

## Оценка потребления антимикробных препаратов в неонатологии с помощью альтернативных DDD методик

Любасовская Л.А.<sup>1</sup>, Майкова Г.Б.<sup>1</sup>, Мелкумян А.Р.<sup>1</sup>, Зубков В.В.<sup>1</sup>, Ионов О.В.<sup>1</sup>, Киртбая А.Р.<sup>1</sup>, Подуровская Ю.Л.<sup>1</sup>, Буров А.А.<sup>1</sup>, Припутневич Т.В.<sup>1</sup>, Зырянов С.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Людмила Анатольевна Любасовская  
Эл. почта: labmik@yandex.ru

Ключевые слова: антибиотики, отделение реанимации и интенсивной терапии, новорожденные, антибиотикорезистентность, фармакологический мониторинг, инфекции.

Одной из основных проблем фармакологического мониторинга в неонатальных стационарах является выбор методологии для оценки уровня потребления лекарственных средств, в том числе антимикробных препаратов. Исследование представляет собой наш опыт оценки потребления антибиотиков в перинатальном центре, используя в качестве единицы измерения продолжительность и дни антибактериальной терапии. Цель исследования – изучение возможности динамической оценки потребления антибиотиков методом, применяемым в Antimicrobial Stewardship Programs Европы, США и Канады в неонатальных стационарах для дальнейшего внедрения унифицированного алгоритма в отечественную практику перинатальных центров. Исследование включало анализ данных из историй развития новорожденных за 2014 год, находящихся на лечении в ОРИТ. Проведенный анализ показал, что несмотря на некоторые недостатки методики, использованный метод подходит для фармакологического мониторинга в перинатальных центрах. Он позволяет в динамике оценивать и сравнивать уровень потребления антибиотиков в отделениях одного неонатального стационара, между различными перинатальными центрами, а также с госпиталями других стран.

## Surveillance of antimicrobials use in neonatal hospitals with alternative DDD methods

Lyubasovskaya L.A.<sup>1</sup>, Maikova G.B.<sup>1</sup>, Melkumyan A.R.<sup>1</sup>, Zubkov V.V.<sup>1</sup>, Ionov O.V.<sup>1</sup>, Kirtbaya A.R.<sup>1</sup>, Podurovskaya Yu.L.<sup>1</sup>, Burov A.A.<sup>1</sup>, Priputnevich T.V.<sup>1</sup>, Zyryanov S.K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> RUDN University, Moscow, Russia

Contacts:

Lyudmila A. Lyubasovskaya  
E-mail: labmik@yandex.ru

Key words: antibiotic use, neonatal intensive care unit, antimicrobial resistance, pharmacological monitoring, Antimicrobial Stewardship Program, infection.

One of the most common problems in neonatal hospitals is the choice of metrics of drugs usage in neonatology, especially use of antibiotics. This study represents our experience in quantifying antibiotic use in a Level-III neonatal intensive care units (NICUs) implementing two methods: days of therapy (DOT) and length of therapy (LOT). Our objective was to quantify antibiotic use by most common metrics of Antimicrobial Stewardship Programs in NICUs of Europe, USA and Canada in order to standardize antibiotic use measures in Russian neonatal hospitals. The study included analysis of medical records for infants who were treated in two NICUs in 2014. Our study demonstrated the suitability of the method for pharmacological monitoring and Antimicrobial Stewardship Program in neonatal hospitals despite some limitations. It permits to quantify and compare all antibiotic use and antibiotic prescription rate between departments and different neonatal hospitals.

### Введение

Внедрение в медицинскую практику высоких технологий привело к значительным изменениям контингента пациентов отделений интенсивной терапии новорожденных, поскольку дало возможность получать благоприятные исходы у детей с состояниями, ранее не совместимыми с жизнью. К таким состояниям относятся глубокая недоношенность и тяжелые врожденные пороки развития, требующие хирургической коррекции в первые сутки жизни. Основной проблемой ведения новорожденных с подобной патологией является высокий риск развития инфекционных осложнений. За последние два десятилетия специалистами крупных клинических центров накоплен значительный опыт ведения таких новорожденных, однако, реализация государственной программы по развитию сети перинатальных центров требует создания системного подхода к организации инфекционного контроля с позиций клинической, эпидемиологической и экономической эффективности. В этом аспекте актуальным представляется создание системы фармакологического мониторинга, позволяющего оценивать уровень потребления антимикробных препаратов.

