

УДК 616.15-022

Катетер-ассоциированные инфекции кровотока: предупредить или лечить?

Р.С. Козлов¹, А.В. Голуб²¹НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия²Кафедра общей хирургии с курсом ФПК и ППС, Смоленск, Россия

Доступ к центральным венам широко используется современной медициной для решения задач периодического гемодиализа, длительной химиотерапии, парентерального питания и т.д. Основным осложнением, лимитирующим широту и длительность использования центральных катетеров, равно как и имплантируемых устройств (портов), является их контаминация с последующим развитием катетер-ассоциированной инфекции кровотока. В статье рассмотрен потенциал нового подхода к профилактике таких осложнений с использованием антимикробного раствора специальной рецептуры (содержащего

тауролидин) для закрытия катетера. Принимая во внимание уровень доказательной базы проведенных по этому поводу исследований, а также учитывая собственные данные по чувствительности возбудителей инфекций кровяного русла, авторы приводят фармакодинамическое и фармакокинетическое обоснование более широкого применения данного подхода в клинической практике для установления новых стандартов закрытия катетеров.

Ключевые слова: катетер-ассоциированные инфекции кровотока, профилактика, тауролидин.

Catheter-related Bloodstream Infections: Prevention or Treatment?

R.S. Kozlov¹, A.V. Golub²¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia² Department of General Surgery, Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Central venous access is commonly used in clinical practice for a wide spectrum of procedures, such as hemodialysis, long-term chemotherapy, parenteral nutrition, etc. The main complications limiting the duration of use of central catheters and implantable (subcutaneous) ports include microbial contamination and possible catheter-related bloodstream infections. A novel approach to prophylaxis of the complications using specific antimicrobial solution (taurolidine) as a catheter lock and its possi-

ble benefits are reviewed in this paper. Based on the level of evidence for the taurolidine studies conducted to date and our data on antimicrobial susceptibility of pathogens causing bloodstream infections, authors provide pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for wide use of this catheter lock approach.

Key words: catheter-related bloodstream infections, prophylaxis, taurolidine.

Контактный адрес:
Роман Сергеевич Козлов
214019, Смоленск, а/я 5
Эл. почта: roman@antibiotic.ru

Катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) являются серьезной проблемой для современной медицины, значительно ограничивающей возможности центрального сосудистого доступа из-за реальной опасности развития на фоне и без того тяжелого основного заболевания жизнеугрожающих осложнений, требующих дополнительной мобилизации ресурсов здравоохранения. В развитых странах средняя частота развития КАИК составляет 4–6 случаев на 1000 дней катетеризации, что выводит эту патологию в лидеры причин развития бактериемии и в тройку самых частых нозокомиальных инфекций. На фоне всевозрастающей потребности в центральном венозном доступе у разных категорий пациентов только в США и Европе частота ежегодно регистрируемых подобных осложнений превышает 500 тысяч, при средней стоимости лечения одного эпизода 5–29 тыс. долларов США. Летальность при развитии КАИК достаточно высока, находится в прямой зависимости от возбудителя и может достигать 19–25% [1–3].

Оценивая количество и содержание отечественных публикаций на тему КАИК, можно сделать вывод о значительной недооценке данной проблемы медицинским сообществом. Отчасти это может быть объяснено актуальностью, тяжестью течения и летальностью, присущих основным заболеваниям пациентов, а также тем колоссальным объемом задач, решением которых ежедневно занимаются реаниматологи, intensivисты, химиотерапевты, нефрологи, специалисты диализных центров и др. В то же время, по данным единственного в России исследования (CASCAT), проведенного НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, общая частота развития КАИК, связанных с *центральными венозными катетерами* (ЦВК), составила 5 случаев на 1000 дней катетеризации (2,2 и 2,8 случаев генерализованной и локальной КАИК на 1000 дней катетеризации со средней длительностью их течения $10,0 \pm 4,7$ и $6,9 \pm 4,6$ сут соответственно) [4]. Понятная экономическая составляющая данного вопроса в полной мере может служить темой отдельного исследования.

