

# ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

---

Под редакцией  
В.П. Венцела

---



# Prevention and Control of Nosocomial Infections

**Edited by**  
**Richard P. Wenzel, M.D.**

*Professor of Medicine and Preventive Medicine*  
*Director, Division of Clinical Epidemiology*  
*Department of Internal Medicine*  
*Director, Hospital Epidemiology Program*  
*University of Iowa Hospitals and Clinics*  
*Iowa City, Iowa*



**WILLIAMS & WILKINS**

Baltimore • London • Los Angeles • Sydney

# Внутрибольничные инфекции

Под редакцией  
**Р. П. Венцела**

*Перевод с английского  
проф. Б. А. Годованного*



Москва Медицина 1990

ББК 55.1

В60

УДК 616.9-0.22.369

*Издание рекомендовано для перевода  
акад. АМН СССР В. И. Покровским,  
президентом АМН СССР,  
директором ЦНИИЭ МЗ СССР*

**Внутрибольничные инфекции:** Пер. с англ./Под ред.  
В 60 Р. П. Венцела. — М.: Медицина, 1990. — 656 с.: ил.

ISBN 5-225-00496-2

ISBN 0-683-08923-4

Монография посвящена одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения — внутрибольничным (нозокомиальным) инфекциям. Рассматриваются этиологические факторы этих инфекций, механизмы их распространения и ущерб, наносимый бюджету здравоохранения. Специальные главы посвящены возникновению вспышек внутрибольничных инфекций в терапевтических, хирургических, глазных отделениях, в домах-интернатах для престарелых и инвалидов и т. п. Особое внимание уделяется внутрибольничным инфекциям в родильных домах и педиатрических отделениях. Подробно рассматриваются методы борьбы с внутрибольничными инфекциями в больницах разного профиля.

Для эпидемиологов, инфекционистов, хирургов, терапевтов, педиатров.

В  $\frac{4108060000-249}{039(01)-90}$  127—90

ББК 55.1

ISBN 5-225-00496-2

ISBN 0-683-08923-4

© 1987 Williams & Wilkins

© Перевод на русский язык.  
Издательство «Медицина»  
Москва, 1990

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВИЭФ— встречный иммуноэлектрофорез  
ДС— дифтерийно-столбнячный анатоксин  
ИМП— инфекция мочевыводящих путей  
ИФ— иммунофлюоресценция  
ИФА— иммуноферментный анализ  
КОЕ— колониобразующая единица  
КУБ— кислотоустойчивые бактерии  
МБК— минимальная бактерицидная концентрация  
МВП— мочевыводящие пути  
ПОЗВП— программа охраны здоровья больничного персонала  
ПМК— псевдомембранозный колит  
РСВ— респираторный синцитиальный вирус  
СПИД— синдром приобретенного иммунодефицита  
ЦББ— Центры по борьбе с болезнями  
ЦМВ— цитомегаловирус  
LT— термолабильный энтеротоксин  
MMR— вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи  
MRSA— метициллин-резистентный штамм  
NANB— гепатит ни А ни В  
NNIS— Национальное изучение проблемы внутрибольничных инфекций  
ST— термостабильный энтеротоксин  
PPD— очищенный белковый дериват туберкулина

## ВЫБОР АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ

*Т. Ф. Кейс (Th. F. Keys)*

### ВВЕДЕНИЕ

На лечение стационарных больных антибиотиками ежегодно расходуется не менее 2 млрд долларов США. Не подлежит сомнению, что антибиотики способствовали (особенно за последние несколько десятилетий) значительному улучшению состояния больных; в то же время специалисты выражают озабоченность в связи с тем, что в последние годы продолжается (и, возможно, даже возрастает) избыточное и необоснованное назначение антибиотиков. Согласно проведенной оценке, не менее 50% госпитализированных больных получают антибиотики без всякой необходимости [1]. В этих случаях антибиотики либо эффективны и вызывают избыточное подавление микрофлоры, или вообще не показаны. Приблизительно 70% фондов, отпускаемых на лечение антибиотиками в условиях стационаров, приходится на цефалоспорины и аминогликозиды. В настоящее время мы являемся свидетелями «бума» в разработке и применении цефалоспоринов и сходных с ними препаратов. Несомненно, что увлечение этими антибиотиками сильно отразится на бюджете больничных аптек, которые уже сегодня стоят перед необходимостью сокращать свои текущие расходы. Значительная часть антибиотиков выписывается достаточно безапелляционно мыслящими клиницистами, которые назначают эти препараты, не имея лабораторного подтверждения диагноза заболевания. В ходе одного обследования, проведенного в Великобритании [2], было выявлено, что 50% больных, получавших антибиотики, вообще не страдали заболеваниями бактериальной этиологии [2]. Наряду с этим только 7% больных, нуждающихся в профилактическом приеме антибиотиков в связи с хирургическими вмешательствами, получали эти препараты по соответствующему назначению, но с самой распространенной ошибкой — продолжением курса профилактики после операции. Сходные проблемы возникали у больных, получавших лечение антибиотиками в связи с инфекциями нижних дыха-

тельных путей и мочевого тракта. В этих случаях в антибиотикотерапии не было необходимости соответственно в 54 и 49% случаев [3, 4]. Однако необоснованное применение антибиотиков зарегистрировано не только в Великобритании, такая же проблема существует в США. При изучении материалов, связанных с назначением антибиотиков больным в 20 лечебных учреждениях штата Пенсильвания, было установлено, что эти препараты получали одна треть госпитализированных больных (в том числе 70% — с лечебными целями и 30% — в целях профилактики) [5]. Длительность профилактики, как правило, была чрезмерной: 93% всех финансовых средств, затрачиваемых на профилактику, приходилось на больных, у которых курс профилактики превышал 48 ч после операции. Ситуация осложняется тем, что у больных, получающих без нужды антибиотики, возникают такие осложнения, как суперинфекция или побочные лекарственные реакции.