Одной из основных проблем при создании системы фар-

макологического мониторинга в неонатологии является выбор способа оценки уровня потребления антимикробных препаратов, так как в настоящее время не существует универсальной методики, адаптированной для педиатрической практики. Метод defined daily dose (DDD), широко применяемый в клинической фармакологии, в неонатологии не применим, поскольку согласно определению ВОЗ, DDD – это средняя суточная доза лекарственного средства, используемого по основному показанию у взрослых [1]. Более того, метод DDD не был предназначен для учета антимикробных препаратов, т.к. нередко для лечения одной инфекции используют комбинацию из двух препаратов, а дозы антибиотиков могут варьировать в зависимости от тяжести заболевания и нозологии [2].

Учитывая, что дозирование лекарственных средств в педиатрии чаще проводится из расчета на килограмм веса, в неонатологии за единицу измерения можно было бы принять среднюю суточную дозу для новорожденного весом 3000 г. С вступлением в действие Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 декабря 2011 г. N 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи» (с изменениями и дополнениями), регистрация новорожденных с включением в государственную статистику проводится при весе тела от 500 г. Таким образом, колебания в весе между новорожденными ОРИТ могут составлять 500 – 3500 и более граммов. Это заставляет искать иные подходы к оценке потребления антимикробных препаратов в перинатальном центре, которые были бы универсальны для неонатальных отделений различного профиля и позволяли бы адекватно оценить изменения уровня потребления антибиотиков.

Одним из методов, часто применяемых в неонатологии зарубежными исследователями, является метод оценки продолжительности терапии – length of therapy (LOT). LOT – это сумма дней, на протяжении которых пациент получал антимикробную терапию, независимо от интервала дозирования и количества антимикробных препаратов, получаемых одновременно [2]. Для оценки уровня потребления конкретного антибиотика учитывают дни терапии – days of therapy (DOT) – это количество дней, когда пациент получал тот или иной конкретный препарат [2]. Для получения относительных показателей оба эти параметра пересчитывают на 1000 пациенто-дней (ПД).

Настоящее исследование представляет наш опыт оценки уровня потребления антимикробных препаратов в перинатальном центре, используя в качестве единицы измерения продолжительность и дни антимикробной терапии.

**Цель исследования** – изучить возможность динамической оценки потребления антимикробных препаратов в неонатальных отделениях различного профиля и создать унифицированную методологию для внедрения в практику врачей -клинических фармакологов перинатальных центров.

## Материалы и методы исследования

Работа проведена на базе ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (далее – Центр). Исследование включало ретроспективный анализ данных из историй развития новорожденных за 2014 год в двух отделениях реанимации новорожденных различного профиля (терапевтического – ОРИТН и хирургического – ОХРИТН).

Для каждого отделения был создан индивидуальный электронный регистр, отражающий паспортную часть и ин-

формацию о проводимой/не проводимой антимикробной терапии каждые сутки жизни для каждого новорожденного. Информацию в дневник заносили ежедневно с момента поступления ребенка до перевода/выписки из отделения. Введение антибиотиков с целью предоперационной профилактики в ОХРИТН считали днем антимикробной терапии. Уровень потребления антимикробных препаратов в данном исследовании не изучали. Для сравнительной оценки уровня потребления антимикробных препаратов введены следующие понятия:

**Продолжительность антимикробной терапии (ПАТ)** – сумма календарных дней, когда новорожденный получал антимикробную терапию (независимо от числа антибиотиков, применяемых одновременно). Так, если ребенок получал комбинацию ампициллин+гентамицин в течение 7 дней, то ПАТ составляет 7 дней. ПАТ всех новорожденных, пролеченных за исследуемый промежуток времени, суммировали и получали общий абсолютный показатель для отделения (ПАТ абс).

