

УДК 579.861.2.044:615.33

Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования

Л.С. Страчунский, А.В. Дехнич, Ю.А. Белькова, группа исследователей проекта СтЭнт*
Институт антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Цель исследования – определить *in vitro* активность антибиотиков, доступных в формах для местного применения, в отношении клинических штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов, госпитализированных в стационары различных регионов России.

Материал и методы. В исследование были включены 879 клинических штаммов *S. aureus*, выделенных в 2000–2001 гг. от пациентов, госпитализированных в 17 стационаров различных регионов России: 4 – в Центральном регионе, 2 – в Северо-Западном, 3 – в Южном, 2 – в Поволжье, 3 – в Уральском регионе, 3 – в Сибири. Чувствительность к 9 антимикробным препара-

там, доступным в форме для местного применения – гентамицину, клиндамицину, линкомицину, мупироцину, тетрациклину, фузидиевой кислоте, хлорамфениколу, ципрофлоксацину, эритромицину – определялась методом разведений в агаре в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS).

Результаты. Наиболее активными антибиотиками оказались фузидиевая кислота, к которой были чувствительны все исследованные штаммы, и мупироцин (0,3% штаммов были резистентны). Частота метициллинорезистентности составила 33,6%. Высокая частота резистентно-

*Т.Е. Афиногенов – РосНИИТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург,
Л.И. Ахметова – Диагностический центр лабораторной диагностики, Екатеринбург,
Л.Г. Боронина – Областная детская клиническая больница, Екатеринбург,
Е.Н. Гутуцидзе – Клиническая больница при Управлении делами Президента РФ, Москва,
Л.В. Гудкова – Областная клиническая больница, Томск,
Д.Э. Здитовецкий – Городская больница скорой медицинской помощи, Красноярск,
В.Н. Ильина – Областная клиническая больница, Новосибирск,
О.И. Кречикова – Центр госсанэпиднадзора по Смоленской обл., Смоленск,
Н.Е. Марусина – Детская республиканская больница, Казань,
И.Г. Мултых – Краевой диагностический центр, Краснодар,
С.И. Пылаева – НИИ травматологии и ортопедии, Нижний Новгород,
И.В. Смирнов – Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Рязань,
Т.Н. Суборова – Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург,
В.К. Тарабан – Краевая клиническая больница, Краснодар,
Н.М. Фурлетова – Городская клиническая больница № 23, Москва,
С.Г. Хасанова – Городская клиническая больница № 21, Уфа,
Е.В. Щетинин – Ставропольская государственная медицинская академия, Ставрополь.

Контактный адрес:
Андрей Владимирович Дехнич
214019, Смоленск, а/я 5
Факс: (0812) 61-12-94
Эл. почта: andrei@antibiotic.ru

сти отмечена к эритромицину (39,6%), тетрациклину (37,1%), гентамицину (30,7%), клиндамицину (27,1%), ципрофлоксацину (13,1%) и особенно к хлорамфениколу (43,1%).

Выводы. В качестве препаратов выбора для терапии поверхностных стафилококковых инфекций в России следует рекомендовать фузидиевую кислоту и мупироцин. Высокая частота резистентности к хлорамфениколу, линкосами-

дам, макролидам, β -лактамам, тетрациклину и аминогликозидам не позволяет рекомендовать эти препараты для эмпирической терапии инфекций стафилококковой этиологии в большинстве стационаров.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, антибиотики для местного применения, антибиотикорезистентность, фузидиевая кислота, мупироцин.

Susceptibility of *Staphylococcus aureus* from Hospitalised Patients to Topical Antimicrobials in Russia

L.S. Stratchounski, A.V. Dekhnich, Ju.A. Belkova, The StEnt Study Group

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Objective. To determine *in vitro* activity of fusidic acid and other antimicrobials available for topical use against *S. aureus* isolated from hospitalised patients.