В связи с возрастающими требованиями со стороны налогоплательщиков различных уровней лечебные учреждения в настоящее время стремятся к максимальному сокращению всех избыточных расходов. Вполне естественной задачей является, в частности, сокращение затрат на использование антибиотиков. Их избыточное применение можно считать четко установленным фактом, очевидным не только для лечащих врачей, но и для фармацевтов и специалистов по борьбе с инфекциями. Иногда создается впечатление, что каждый врач выписывает тот или иной антибиотик. В то же время лишь немногие специалисты решатся назначать противораковые химиопрепараты или сильнодействующие сердечно-сосудистые средства без результатов соответствующих обследований.

### СУПЕРИНФЕКЦИЯ

Суперинфекции обычно вызываются антибиотикорезистентными бактериями у больных, которым проводили профилактику или лечение антибиотиками по другим показаниям [6]. Помимо грибковых поражений, специалисты по инфекционным болезням в настоящее время встречаются с новым поколением резистентных микробов, таких как метициллин-резистентные стафилококки (*Staphylococcus aureus* и *epidermidis*), аминогликозил-резистентные *Pseudomonas aeruginosa* и штаммы *Serratia marcescens* с множественной лекарственной устойчивостью у больных (особенно хирургических), получающих большие дозы антибиотиков. Более экономное использование антибиотиков будет способствовать решению этой проблемы. Однако в настоящее время особенно в экономически отсталых странах неограниченное применение антибиотиков приводит не только к повышению антибиотикорезистентности

бактерий, но и к возрастанию их вирулентности. В связи с международной озабоченностью этой проблемой Всемирная организация здравоохранения опубликовала руководство по борьбе с антибиотикорезистентностью бактерий [7]. Неконтролируемое применение антибиотиков в лечебных учреждениях оказывает селективное действие на микроорганизмы, вследствие чего возникают своеобразные проблемы антибиотикорезистентности. Уменьшая подобное действие путем контроля за использованием антибиотиков, можно остановить этот процесс и дать ему обратное направление, особенно в отделениях интенсивной терапии, где микробы с множественной устойчивостью заменяют нормальную микрофлору глотки больных вскоре после их поступления в стационар.

### ПОБОЧНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

У 10—20% стационарных больных, получающих антибиотики, могут наступить осложнения в виде токсичности и гиперчувствительности [8]. К таким осложнениям более предрасположены больные пожилого возраста. Например, у людей старше 50 лет отмечается повышенная частота токсических реакций на аминогликозиды. Caldwell, Cluff [9] сообщили о побочных реакциях у 3,2% больных, получавших пенициллин, у 5,2% — получавших цефалоспорины и у 7% больных, получавших гентамицин. Однако поскольку цефалоспорины — наиболее широко применяемые антибиотики, побочные реакции вызываются этими препаратами чаще, чем аминогликозидами и пенициллинами. Следует отметить, что, по материалам указанных авторов [9], в 58% случаев побочные реакции были настолько тяжелыми, что потребовалось изменение курса лечения, а в 45% случаев с этими реакциями была связана необходимость более длительного пребывания больных в стационаре.

### ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ

Наиболее современный подход, стимулирующий меры экономии, — это внедрение так называемой «системы диагностических групп» (СДГ) [10], согласно которой возмещение больничных расходов, осуществляемое финансирующими органами разных уровней, определяется рядом факторов, таких как диагноз (при поступлении, в процессе лечения и при выписке), возраст и пол больного, а также лечебные процедуры. К сожалению, лечение больных, у которых развиваются непредвиденные осложнения, не предусмотренные СДГ, обходится дороже и превышает сумму возмещаемых средств. Это относится, в частности, к внутрибольничным инфекциям,

обычно характеризующимся более длительным течением и, следовательно, более продолжительным пребыванием больных в стационаре, которое можно сократить в результате правильного применения антибиотиков. Побочные лекарственные реакции и суперинфекции являются показателями дефектов в обслуживании больных; чтобы осуществлять его на оптимальном уровне, требуются обоснованные методы профилактики и терапии. Недавно было установлено [11], что четыре из десяти наиболее дорогостоящих для больниц систем СДГ связаны с проблемами инфекций, причем наибольшие средства расходуются именно на антибиотики [11]. После того как этот факт стал очевидным, наша больница предприняла меры по созданию экономически обоснованного и в то же время терапевтически эффективного «арсенала» антибиотиков. Уже через один год наша больничная аптека обеспечила экономию финансовых средств для больницы. Такая тактика удовлетворит администраторов и фармацевтов, но может вызвать возражения у лечащих врачей. В этих условиях они будут вынуждены работать под контролем и отчитываться за лечебные назначения, связанные с наиболее значительными расходами. Большинство врачей нуждаются в пополнении своих знаний как об антибиотиках, так и по вопросам экономики. Им будет нужно обосновывать свои терапевтические подходы потому, что СДГ — это уникальная система финансовых стимулов и конкуренции, ранее никогда не применявшаяся в лечебной практике.

Кроме необходимости строго выдерживать финансовый режим, больницы обязаны также регулярно отчитываться перед Объединенным комитетом по аккредитации больниц (ОКАБ). В последние годы наиболее серьезное несоответствие стандартам ОКАБ заключалось в том, что отсутствовал справочник для врачей по вопросам использования антибиотиков [12]. Составление твердых правил или руководства по применению антибиотиков представляет собой весьма необычную задачу для врача или группы врачей. Еще труднее представить себе ситуацию, когда врачи добровольно согласятся на выполнение этих правил. Для врачей не может быть нормальной и такая ситуация, когда они должны требовать от своих коллег обязательного выполнения подобных указаний. В одном из обзоров ОКАБ отмечено, что даже издание такого справочника не окажет серьезного воздействия на практику назначения антибиотиков.