**Дни антимикробного препарата (ДАП)** – это количество дней, когда новорожденный получал терапию конкретным антибиотиком. Так, если ребенок получал комбинацию ампициллин и гентамицин в течение 7 дней, то это 7 ДАП ампициллина и 7 ДАП гентамицина, всего 14 ДАП. ДАП всех новорожденных, пролеченных каждым из антибиотиков, суммировали:

$$\sum \text{ДАП} = \text{ДАП}_{x_1} + \text{ДАП}_{x_2} + \text{ДАП}_{\dots x_n},$$

где  $x$  – название антибиотика (международное непатентованное). В результате получили **сумму дней антимикробных препаратов**.

Для возможности сравнения различных отделений и временных промежутков независимо от количества детей, пролеченных в отделении и количества пациенто-дней, проведенных ими в отделении, нами использованы не только абсолютные, но и **относительные показатели ПАТ и ДАП** в пересчете на 1000 пациенто-дней (ПД):

**ПАТ** на 1000 ПД рассчитывали по формуле:

$$\text{ПАТ} = \frac{1000 \times \sum \text{ПАТ}_{\text{каждого новорожденного}}}{\sum \text{ПД}_{\text{всех новорожденных, пролеченных в отделении}}}$$

**ДАП** для каждого антибиотика на 1000 ПД рассчитывали по формуле:

$$\text{ДАП}_x = \frac{1000 \times \sum \text{ДАП}_x \text{ каждого новорожденного}}{\sum \text{ПД}},$$

где  $x$  – название антимикробных препаратов (международное непатентованное),

А также **средние показатели ПАТ и ДАП**:

**Средняя ПАТ:**

$$\text{ПАТ}_{\text{ср}} = \text{ПАТ}_{\text{абс}} / n,$$

где  $n$  – число новорожденных, получивших минимум один день антимикробной терапии.  $\text{ДАП}_{\text{ср}}$  отражает среднюю продолжительность лечения антибиотиками в отделении на одного ребенка, получившего антимикробную терапию.

**Среднее ДАП:**

$$\text{ДАП}_{\text{ср}} = \sum \text{ДАП} / \text{ПАТ}$$

ДАП<sub>ср</sub> показывает, сколько в среднем дней антимикробных препаратов приходилось на один день антимикробной терапии, т.е. отражает количество антибактериальных препаратов, применяемых одновременно в один день одному ребенку.

В отделениях новорожденных Центра стартовой схемой антибактериальной терапии для лечения внутриутробных инфекций является комбинация ампициллина с аминогликозидами II поколения (гентамицин или нетилмицин). При наличии в анамнезе матери указаний на колонизацию родовых путей условно-патогенными микроорганизмами, устойчивыми к ампициллину или иных факторов риска (неоднократные курсы антибактериальной терапии во время настоящей беременности) вместо ампициллина в стартовую схему включают защищенные аминопенициллины. Защищенные аминопенициллины в комбинации с нетилмицином также используют в ОХРИТН с целью периперационной профилактики.

К антибиотикам резерва отнесены цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы, ванкомицин, линезолид, амикацин и другие. При подозрении на развитие госпитальной инфекции до получения результатов микробиологического исследования их назначают эмпирически. Целенаправленное назначение препаратов группы резерва осуществляют по результатам микробиологического исследования крови и/или другого биоматериала из очага инфекции.

Уровень значимости различий оценивали при помощи показателя хи-квадрат.

**Результаты исследования**

В 2014 году в ОРИТН пролечено 557 детей, общая длительность пребывания которых в отделении составила 4 305 пациенто-дней, в ОХРИТН – 178 детей, пребывание в отделении составило 3986 пациенто-дней. Основные показатели двух отделений, представлены в таблице 1. Они отражают различия в количестве пролеченных пациентов, длительности пребывания и обороте койки. Из таблицы видно, что в ОХРИТН количество пролеченных пациентов за год в 3 раза меньше, а длительность пребывания в 3 раза больше, чем в ОРИТН. Это связано с тем, что новорожденных ОРИТН переводят на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных, а новорожденные ОХРИТН весь период выхаживания после операции проходят в отделении.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, частота назначения антибактериальных препаратов в ОХРИТН превышала таковую в ОРИТН в 1,5 раза: 74,7% против 48,8% ( $p < 0,05$ ). Используемая методология позволила выявить разницу в уровне потребления антибактериальных препаратов между двумя отделениями. Уровень потребления антибиотиков в ОХРИТН превышал таковой в ОРИТН по относительным показателям: продолжительности терапии – ПАТ: 702/1000 ПД и 458/1000 ПД и суммы дней антибактериальных препаратов  $\sum$  ДАП: 1460/1000 ПД и 541/1000 ПД (Таблица 2).