Патогенез развития катетер-ассоциированных инфекций кровотока

Существует два пути инфицирования катетера, т.н. экстралюминальный и интралюминальный соответственно предполагаемому распростране-

нию микроорганизмов по наружной и внутренней поверхностям катетера. Учитывая конструктивные особенности различных моделей катетеров, для некоторых из них, например полностью имплантируемых устройств, актуален только интралюминальный путь инфицирования. Основным источником возбудителей КАИК являются микроорганизмы кожи пациента, инфицирующие внешнюю сторону катетера и вызывающие главным образом локальные КАИК, а также микроорганизмы кожи рук персонала, ухаживающего за устройством. Последний вариант предполагает скорее инфицирование внутренней поверхности катетера через контаминированный порт или манжету.

Интересна особенность приоритетного инфицирования внешней поверхности катетера при относительно коротком времени его использования (с возможным развитием локальной КАИК – инфекции места выхода катетера, инфекции кармана или туннеля) и инфицирование внутренней поверхности длительно стоящих катетеров (с возможным развитием генерализованной КАИК – бактериемии и/или сепсиса). Спорадическую роль в инфицировании устройств для сосудистого доступа могут играть контаминированные жидкости для инфузии (препараты и компоненты крови, кровезаменители и растворы для парентерального питания) или гематогенное распространение микроорганизмов [5, 6].

Установлено, что контаминация (с возможным последующим развитием КАИК, что зависит от множества факторов) является практически неизбежной и связана с формированием биопленки на поверхностях катетера. Биопленка не является чем-то уникальным и представляет собой повсеместную форму существования микроорганизмов на земле. До 99% всех микроорганизмов находятся именно в биопленке (сессильная фаза), из которой во внешнюю среду выделяются отдельные их представители (планктонная фаза). Важное клиническое значение имеет именно защищенность возбудителей, находящихся в таком сообществе, от всех неблагоприятных факторов среды, в т.ч. и клеточных/гуморальных механизмов защиты макроорганизма, а также от действия биоцидов (антибиотиков и антисептиков). В биопленке наблюдается межвидовой синергизм возбудителей, а также накопление питательных веществ. Известно, что чувствительность микроорганизмов к антибиотикам, определяемая *in vitro*, у представителей именно планктонной фазы возбудителей может быть в десятки и сотни раз меньше чем аналогичный показатель для возбудителей, находящихся под защитой биопленки. Наряду с неэффективностью общепри-

нятых дозировок антибиотиков для воздействия на подобный очаг инфекции, имеется и риск развития антибиотикоустойчивости возбудителей благодаря селективному давлению субоптимальных концентраций препарата [7–10].

Общие подходы к профилактике катетер-ассоциированных инфекций кровотока

Неоспоримым фактом является социальный и экономический приоритет профилактики возникновения инфекционных осложнений перед необходимостью их лечения. Комплексный подход к профилактике КАИК может быть уникальным для каждого лечебного учреждения и заключаться во внедрении образовательных программ для специалистов, имеющих дело с устройствами для сосудистого доступа; в особенно строгом соблюдении правил асептики и антисептики при постановке и уходе за катетером; в выборе модели катетера и материала его изготовления; в системном и местном профилактическом назначении антибиотиков, а также в применении специальных растворов для закрытия катетеров.

Необходимо отметить, что на сегодняшний момент нет универсального общепризнанного подхода к предупреждению КАИК, а перечисленные меры могут значительно отличаться по уровню имеющихся доказательств их эффективности.

Образовательные программы. Ряд исследований убедительно показывают, что акцентирование внимания специалистов на проблеме КАИК (включая с практическими занятиями по установке и уходу за катетерами в соответствии с современными требованиями) уже само по себе способно значительно повлиять на частоту возникновения инфекционных осложнений [5, 11, 12]. Так, внедрение образовательных программ в США и Германии сопровождалось снижением частоты КАИК более чем на 1 случай на 1000 дней катетеризации. С другой стороны, программы контроля за КАИК в стационарах также способны критически повлиять на частоту подобных событий, что обусловлено, конечно, повышением ответственности медицинского персонала [13, 14].

Асептика и антисептика. Широкая трактовка понятия обеспечения асептики предусматривает более обширную и неоднократную обработку области установки сосудистого устройства с последующей драпировкой, облачение персонала в стерильные халат и колпак, ношение маски и стерильных перчаток. Все это вместо узкой обработки поля и требований, касающихся только наличия обработанных антисептиком перчаток.