#### **СТАНДАРТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ**

Было бы неправильным считать, что излишнее применение антибиотиков можно устранить, если разработать четкие формы терапии и профилактики. Такое утверждение не соответ-

ствуется действительности, так как мы не всегда знаем, как следует лечить бактериальные инфекции. О профилактике антибиотиками мы знаем больше. Рекомендации по лечению антибиотиками, опубликованные в учебниках и реферативных журналах, часто бывают неясными или противоречивыми. Несколько лет тому назад Управление по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (FDA) предложило специально выбранной группе экспертов по инфекционным болезням разработать стандартные методы лечения антибиотиками на основе достоверных и четко контролируемых данных [13]. Однако приходится с сожалением констатировать, что уже миновал «золотой век» клинических испытаний, когда, например, проводили сравнение действия сульфпрепаратов и плацебо, пенициллина и плацебо или сульфпрепаратов и пенициллина. Трудно представить себе, что когда-либо будет проводиться сравнение более новых антимикробных средств со старыми. Кто будет финансировать такие испытания? Безусловно, не фармацевтическая промышленность, которая выпустила в продажу новый антибиотик. Представители FDA заявили, что врач, выписывающий антибиотик, должен самостоятельно решать, какой антибиотик наиболее пригоден в том или ином случае, и откровенно признали, что информация, содержащаяся в инструкциях, прилагаемых к упаковкам антибиотиков, и в «Physicians' Desk Reference» (PDR) носит только ориентировочный характер [14]. Было также отмечено, что 59% опрошенных врачей полностью полагались на информацию о новых лекарствах, содержащуюся в рекламных разделах медицинских журналов. Детально изучив ситуацию, группа экспертов заявила, что она не может разработать руководства по лечению антибиотиками на основе имеющейся в настоящее время информации. В то же время семейные врачи нуждаются в практическом руководстве по этому вопросу. Врачи, работающие в научных учреждениях, могут по-иному оценивать и интерпретировать проблемы. Их рекомендации могут быть основаны на результатах лечения редких заболеваний, с которыми практикующие врачи обычно не встречаются.

Сложность этой проблемы стала очевидной, когда среди семейных врачей, педиатров общего профиля и специалистов по инфекционным болезням распространили письменные анкеты, содержащие вопрос: «Как Вы будете лечить детей в возрасте 6 мес и 2 лет, страдающих острым респираторным заболеванием?» [15]. Ответы были получены примерно от 50% опрошенных. Результаты опроса оказались весьма неожиданными. Большинство семейных врачей назначили бы антибиотики, в то время как инфекционисты считали, что не следует применять никаких противомикробных препаратов. Педиатры

общего профиля придерживались «промежуточного» мнения, однако фактически никто не знает, кто же действительно прав?

Для проблемы антибиотикопрофилактики также характерны многочисленные «камни преткновения». Критическая оценка профилактики оказывается почти невозможной в связи с никогда не кончающимися изменениями в практике терапии и хирургии. Даже эффективность антибиотикопрофилактики септического эндокардита остается недоказанной, несмотря на то, что она стала стандартной практикой. Д-р William Hewitt [16] пришел к заключению, что испытания эффективности профилактики «должны планироваться очень тщательно, однако для того, чтобы предупредить проведение ненужных и бесплодных исследований, необходимо заранее четко представить себе, какие ценные рекомендации могут быть при этом получены и насколько результативным будет их выполнение; таким образом, следует определить степень целесообразности выполнения данной работы». К сожалению, большинство работ, посвященных изучению эффективности антибиотикопрофилактики при хирургических вмешательствах, имело серьезные недостатки в планировании и выполнении, такие как отсутствие объяснения причин, по которым тот или иной больной был исключен из плана исследований в ходе их выполнения; отсутствие упоминаний о стоимости препаратов и об аллергических реакциях и отсутствие доказательств того, что различные технические аспекты и продолжительность хирургических процедур были сходными в разных обследуемых группах [17]. Кроме того, в большинстве работ подобного рода не проведена оценка тяжести инфекции. Известно, что поверхностная раневая инфекция вызывает меньшую заболеваемость и летальность, чем глубокая раневая инфекция. Даже тщательно спланированные исследования не показали, что профилактика антибиотиками снижает показатели летальности в стационаре. Кроме того, нет никаких доказательств того, что профилактика цефалоспоринами второго или третьего поколения эффективнее, чем препаратами первого поколения [18]. И тем не менее большинство больниц отказывается от применения цефалоспоринов первого поколения по мере того, как появляются препараты более новых поколений. Это происходит не потому, что имеются какие-либо научные основания для таких действий, а просто в связи с тем, что врачи в подобных случаях поддаются влиянию коммерческой рекламы. Еще более серьезной проблемой является необоснованное применение антибиотиков исключительно на эмпирической основе, т. е. несмотря на отсутствие точного микробиологического диагноза и клинико-лабораторных параметров, на которые можно было бы ориентироваться. Чаще всего назна-

чают цефалоспорины из-за их широкого спектра действия, хотя при бактериологически подтвержденных инфекциях применение цефалоспоринов целесообразно лишь в редких случаях.

### ОБЩИЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ АНТИБИОТИКОВ

Каждая больница должна иметь все необходимое для лечения любого больного. Качество медицинского обслуживания не должно страдать из-за недифференцированного снижения затрат. Очевидно, что ответственность за регулирование применения антибиотиков в стационаре должна возлагаться на лечащих врачей. Однако большинство из них уклоняются от такой ответственности. Указания по контролю за использованием антибиотиков чаще поступают от аптек, бригад по борьбе с инфекцией и администрации. Врачи обычно считают, что выбор и назначение антибиотиков—это их неотъемлемое право. Важным элементом системы надзора за применением антибиотиков наряду с аптекой является терапевтический комитет, возглавляемый клиницистом, специализирующимся в области прикладной фармакологии.

