

ВИБІР ЕФЕКТИВНОГО АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ: ЧОМУ ФТОРХІНОЛОНИ?

А. Г. Салманов¹, В. Ф. Марієвський²

¹Державна санітарно-епідеміологічна служба України

²ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України»

Резюме. Мета дослідження — вивчити рівень резистентності до хінолінів нозокоміальних штамів мікроорганізмів, виділених від пацієнтів, госпіталізованих в хірургічні стаціонари різних регіонів України. *Об'єкт і методи дослідження.* Досліджено 87507 нозокоміальних штамів (у тому числі: *S. aureus* — 41901 штам, *Streptococcus spp.* — 9904, *E. faecalis* — 5041, *E. coli* — 12516; *Enterobacter* — 5720, *Klebsiella* — 4112 та *P. aeruginosa* — 8313), виділені від пацієнтів, госпіталізованих протягом 2008–2009 рр. в хірургічні відділення 97 багатопрофільних стаціонарів 25 областей України, а також міст Києва та Севастополя. Чутливість штамів вивчено до 8 антимікробних препаратів класу хінолінів — офлоксацину, левофлоксацину, ломефлоксацину, моксифлоксацину, гатифлоксацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину, пефлоксацину та норфлоксацину. *Результати та їх обговорення.* Резистентність до фторхінолонів виявили у (22,9 ± 0,1) % досліджених нозокоміальних штамів, у тому числі у (24,4 ± 0,11) % грампозитивних та у (19,8 ± 0,15) % грамнегативних мікроорганізмів. Найбільш активними відносно до протестованих нозокоміальних штамів були левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин та гатифлоксацин. Помірна резистентність спостерігалась до ломефлоксацину, ципрофлоксацину, пефлоксацину та норфлоксацину. **Ключові слова:** фторхінолони, антибіотикорезистентність, нозокоміальні інфекції, хірургічні стаціонари.

ВЫБОР ЭФФЕКТИВНОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА: ПОЧЕМУ ФТОРХИНОЛОНЫ?

А. Г. Салманов, В. Ф. Мариєвский

Резюме. Цель исследования — изучить уровень резистентности к хинолонам нозокомиальных штаммов микроорганизмов, выделенных от пациентов, госпитализированных в хирургические стационары различных регионов Украины. *Объект и методы исследования.* Исследованы 87507 нозокомиальных штамма (в том числе: *S. aureus* — 41901 штам, *Streptococcus spp.* — 9904, *E. faecalis* — 5041, *E. coli* — 12516; *Enterobacter* — 5720, *Klebsiella* — 4112 та *P. aeruginosa* — 8313), выделенных от пациентов, госпитализированных на протяжении 2008–2009 гг. в хирургические отделения 97 многопрофильных стационаров 25 областей Украины, а также городов Киева и Севастополя. Чувствительность штаммов изучена к 8 препаратам класса фторхинолонов — офлоксацину, левофлоксацину, ломефлоксацину, моксифлоксацину, гатифлоксацину, ципрофлоксацину, пефлоксацину и норфлоксацину. *Результаты и их обсуждение.* Резистентность к фторхинолонам выявили у (22,9 ± 0,1) % исследованных нозокоміальних штаммов, в том числе у (24,4 ± 0,11) % грамположительных и у (19,8 ± 0,15) % грамотрицательных микроорганизмов. Наиболее активными в отношении к протестованным нозокоміальным штаммам были левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин и гатифлоксацин. Умеренная резистентность наблюдалась к ломефлоксацину, ципрофлоксацину, пефлоксацину и норфлоксацину. **Ключевые слова:** фторхинолоны, антибиотикорезистентность, нозокоміальные инфекции, хирургические стационары.

CHOICE OF EFFECTIVE ANTIBACTERIALS. WHY FLUOROQUINOLONES?