Средняя продолжительность антибактериальной терапии в ОХРИТН составила 21 день, в ОРИТН – 7 дней.

Показатель ДАП<sub>ср</sub> составил 1 ДАП в ОРИТН и 2 ДАП в ОХРИТН, т.е. каждому ребенку, которому была проведена

**Таблица 1.** Основные характеристики ОРИТ

|   | ОРИТН       | ОХРИТН      |
|---|-------------|-------------|
| Количество детей, пролеченных за год  | 557         | 178         |
| Суммарное количество пациенто-дней, проведенных в отделении ( $\sum$ ПД)                  | 4 305       | 3 986       |
| Средняя длительность пребывания 1 ребенка на койке (дней)                                 | 7,7         | 22,4        |
| Количество новорожденных, получивших хотя бы один день антибактериальной терапии (абс./%) | 272 (48,8%) | 134 (75,2%) |
| Средний вес при рождении новорожденного, грамм  | 2503±37     | 3046±12     |
| Количество новорожденных с весом менее 1500 г при рождении                                | 15,6%       | 2,8%        |

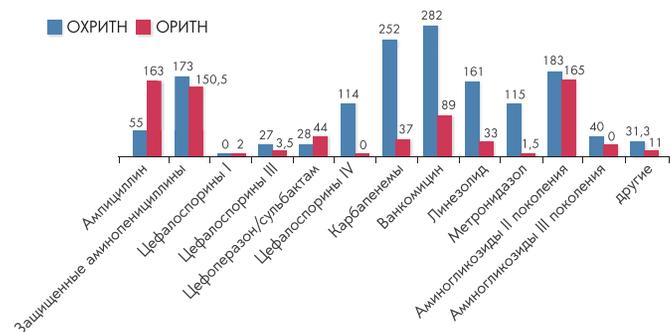
**Таблица 2.** Абсолютные, относительные и средние показатели потребления антибактериальных препаратов в ОРИТ

|   | ОРИТН                    | ОХРИТН                    |
|---|--------------------------|---------------------------|
| ПАТ, дни (абс./относит)   | 1982<br>(458 на 1000 ПД) | 2797<br>(702 на 1000 ПД)  |
| ПАТ средняя, дни  | 7                        | 21                        |
| Суммарное потребление антибактериальных препаратов ( $\sum$ ДАП), дни (абс./относит.) | 2341<br>(541 на 1000 ПД) | 5821<br>(1460 на 1000 ПД) |
| ДАП среднее, дни  | 1                        | 2                         |

терапия антибиотиками, в ОРИТН назначали в среднем один антибиотик, в ОХРИТН – два.

Таким образом, в результате расчета общих показателей для двух отделений были выявлены различия в общем уровне потребления антибактериальных препаратов, но в дальнейшем необходимо выяснить за счет каких антибиотиков происходит увеличение общего потребления антибиотиков в ОХРИТН. Для решения этой задачи были рассчитаны относительные ДАП для каждого используемого в отделениях антибактериального препарата. Результаты представлены на рисунке 1.

Для суммы дней антибактериальных препаратов ( $\sum$  ДАП), применяемых для стартовой схемы (аминогликозиды II поколения + защищенные и незащищенные аминопенициллины), наблюдались незначительные, но достоверные различия: 478 дней/1000 ПД в ОРИТН и 411 дней/1000 ПД в ОХРИТН ( $p < 0,05$ ). Уровень потребления антибиотиков стартовой схемы в ОРИТН был выше за счет ампициллина: ДАП 163/1000 ПД в ОРИТН против 55/1000 ПД в ОХРИТН ( $p < 0,05$ ). Для других антибактериальных препаратов стартовой схемы (защищенных

**Рисунок 1.** Дни антибактериальных препаратов (ДАП) для различных антибиотиков в анализируемых ОРИТ

аминопенициллинов и аминогликозидов II поколения) достоверных различий не обнаружено:

- ДАП (защищенные аминопенициллины) 172/1000 ПД в ОХРИТН и 150,5/1000 ПД в ОРИТН ( $p > 0,05$ );
- ДАП (аминогликозиды II поколения) 183/1000 ПД в ОХРИТН и 165/1000 ПД в ОРИТН ( $p > 0,05$ ).
- Из диаграммы 1 видно, что потребление антибиотиков резерва выше в ОХРИТН, чем в ОРИТН:  $\Sigma$  ДАП (антибиотиков резерва) 1050 дней/1000 ПД против 221 день/1000 ПД соответственно. Различия обусловлены более высоким уровнем потребления в ОХРИТН антистафилококковых препаратов, активных против метициллинрезистентных штаммов:
- ДАП ванкомицина 282 дня/1000 ПД в ОХРИТН против 89 дней/1000 ПД в ОРИТН ( $p < 0,05$ );
- ДАП линезолида 161 день/1000 ПД в ОХРИТН против 33 дня/1000 ПД в ОРИТН ( $p < 0,05$ ).

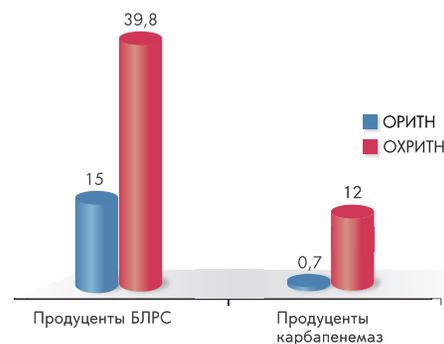
Следует отметить, что по данным микробиологического мониторинга Центра, метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки (КНС) являются одними из основных внутрибольничных патогенов для новорожденных ОРИТ. Они не только чаще других бактерий колонизируют слизистые оболочки и кожу новорожденных, но также являются основной причиной позднего неонатального сепсиса. Интересен тот факт, что хотя частота выделения метициллинрезистентных штаммов КНС со слизистых оболочек в 2014 году в двух отделениях одинакова и не превышает 45-50%, из крови более чем в 90% выделяют именно метициллинрезистентные изоляты. Однако, несмотря на одинаковые показатели распространенности в отделениях метициллинрезистентных КНС, уровень потребления ванкомицина и линезолида отличался.

Также в ОХРИТН наблюдался более высокий уровень потребления антибиотиков с активностью против полирезистентных грамотрицательных палочек:

- ДАП карбапенемов 252 дня/1000 ПД против 37 дней/1000 ПД ( $p < 0,05$ );
- ДАП цефепима 114 дней/1000 ПД, в ОРИТН данный антибиотик не использовали;

Высокий уровень потребления антибиотиков резерва в ОХРИТН, в частности карбапенемов, связан с высокой частотой выделения полирезистентных энтеробактерий (рис. 2). Поэтому протоколы эмпирической терапии поздних неонатальных инфекций в этом отделении включают карбапенемы. Так, частота выделения продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) из биологического материала от новорожденных в 2014 году, в ОХРИТН составила 39,8%, что более чем в два раза превышало этот показатель в ОРИТН (рис. 2). Такие высокие уровни резистентности к цефалоспорином требуют оптимизации применения цефалоспоринов III-IV поколения в этом отделении. Применение карбапенемов стимулирует селекцию штаммов – продуцентов карбапенемаз, частота выделения которых в ОХРИТН довольно высока – 12%.

Полученные результаты позволяют определить пути коррекции внутренних протоколов антимикробной терапии. Динамическое слежение за уровнем резистентности возбудителей, показателей продолжительности и дней антибактериальных препаратов в дальнейшем позволит контролировать эффективность мероприятий, направленных на оптимизацию политики применения антибиотиков в неонатальных ОРИТ. Методология дает возможность не только увидеть различия в потреблении антибиотиков между отделениями и/или в различные проме-



**Рисунок 2.** Частота выделения полирезистентных штаммов энтеробактерий в ОРИТН и ОХРИТН, % от общего числа выделенных энтеробактерий

жутки времени в одном отделении, но и оценить за счет каких препаратов происходит увеличение или снижение уровня потребления тех или иных антибактериальных препаратов.