Рекомендуется следующая стратегия более совершенного использования антибиотиков для лечения стационарных больных: 1) активно действующие аптека и терапевтический комитет; 2) больничные арсеналы антибиотиков «без излишеств»; 3) бланки для выписывания антибиотиков; 4) рассмотрение вопросов использования антибиотиков с обратной связью для персонала; 5) рассмотрение данных об экспериментальном определении чувствительности выделенных штаммов микробов к антибиотикам; 6) инструктирование персонала: а) личное, б) с использованием руководств по антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактике, в) на основе медицинских периодических изданий, г) на основе регулярных лекций; 7) ограничение использования некоторых антибиотиков; 8) контроль со стороны представителей фармацевтической службы.

Любой новый антибиотик, который предлагается ввести в «арсенал» больничных препаратов, должен быть детально обсужден терапевтическим комитетом с точки зрения эффективности, токсичности и стоимости. Об использовании нового препарата могут ходатайствовать клиницисты-инфекционисты и другие медицинские работники, которые считают, что данный препарат обладает уникальными и специфическими свойствами. Но и после того как препарат принят для использования, он должен находиться под контролем специалистов. В большинстве случаев новый антибиотик принимают условно, т. е. с 6-месячным испытательным сроком. В течение этого времени аптека должна контролировать применение данно-

		Заполняется врачом	
		Бланк назначения антибиотика	
Аллергические реакции и лекарственная непереносимость у больного			
<input type="checkbox"/> Аллергические реакции на данный препарат или его составляющие отсутствуют		Печать	
Дата	Время	Заполняется только шариковой ручкой	
		Данный бланк заполняется полностью на все систематически применяемые антибиотики при каждом назначении	
		<input type="checkbox"/> Профилактика (при терапевтических или хирургических заболеваниях) Операция или заболевание:	
		<input type="checkbox"/> Пробное лечение (при подозрении на инфекцию) Предполагаемая локализация инфекции:      Предполагаемый возбудитель: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	
		<input type="checkbox"/> Целенаправленное лечение (при инфекциях, вызванных выявленным возбудителем) Локализация инфекции/возбудителя:	
		Назначаемый антибиотик (включая число дней лечения и дозы):	
		Подпись врача	Регистратор
		<input type="checkbox"/> Профилактика (при терапевтических или хирургических заболеваниях) Операция или заболевание:	
		<input type="checkbox"/> Пробное лечение (при подозрении на инфекцию) Предполагаемая локализация инфекции:      Предполагаемый возбудитель: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	
		<input type="checkbox"/> Целенаправленное лечение (при инфекциях, вызванных выявленным возбудителем) Локализация инфекции/возбудителя:	
		Назначаемый антибиотик (включая число дней лечения и дозы):	
		Подпись врача	Регистратор
		<input type="checkbox"/> Профилактика (при терапевтических или хирургических заболеваниях) Операция или заболевание:	
		<input type="checkbox"/> Пробное лечение (при подозрении на инфекцию) Предполагаемая локализация инфекции:      Предполагаемый возбудитель: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	
		<input type="checkbox"/> Целенаправленное лечение (при инфекциях, вызванных выявленным возбудителем) Локализация инфекции/возбудителя:	
		Назначаемый антибиотик (включая число дней лечения и дозы):	
		Подпись врача	Регистратор

Все заявки должны быть подписаны врачом

Носия каждого бланка направляется в аптеку

Рис. 1. Бланк для выписки антибиотика с указанием конкретных медицинских показаний и клинических и лабораторных данных.

го антибиотика. Весьма важно оценить, оправдались ли надежды, которые возлагались на этот препарат. Для получения этой информации могут быть использованы заранее напечатанные бланки (рецепты), в которых содержатся такие сведения, как цель применения антибиотика (профилактика, эмпирическое лечение, лечение подтвержденной инфекции) и некоторые данные клинического характера (рис. 1). Все эти бланки накапливаются, подвергаются анализу, и полученная

информация направляется в аптеку и в терапевтический комитет. Одновременно осуществляется обратная связь, т. е. персоналу сообщают о том, для каких целей в больнице выписывается данный антибиотик. Введение таких бланков способствует также ограничению излишнего назначения антибиотиков. Если антибиотик очень легко выписать, то он будет слишком широко применяться на практике. Некоторые бланки для выписки антибиотиков включают автоматические ограничения, например 48 ч для профилактики при хирургических ранах и 5 дней при терапевтических заболеваниях. При необходимости продления этих сроков выписывают новый бланк-рецепт [19]. В этом случае не должно быть никакого перерыва, если клиницист действительно считает нужным продлить применение антибиотика. Большое значение имеет тесный контакт между аптекой и персоналом. Положительным результатом применения таких бланков является существенная финансовая экономия, особенно когда речь идет об уменьшении продолжительности антибиотикофилактики раневых инфекций.

Клинико-микробиологическая лаборатория также может ограничить выписку антибиотиков за счет того, что будет сообщать клиницистам результаты определения *in vitro* чувствительности некоторых видов микробов к противомикробным препаратам. Чтобы принимать эти решения, требуется определенный уровень клинического мышления: консультанты-инфекционисты должны помогать лаборатории в решении вопроса о том, какие результаты она должна представлять. В большинстве случаев нецелесообразно сообщать о результатах испытания *in vitro* новых антибиотиков, а также препаратов, которые еще не включены в «арсенал» больницы.