A. G. Salmanov, V. F. Mariyevskyy

Summary. The aim — to explore the level of resistance to quinolones of nosocomial strains isolated from patients hospitalized in surgical hospitals in different regions of Ukraine. *Object and methods.* Investigated 87507 nosocomial strains (including: *S. aureus* - 41901 strain, *Streptococcus spp.* — 9904, *E. faecalis* — 5041, *E. coli* — 12516; *Enterobacter* — 5720, *Klebsiella* — 4112 and *P. aeruginosa* — 8313), isolated from patients hospitalized during 2008–2009 in 97 surgical departments multidisciplinary hospitals of 25 regions of Ukraine and Kyiv and Sevastopol. Sensitivity of strains studied to 8 antimicrobial class quinolones — ofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin and pefloxacin. *Results and discussion.* Resistance to fluoroquinolones found in (22,9 ± 0,1)% of nosocomial strains studied, including (24,4 ± 0,11)% gram-positive and (19,8 ± 0,15)% gram-negative microorganisms. The most active against nosocomial strains tested were levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin and gatifloxacin. Moderate resistance was observed to lomefloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin and pefloxacin. **Keywords:** fluoroquinolones, antibiotic resistance, nosocomial infections, surgical hospitals.

Адреса для листування:

Салманов Айдин Гурбанович

Міністерство охорони здоров'я України

Державна санітарно-епідеміологічна служба України

01601, Київ, вул. Грушевського, 7

ВСТУП

Однією з причин зниження ефективності лікування хворих та заходів боротьби з нозокоміальними інфекціями є резистентність їх збудників до антимікробних препаратів (АМП). Поява та поширення резистентності мікроорганізмів до АМП є актуальною проблемою для всіх країн світу. Останнім часом спостерігається зростання резистентності *P. aeruginosa* до антибіотиків, що використовуються в клінічній практиці. Рівень резистентності до АМП має значні коливання в різних країнах світу. Європейською дослідницькою групою, які вивчали чутливість нозокоміальних штамів мікроорганізмів, виділених в 52 центрах 10 Європейських країн встановлено, що частота резистентності у залежності від географічного регіону відрізняється. Про це свідчать також дані багаточентрового дослідження SENTRY, що проведено в 1997–1999 рр. в США, Канаді, країнах Європи та Латинській Америці. Ріст резистентності мікроорганізмів виявили також за результатами іншого багаточентрового міжнародного дослідження MYSTIC, що проведено в країнах Європи резистентність в 1997–2000 рр.

АМП класу хінолонів, що використовуються в клінічній практиці з початку 60-х років минулого століття, за механізмом дії принципово відрізняються від інших класів антибіотиків, що забезпечує їх активність щодо стійких, в тому числі полірезистентних, штамів мікроорганізмів. Клас хінолонів включає дві основні групи препаратів, принципово розрізняються за структурою, активністю, фармакокінетикою та широтою показань до застосування — нефторовані хінолони та фторхінолони. За даними літератури, на сьогодні в Україні в основному, використовуються препарати групи фторхінолонів, зокрема левофлоксацин, моксифлоксацин та офлоксацин, які показали високу ефективність при лікуванні пацієнтів з інфекціями, спричиненими резистентними штамми мікроорганізмів.

Незважаючи на актуальність і клінічне значення, проблема поширення резистентності мікроорганізмів до препаратів класу хінолонів в хірургічних стаціонарах України досліджена недостатньо. Очевидно, що окремі дані закордонної та вітчизняної літератури не можуть замінити результати багаточентрових досліджень, за допомогою яких можна визначити масштаби поширення резистентності нозокоміальних штамів мікроорганізмів до хінолонів на локальному, регіональному та національному рівнях. Це пов'язано з тим, що політика використання антибіотиків в Україні та інших країнах суттєво відрізняється.

Мета дослідження — вивчити рівень резистентності до АМП класу хінолонів нозокоміальних штамів мікроорганізмів, виділених від пацієнтів, госпіталізованих в хірургічні стаціонари різних регіонів України.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До аналізу залучено 87507 нозокоміальних штамів (у тому числі: *S. aureus* — 41901 штамп, *Streptococcus spp.* — 9904, *E. faecalis* — 5041, *E. coli* — 12516; *Enterobacter* — 5720, *Klebsiella* — 4112 та *P. aeruginosa* — 8313), виділених від пацієнтів, госпіталізованих в хірургічні відділення 97 багаточентрових стаціонарів 25 регіонів України, а також міст Києва та Севастополя протягом 2008–2009 рр. Клінічні штами виділені та ідентифіковані у 83 мікробіологічних лабораторіях різних регіонів України.