Materials and methods. A total of 879 clinical strains of *S. aureus* isolated in 2000–2001 from patients hospitalised in 17 medical institutions in different parts of Russia – 4 in Central region, 2 in North-West region, 3 in South region, 2 in Volga region, 3 in Ural region, 3 in Siberian region, were included in the study. Susceptibility to fusidic acid and 8 other antimicrobials available for topical use (gentamicin, mupirocin, erythromycin, clindamycin, lincomycin, tetracycline, chloramphenicol, ciprofloxacin) was determined by agar dilution method in accordance with the NCCLS recommendations.

Results. The most potent antimicrobial was fusidic acid to which no resistance was found. The

only other antimicrobial with low frequency of resistance was mupirocin (0,3% of the lower-level resistance). The prevalence of MRSA among tested strains was 33,6%. The high rates of resistance were found to erythromycin (39,6%), tetracycline (37,1%), gentamicin (30,7%), clindamycin (27,1%), ciprofloxacin (13,1%) and chloramphenicol (43,1%).

Conclusions. Fusidic acid and mupirocin can be used as the drugs of choice for the treatment of *S. aureus* infections in Russia. High rate of resistance to chloramphenicol, macrolides, tetracyclines, aminoglycosides and lincosamides advise not to use these antimicrobials for empiric therapy of *S. aureus* infections.

Key words: *Staphylococcus aureus*, topical antimicrobials, antimicrobial resistance, fusidic acid, mupirocin.

Введение

Staphylococcus aureus является одним из ведущих возбудителей инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ), таких, как фурункул, карбункул, импетиго, абсцесс, флегмона, целлюлит, послеоперационная раневая инфекция. Так, например, 75–90,8% пиодермий и 80% импетиго имеют стафилококковую этиологию [1, 2, 3].

При ИКМТ антибактериальные препараты часто назначаются местно как в виде монотерапии, так и дополнительно к системной терапии. Успех антибактериальной терапии зависит от правильного вы-

бора антибиотика, который возможен только при наличии информации о чувствительности предполагаемого возбудителя. В то же время в большинстве случаев терапия начинается эмпирически, в связи с чем необходимо располагать локальными данными об эпидемиологии антибиотикорезистентности.

В последние годы отмечается рост резистентности *S. aureus* к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике, причем распространенность резистентности может значительно различаться в разных странах и географических



Рис. 1. Географическое распределение центров, участвовавших в исследовании

регионах. Основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы, которые устойчивы не только ко всем β -лактамам, но и ко многим другим группам антибиотиков [4]. Тревожным фактом является появление и распространение метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* не только среди возбудителей госпитальных, но и внебольничных инфекций [5, 6, 7].

В то же время если для системной терапии стафилококковых инфекций арсенал препаратов, обладающих высокой эффективностью в отношении *S. aureus*, относительно широк, то спектр препаратов, доступных в формах для местного применения, ограничен. Более того, к большинству таких препаратов (тетрациклины, аминогликозиды, линкосамиды и т. д.) часто встречается резистентность [3].

В связи со сказанным очевидно, что необходимо располагать отечественными данными о резистентности конкретного микроорганизма к различным антибактериальным препаратам. Однако до сих пор в России не проводилось многоцентровых исследований антибиотикорезистентности *S. aureus*. Принимать же во внимание суммированные данные отдельно взятых лабораторий невозможно, поскольку методика определения чувствительности в большинстве российских лабораторий не стандартизирована. Точно также нельзя ориентироваться только на данные зарубежных исследований, поскольку в связи со значительными различиями в политике применения антибиотиков в России и за рубежом распространенность антибиотикорезистентности может значительно различаться.

Целью данного исследования явилось изучение *in vitro* активности антибиотиков, доступных в формах для местного применения, в отношении клинических штаммов *S. aureus*, выделенных от госпитализированных пациентов в различных регионах России.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 879 клинических штаммов *S. aureus*, выделенных в 2000–2001 гг. от пациентов, госпитализированных в 17 стационаров различных регионов России (рис. 1): 2 – в Москве, 2 – в Санкт-Петербурге, 2 – в Краснодаре, 2 – в Екатеринбурге и по 1 стационару соответственно в Казани, Красноярске, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Рязани, Смоленске, Ставрополе, Томске и Уфе.