Мероприятия более пристального инфекционного контроля также предусматривают более тща-

тельную и аккуратную обработку места выхода катетера при любых манипуляциях и периодическом уходе за ним, а также стерильное облачение персонала [15, 16].

Выбор катетера и уход за ним. Доказано, что физико-химические свойства материала (такие как гидрофильность, электрический заряд, инертность и гладкость), из которого изготовлен катетер, напрямую влияют на его способность быть колонизированным микроорганизмами, что связано с особенностями формирования биопленки на разных поверхностях. Литературные данные свидетельствуют, что полиэтилен является худшим материалом для производства катетеров, в т.ч. и принимая во внимание риски колонизации таких поверхностей [17]. Согласно данным НИИ антимикробной химиотерапии, при использовании полиуретановых катетеров частота инфицирования устройств снижается в 5,4 раза по сравнению с полиэтиленовыми, в то время как, например в Смоленской области, именно последние используются в ~90% случаев [4].

Таким образом, полиуретан, тефлон или силикон являются наиболее предпочтительными материалами при изготовлении устройств для обеспечения сосудистого доступа.

В литературе существуют отдельные сообщения об эффективности импрегнации катетеров, их портов и манжет антибиотиками, антисептиками или ионами серебра для предупреждения развития КАИК. Однако в отсутствие качественных доказательств подобные инновации не могут пока быть рекомендованы для широкого внедрения [18, 19].

Установлено, что промывание катетера после каждого его использования гепарином также способствует снижению частоты КАИК, что связывают как со свойствами гепарина, так и с «растворением» биологического субстрата для формирования биопленки, а также с наличием в растворе консерванта, играющего роль биоцида [20–23]. Несмотря на высокую частоту развития системных *нежелательных лекарственных явлений* (НЛЯ), именно рутинное использование гепарина нашло свое отражение в локальных протоколах ухода за катетерами, в том числе и по причине предупреждения механического нарушения проходимости устройства, хотя, например длительная консервация катетеров с помощью гепарина, невозможна, что и обуславливает необходимость реинстилляции раствора каждые 8–24 часа.

Профилактическое применение антибиотиков. В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности системного профилактического применения антибиотиков для профи-

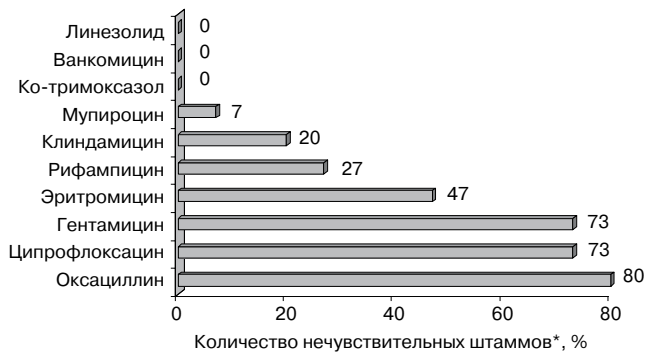


Рис. 1. Резистентность штаммов *S. aureus*, выделенных при КАИК, к антибиотикам

* Здесь и на рис. 2: в группу нечувствительных включены резистентные и умеренно резистентные штаммы.

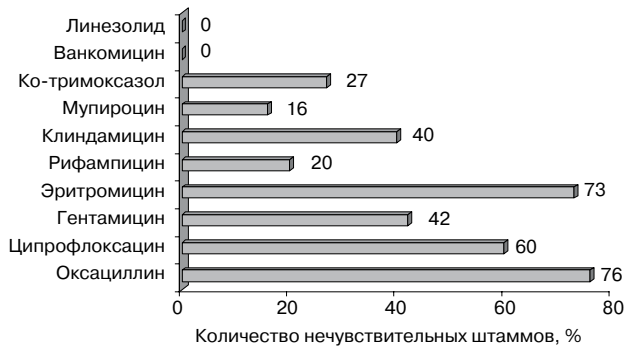


Рис. 2. Резистентность штаммов КНС, выделенных при КАИК, к антибиотикам

лактики КАИК. Помимо селективного давления и риска возникновения резистентности патогенов к используемым препаратам, подобное их применение сопровождается и риском развития НЛЯ [17, 24].