Дослідження клінічного матеріалу та інтерпретацію отриманих результатів проводили згідно з наказом МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Ідентифікацію виділених штамів мікроорганізмів проводили загальноприйнятими бактеріологічними методами, дотримуючись класифікації Бергі (1997). Чутливість штамів вивчали до 8 антимікробних препаратів класу хінолонів (у тому числі офлоксацину, левофлоксацину, ломефлоксацину, моксифлоксацину, гатифлоксацину, ципрофлоксацину, пефлоксацину та норфлоксацину) диско-дифузійним методом відповідно до рекомендованих Національним комітетом США (NCCLS) клінічних лабораторних стандартів. Усі отримані кількісні результати досліджень підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами варіаційної і кореляційної статистики. Формування бази даних та статистичний аналіз даних проводили з використанням спеціалізованої комп'ютерної програми Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних дослідження чутливості нозокоміальних штамів до АМП показали, що в період спостереження (2008–2009 рр.) резистентними до хінолонів у середньому були $(22,9 \pm 0,1) \%$ штамів. Найбільш активними серед препаратів класу хінолонів відносно до протестованих нозокоміальних штамів були левофлоксацин $((83,3 \pm 0,14) \%)$, моксифлоксацин $((81,7 \pm 0,21) \%)$, офлоксацин $((81,6 \pm 0,18) \%)$ та гатифлоксацин $((82,1 \pm 0,11) \%)$. До цих препаратів виявлено високі показники чутливості протестованих штамів. Помірна резистентність спостерігалась до ломефлоксацину $((76,3 \pm 0,27) \%)$, ципрофлоксацину $((23,9 \pm 0,22) \%)$, пефлоксацину $((25,7 \pm 1,22) \%)$ та норфлоксацину $((26,5 \pm 2,11) \%)$. Грампозитивні штами виявили резистентність на рівні $(24,4 \pm 0,11) \%$, а грамнегативні — $(19,8 \pm 0,15) \%$.

До класу хінолонів досліджені як грампозитивні, так і грамнегативні нозокоміальні штами виявили високі показники чутливості, рівні яких різнилися. Найбільші показники резистентності до хінолонів виявили *E. faecalis* $((28,6 \pm 0,34) \%)$, *Streptococcus spp.* $((26,6 \pm 0,28) \%)$, *S. aureus* $((23,1 \pm$

0,13 %), найменші — *Klebsiella* ($(17,6 \pm 0,51)$ %), *P. aeruginosa* ($(18,2 \pm 0,28)$ %), *Enterobacter spp.* ($(19,9 \pm 0,38)$ %), *E. coli* ($(20,9 \pm 0,22)$ %).

Показники резистентності до класу хінолінів досліджених нозокоміальних штамів у досліджуваний період (2008–2009 рр.) варіювала ($P \pm tm$) у межах від 22,8 до 23,0 %. При аналізі даних чутливості, отриманих від хворих хірургічних відділень стаціонарів різних регіонів України, були виявлені суттєві відмінності щодо рівня резистентності серед окремих видів нозокоміальних штамів. Ці показники мали значні відмінності у залежності від регіону.

Найбільшу активність хіноліни до штамів *S. aureus* виявили у Волинській (85,7 %), Дніпропетровській (81,4 %) та Запорізькій (72,5 %) областях, а також АР Крим (72,1 %), найменшу — у Полтавській (67,2 %), Сумській (63,2 %) та Херсонській (57,8 %) областях.

Досліджені штами *Streptococcus spp.* до хінолінів виявили помірну резистентність, показники яких в окремих регіонах України варіювали від 11,2 до 38,5 %. Найбільші рівні резистентності виявили в Закарпатській (33,1 %), Миколаївській (31,4 %), Полтавській (31,3 %) областях, найменші — в Одеській (11,5 %), Донецькій (16,4 %), Дніпропетровській (18,3 %), Луганській (18,1 %) областях та м. Києві (19,1 %).

Нозокоміальні штами *E. faecalis* до АМП класу хінолінів виявили помірну резистентність, показники яких в окремих регіонах України варіювали у межах від 6,9 до 36,3 %. Найбільші показники резистентності виявили в хірургічних відділеннях Рівненський (36,3 %), Херсонський (33,7 %) та Київський (32,3 %) областях, найменші — в Одеській (6,9 %), Донецькій (12,9 %), Луганській (14,3 %), Дніпропетровській (16,9 %) областях та у м. Києві (18,8 %).