Правильно оцененные и обобщенные результаты [20] направляются в клинические отделения или отдельным врачам и могут служить той же цели, что и предназначенные для хирургов аналогичные материалы о раневых инфекциях. Если тот или иной лечащий врач видит, в какой мере его действия согласуются с действиями его коллег, изменения в практике назначения антибиотиков более вероятны. Кроме того, данная информация в сочетании с «насыщенной» программой обучения, рассчитанной на индивидуальный уровень, скорее приведет к изменениям поведения и подходов, чем высоконаучные и нередко сухие лекции об антибиотиках. В дополнение ко всем вышеперечисленным видам активности необходимо, чтобы медицинские работники получали выпускаемые фармацевтические бюллетени или информационные письма, содержащие современную информацию практического характера об антибиотиках. Avorn [21] с помощью вычислительной техники показал, что в ряде случаев ранее предложенные анти-

биотики остаются препаратами выбора при некоторых инфекционных болезнях. Инфекционисты могут играть ведущую роль в распространении в своих больницах подобных основополагающих концепций (при этом никогда не следует упускать возможность использования пенициллина G). Наряду с этим через определенные промежутки времени можно разрабатывать, печатать и распределять среди персонала публикации, содержащие все новейшие сведения об антибиотиках. Хотя такая деятельность может быть в начальной стадии относительно дорогостоящей, в дальнейшем эти расходы будут оправданы, поскольку в указанных изданиях будут отражены специфические проблемы, возможно, уникальные для того или иного лечебного учреждения. Одной из сложностей, связанных с процессом обучения, является «рецидивирующий» характер тенденций в обучении, проявляющийся через определенный промежуток времени. Например, D'Egato и его сотрудники из Техасского университета [22], проводившие в течение нескольких недель учебную программу по применению антибиотиков, отметили значительное уменьшение назначения антибиотиков вскоре после окончания программы. Однако через 3 мес прежняя тенденция восстановилась. В ходе другого исследования, проведенного в Гарвардском университете [23], изучался вопрос о том, какое значение имеет частота посещения амбулаторных учреждений фармацевтами из больницы с целью информирования врачей. Врачи, участвовавшие в этом исследовании, получали также информацию по почте. Исследования показали, что оптимальные результаты в этих случаях дают непосредственные личные беседы с врачами. Более строгий контроль за выпиской антибиотиков может быть достигнут при условии, что выдача некоторых антибиотиков из аптеки будет производиться только после получения соответствующего разрешения. Согласно материалам другого исследования, это правило соблюдается в той или иной форме в 57% клиник больниц [24]. В 46% лечебных учреждений требуется разрешение инфекциониста, а в 12% больниц выдача антибиотиков из аптеки не производится без соответствующей письменной визы. С политикой ограничения применения антибиотиков выражают согласие 85% специалистов по инфекционным болезням, при этом 47% больниц, в которых работают эти врачи, имеют официальные программы обучения. При наличии таких программ стало легче контролировать использование антибиотиков. Исследователи пришли к следующему выводу: прямые методы контроля, основанные на личном контакте, по-видимому, являются наиболее эффективными, но они могут осуществляться только опытными специалистами и в тактичной форме.

## КОНКРЕТНЫЕ ПРИМЕРЫ ВЫБОРА АНТИБИОТИКОВ

Хотя категорические указания о том, какие именно антибиотики следует или не следует включать в «арсенал» больницы, представляются совершенно неприемлемыми, тем не менее целесообразно рассмотреть конкретные антибиотики, относящиеся к классам наиболее часто выписываемых парентеральных препаратов. Такие примеры дадут читателю представление о процессе принятия решения, касающегося возможности включения того или иного нового антибиотика в арсенал больничных препаратов.

### **Антистафилококковые пенициллины: метициллин, оксациллин и нафциллин**

Эти три антибиотика сходны между собой в отношении их активности *in vitro* и в клинических условиях против пенициллин-резистентных стафилококков. Фармакокинетические свойства этих препаратов имеют некоторые различия, в известной мере обусловленные неодинаковой степенью связывания их протеинами сыворотки и разным объемным распределением [25]. После внутривенного введения стандартной дозы нафциллина максимальный показатель (пик) его содержания в сыворотке находится на значительно более низком уровне, чем эти же показатели у метициллина или оксациллина. При назначении нафциллина или оксациллина больным с почечной недостаточностью, как правило, отсутствует необходимость в адаптации дозы препарата. При острых воспалительных процессах все три антибиотика проникают в спинномозговую жидкость (СМЖ), причем содержание нафциллина в СМЖ, согласно имеющимся данным, обычно превышает концентрации двух других препаратов. К числу побочных реакций на указанные антибиотики относятся проявления гиперчувствительности пенициллинового типа, интерстициальный нефрит (особенно при назначении метициллина) и гепатит и нейтропения (чаще всего при лечении оксациллином). Ввиду часто регистрируемых случаев развития интерстициального нефрита после приема метициллина, в больничных аптеках, как правило, имеются только оксациллин или нафциллин. Дозы всех трех перечисленных антибиотиков обычно составляют 100—300 мг/кг в день; наиболее высокие дозы назначают при тяжелых инфекциях, угрожающих жизни больного.

Вполне очевидно, что в каждой больничной аптеке обязательно должен быть в наличии тот или иной антистафилококковый пенициллин. Ввиду того что в терапевтическом отношении все эти препараты приблизительно равноценны, следует

учитывать другие показатели, например токсичность или стоимость. Конкуренция между фирмами-изготовителями может способствовать снижению продажной цены данных антибиотиков. Если у разных препаратов совпадают схемы дозировки, то они должны также иметь одинаковые фармацевтические формы и равную цену.

После всестороннего рассмотрения имеющейся информации сотрудники аптеки и терапевтический комитет утверждают приобретение больничной аптекой определенного антистафилококкового пенициллина.

### **Антипсевдомонадные пенициллины: тикарциллин, азлоциллин, мезлоциллин и пиперациллин**

Первый антипсевдомонадный пенициллин—карбенициллин применяют с конца 1960-х годов. В течение последних нескольких лет он в значительной мере заменяется более новыми антипсевдомонадными пенициллинами, оказавшимися более эффективными и менее токсичными. Два из перечисленных выше четырех препаратов, а именно пиперациллин и азлоциллин, обладают активностью в отношении меньшего числа штаммов *P. aeruginosa*, чем тикарциллин или мезлоциллин [26]. Фармакокинетические свойства указанных препаратов сходны; после внутривенного введения 2 или 3 г препаратов отмечаются приблизительно одинаковые максимальные уровни в сыворотке крови. При воспалительных процессах достигаются достаточные концентрации данных препаратов в спинномозговой жидкости. Хотя известно, что мезлоциллин и пиперациллин накапливаются в повышенных концентрациях в желчи, клиническое значение этого факта остается неясным. Все пенициллины данного типа могут вызывать реакции гиперчувствительности. Кроме того, побочными реакциями тикарциллина являются гипернатриемия, гипокалиемия и кровотечения, а пиперациллина — нейтропения.