На протяжении длительного времени не прекращаются попытки местного применения антибиотиков с целью предупреждения развития КАИК. Доступных на рынке рецептур для подобных целей не существует, поэтому исследователи обычно используют кустарно приготовленные растворы антибиотиков с гепарином для закрытия катетера (т.н. «антибактериальные замки») с эмпирически подобранной концентрацией действующего агента. Наибольшее количество исследований подобного использования антибиотиков касаются ванкомицина, гентамицина, ципрофлоксацина и рифампицина. Справедливости ради необходимо отметить, что описан и положительный опыт подобных изысканий. Однако, учитывая общие недостатки местного применения антибиотиков (будут описаны ниже) и принимая во внимание отсутствие валидных данных, полученных в исследованиях с высоким уровнем

доказательности результатов, данный подход никак не может быть рекомендован для широкого клинического применения.

Известно, что наиболее частыми возбудителями КАИК являются грамположительные бактерии – стафилококки и энтерококки, гораздо меньшее значение имеют микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*. Неферментирующие бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) и дрожжеподобные грибы выделяются относительно редко, хотя вызванные ими КАИК и имеют прогностически более неблагоприятное течение [3, 6, 17].

Согласно данным исследования CASCAT наиболее актуальными возбудителями КАИК являются именно коагулазонегативные стафилококки (КНС), составляющие 53% от всех выделенных штаммов (*Staphylococcus epidermidis* – 10,7%), и *Staphylococcus aureus* – 17,9% штаммов. Ацинетобактерии и энтерококки выделяли в 16,7 и 8% случаев соответственно. На долю других микроорганизмов в структуре возбудителей КАИК пришлось менее 4% [4].

При определении чувствительности данных микроорганизмов к антибиотикам была получена в целом настораживающая картина высокого уровня резистентности патогенов к широко используемым в стационарах антибиотикам. Так, доля метициллино-резистентных стафилококков (MRSA) составила 80%, поэтому препаратами выбора для терапии КАИК, вызванных грамположительными кокками, могут считаться лишь ванкомицин и линезолид (рис. 1, 2).

При тестировании штаммов *Acinetobacter* spp. выявлена 100% устойчивость ко всем цефалоспорином (в т.ч. цефепиму), аминогликозидам (в т.ч. амикацину) и пиперациллину, а резистентность к ципрофлоксацину составила 93%. Высокую активность в отношении данного возбудителя продемонстрировали цефоперазон/сульбактам, меропенем и имипенем.

Все штаммы энтерококков показали 100% чувствительность только к ванкомицину и линезолиду, в то время как устойчивыми к аминогликозидам и фторхинолонам были 86%, а к ампициллину – 43% штаммов.

Согласно результатам недавно завершеного самого масштабного многоцентрового исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РЕВАНШ 2006–2008 гг.), также проведенного НИИ антимикробной химиотерапии и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности, из крови пациентов, в том числе и с КАИК, выделено 85 штаммов стафилококков (из которых *S. aureus* – 70 и *S. epidermidis* – 11) и 31 штамм *Enterococcus* spp. При этом частота выделения MRSA, обладающих, как правило, множественной резистентностью, составила 41,4%. Среди всех выделенных штаммов стафилококков 41,4 и 17,1% оказались устойчивыми к ципрофлоксацину и рифампицину, а среди MRSA резистентность к данным антибиотикам отмечена в 96,6 и 34,5% случаев соответственно. Все штаммы стафилококков в 100% случаев были чувствительны к ванкомицину и линезолиду.

Выделенные из крови энтерококки продемонстрировали устойчивость к ампициллину в 48,4% случаев, а к ванкомицину и линезолиду устойчивыми были 3,2 и 0% соответственно. Среди всех штаммов энтерококков только 9,7 и 29% оказались чувствительными к ципрофлоксацину и гентамицину соответственно.

Таким образом, картина резистентности возбудителей инфекций кровотока к антибиотикам в России не позволяет использовать вышеперечисленные антибиотики (за исключением ванкомицина) в качестве действующего агента «антибактериальных замков» ЦВК с целью предупреждения развития КАИК. Вообще же, местное использование антибиотиков сопровождается высоким риском неэффективности их применения из-за непредсказуемости фармакокинетики и особенностей недостаточного воздействия на микроорганизмы, находящиеся в биопленке, что ведет к отсутствию эрадикации [7]. Считается, что именно субоптимальные концентрации антибиотиков и ведут к селекции резистентных микроорганизмов с последующим их распространением в стационаре. Кроме того, хорошим правилом является следование принципу отказа от использования для профилактики инфекций препаратов, которые могут потребоваться для терапии. Частота и скорость развития устойчивости патогенов к антибиотикам находятся, как правило, в прямой зависимости от объема использования того или иного антибактериального препарата. Появление ванкомицинорезистентных штаммов стафилококков и энтерококков не является в этом смысле исключением [25–27].