Чувствительность микроорганизмов к 9 антибактериальным препаратам, доступным в формах для местного применения – фузидиевой кислоте, гентамицину, мупироцину, ципрофлоксацину, эритромицину, клиндамицину, линкомицину, тетрациклину и хлорамфениколу, а также к оксациллину – определяли методом серийных разведений в агаре в соответствии со стандартами Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам США (NCCLS) [8].

Чашки инокулировали бактериальной взвесью с помощью многоканального инокулятора (Mast Diagnostics Ltd, UK) и инкубировали в атмосферных условиях при температуре 35°C. Результаты определения чувствительности оценивали в соответствии с рекомендациями NCCLS (2002) за исключением фузидиевой кислоты – оценку проводили в соответствии с рекомендациями Комитета по антибиотикам французского общества микробиологов (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) [9], мупироцина – в соответствии с рекомендациями производителя [10] и линкомицина, для которого адекватных рекомендаций по интерпретации результатов определения чувствительности не существует (табл. 1).

Контроль качества определения чувствительности проводили с использованием штамма *S. aureus* ATCC 29213.

Результаты исследования

Из протестированных антибиотиков наибольшей активностью обладали фузидиевая кислота, к которой были чувствительны все исследованные штаммы, и мупироцин – только 3 штамма оказались резистентными (0,3 %) с МПК 16 мг/л (рис. 2, табл. 2).

К ципрофлоксацину были нечувствительны 13,1% штаммов, из которых 2,4% – умеренно резистентны. Отмечена высокая частота резистентности к клиндамицину – 27,1% (26,9% – резистентны, 0,2% – умеренно резистентны), гентамицину – 30,7%, тетрациклину – 37,1%, эритромицину – 39,5% (38,5% – резистентны, 1% – умеренно резис-

Таблица 1. Рекомендуемые пограничные концентрации для интерпретации результатов определения чувствительности *S. aureus* к антибактериальным препаратам

Антибиотик	МПК, мг/л		
	Чувствителен	Умерено резистентен	Резистентен
Гентамицин	≤4	8	≥16
Клиндамицин	≤0,5	1-2	≥4
Линкомицин	-	-	-
Мупироцин*	≤4	-	≥8
Оксациллин	≤2	-	≥4
Тетрациклин	≤4	8	≥16
Фузидиевая кислота**	≤2	-	>16
Хлорамфеникол	≤8	16	≥32
Ципрофлоксацин	≤1	2	≥4
Эритромицин	≤0,5	1-4	≥8

* По данным производителя [10].

** По данным Комитета по антибиотикам французского общества микробиологов (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) [9].

тентны) и особенно к хлорамфениколу – 43,1% (42,8% – резистентны, 0,3% – умеренно резистентны).

Распределение МПК исследованных штаммов представлено в табл. 3.

Выявлены значительные различия чувствительности исследованных штаммов в различных стационарах. Так, чувствительность выделенных штаммов к ципрофлоксацину, клиндамицину и гентамицину колебалась в пределах от 100 до 36,7, 36,8 и 34,7% соответственно. Чувствительность к тетрациклину варьировала в пределах 87,5–15,8%, эритромицину – 93,8–31,6%, хлорамфениколу – 93,2–22,5%.

Из 879 включенных в исследование штаммов 295 (33,6%) были резистентными к оксациллину

(MRSA). Доля MRSA значительно варьировала в различных центрах – от 0 до 89,5% и зависела не от географического расположения стационара, а от профиля отделения. Достоверно чаще ($p < 0,0001$) MRSA выделялись от пациентов ожоговых (78,4%), ортопедических/травматологических (41,6%) и реанимационных (41,3%) отделений, в то время как в терапевтических отделениях и хирургических отделениях общего профиля метициллинорезистентность встречалась относительно редко (11,1%).

Из 295 исследованных MRSA все штаммы были чувствительны к фузидиевой кислоте и мупироцину. Остальные протестированные антибиотики проявляли низкую активность в отношении MRSA: к ципрофлоксацину, клиндамицину, тетрациклину, эритромицину, хлорамфениколу и гентамицину были нечувствительны 32,5, 72,5, 73,9, 75,6 и 85,4% штаммов соответственно (табл. 4).

