникновения инфекций, вызванных металло-бета-лактамазопродуцирующими штаммами *Pseudomonas aeruginosa* (в 3,5 раза) [31] и MRSA (в 3,1 раза) [30] при использовании фторхинолонов. Косвенным подтверждением влияния политики назначения АМП на селекцию резистентности является улучшение профиля чувствительности нозокомиальной микрофлоры при внедрении стратегии рационального использования указанных препаратов [32–35].

В связи с доказанным негативным влиянием на эпидемиологию, назначение АМП широкого спектра действия в интересах пациента должно

уравновешиваться мерами по сдерживанию их избыточного и бесконтрольного использования. Одним из этапов на пути реализации грамотной политики применения АМП («antimicrobial stewardship») является мониторинг их потребления. Для оценки показателей потребления данных препаратов в ОРИТ в различных регионах мира на регуляторной основе выполняются масштабные проекты, такие как ICARE (Intensive Care Antimicrobial Resistance) в США [9], SARI (Surveillance of Antimicrobial use and Resistance in ICUs) в Германии [10, 36], ICU-STRAMA (Swedish Strategic Program Against Antibiotic Resistance) в Швеции [11] и CARE-ICU (Controlling Antibiotic Resistance in ICU), включивший данные ЛПУ 8 стран Европы (Венгрия, Республика Мальта, Республика Хорватия, Румыния, Турция, Чешская Республика, Швеция, Эстонская Республика) [12].

В то же время, в нашей стране до сих пор не проводилось системного изучения указанной проблемы. Настоящая публикация представляет результаты первого многоцентрового исследования по сравнительной оценке практики потребления системных АМП в ОРИТ многопрофильных стационаров РФ и РБ. Многоцентровый дизайн проекта позволил получить информацию из ЛПУ различных регионов РФ для формирования более полного представления об изучавшихся показателях на уровне страны. Согласно полученным нами данным, средний уровень потребления АМП в ОРИТ многопрофильных стационаров РФ и РБ за период исследования варьировал в пределах 122,5 DBD – 133,8 DBD, что фактически соответствует ситуации, когда каждый больной отделения ежедневно получает 1,2–1,3 АМП в средней суточной дозировке. С учетом очевидного факта, что далеко не все пациенты ОРИТ нуждаются в проведении системной АМТ, оправданным представляется предположение о преобладании в указанных отделениях комбинированной терапии, что согласуется с ранее представленными результатами проекта РИОРИТа [7].

Необходимо отметить, что уровни потребления системных АМП в ОРИТ многопрофильных стационаров РФ и РБ были сопоставимы с таковыми по данным зарубежных проектов. Так, в рамках программы CARE-ICU, выполненной в 2005 г. и включившей 35 ОРИТ 8 стран Европы, средний уровень потребления АМП составил 1254 DDD на 1000 койко-дней (вариации 348–4992 DDD на 1000 койко-дней) [9], что, по сути, эквивалентно 125,4 DBD. Близкие показатели были получены в Швеции в ходе проекта ICU-STRAMA, выполненного в 1999 г. и включившего 38 ОРИТ (вари-

ации среднего уровня потребления – 1072–1541 DDD на 1000 койко-дней в зависимости от типа ЛПУ, что эквивалентно 107,2–154,1 DBD) [11], и в Германии в рамках проекта SARI, выполненного в 2007–2011 гг. и включившего 98 ОРИТ (средний уровень – 1305 DDD на 1000 пациенто-дней, что эквивалентно 130,5 DBD) [36]. Выраженные вариации уровней потребления в ОРИТ различных ЛПУ, отмеченные в каждом из проектов, наиболее вероятно, связаны с различиями в профилях ОРИТ и в контингенте их пациентов.

Несмотря на схожие объемы, структура потребления АМП в ОРИТ РФ и РБ отличалась от таковой в других странах. Так, по данным за 2009 г., наибольший уровень потребления был отмечен для препаратов класса цефалоспоринов (55,6%), преимущественно III поколения (84,3% от всех цефалоспоринов), хинолонов (12,4%), нитроимидазолов (10,4%) и карбапенемов (7,3%). Представленные тенденции согласуются с результатами российского наблюдательного исследования РИОРИТа, продемонстрировавшего преобладание цефалоспоринов III поколения (26,8%), карбапенемов (17,9%), аминогликозидов (11,3%), метронидазола (10,8%) и фторхинолонов (8,9%) в структуре АМП, назначавшихся пациентам ОРИТ [7].