Указанных выше недостатков антибиотиков при их местном применении практически лишены антисептики, воздействие которых на биопленку более агрессивно, при этом истинная устойчивость микроорганизмов формируется крайне редко, а локальная фармакокинетика предсказуема и стабильна. Более широкое применение антисептиков с целью профилактики КАИК лимитируется, пожалуй, только фактором их токсичности при системном применении и контакте со внутренними средами макроорганизма. Однако существуют и исключения из данного правила.

Тауролидин цитрат для профилактики катетер-ассоциированных инфекций кровотока

Предпосылки создания раствора для закрывания катетеров на основе тауролидина и цитрата оправданы удачным сочетанием этих двух веществ, призванных решить задачу безопасного и длительного использования устройств для центрального венозного доступа. Тауролидин является производным аминокислоты таурина, обладает биоцидными свойствами и может быть классифицирован скорее как антисептик, механизм антимикробной активности которого обусловлен необратимым связыванием оксиметиловых групп с наружными мембранными структурами микробной клетки, что вначале сопровождается снижением адгезивной способности бактерий, а в последующем и их гибелью [28–31]. Уникален высочайший профиль безопасности этого вещества для макроорганизма, обусловленный его метаболизмом до таурина, углекислого газа и воды [32, 33]. В настоящее время растворы тауролидина и цитрата содержат последний в концентрациях, рекомендованных FDA (4%) и, как показывают исследования, обладают достаточным антитромботическим действием при отсутствии системных НЛЯ, свойственных в том числе и гепарину при его рутинном местном применении с целью предупреждения тромбоза катетера [34].

Изучение антимикробной активности тауролидина показало его высокую *in vitro* активность в отношении основных возбудителей КАИК (грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов), в том числе и находящихся в биопленке и/или обладающих резистентностью к антибиотикам [22, 35, 36]. В связи с этим установлено, что тауролидин, в отличие от иных замков, препятствует колонизации внутренней поверхности диализного катетера даже по прошествии длительного времени его использования (рис. 3) [7]. Кроме того, установлена возможность длительной (до 3 месяцев)

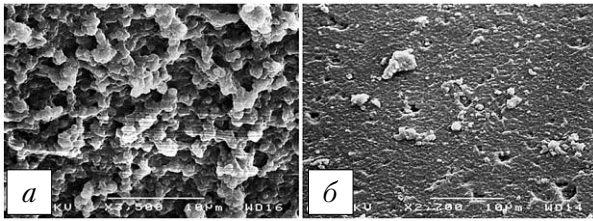


Рис. 3. Микрофотографии внутренних поверхностей диализных катетеров
 а – для закрытия катетера использовался гепарин (вся поверхность колонизирована *S. epidermidis*); б – для закрытия катетера использовался тауролидин (поверхность свободна от колоний микроорганизмов).

консервации устройства для сосудистого доступа с помощью тауролидина [37].

Наиболее полное изучение *in vitro* активности тауролидина в концентрации 675 мг/л в отношении основных возбудителей КАИК (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis* и *P. aeruginosa*) показало значительное снижение количества жизнеспособных бактерий при воздействии как на планктонную форму (на 95%), так и на бактерии, находящиеся в модели биопленки (достоверное среднее снижение количества КОЕ на 4,8 lg для стафилококков и энтерококков). Закрытие предварительно контаминированных катетеров тауролидином с экспозицией в течение 72 ч вело практически к полной эрадикации стафилококков, энтерококков, псевдомонад и дрожжеподобных грибов, в отличие от аналогичных условий воздействия гепарином [38].