Обсуждение результатов исследования

Основой эффективной эмпирической антибиотикотерапии как системной, так и местной являются данные об эпидемиологии антибиотикорезистентности. Настоящее исследование явилось первым многоцентровым изучением антибиотикорезистентности *S. aureus* у госпитализированных пациентов в России.

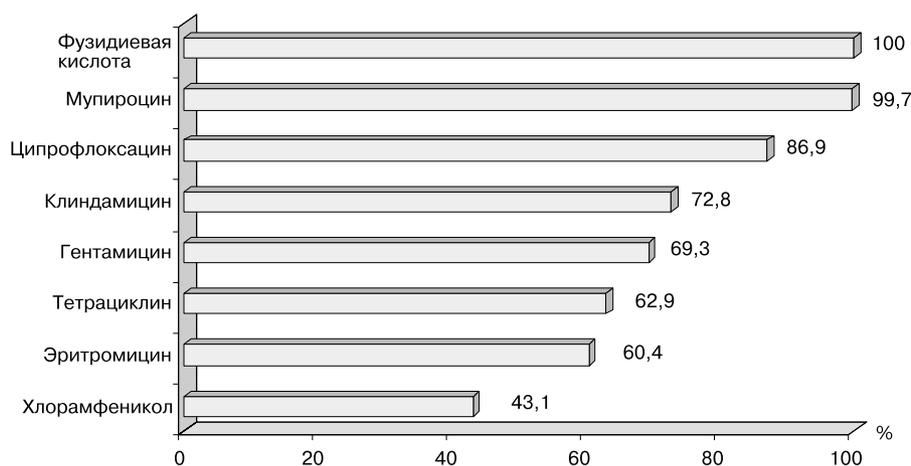


Рис. 2. Чувствительность исследованных штаммов *S. aureus* к антибиотикам, доступных в формах для местного применения, %

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам *S. aureus*, выделенных от госпитализированных пациентов

Антибиотик	S, %	I, %	R, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК
Гентамицин	69,3	0	30,7	0,5	128	0,125–256
Клиндамицин	72,8	0,2	26,9	0,125	256	0,06–256
Линкомицин	–	–	–	2	256	0,25–256
Мупиноцин	99,7	0	0,3	0,25	0,25	0,125–16
Тетрациклин	62,9	0	37,1	0,5	128	0,125–128
Фузидиевая кислота	100,0	0	0	0,125	0,25	0,03–2
Хлорамфеникол	43,1	0,3	42,8	8	128	0,5–256
Ципрофлоксацин	86,9	2,4	10,7	0,5	4	0,125–64
Эритромицин	60,4	1,0	38,5	0,5	256	0,125–256

Наибольшую активность продемонстрировала фузидиевая кислота, к которой были чувствительны все исследованные штаммы, несмотря на то что данный препарат давно и достаточно широко используется в некоторых регионах. По данным зарубежной литературы, резистентность к фузидиевой кислоте также встречается редко. Обычно она не превышала 2–5% и значительно не возрастала в последние годы [11–14]. Это объясняется низкой частотой спонтанных мутаций, приводящих к резистентности – $<10^{-11}$ [15].

Другим высокоактивным антибиотиком был мупиноцин, к которому чувствительны 99,7% протестированных штаммов. Три штамма (0,3%) обладали МПК 16 мг/л, то есть проявили низкий уровень резистентности к мупиноцину. Однако в этом случае можно говорить только о биологической (появление у микробной клетки приобретенного механизма резистентности), но не клинической резистентности, так как концентрация мупиноцина, создаваемая при местном его применении, значительно превышает данное значение МПК [10].

О клинической резистентности к мупиноцину можно с уверенностью говорить лишь в случае высокого уровня резистентности (МПК > 512 мг/л) [10]. Необходимо отметить, что все MRSA были чувствительны к мупиноцину. В то же время, по данным литературы, число мупиноцинорезистентных штаммов *S. aureus* в последние годы возрастает, что, вероятно, связано с широким его использованием во многих странах [16, 17].