### Обсуждение результатов

Высокие темпы роста и распространения антибиотикорезистентности связаны с нарастающим уровнем потребления антибактериальных препаратов. Это влечет за собой увеличение затрат на лекарственные средства из-за необходимости закупать антибиотики новых поколений, способных подавлять рост полирезистентных микроорганизмов. В неонатологии вопрос ограничения роста антибиотикорезистентности стоит особо остро, поскольку многие новые антибактериальные препараты не разрешены к применению у новорожденных. Это значительно ограничивает возможности врачей-неонатологов в лечении госпитальных инфекций. Наиболее эффективным способом предотвращения распространения антибиотикорезистентности может стать сопоставление результатов фармако-экономического анализа с данными микробиологического мониторинга [3]. В России существует значительное количество исследований, посвященных оптимизации и учету антибиотиков в многопрофильных стационарах [4, 5]. Основными методиками, применяемыми клиническими фармакологами, являются DDD-методология и ABC/VEN-анализ. Наиболее полными можно считать исследования, объединяющие эти два метода [3, 4], так как они отражают не только клиническую, но и экономическую составляющую.

Поскольку DDD имеет ограничения в педиатрии, то в Центре ранее проводили обзор потребления антибиотиков на основании учета количества выданных флаконов и ампул из аптеки. Это исследование проведено в рамках работы по клиническому аудиту в неонатальных отделениях [6] и заложило основы для дальнейшего развития этого направления. Однако, подобная методика не всегда отражала истинную картину расхода антибактериальных препаратов из-за различий в интервалах дозирования и сроках хранения в разведенном виде. Так, например, если кратность дозирования ампициллина составляет 3-4 раза в сутки и раствор готовят extempore, а раствор оригинального препарата цефепима при кратности дозирования 2 раза в сутки стабилен при комнатной температуре 24 часа и до 7 дней при температуре 2-8°C, то одному ребенку в сутки требуется 3-4 флакона ампициллина, а цефепима – 1 неполный флакон.

Проведенный анализ литературы показал, что в настоящее время оптимальными методами для педиатрической практики являются подсчет дней (days of therapy – DOT) и продолжительности (length of therapy – LOT) антимикробной терапии [2, 7, 8, 9]. Эта методика наиболее часто используется в неонатальных ОРИТ Европы и Северной Америки в рамках Antimicrobial Stewardship Programs (ASP). ASP представляет собой комплекс мероприятий, направленных на сдерживание роста и распространения антибиотикорезистентности и экономически эффективное использование антимикробных препаратов [7, 8, 9]. Большинство авторов определяют ASP как процесс, направленный на оптимизацию антимикробной терапии в стационаре, в первую очередь в ОРИТ и отделениях, основным контингентом которых являются иммунокомпрометированные пациенты. Конечным продуктом ASP является сбалансированная система потребления антибиотиков, обеспечивающая экономическую, правовую и клиническую пользу. В нашем исследовании основной задачей было отработать методику оценки потребления антимикробных препаратов для перинатальных центров.

Несмотря на то, что абсолютное большинство новорожденных, поступающих в ОРИТ, получают хотя бы одну дозу антибиотика как в России, так и за рубежом, общий уровень потребления антибиотиков в нашем исследовании оказался значительно выше (в 2-3 раза), чем в аналогичных исследованиях североамериканских коллег [7]. Так, относительные показатели продолжительности терапии (ПАТ или LOT) и суммарного потребления антибиотиков ( $\Sigma$  DOT или  $\Sigma$  ДАП) в ОХРИТН и ОРИТН Центра превышали таковые уровни в ОРИТ новорожденных госпиталя штата Техас, США [6]: ПАТ составила 702, 458 и 195 дней на 1000 ПД соответственно;  $\Sigma$  ДАП 1460, 541 и 343 дня. Возникает вопрос, за счет каких антибиотиков получились такие различия?