В то же время, ОРИТ Германии отличались высоким потреблением пенициллинов (24%), цефалоспоринов (19,1%), карбапенемов (13,7%), хинолонов (13,4%) и макролидов (7,6%) [36], тогда как в российских и белорусских ОРИТ роль пенициллинов и макролидов была не столь значимой (6,6% и 1,2% соответственно). Относительно высокие уровни потребления пенициллинов были отмечены и в рамках проекта STRAMA (Швеция), где антистафилококковые пенициллины заняли вторую позицию после цефалоспоринов в общей структуре потребления антибактериальных препаратов [11]. Необходимо, однако, отметить, что сроки проведения проекта STRAMA (1999 г.) также могут обуславливать расхождения в показателях с результатами более современных исследований.

Структура потребления АМП, с одной стороны, определяется эпидемиологией инфекций и спектром антибиотикорезистентности потенциальных патогенов, с другой стороны, несомненно, оказывает влияние на упомянутые явления. По данным исследования РИОРИТа, основными возбудителями бактериальных инфекций в ОРИТ нашей страны являются грамотрицательные микроорганизмы (72,7%), среди которых лидируют представители семейства *Enterobacteriaceae* (52,7%), преимущественно *K. pneumoniae* (34%) и *E. coli* (28,9%), а также неферментирующие грамотрицательные бактерии:

P. aeruginosa (29,9%) и *Acinetobacter* spp. (15,7%). В структуре грамположительных возбудителей лидирует *S. aureus* (42,1%, из них 61,7% — метициллинорезистентные штаммы) [7].

При этом, по данным многоцентровых проектов НИИАХ, эпидемиология госпитальных инфекций в РФ характеризуется ростом резистентности нозокомиальных патогенов к АМП. Так, доля продуцентов БЛРС среди нозокомиальных штаммов энтеробактерий выросла с 69,3% в 2006–2007 гг. [37] до 79,9% в 2011–2012 гг. [38], что ограничивает использование цефалоспоринов, в том числе III–IV поколений, для эмпирической терапии вызванных ими инфекций и объясняет возрастание доли карбапенемов в структуре потребления АМП в ОРИТ РФ. Особую озабоченность вызывает появление в последние годы нозокомиальных штаммов энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы (3,3% изолятов в 2011–2012 гг.) [39].

Доля продуцентов металло-бета-лактамаз среди нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в стационарах РФ в 2011–2012 гг., составила 28% по сравнению с 20,1% в 2006–2007 гг. [39, 40]. Среди нозокомиальных штаммов *Acinetobacter baumannii* доля продуцирующих карбапенемазы возросла к 2011–2012 гг. до 44% [39]. Весьма тревожным является тот факт, что в отношении подобных штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* клинически значимую активность сохраняют только препараты группы полимиксинов, что значительно ограничивает выбор терапевтических альтернатив.

Доля MRSA также выросла с 54,4% в 2006–2007 гг. до 66,9% в 2011–2012 гг. [38]. На фоне столь высокой частоты выделения устойчивых штаммов по-прежнему недостаточным представляется использование в ОРИТ РФ препаратов с анти-MRSA активностью, таких как гликопептиды (1,8% от общего потребления системных антибиотиков / 2,2 DBD) и линезолид (0,5% / 0,6 DBD), хотя уровень их потребления в указанных отделениях был значительно выше средних показателей по стационару (0,3% / 0,1 DBD и 0,03% / 0,01 DBD соответственно) [14].

Необходимо отметить, что, по данным проекта МАРАФОН (Мониторинг распространенности и антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций и практики использования и потребления АМП в многопрофильных стационарах различных регионов России), охватывающего 26 стационаров 19 городов РФ, в 2011–2012 гг. каждая 8-я нозокомиальная инфекция была вызвана экстремально резистентными грамотрицательными бактериями [39]. Столь выраженный рост устойчивости микроорганизмов к антибиотикам на

фоне отсутствия перспектив появления в ближайшем будущем принципиально новых препаратов подчеркивает настоятельную необходимость переоценки практики использования АМП, а также ее влияния на эпидемическую ситуацию в ЛПУ.

Методология текущего исследования не предусматривала проведение анализа влияния потребления АМП на селекцию резистентной микрофлоры в ОРИТ. Более того, взаимосвязь между указанными фактами является сложной и неоднозначной в связи с необходимостью учитывать другие факторы, в первую очередь, меры инфекционного контроля. Существует также мнение, что на динамику устойчивости микроорганизмов в ОРИТ в большей степени влияет потребление АМП в ЛПУ в целом, поскольку многие пациенты переводятся в указанное отделение, уже колонизированные нозокомиальными патогенами [41].