Остальные протестированные антибиотики проявляли низкую активность. Так, к клиндамицину, гентамицину, тетрациклину, эритромицину и хлорамфениколу было нечувствительно 27,1, 30,7, 37,1, 39,6 и 43,1% штаммов соответственно, что не позволяет рекомендовать эти антибиотики для эмпирической антибиотикотерапии ИКМТ. В целом подобная ситуация отмечается и во многих других странах мира, где резистентность к макролидам, аминогликозидам, тетрациклинам и линкосамидам широко распространена [4, 18, 19, 20].

В то же время резистентность к хлорамфениколу в стационарах российских лечебно-профилактических учреждений выше (43,1%), чем в зарубеж-

Таблица 3. Распределение популяции *S. aureus* по значениям МПК исследованных антибиотиков, %

Антибиотик	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Гентамицин	–	–	–	0,1	5,0	57,3	6,5	0,1	0,2	–	–	0,5	0,8	29,1	0,3
Клиндамицин	–	–	0,9	64,3	5,9	1,7	0,3	–	0,1	–	0,1	–	–	–	26,7
Линкомицин*	–	–	–	–	0,1	0,3	30,2	39,9	0,5	0,1	–	0,1	1,3	0,5	27,1
Мупиноцин	–	–	–	41,6	53,8	2,9	1,3	–	–	–	0,3	–	–	–	–
Тетрациклин	–	–	–	1,3	22,2	37,1	2,1	0,1	0,2	–	0,1	3,6	22,8	10,6	–
Фузидиевая кислота	–	3,1	22,1	64,4	9,3	0,2	0,5	0,5	–	–	–	–	–	–	–
Хлорамфеникол	–	–	–	–	–	0,1	0,1	–	19,7	36,9	0,3	0,3	24,9	17,4	0,1
Ципрофлоксацин	–	–	–	0,2	12,2	69,5	5,0	2,4	1,7	0,1	3,2	5,6	0,1	–	–
Эритромицин	–	–	–	1,25	16,15	42,9	0,9	0,1	–	–	–	–	–	0,2	38,2

Значения МПК, соответствующие умеренной резистентности.

Значения МПК, соответствующие резистентности.

* Отсутствуют критерии для интерпретации результатов определения чувствительности.

Таблица 4. Чувствительность к антибиотикам метициллино-резистентных штаммов *S. aureus*, выделенных от госпитализированных пациентов, %

Антибиотик	S	I	R
Гентамицин	14,6	0	85,4
Клиндамицин	27,5	0	72,5
Мупиноцин	100,0	0	0
Тетрациклин	26,1	0	73,9
Фузидиевая кислота	100,0	0	0
Хлорамфеникол	15,3	0,3	84,4
Ципрофлоксацин	67,5	4,4	28,1
Эритромицин	24,4	1,0	74,6

ных [19, 20]. Это, по-видимому, объясняется тем, что в большинстве стран мира этот антибиотик не применяется в течение нескольких десятилетий. В то же время в России он используется очень широко не только для системной терапии, но и входит в состав таких «популярных» средств для местного применения, как левомеколь, левосин, кортикостероиды, левовинизоль, фулевил, линимент синтомицина.

Высокий уровень резистентности к макролидам, линкосамидам, тетрациклину, аминогликозидам и особенно к хлорамфениколу не позволяет рекомендовать их для эмпирической терапии инфекций, вызванных *S. aureus* у госпитализированных пациентов.

В целом следует переоценить практику включения антимикробных препаратов для системного ис-

пользования в местные лекарственные формы. Хорошо известны примеры, когда бесконтрольное местное использование антибиотиков вело к драматическому росту антибиотикорезистентности. Так, например, в ожоговом отделении в одной из клиник Лондона с 1964 г. местно использовался гентамицин. При этом в 1965 г. в данном отделении к гентамицину были чувствительны 90% штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, в 1969 г. – только 9%. После 1969 г. использование гентамицина прекратилось, и в следующий год только 5% штаммов синегнойной палочки были резистентны к данному препарату [21].