По всей видимости уровень потребления антибиотиков стартовой терапии, используемых, как правило, эмпирически (ампициллина и гентамицина) отличался незначительно [7]. Вероятно, это связано с тем, что протоколы терапии и диагностики раннего неонатального сепсиса в ОРИТ новорожденных Центра и госпиталя США аналогичны. Поскольку основными возбудителями раннего неонатального сепсиса являются *Streptococcus agalactiae* (стрептококк группы В) и *Escherichia coli*, реже *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Listeria monocytogenes*, оптимальной эмпирической схемой стартовой терапии при раннем неонатальном сепсисе является комбинация ампициллина и гентамицина [10, 11]. У цефалоспоринов отсутствует активность в отношении *E. faecalis* и *L. monocytogenes*, поэтому цефалоспорины III поколения рекомендованы к использованию только при менингите [10].

Если различия по антибиотикам стартовой терапии в нашем исследовании и аналогичном исследовании североамериканских коллег были незначительными, то по ДАП антибиотиков резерва они есть. Так, ДАП карбапенемов в ОРИТ США составило всего 0,4/1000 ПД (в нашем исследовании – 252 в ОХРИТН и 37 в ОРИТН); ДАП ванкомицина – 3,3/1000 ПД (в нашем исследовании – 282 в ОХРИТН и 89 в ОРИТН); ДАП цефалоспоринов и метронидазола не превышало 1/1000 ПД (в нашем исследовании – цефалоспорины III поколения 27 дней в ОХРИТН и 44 в ОРИТН; ДАП метронидазола в ОХРИТН 115 дней), линезолид не использовали (в нашем исследовании – 161 и 33 на 1000 ПД соответственно) [7], хотя степень тяжести контингента пациентов в отделениях сопоставима.

Этиология и уровень заболеваемости госпитальными неонатальными инфекциями может отличаться в различных стационарах и странах, но известны общие эпидемиологические тенденции [12, 13]. Основным контингентом неонатальных ОРИТ сегодня являются недоношенные новорожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела, дети с критическими пороками развития и тяжелой гемолитической болезнью новорожденных. Помимо известных проблем, связанных с пролонгированной ИВЛ, у этой группы пациентов существует необходимость длительной катетеризации центральных вен и парентерального питания. Это привело к доминированию коагулазонегативных стафилококков и дрожжевых грибов в качестве основных возбудителей позднего неонатального катетер-ассоциированного сепсиса [12, 13]. Незрелость структур кишечной стенки, ишемические поражения кишечника, гемотранфузии через пупочную вену и колонизация кишечника условно-патогенными микроорганизмами в монокультуре являются факторами риска некротизирующего энтероколита (НЭК) [14-16]. При НЭК-ассоциированной бактериемии преобладают представители семейства Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* и др.), а также ферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*) [17, 18]. Такое обилие причин поздних неонатальных инфекций может несколько объяснять склонность к полипрагмазии и желание эмпирически «перекрыть» весь спектр возможных возбудителей. К тому же стертость клинической картины инфекции у новорожденных часто приводит к гипердиагностике и превентивному назначению антибиотиков широкого спектра. Решением проблемы может служить создание и внедрение четких алгоритмов диагностики (в первую, очередь микробиологической) и протоколов ведения пациентов с ранними и поздними неонатальными инфекциями. Это позволит адекватно назначать эмпирическую антимикробную терапию и своевременно проводить деэскалацию. Используемая в данном исследовании методика может служить регулирующим механизмом по принципу обратной связи при оценке эффективности работы внутренних протоколов.

Проведенный анализ показал, что несмотря на некоторые недостатки методики (такие как трудности при пересчете дней терапии в потребность во флаконах антибактериальных препаратов), использованный метод подходит для фармакологического мониторинга в перинатальных центрах. Он позволяет в динамике оценивать и сравнивать уровень потребления антибиотиков в отделениях одного неонатального стационара, между различными перинатальными центрами, а также с госпиталями других стран.

#### Благодарности

Выражаем благодарность за помощь в подготовке исследования, консультирование и рецензирование статьи, профессору, консультанту ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н. Анкирской А.С., профессору кафедры клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, д.м.н. Постникову С.С.; за помощь в информационной обработке материала старшему научному сотруднику ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н. Дубоделову Д.В. и научному сотруднику ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.б.н. Гордееву А.Б.