Хотя полученные нами сведения позволяют лишь косвенно судить о потенциальном экологическом эффекте потребления АМП, исходя из его структуры и объемов, практическая значимость подобного проекта представляется существенной. Не требуя привлечения ресурсов, необходимых для клинического и микробиологического исследования, изучение практики потребления АМП, особенно непрерывное и в режиме реального времени, позволяет своевременно выявлять наиболее значимые проблемы и контролировать эффективность мер по оптимизации стратегии использования препаратов данной группы. Проведение дополнительных исследований, в том числе упомянутого выше проекта МАРАФОН, инициированного НИИАХ в 2011 г. и продолжающегося по настоящее время, позволит объективизировать трактовку особенностей назначения системных АМП в российских стационарах, а также определить клинические и эпидемиологические последствия существующей практики потребления АМП в отдельных ЛПУ.

К числу других ограничений проекта следует отнести использование АТС/DDD методологии. Несмотря на статус международного стандарта, указанная методология не оптимальна для оценки потребления лекарственных средств у особых категорий пациентов, в том числе у лиц с тяжелыми и жизнеугрожающими инфекциями, а также с нарушениями функции печени и почек, в связи с потенциальными отклонениями режимов дозирования многих препаратов от стандартных. В то же время, точность расчетов при использовании АТС/DDD методологии тем выше, чем ближе значение реально назначавшихся суточных доз к показателю DDD для данного препарата. К сожалению, в связи с отсутствием альтернатив, скорректировать воз-

возможные погрешности, связанные с использованием указанной методологии, не представляется возможным.

Еще одной особенностью дизайна проекта ОПТИМА являлся сбор данных о потреблении АМП на уровне стационаров и отделений путем анализа приходных и/или расходных накладных. Подобный подход был выбран, исходя из целей проекта, и позволил оценить объемы и структуру закупленных препаратов, их распределение по отделениям в рамках стационара, а также затраты ЛПУ. В то же время, в отсутствие сведений о дальнейшей «судьбе» полученных отделением лекарственных средств, нами было принято по умолчанию, что весь препарат использовался по назначению, т.е. для оказания медицинской помощи пациентам данного отделения. Возможные погрешности расчетов, связанные с другими вариантами «цикла жизни» АМП в ЛПУ (передача в другое отделение, списание в связи с истечением срока годности и др.), если они имели место быть, были расценены как не значимые и не учитывались в ходе работы.

Необходимо также подчеркнуть, что общий характер полученных в рамках проекта данных, обусловленный методологией сбора информации, не позволяет напрямую связать их с практикой оказания медицинской помощи конкретным пациентам и оценить рациональность каждого назначения, так же как отсутствие данных о резистентности нозокомиальных патогенов ограничивает возможности по анализу влияния показателей потребления на антибиотикорезистентность в исследовательских центрах.

Несомненно, ограничением проекта является невозможность включения в него всех ОРИТ нашей страны и РБ, и обусловленные объективными причинами погрешности в формировании выборки исследовательских центров, к числу которых следует отнести ее малый в сравнении с общим количеством отделений характер, отсутствие фактора случайности (рандомизации) при выборе центров и неоднородность профиля и контингента пациентов ОРИТ различных ЛПУ. Все вышеуказанное привело к отсутствию единообразия данных в проекте, устранить которое путем стратификации (объединение схожих по какому-либо признаку центров в подгруппы с отдельным анализом их данных) в рамках текущего проекта не позволяет относительно небольшое количество исследовательских центров.

Выраженная вариабельность показателей ограничивает экстраполяцию консолидированных данных проекта на ОРИТ как центров, участвовавших в нем, так и других ЛПУ РФ и РБ. Результаты

исследования позволяют составить представление об общей картине потребления АМП в ОРИТ стационаров, тогда как для оценки показателей в конкретных отделениях, безусловно, следует ориентироваться на локальные данные.

Необходимо отметить, что высокая вариабельность показателей является характерной чертой всех проектов с подобным дизайном, включая вышеупомянутые зарубежные исследования [9–12, 36]. Потенциальным средством повышения репрезентативности данных может стать увеличение количества исследовательских центров для приближения к генеральной совокупности с введением стратификации по профилю ОРИТ (хирургический, неврологический, кардиологический, смешанный и др.), однако до повсеместного внедрения электронного учета оборота лекарственных препаратов в российских ЛПУ выполнение такого проекта не представляется осуществимым.