В настоящей работе проведено определение чувствительности только к 9 антибактериальным препаратам, тогда как в клинической практике применяется ряд иных лекарственных средств. Особый интерес представляет сульфадиазин серебра, который используется при терапии ожоговых ран. Однако основной проблемой при тестировании других антимикробных препаратов является отсутствие общепризнанных стандартов определения чувствительности к ним.

Таким образом, в качестве препаратов выбора для терапии поверхностных инфекций, вызванных *S. aureus*, можно рекомендовать фузидиевую кислоту и мупиноцин. Необходимо вести активный поиск новых антимикробных препаратов для местной терапии стафилококковых инфекций.

Литература

1. Каламкарян А.А., Архангельская Е.И., Глухенький Б.Т., Масюкова С.А. Кожные и венерические болезни. Под редакцией Скрипкина Ю.К., Мордовцева В.Н. 2-е изд. Москва: Медицина; 1999. Т. 1. с. 213-57.
2. Trilla A., Miro J.M. Identifying high risk patients for *Staphylococcus aureus* infections: skin and soft tissue infections. J Chemother 1995; 7 (Suppl 3):37-43.
3. Mandell L.A. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Raphael D., editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 306-7.
4. Jorgensen J.H. Laboratory and epidemiologic experience with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the USA. Eur J Clin Microbiol 1986; 5:693-6.
5. Kallen A., Driscoll T., Thornton S., Olson P., Wallace M. Increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a naval medical center. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:223-6.
6. O'Brien F., Pearman J., Gracey M., Riley T., Grubb W. Community strain of methicillin-resistant *Staphylo-*

- coccus aureus* involved in a hospital outbreak. J Clin Microbiol 1999; 37:2858-62.
7. Gosbell I.B., Mercer J.L., Neville S.A., Chant K.G., Munro R. Community-acquired, non-multiresistant oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (NORSA) in south western Sydney. Pathology 2001; 33(2):206-10.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement. NCCLS Document M100-S4. 2002; 22(1).
9. Statement 1996 CA-SFM. Zone sizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. Clin Microbiol Infect 1996; 2 (Suppl 1):46-9.
10. Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупиноцин: уникальный антибиотик для местного применения. Клинический микробиологический журнал 1999; 1(1):57-65.
11. Белькова Ю.А. Фузидиевая кислота в современной клинической практике (Обзор литературы). Клинический микробиологический журнал 2001; 4:324-38.
12. Reynolds J.I.F., editor. Martindale the extra pharmacopoeia. 31st ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996. p. 233-5.

13. Turnidge J., Collignon P. Resistance to fusidic acid. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12 (Suppl 2):35-44.
14. Samra Z., Gadba R., Ofir O. Antibiotic susceptibility and phage typing of methicillin-resistant and -sensitive *Staphylococcus aureus* clinical isolates at the period during 1991–1997. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:427-7.
15. O'Neill A.J., Cove J.H., Chopra I. Mutation frequencies for resistance to fusidic acid and rifampicin in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:647-50.
16. Kochman M., Fordymacki P., Lawrynowicz-Pacior M., et al. Susceptibility to selected chemotherapeutics *Staphylococcus aureus* strains resistant to methicilline isolated from clinical materials in the years 1991–1992 and 1997. *Med Dosw Microbiol* 1999; 51(3-4):187-98.
17. Perez-Fontan M., Rosales M., Rodriguez-Carmona A., Falcon T.G., Valdes F. Mupirocin resistance after long-term use for *Staphylococcus aureus* colonization in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2):337-41.
18. Nishijima S., Kurokawa I. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:241-3.
19. Guerin F., Buu-Hoi A., Mainardi J.-L., et al. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in Parisian hospital. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2985-8.
20. Rohani M.Y., Raudzah A., Lau M.G., et al. Susceptibility pattern of *Staphylococcus aureus* isolated in Malaysian hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13:209-13.
21. Swarz M.N. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med* 1997; 337:491-2.