Хінолони до грамнегативних мікроорганізмів виявили більшу активність у порівнянні з активністю до грампозитивних штамів. Резистентність штамів *E. coli* до хінолінів в окремих регіонах України варіювала у межах від 6,1 до 27,1 %. Найбільшу резистентність виявили у Миколаївській (27,1 %) та Київській (24,7 %) областях, найменшу — в Одеській (6,1 %), Донецькій (11,3 %), Луганській (12,9 %), Львівській (14,5 %), Дніпропетровській (14,9 %) областях, а також в Автономній Республіці Крим (16,9 %).

Хінолони до нозокоміальних штамів *Enterobacter spp.* виявили високу активність. До них нечутливими були ($19,9 \pm 0,38$) % штамів. Найбільші рівні резистентності виявили в хірургічних стаціонарах Сумської (33,1 %), Полтавської (31,8 %), Миколаївської (31,3 %) областей, найменші — Одеської (5,5 %), Донецької (9,8 %), Житомирської (12,1 %), Волинської (14,1 %), Львівської (15,0 %), Луганської (16,2 %) областей.

Досліджені нозокоміальні штами *Klebsiella* до хінолінів виявили найменшу резистентність — ($17,6 \pm 0,51$) %. До них чутливими були 82,4 % протестованих штамів. В окремих регіонах резистентність до хінолінів варіювала у межах від 4,7 до 33,9 %. Найбільші рівні резистентності до хінолінів виявили у Тернопільській (33,9 %), Сумській (32,3 %) та Херсонській (31,8 %) областях, найменші — в Одеській (4,7 %), Донецькій (7,9 %), Луганській (9,9 %), Львівській (11,9 %) областях та у м. Києві (14,8 %).

Хінолони до протестованих штамів *P. aeruginosa* у хірургічних стаціонарах України у досліджуваний період виявили помірну активність. Резистентність до хінолінів становила ($18,2 \pm 0,28$) %, яка в окремих регіонах України варіювала у межах від 14,5 до 32,7 %. Найбільші показники резистентності штамів *P. aeruginosa* спостерігали у хірургічних відділеннях стаціонарів Донецької (32,7 %) та Київської (31,1 %) областей, а найменші — у Харківській (14,5 %), Луганській (14,9 %), Одеській (15,2 %) та Львівській (16,1 %) областях.

Аналіз даних вивчення чутливості нозокоміальних штамів мікроорганізмів показав, що АМП класу хінолінів майже в однаковій мірі є ефективними відносно як до грампозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів. Показники резистентності до протестованих хінолінів варіювала у залежності від географічного розташування досліджуваних хірургічних стаціонарів. Ці відмінності на нашу думку пов'язані не з географічним розташуванням стаціонарів, а локальними особливостями політики використання антибіотиків.

Отримані нами за результатами розрахунків дані, дають можливість стверджувати, що резистентність протестованих нозокоміальних штамів до хінолінів у досліджуваний період (2008–2009 рр.) становила ($22,9 \pm 0,1$) %, у тому числі до грампозитивних — ($24,4 \pm 0,11$) % та ($19,8 \pm 0,15$) % до грамнегативних мікроорганізмів. Найбільш активними серед препаратів класу хінолінів відносно до протестованих нозокоміальних штамів були левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин та гатифлоксацин. До цих препаратів виявлено високі показники чутливості протестованих штамів. Помірна резистентність спостерігалась до ломефлоксацину, ципрофлоксацину, пefлоксацину та норфлоксацину.

ВИСНОВКИ

Резистентність до АМП нозокоміальних штамів в досліджених стаціонарах, що є об'єктом дослідження, являє собою серйозну терапевтичну та епідеміологічну проблему. Резистентність до хінолінів виявили у ($22,9 \pm 0,1$) % досліджених нозокоміальних штамів. Встановлено, що хіноліни майже в однаковій мірі є ефективними

відносно до граммпозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Найбільшою активністю до нозокоміальних штамів характеризуються левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин та гатифлоксацин. Помірну резистентність виявили до ломефлоксацину, ципрофлоксацину, пефлоксацину та норфлоксацину.

З огляду на постійні зміни рівня резистентності нозокоміальних штамів, що спостеріга-

ються в регіонах України, необхідно здійснювати постійний моніторинг за резистентністю до антибіотиків у кожному стаціонарі, і на основі отриманих локальних даних розробити лікарняний формуляр антибіотиків. Політика використання антибіотиків у кожному хірургічному стаціонарі повинна визначатися в залежності від локальних даних резистентності до протимікробних препаратів.