Определенные затруднения вызывает не только консолидация данных проекта, но и проведение сравнительной оценки показателей различных центров, а также сопоставление результатов работы с данными зарубежных исследований. Причиной тому служат как различия в подходах к оценке, так и невозможность интерпретации данных в отрыве от локальной клинической и эпидемиологической ситуации. В частности, высокие уровни потребления АМП отдельных групп, например карбапенемов и гликопептидов, могут быть как следствием нерационального подхода к назначению указанных препаратов, так и отражением реальных потребностей отделения с учетом распространенности в нем резистентной нозокомиальной микрофлоры.

В связи с описанными особенностями мы не ставили целью привести данные выполненного нами проекта к единому знаменателю и не отдавали приоритета усредненным показателям, однозначно оторванным от реальной ситуации в исследовательских центрах. В текущей публикации мы стремились выделить общие тенденции в подходах к потреблению системных АМП, а также представить данные во всем их разнообразии как основу для дальнейшего использования на локальном уровне и для планирования будущих проектов аналогичного рода.

Помимо уже упомянутой выраженной вариабельности показателей, очевидной тенденцией, выявленной в ходе исследования, являются более высокие уровни потребления АМП в ОРИТ по сравнению с другими отделениями стационара (в среднем в 3–4 раза), что подтверждает информацию о лидирующем положении данных отделений в структуре общего потребления. Так, в 2009 г.

среднее потребление указанных препаратов по стационару составляло 40,2 DBD, тогда как для ОРИТ данный показатель достигал 122,5 DBD, в 2010 г. — 34,4 DBD и 133,8 DBD соответственно. Немаловажным является и тот факт, что на долю ОРИТ приходилось 20,3–31,5% (в отдельных случаях до 63,9%) от общих затрат ЛПУ на АМП. При этом средняя стоимость одних суток терапии одним препаратом в среднетерапевтической дозе у пациентов ОРИТ составляла 444,1–459,8 руб., что в 4,4–6,3 раз выше аналогичного показателя по стационару [14].

Кроме того, в ОРИТ, по сравнению со средними показателями стационара, оказалось значимо более высоким потребление цефалоспоринов (66,5 DBD vs. 13,6 DBD соответственно), преимущественно за счет препаратов III поколения (56 DBD vs. 10,4 DBD), карбапенемов (8,72 DBD vs. 0,24 DBD), фторхинолонов (14,9 DBD vs. 4,3 DBD), нитроимидазолов (12,4 DBD vs. 2,3 DBD) и гликопептидов (2,2 DBD vs. 0,1 DBD) при более низких уровнях потребления пенициллинов (7,8 DBD vs. 11 DBD) и тетрациклинов (0 vs. 1,1 DBD). Описанные изменения в структуре потребления являются закономерными с учетом более тяжелого течения инфекций у пациентов ОРИТ, а также более высокого риска инфицирования полирезистентными возбудителями во время пребывания в отделении указанного профиля.

Оценка рациональности потребления и затрат на закупку препаратов в рамках проекта проводилась сотрудниками ЛПУ, осведомленными о клинической и эпидемиологической ситуации в стационаре, а также о действующей политике применения АМП. Использование такого подхода позволило максимально адаптировать анализ полученных данных к локальным условиям и выявить группу лекарственных средств, использование которых

оценивалось представителями ЛПУ у пациентов ОРИТ как нерациональное. Доля таких препаратов составила 12,2% в 2009 г. и 11,1% в 2010 г., затраты на их закупку в среднем не превышали 2%, что свидетельствует не столько о нерациональной политике распределения ресурсов, сколько об ограниченности бюджета некоторых учреждений. Повышение доли закупки для ОРИТ препаратов выбора позволит улучшить качество оказания медицинской помощи.

Заключение

Последствия нерационального применения АМП в ОРИТ, по сравнению с другими отделениями ЛПУ, являются более тяжелыми как для пациента, так и для общества. В то же время, в абсолютном большинстве случаев российские врачи не обладают данными об уровне и структуре потребления АМП в стационаре и отделениях, в силу чего не имеют возможности направлено корректировать и оптимизировать стратегию использования препаратов указанной группы. Получение подобных данных с последующим предоставлением их специалистам является важным шагом на пути совершенствования подходов к применению АМП в условиях стационара.

В то же время, необходимо учитывать, что представленные в статье данные отражают ситуацию в ОРИТ стационаров, включенных в исследование, и могут быть экстраполированы на другие учреждения с определенной долей условности. Выбор предпочтительного подхода к оптимизации сложившейся практики применения АМП в ОРИТ и эффективность его внедрения во многом зависят от особенностей конкретного отделения и должны опираться, преимущественно, на локальную оценку показателей потребления.