Хотя может показаться, что пиперациллин или азлоциллин имеют некоторое преимущество перед тикарциллином или мезлоциллином в связи с тем, что они обладают более выраженной активностью против *P. aeruginosa*, это мнение должно быть подтверждено результатами клинических наблюдений и лабораторных исследований, проведенных в каждой конкретной больнице.

Различные мнения по этому вопросу, приводимые в литературе, не всегда отражают ту ситуацию, которая имеет место в отдельных лечебных учреждениях.

После тщательного рассмотрения антипсевдомонадных пенициллинов один из них должен быть одобрен для приобретения больничной аптекой.

## Цефалоспорины

Цефалотин — первый цефалоспорин, появился в 1964 г. Сейчас, спустя 20 лет, уже примерно 20 различных видов цефалоспоринов либо имеются в продаже, либо проходят испытания. Цефалоспорины — наиболее часто применяемая группа антибиотиков. Удивительно, однако, что они не считаются препаратами выбора при большинстве инфекций [27]. Чаще всего эти препараты назначают с целью профилактики при хирургических вмешательствах. Другим частым показанием для использования цефалоспоринов является лечение больных, имеющих в анамнезе аллергические реакции на пенициллин.

### *Цефалоспорины первого поколения: цефалотин и цефалозин*

Цефалотин и цефалозин обладают *in vitro* выраженной активностью против грамположительных кокков (за исключением энтерококков) и против большинства грамотрицательных энтеробактерий. Ни один из этих препаратов не действует на *S. marcescens* или *P. aeruginosa*. Цефалозин в большей степени подвержен инаktivации под влиянием  $\beta$ -лактамазы, чем цефалотин [28]. Цефалотин обладает *in vitro* несколько более высокой (по сравнению с цефалозином) активностью в отношении *S. aureus* и *S. epidermidis*. В то же время фармакокинетические свойства цефазолина значительно превосходят таковые цефалотина. Максимальные концентрации цефазолина в сыворотке по меньшей мере в два раза выше, а период полураспада в сыворотке — в три раза более продолжителен, чем эти же показатели у цефалотина. Внутримышечное введение цефазолина в отличие от цефалотина как правило, бывает безболезненным. Оба препарата вызывают побочные лекарственные реакции с одинаковой частотой.

После сравнения активности, фармакологических свойств и стоимости данных препаратов один из цефалотинов первого поколения может быть одобрен для приобретения больничной аптекой.

### *Цефалоспорины второго поколения: цефамандол и цефокситин*

Цефамандол и цефокситин обладают различными спектрами антибиотического действия *in vitro*. Их нельзя считать терапевтически эквивалентными препаратами [29]. Цефамандол очень активен против *Enterobacter*, а цефокситин — против *Bacteroides fragilis*. Хотя цефамандол более активен против стафилококков, чем цефокситин, он менее активен, чем цефалотин. Как цефамандол, так и цефокситин характеризуются

сравнительно коротким периодом полураспада в сыворотке крови; для того чтобы поддерживать терапевтические концентрации в сыворотке, требуется частое введение препаратов. Токсичность у обоих препаратов приблизительно на том же уровне, что и у других цефалоспоринов; при лечении цефамандолом возможны кровотечения. Имеются сообщения об успешном применении цефокситина в профилактических целях при проктологических и гинекологических оперативных вмешательствах [30].

Работники больничной аптеки и терапевтический комитет, рассмотрев вопрос о данных препаратах, могут сделать вывод, что ни один из них не пригоден для включения в больничный «арсенал», или же один из них может быть приобретен в ограниченном количестве. Например, цефотоксин может быть одобрен в качестве средства профилактики осложнений при проктологических или гинекологических операциях или в качестве препарата для лечения инфекций, вызванных *Bacteroides fragilis*, когда альтернативные агенты (например, метронидазол или клиндамицин) противопоказаны.

#### *Цефалоспорины третьего поколения: цефотаксим, моксалактам и цефоперазон*

Все три препарата обладают *in vitro* широким спектром действия против грамотрицательных бактерий [31], но ни один из них не обладает таким же высоким уровнем активности в отношении стафилококков, как цефалоспорины первого поколения. Цефотаксим и моксалактам, как правило, более активны против *S. marcescens* и *Morganella*, чем цефоперазон. В то же время цефоперазон и моксалактам характеризуются умеренным уровнем активности в отношении *P. aeruginosa*. Из всех трех видов цефалоспоринов третьего поколения антибиотиком, наиболее активным против *B. fragilis*, несомненно, является моксалактам. Очевидно, что все три препарата в данном случае не могут считаться терапевтически эквивалентными. Цефотаксим обладает наиболее коротким, моксалактам — более длительным и цефоперазон — самым продолжительным периодом полураспада. Частота побочных эффектов при лечении указанными антибиотиками приблизительно такая же, как при использовании других цефалоспоринов. Кровотечения наиболее часто возникают при лечении моксалактамом [32].

Работники аптеки и терапевтический комитет, рассмотрев данные об этих антибиотиках, могут прийти к заключению, что ни один из них не должен широко применяться. Тем не менее по крайней мере один из данных препаратов должен быть приобретен в небольшом количестве для лечения менин-

гита, вызванного грамотрицательными бактериями, или для лечения таких инфекций, на возбудителей которых действуют лишь немногие антибиотики.