## Литература

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2013. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2012.
2. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis* 2014;6(2): 101-12.
3. Madaras-Kelly K. Optimizing antibiotic use in hospitals: the role of population-based antibiotic surveillance in limiting antibiotic resistance. Insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacother* 2003;23(12):1627-33.
4. Габбасова ЛА, Шаповалова ЮС. Роль АТС/DDD – методологии в оптимизации практики применения антибактериальных препаратов в условиях многопрофильного лечебно-профилактического учреждения. *Качественная клиническая практика* 2008;2:39-46.
5. Божкова СА, Разоренов ВЛ, Борисов АМ. Применение DDD-анализа для коррекции и контроля потребления антибиотиков при лечении парапроктальной инфекции. *Экология человека* 2012;4:52-7.
6. Зубков ВВ, Рюмина ИИ, Евтеева РВ, Припутневич ТВ, Митрохин СД, Тютюнник ИЛ. Обзор потребления антимикробных препаратов у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2013;2:12-6.
7. Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(3):267-72.
8. Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, et al. Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals. *Pediatrics* 2015;135:33-9.
9. Steinberg M, Dresser LD, Daneman N, et al. National survey of critical care physicians' knowledge, attitudes, and perceptions of antimicrobial stewardship programs. *J Intensive Care Med* 2016;31:61-5.
10. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol* 2014;27:21-47.
11. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK, Smith PB. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1052-6.
12. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin N Am* 2013;60:367-89.
13. Любасовская ЛА, Припутневич ТВ, Анкирская АС, Дегтярев ДН, Антонов АГ, Ионов ОВ и соавт. Особенности микробной колонизации новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2013;3:87-91.
14. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when and how. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:152-8.
15. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-83.
16. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, Alverdy J, Liu DC. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2010;125:777-85.
17. Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2014;164:61-6.
18. Krediet TG, van Lelyveld N, Vijlbrief DC, Brouwers HA, Kramer WL, Fleer A, Gerards LJ. Microbiological factors associated with neonatal necrotizing enterocolitis: protective effect of early antibiotic treatment». *Acta Paediatrica* 2003;92:1180-2.

## References

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2013. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2012.
2. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis* 2014;6(2):101-12.
3. Madaras-Kelly K. Optimizing antibiotic use in hospitals: the role of population-based antibiotic surveillance in limiting antibiotic resistance. Insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* 2003;23(12): 1627-33.
4. Gabbasova LA, Shapovalova YuS. Rol ATC DDD metodologii v optimizacii praktiki primeneniya antibakterialnyh preparatov v usloviyah mnogoprofilnogo lecheno profilakticheskogo uchrezhdeniya. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2008;(2):39-46.
5. Bozhkova SA, Razorenov VL, Borisov AM. Primenenie DDD analiza dlya korrekcii i kontrolya potrebleniya antibiotikov pri lechenii paraproteznoj infekcii. *Ehkologiya cheloveka* 2012;52-7.
6. Zubkov VV, Ryumina II, Evteeva RV, Priputnevich TV, Mitrokhin SD, Tyutyunnik IL. Obzor potrebleniya antimikrobnih preparatov u novorozhdennyh s infekcionno vospalitelnyimi zabolevaniyami. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2013;2:12-6.
7. Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(3):267-72.
8. Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, et al. Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals. *Pediatrics* 2015;135:33-9.
9. Steinberg M, Dresser LD, Daneman N, et al. National survey of critical care physicians' knowledge, attitudes, and perceptions of antimicrobial stewardship programs. *J Intensive Care Med* 2016;31:61-5.
10. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol* 2014;27:21-47.
11. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK, Smith PB. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1052-6.
12. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatrics Clinics North America* 2013;60:367-89.
13. Lyubasovskaya LA, Priputnevich TV, Ankiorskaya AS, et al. Osobennosti mikrobnj kolonizacii novorozhdennyh v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2013;3:87-91.
14. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when and how. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:152-58.
15. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-83.
16. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, Alverdy J, Liu DC. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2010;125:777-85.
17. Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2014;164:61-6.
18. Krediet TG, van Lelyveld N, Vijlbrief DC, Brouwers HA, Kramer WL, Fleer A, Gerards LJ. Microbiological factors associated with neonatal necrotizing enterocolitis: protective effect of early antibiotic treatment». *Acta Paediatrica* 2003;92:1180-2.