В сравнительном эксперименте для закрытия контаминированных моделей катетеров использовали антисептические растворы (тауролидин, этиловый спирт) и наиболее популярные «антибактериальные замки», действующим веществом которых являлись рифампицин, цiproфлоксацин или ванкомицин, а также возможные комбинации последних (ципрофлоксацин+рифампицин, ванкомицин+рифампицин). Наибольшая достоверная активность в отношении золотистого стафилококка была отмечена для раствора тауролидина, спирта и «антибактериальных замков» на основе комбинации цiproфлоксацина с рифампицином. Все испытываемые составы показали высокую активность в отношении эпидермального стафилококка и синегнойной палочки, а вот в отношении *Candida albicans* оказался достоверно эффективным только раствор тауролидина. Необходимо отметить, что несмотря на большое количество предшествующих исследований, в данном случае ванкомицин оказался в группе наименее эффективных препаратов для закрытия контаминированных катетеров, что авторы связывают с недостаточной активностью препа-

рата в отношении микроорганизмов, находящихся в биопленке [39].

Однако основную ценность представляют данные о высокой эффективности раствора тауролидина и цитрата в предупреждении КАИК, полученные в клинических исследованиях. Результаты единичных наблюдений начала 90-х годов прошлого столетия об эффективности использования этого комбинированного препарата для предупреждения развития КАИК в различных клинических ситуациях сменились результатами более масштабных и продолжительных когортных и сравнительных исследований в начале нынешнего века. Итоги первого подобного исследования касались наблюдения за 70 пациентами с терминальной стадией почечной недостаточности и нуждающихся в этой связи в периодическом гемодиализе. За период наблюдения (который составлял минимум 16 месяцев) у 25 пациентов развилось 30 эпизодов КАИК, общая же частота инфекций составила 0,29 на 1000 дней катетеризации, что более чем в 10 раз ниже среднестатистических показателей [40].

Первое сравнительное исследование тауролидина и гепарина выявило преимущества использования первого для предупреждения развития КАИК также у нуждающихся в длительном гемодиализе больных. Автором убедительно показано снижение частоты бактериемии на 90% в основной группе пациентов по сравнению с контрольными группами, у которых гепарин рутинно применялся до и после использования исследуемого раствора для закрывания катетера. Выживаемость без развития бактериемии в течение 90 дней наблюдения в исследуемой группе составила 94% по сравнению с 47% в контроле ($p < 0,001$) [41].

Интересны данные, полученные в проспективном рандомизированном сравнительном исследовании тауролидина и гепарина, применявшихся для профилактики инфекций, связанных с диализными катетерами, у 58 пациентов. Результаты периодических парных культуральных исследований образцов периферической крови и крови из катетеров свидетельствовали, что частота колонизации катетеров в группах была примерно одинаковой, в то время как клинических признаков КАИК не наблюдалось в исследуемой группе пациентов, а в контрольной группе таковых было отмечено 4 эпизода (соответственно 0 и 2,1 случая на 1000 дней катетеризации) [42].

Ретроспективный анализ эффективности тауролидина для профилактики КАИК был проведен и у пациентов, находящихся на парентеральном питании в домашних условиях. До начала использования препарата у каждого больного, включен-

ного в исследование, эпизод инфекции отмечался с периодичностью в 1–6 месяцев. Результатом использования раствора для закрытия катетера стало снижение частоты КАИК с 10,8 до 0,8 случаев на 1000 дней катетеризации [43].

В силу известных особенностей клинического изучения лекарственных средств в педиатрии, особую ценность представляют данные недавно завершеного проспективного сравнительного исследования тауролидина и гепарина, применявшихся для профилактики развития КАИК у детей со злокачественными заболеваниями крови, получавших длительную химиотерапию. В исследование включались только пациенты с нейтропенией, у которых было достоверно показано снижение частоты КАИК, вызванных КНС – 2,3 и 0,45 случаев на 1000 дней катетеризации для групп, получавших гепарин и тауролидин соответственно [44].

Нельзя не упомянуть и об имеющихся отдельных сообщениях об эффективности тауролидина для терапии КАИК. В частности, одно такое исследование было проведено у онкологических пациентов с инфекцией кровотока, ассоциированной с полностью имплантируемыми катетерами, при неэффективности традиционной системной антибактериальной терапии. Для терапии КАИК, вызванных КНС, *A. baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *S. aureus*, *E. coli*, *Ralstonia (Pseudomonas) pickettii* и *P. aeruginosa* тауролидин использовался в виде 0,5% раствора объемом 3 мл с экспозицией после инъекции в катетер в течение 24 ч. По данным исследователей, у всех пациентов произошло полное разрешение симптомов инфекции, а результаты культурального исследования крови стали отрицательными уже после первой инстилляции препарата [45].