### **Аминогликозиды: стрептомицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин**

Стрептомицин — первый аминогликозид, появился в 1940-х годах [33]. Хотя его применение в настоящее время ограничено из-за развития резистентности бактерий, он наряду с пенициллином остается важным средством лечения септического эндокардита, вызванного стрептококками, чувствительными к стрептомицину. В 1960-х годах был разработан гентамицин, и последующие клинические испытания показали, что этот препарат эффективен не только при инфекциях, вызванных большинством энтеробактерий, но и при заболеваниях, этиологическим фактором которых является *P. aeruginosa*. Через 10 лет появился тобрамицин — аминогликозид, несколько более активный против *P. aeruginosa*, чем гентамицин. Однако что касается *S. marcescens*, то большинство штаммов этого микроба оставалось чувствительными к гентамицину. Через несколько лет был создан амикацин — полусинтетическое производное канамицина, обладающее уникальной активностью против большинства грамотрицательных бактерий, устойчивых к гентамицину или тобрамицину. К сожалению, все аминогликозиды характеризуются малой терапевтической широтой (разницей между максимальной терапевтической и минимальной токсичной дозами). К числу побочных реакций, вызываемых аминогликозидами, относятся нефротоксические и ототоксические проявления, а также нервно-мышечная блокада. Наиболее частое осложнение — нефротоксичность, по-видимому, зависит от дозы препарата и усиливается при гипотензии, приеме мочегонных средств, действующих на петлю Генле, у больных пожилого возраста, а также при наличии предшествующих заболеваний почек [34]. Некоторые исследования показали, что тобрамицин обладает менее выраженной нефротоксичностью, чем гентамицин, однако результаты других исследований свидетельствовали о незначительной разнице в уровне токсичности между указанными препаратами. Частота токсических реакций при лечении амикацином приблизительно такая же, как при использовании других аминогликозидов. По-видимому, возникновение таких реакций при назначении любых аминогликозидов связано с применением неправильно выбранных доз и с такими ситуациями, когда в процессе лечения не учитывается недостаточная функция почек у некоторых больных.

В заключение следует отметить, что вопрос о включении

тех или иных аминогликозидов в «арсенал» больничного учреждения должен решаться работниками аптеки и терапевтическим комитетом. В последнее время принятие таких решений упростилось ввиду отмены патента на гентамицин. Это создало условия для здоровой конкуренции, следствием чего явилась значительная экономия средств потребителей. В настоящее время стоимость гентамицина, действующего на тот или иной род бактерий, составляет одну десятую часть стоимости эквивалентного количества тобрамицина или амикацина. Даже в тех случаях, когда принимается решение пользоваться только гентамицином, необходимо иметь ограниченное количество других аминогликозидов на случай возникновения инфекций, вызываемых гентамицин-резистентными бактериями.

В этом разделе было рассмотрено несколько классов антибиотиков, которые обязательно должны быть в больничных аптеках. Существуют также многие другие препараты, заслуживающие детального обсуждения: пенициллин G, ампициллин, ванкомицин, сульфонамиды, триметоприм-сульфаметоксазол, эритромицин, клиндамицин, левомицетин, тетрациклин, метронидазол и т. п. Подробная информация об этих препаратах содержится в последнем издании учебника Goodman, Gilman «The Pharmacological Basis of Therapeutics» [35], the Medical Letter on Drugs and Therapeutics, а также в обзорных статьях по антибиотикам, включенных в реферативные медицинские журналы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медицинская помощь в наши дни, как никогда прежде, зависит от экономических факторов. Мы имеем все основания считать, что антибиотики назначаются неоправданно широко и часто. В последнее время отмечаются определенные успехи в области использования антибиотиков (например, антибиотикопрофилактика). Однако требуется еще большая работа в данном направлении. Все, что мы узнаем нового об антибиотиках, мы должны немедленно сообщать своим коллегам [6]. Большое значение имеют программы ознакомления медицинских работников и населения с проблемами применения антибиотиков. Больничные аптеки и терапевтические комитеты должны контролировать приток антибиотиков в «арсенал» больничных учреждений. Выбор антибиотиков должен осуществляться с учетом действительных нужд каждой отдельной больницы. Необходимо разрабатывать экономически эффективные программы использования антибиотиков, которые, однако, не снижали бы качества медицинского обслуживания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kunin C. M.* Evaluation of antibiotic usage: a comprehensive look at alternative approaches. — *Rev. Infect. Dis.*, 1981, 3, 745—753.
2. *Moss F., McNicol M. W., McSwiggan D. A., Miller D. L.* Survey of antibiotic prescribing in a district general hospital. I. Pattern of use. — *Lancet*, 1981, 2, 349—352.
3. *Moss F. M., McNicol M. W., McSwiggan D. A., Miller D. L.* Survey of antibiotic prescribing in a district general hospital. II. Lower respiratory tract infection. — *Lancet*, 1981, 2, 407—409.
4. *Moss F. M., McNicol M. W., McSwiggan D. A., Miller D. L.* Survey of antibiotic prescribing in a district general hospital. III. Urinary tract infection. — *Lancet*, 1981, 2, 461—462.
5. *Shapiro M., Townsend T. R., Rosner B., Kass E. H.* Use of antimicrobial drugs in general hospital: patterns of prophylaxis. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 301, 351—355.
6. *McGowan J. E. Jr.* Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. — *Rev. Infect. Dis.*, 1983, 5, 1033—1048.
7. World Health Organization Scientific Working Group on Antimicrobial Resistance Control of antibiotic-resistant bacteria: memorandum from a WHO meeting. — *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1984, 41, 1329—1337.
8. *Maki D. G., Schuna A. A.* A study of antimicrobial misuse in a university hospital. — *Am. J. Med. Sci.*, 1978, 275, 271—282.
9. *Caldwell J. R., Cluff L. E.* Adverse reactions to antimicrobial agents. — *JAMA*, 1974, 230, 77—80.
10. *Curtis F. R.* Pharmacy management strategies for responding to hospital reimbursement changes. — *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1983, 40, 1489—1492.
11. *Rosenthal M. H.* A timely perspective on DRG's: four years' experience. — *Hosp. Pharm. Cost. Containment*, 1984, 3, 1—5.
12. JCAH cites shortcomings in quality assurance functions. — *Hospitals*, 1984, 58, 60—63.
13. *Finland M.* Introduction. — In: *Contemporary Standards for Antimicrobial Usage/Eds. W. R. McCabe, M. Finland.* — Mount Kisco, NY, Futura, 1977, vol. XIII, p ix.
14. *Gibson M. L.* FDA view of standards. — In: *Contemporary Standards for Antimicrobial Usage/Eds. W. R. McCabe, M. Finland.* — Mount Kisco, NY, Futura, 1977, vol. XIII, p. 11.
15. *Greenberg R. A., Wagner E. H., Wolf S. H. et al.* Physician opinions on the use of antibiotics in respiratory infections. — *JAMA*, 1978, 240, 650—653.
16. *Hewitt W. L.* Prophylactic use of antibiotics: considerations of standards in clinical practice. — In: *Contemporary Standards for Antimicrobial Usage/Eds. W. R. McCabe, M. Finland.* — Mount Kisco, NY, Futura, 1977, vol. XIII, p. 157.
17. *Hirschmann J. V., Inui T. S.* Antimicrobial prophylaxis: a critique of recent trials. — *Rev. Infect. Dis.*, 1980, 2, 1—23.
18. *DiPiro J. T., Bowden T. A. Jr., Hooks V. H.* III Prophylactic parenteral cephalosporins in surgery: are the newer agents better?—*JAMA*, 1984, 252, 3277—3279.
19. *Durbin W. A. Jr., Lapidus B., Goldmann D. A.* Improved antibiotic usage following introduction of a novel prescription system. — *JAMA*, 1981, 246, 1796—1800.
20. *Echols R. M., Kowalsky S. F.* The use of an antibiotic order form for antibiotic utilization review: influence on physicians prescribing patterns. — *J. Infect. Dis.*, 1984, 150, 803—807.
21. *Avorn J.* Reducing inappropriate prescribing. — *APUA Newslett.*, 1984, 11, 2—3.
22. *D'Eramo J. E., DuPont H. L., Preston G. A. et al.* The short- and long-