Литература

1. Carlet J., Ben Ali A., Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:309-16.
2. Kollef M.H., Fraser V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134:298-314.
3. Esen S., Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(2):144-8.
4. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med* 1999; 27(5):887-92.
5. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Surveillance Report, data summary from January 1996 through December 1997: a report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1999; 27:279-84.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Detailed ICU surveillance component: national nosocomial infection surveillance scheme 1-80. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 1997.
7. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., исследовательская группа РИОРИТа — Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13(4):294-303.

8. Zarb P., Amadeo B., Muller A., et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(2):443-9.
9. Fridkin S.K., Steward C.D., Edwards J.R., et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis* 1999; 29(2):245-52.
10. Meyer E., Schwab F., Gastmeier P., Rueden H., Daschner F.D. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection* 2006; 34(6):303-9.
11. Walther S.M., Erlandsson M., Burman L.G., et al. Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(9):1075-81.
12. Hanberger H., Arman D., Gill H., et al. Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control. *Intensive Care Med* 2009; 35(1):91-100.
13. Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л. Комплексный анализ и возможности оптимизации системной антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук* 2010; 12(1):1865-70.
14. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. и соавт. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в многопрофильных стационарах Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14(4):322-41.
15. Available from URL: www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/
16. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. 2003. Available from URL: www.whocc.no/filearchive/publications/drug_utilization_research.pdf
17. Barenfanger J., Short M.A., Groesch A.A. Improved antimicrobial interventions have benefits. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2823-8.
18. Vincent J. — L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003; 361:2068-77.
19. Stone P.W., Larson E., Kawar L.N. A systematic audit of economic evidence linking nosocomial infections and infection control interventions:1990-2000. *Am J Infect Control* 2002; 30:145-52.
20. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21):2323-9.
21. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7):1303-10.
22. Kollef M.N., Sherman G., Ward S., Fraser V.J. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462-74.
23. Meyer E., Schwab F., Schroeren-Boersch B., Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010; 14(3): R113.
24. Rogues A.M., Dumartin C., Amadéo B., et al. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28(12):1389-95.
25. Jacoby T.S., Kuchenbecker R.S., Dos Santos R.P., Magedanz L., Guzzato P., Moreira L.B. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2010; 75(1):23-7.
26. Thabet L., Memmi M., Turki A., Messadi A.A. The impact of fluoroquinolones use on antibiotic resistance in an intensive care burn department. *Tunis Med* 2010; 88(10):696-9.
27. Fridkin S.K., Edwards J.R., Courval J.M., et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 135:175-83.
28. Saurina G., Quale J.M., Manikal V.M., et al. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:895-8.
29. Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B., et al. Extended spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1162-71.
30. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:26-38.
31. Zavaski A.P., Barth A.L., Gaspareto P.B., et al. Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamase in two tertiary-care teaching hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:882-5.
32. Bassetti M., Righi E., Ansaldi F., et al. Impact of limited cephalosporin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit. *J Chemother* 2009; 21(6):633-8.
33. Yong M.K., Buising K.L., Cheng A.C., Thursky K.A. Improved susceptibility of Gram-negative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(5):1062-9.
34. Fridkin S.K., Lawton R., Edwards J.R., et al. Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and

- vancomycin-resistant enterococci. *Hospitals Emerg Infect Dis* 2002; 8(7):702-7.
35. Ananda-Rajah M.R., McBryde E.S., Buising K.L., et al. The role of general quality improvement measures in decreasing the burden of endemic MRSA in a medical-surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2010; 36(11):1890-8.
36. Meyer E., Gastmeier P., Deja M., Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol* 2013; 303(6-7):388-95.
37. Sukhorukova M., Kozyreva V., Ivanchik N., Edelstein M., Kozlov R., on behalf of the ROSNET Study Group. Five-year trends in the prevalence and types of ESBLs and antimicrobial susceptibility of ESBL-producing nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* in Russia. *Clinical Microbiology and Infection* 2010; 16(Suppl. 2): S179.
38. Неопубликованные результаты проекта МАРАФОН. НИИИХ, Смоленск, 2014.
39. Skleenova E., Sukhorukova M., Timokhova A., et al. Sharp Increase in Carbapenem-Non-Susceptibility and Carbapenemase Production Rates in Nosocomial Gram-Negative Bacteria in Russia over the Last Decade. *Proceedings of 53rd ICAAC*; 2013 Sep 10-13; Denver, USA. C2-1092.
40. Edelstein M.V., Skleenova E.N., Shevchenko O.V., et al. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(10):867-76.
41. Fridkin S.K., Hill H.A., Volkova N.V. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project Hospitals et al. Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 US hospitals. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(7):697-701.