Заключение

Профилактика КАИК имеет неоспоримые социальные и экономические преимущества перед лечением уже возникших случаев подобных инфекций или их еще более тяжелых осложнений (эндокар-

дит, септический артрит, эпидуральный абсцесс, септическая тромбоэмболия легких, остеомиелит), сопровождающихся высокой смертностью и значительными экономическими потерями.

В многочисленных исследованиях показана эффективность местного применения различных антимикробных препаратов для предупреждения развития КАИК у пациентов, нуждающихся в силу основного заболевания в длительной катетеризации центральных вен. Идеальный антимикробный агент для таких целей должен иметь показания только для местного применения, обладать свойствами эффективного подавления роста и размножения возбудителей КАИК, что не должно сопровождаться формированием устойчивости последних как к самому препарату, так и антибиотикам, традиционно используемых для терапии. Немаловажным фактором является безопасность препарата, выражающаяся в отсутствии местных и системных НЛЯ.

На сегодняшний день концепция мер, направленных на профилактику инфекций, предусматривает скорее местное использование с этой целью антисептиков, а не антибиотиков, в пользу чего свидетельствует картина резистентности возбудителей КАИК и доказанный факт формирования биопленок на искусственных поверхностях внедренных в организм медицинских устройств.

Тауролидин не обладает специфическим механизмом антимикробной активности, поэтому на протяжении длительной истории его использования в медицине (как иммуномодулятора при терапии онкологических заболеваний, при локальном лечении перитонитов и остеомиелитов, профилактике КАИК) не описано случаев появления резистентных штаммов микроорганизмов при неизменном сохранении его активности в отношении широкого круга патогенов. Высокий профиль безопасности тауролидина, обусловленный отсутствием в цепочке его метаболизма токсичных веществ, делает возможным его использование у всех возрастных групп пациентов, нуждающихся в длительном центральном венозном доступе.

Литература

1. Eggiman P., Pittet D. Epidemiology and impact of infections associated with use of intravascular devices. In: Seifert H., Jansen B., Farr V.M. editors. Catheter-related infections. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p.1-22.
2. Richards M., Edwards J., Culver D., et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. NNIS. Crit Care Med 1999; 27:887-92.
3. Mermel L.A., Allon M., Bouza E., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infection diseases society of America. CID 2009; 49:1-45.
4. Бережанский Б.В. Оптимизация фармакотерапии и профилактики инфекций, связанных с центральным венозным катетером в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Смоленск, 2008. 22с.
5. Sherertz R.G. Pathogenesis of vascular catheter infections. In: Waldvogel F.A., Bisno A.L. editors. Infections associated with indwelling medical devices. 3rd ed. Washington, D.C.: ASM Press; 2000. p.111-25.
6. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. Lancet 1998; 351:893-8.
7. Costerton J.W. Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial

- biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284:1318-22.
8. Stewart P.S., Costerton J.W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001; 358:135-8.
 9. Ceri H., Olson M.E., Stremick C., et al. The Calgary biofilm device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilm. *J Clin Microbiol* 1999; 37:1771-6.
 10. Eiff C.V., Heilmann C., Peters G. New aspects in the molecular basis of polymer-associated infections due to staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:843-6.
 11. Sherertz R., Ely W., Westbrook D. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med* 2000; 132:641-8.
 12. Saint S., Savel R., Matthey M. Enhancing the safety of critically patients by reducing urinary and central venous catheter-related infections. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165:1475-9.
 13. Burn-Busson C. New technologies and infection control practices to prevent intravascular catheter-related infections. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:1557-8.
 14. Mermel L. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000; 133:391-402.
 15. De Gaudio A., Di Filippo A. Device-related infections in critically ill patient. Part 1: prevention of catheter-related bloodstream infections. *J Chemother* 2003; 5:419-27.
 16. Gnass S., Barboza L., Bilicich D. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infections using non-technologic strategies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:675-7.
 17. O'Grady N., Alexander M., Dellenger E., et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281-307.
 18. Collin G. Decreasing catheter colonization through the use of antiseptic-impregnated catheter. *Chest* 1999; 115:1632-40.
 19. Darouiche R. Anti-infective efficacy of silver-coated medical prostheses. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1371-7.
 20. Arepally G., Cines D.B. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998; 16:237-47.
 21. Elliot T.S.J., Curran A. Effects of heparin and chlorbutol on bacterial colonization of intravascular cannulae in an *in vitro* model. *J Hosp Infect* 1989; 14:193-200.
 22. Mermel L., Parenteau S. Efficacy of the biolink catheter lock solution for dialock haemodialysis access port and catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:86-174.
 23. Mermel M.A., Stolz S.M., Maki D.G. Surface antimicrobial activity of heparin-bonded and antiseptic-impregnated vascular catheters. *J Infect Dis* 1993; 167:920-4.
 24. Crnich C., Maki D. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. II. Long-term devices. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1362-8.
 25. D'Agata E.M.C. Antimicrobial-resistant, gram-positive bacteria among patient undergoing chronic hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1212-8.
 26. Centers for disease control and prevention. *S. aureus* resistant to vancomycin – United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:565-7.
 27. Simon A., Groger N., Wilkesmann A., et al. Restricted use of glycopeptides in paediatric cancer patient with fever and neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28:417-22.
 28. Waser P.G., Sibling E. Taurolidine – a new concept in antimicrobial chemotherapy. In: Harms A.F. editor. *Innovative approaches in drug research*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.; 1986. p.155-69.
 29. Erb F., Imbenotte M., Huveene J. Structural investigation of a new organic antimicrobial: taurolidine analytical study and application to identification and quantitation in biological fluids. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1983; 8:163-73.
 30. Gormann S.P., McCafferty D.F., Woolfson A.D., et al. Reduced adherence of micro-organism to human mucosal epithelial cells following treatment with Taurolin®, a novel antimicrobial agent. *J Appl Bacteriol* 1987; 62:315-20.
 31. Calabresi P., Goulette F.A., Darnowski J.W. Taurolidine: cytotoxic and mechanistic evaluation of a novel antineoplastic agent. *Cancer Res* 2001; 61:6816-21.
 32. Willatts S.M. Radford S., Leitermann M. Effect of the antiendotoxic agent, taurolidine, in the treatment of sepsis syndrome: a placebo-controlled, double-blind study. *Crit Care Med* 1995; 23:1033-9.
 33. Blenkarn J.I. Prevention of septic complications associated with TNP. *J Parenter Enter Nutr* 1986; 10:436-7.
 34. Quarello F., Forneris G. Prevention of hemodialysis catheter-related bloodstream infection using an antimicrobial lock. *Blood Purif* 2002; 20:87-92.
 35. Torres-Viera C., Thauvin-Eliopoulos C., Souli M., et al. Activities of Taurolidine *in vitro* and in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1720-4.
 36. Mittelman M.W., Pelak M., Shah C., et al. Eradication of microbial biofilms with an antimicrobial catheter-lock solution. *Proceedings of General meeting of ASM, Chicago, USA, 2001. Abstract.*
 37. TauroPharm GmbH, Waldbuttelbrunn, data on file.
 38. Shah C.B., Mittelman M.W., Costerton J.W., et al. Antimicrobial activity of a novel catheter lock solution. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1674-9.
 39. Sherertz R.G., Boger M.S., Collins C.A., et al. Comparative *in vitro* efficacies of various catheter lock solutions. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1865-8.
 40. Sodemann K., Polaschegg H.D., Feldmer B. Two years' experience with Dialock and CLS (a new antimicrobial lock solution). *Blood Purif* 2001; 19:251-4.
 41. Allon M. Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia with a novel antimicrobial lock solution. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1539-44.
 42. Betjes M.G.H., van Agteren M. Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1546-51.
 43. Jurewitsch B., Jeejeebhoy K.N. Taurolidine lock: the key to prevention of recurrent catheter-related bloodstream infection. *Clin Nutr* 2005; 24:462-5.
 44. Simon A., Ammann R.A., Wiszniewsky G., et al. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8:102.
 45. Koldehoff M., Zakrzewski J.L. Taurolidine is effective in the treatment of central venous catheter-related bloodstream infections in cancer patient. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:491-5.