- term effects of a handbook on antimicrobial prescribing patterns of hospital physicians. — *Infect. Control*, 1983, 4, 209—214.
23. *Avorn J., Soumerai S. B.* Improving drug-therapy decisions through educational outreach: a randomized controlled trial of academically based "detailing". — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 1457—1463.
  24. *Klapp D. L., Ramphal R.* Antibiotic restriction in hospitals associated with medical schools. — *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1983, 40, 1957—1960.
  25. *Neu H. C.* Antistaphylococcal penicillins. — *Med. Clin. North Am.*, 1982, 66, 51—60.
  26. *New H. C.* Carbenicillin and ticarcillin. — *Med. Clin. North Am.*, 1982, 66, 61—77.
  27. Choice of cephalosporins. — *Med. Lett.*, 1983, 25, 57—60.
  28. *Quintiliani R., French M., Nightingale C. H.* First and second generation cephalosporins. — *Med. Clin. North Am.*, 1982, 66, 183—197.
  29. *Andriole V. T., Ryan J. L.* An approach to formulary consideration of antimicrobial agents: the cephalosporins. — *Hosp. Formulary*, 1981, 16, 1149—1163.
  30. *Guglielmo B. J., Hohn D. C., Koo P. J. et al.* Antibiotic prophylaxis in surgical procedures: a critical analysis of the literature. — *Arch. Surg.*, 1983, 118, 943—955.
  31. *Fass R.* Comparative in vitro activities of third-generation cephalosporins. — *Arch. Intern. Med.*, 1983, 143, 1743—1745.
  32. *Panwalker A. P., Rosenfeld J.* Hemorrhage, diarrhea, and superinfection associated with the use of moxalactam. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 171—172.
  33. *Andriole V. T., Ryan J. L.* An approach to formulary consideration of antimicrobial agents: the aminoglycosides. — *Hosp. Formulary*, 1982, 17, 242—247.
  34. *Edson R. S., Keys T. F.* The aminoglycosides: streptomycin, kanamycin, gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin, sisomicin. — *Mayo Clin. Proc.*, 1983, 58, 99—102.
  35. *Gilman A. G., Goodman L. S., Gilman A.* (eds.) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. 6. — New York, Macmillan, 1980.
  36. *Musher D. M.* *Antibiotics: the medium is the message.* — *Rev. Infect. Dis.*, 1983, 5, 809—812.
  37. *Kass E. H.* Seduction in a grand hotel. — *Rev. Infect. Dis.*, 1983, 5, 973—974.
  38. *Kunin C. M.* The relation between clinical investigators and the pharmaceutical industry. — *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 129—131.
  39. Statement on ethical conduct in research by the Infectious Diseases Society of America. — *J. Infect. Dis.*, 1984, 150, 792—793.
  40. *Stolley P. D., Lasagna L.* Prescribing patterns of physicians. — *J. Chronic Dis.*, 1969, 22, 395—405.
  41. *Curtiss F. R.* Pharmacy management strategies for responding to hospital reimbursement changes. — *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1983, 40, 1489—1492.
  42. *Winkelman J. W., Hill R. B.* Clinical laboratory responses to reduced funding. — *JAMA*, 1984, 252, 2435—2440.
  43. *Dans P. E., Charache P., Fahey M., Otter S. E.* Management of pneumonia in the prospective payment era: a need for more clinician and support service interaction. — *Arch. Intern. Med.*, 1984, 144, 1392—1397.
  44. *Ackerman V. P., Pritchard R. C., Groot Obbink D. J. et al.* Consumer survey on microbiology reports. — *Lancet*, 1979, 1, 199—202.
  45. *Edwards L. D., Levin S., Balagtas R. et al.* Ordering patterns and utilization of bacteriologic culture reports. — *Arch. Intern. Med.*, 1973, 132, 678—682.
  46. *Glackman R., Gantz N. M.* Cost-effective antibiotic prescribing. — *Pharmacotherapy*, 1983, 3, 239—248.