

БЕЛЬКОВА Юлия Андреевна

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ
И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ
В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

14.00.11 – кожные и венерические болезни

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор

СТРАЧУНСКИЙ Леонид Соломонович

Кандидат медицинских наук, доцент

ЦЫГАНКОВА Елена Павловна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор

СТАРОДУБЦЕВ Алексей Константинович

Доктор медицинских наук, профессор

ЧЕБОТАРЕВ Вячеслав Владимирович

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится « 5 » июня 2006 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 при ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан « 4 » мая 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

ЯЙЛЕНКО А. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику антибактериальных препаратов, инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) остаются одной из важнейших проблем современной медицины. Так, пиодермии занимают первое место среди дерматологических заболеваний и составляют 30-40% всей кожной патологии у лиц трудоспособного возраста, у военнослужащих этот показатель достигает 60% (О.Л. Иванов, 1997).

Только при поверхностных нераспространенных инфекциях кожи лечение может быть ограничено местным применением антисептиков. Во всех прочих случаях ИКМТ требуют назначения антибактериальной терапии. Проведение данной терапии позволяет предупредить развитие осложнений, способствует более раннему исчезновению клинических симптомов заболевания и восстановлению качества жизни пациентов, а также предотвращает распространение патогенных стафилококков и стрептококков в популяции и инфицирование новых пациентов. В то же время, нерациональное применение антибиотиков, не только не приводит к положительному клиническому эффекту, но и способствует росту антибактериальной резистентности. На практике лечение данной группы инфекций, как правило, проводится эмпирически, что не всегда приводит к желаемому результату.

Вопросы антибактериальной терапии ИКМТ у амбулаторных пациентов в современных условиях на фоне появления новых препаратов и роста антибиотикорезистентности недостаточно освещались в отечественной медицинской литературе последних лет. Достоверные данные о спектре чувствительности основных возбудителей амбулаторных ИКМТ на территории России, на которые можно было бы опираться при выборе средств эмпирической антибиотикотерапии, также отсутствуют.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости изучения и оценки адекватности существующей практики антибактериальной терапии ИКМТ в амбулаторных условиях и разработке мер ее оптимизации с учетом структуры возбудителей инфекций данной группы и спектра их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Цель исследования

Разработать пути оптимизации терапии инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях на основании данных фармакоэпидемиологического и клинико-микробиологического исследования.

Задачи исследования

1. Изучить практику назначения лекарственных средств больным с инфекциями кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях.
2. Оценить представления дерматологов и хирургов амбулаторного звена об этиологии и тактике лечения инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях.
3. Определить структуру возбудителей инфекций кожи и мягких тканей у взрослых пациентов в амбулаторных условиях.
4. Исследовать чувствительность возбудителей амбулаторных инфекций кожи и мягких тканей к современным антибактериальным препаратам.
5. Провести сравнительную клиническую оценку эффективности местной терапии амбулаторных инфекций кожи и мягких тканей мупироцином и хлорамфениколом.

Научная новизна исследования

Впервые:

- проведено фармакоэпидемиологическое исследование терапии ИКМТ у взрослых пациентов в амбулаторных условиях;
- изучены и оценены представления врачей амбулаторно-поликлинического звена об этиологии и тактике лечения ИКМТ в амбулаторных условиях;
- проведено определение спектра чувствительности основных возбудителей амбулаторных ИКМТ к антибактериальным препаратам в отдельно взятом регионе России;
- проведено сравнительное проспективное рандомизированное исследование эффективности местного использования 2% мази мупироцина («Бактробан») и 0,75% мази хлорамфеникола («Левомеколь») при амбулаторных ИКМТ у взрослых пациентов.

Практическая ценность работы

1. Проанализировано качество фармакотерапии ИКМТ в амбулаторных условиях с точки зрения современных отечественных и международных стандартов.
2. Выявлены основные возбудители ИКМТ у взрослых пациентов в амбулаторных условиях и определен спектр их чувствительности к антибактериальным препаратам.
3. Полученные данные позволяют ограничить использование малоэффективных с фармакодинамической точки зрения антибиотиков.
4. Предложены практические рекомендации по выбору антибактериальных препаратов для лечения ИКМТ в амбулаторных учреждениях г. Смоленска.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сложившаяся практика применения антибиотиков при ИКМТ в амбулаторных условиях во многих случаях не соответствует современным стандартам и нуждается в оптимизации.
2. Отмечается относительно высокая устойчивость штаммов *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, вызывающих ИКМТ в амбулаторных условиях, к хлорамфениколу и тетрациклину, и высокая чувствительность данных штаммов к мупироцину, фузидовой кислоте, фторхинолонам III-IV поколений, β -лактамам с антистафилококковой активностью и линкозамидам.
3. Местная терапия мупироцином обладает более высокой клинической эффективностью по сравнению с местной терапией хлорамфениколом при ИКМТ у взрослых амбулаторных пациентов и позволяет значительно сократить сроки их выздоровления.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения работы, а также сформулированные по ее результатам выводы и практические рекомендации представлены на врачебных конференциях городских поликлиник и Смоленского областного кожно-венерологического диспансера (СОКВД), областном научном обществе дер-

матовенерологов, излагаются при проведении занятий со студентами, интернами и ординаторами на кафедрах клинической фармакологии и дерматовенерологии Смоленской государственной медицинской академии (СГМА), используются на сертификационных курсах повышения квалификации врачей, проводящихся при поддержке Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (НИИАХ) и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

Апробация работы

Результаты исследования представлены на научно-практической конференции с международным участием «Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы (Москва, 2004), 33-й конференции молодых ученых (Смоленск, 2005), XII Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2005), VII Международной конференции Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии «Антимикробная терапия» (Москва, 2005), VII Европейском конгрессе по химиотерапии и инфекциям (Флоренция, 2005).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 9 в центральной печати, 1 - в зарубежной печати.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, результатов и обсуждения полученных данных, заключения, выводов и научно-практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 12 рисунками. Список литературы состоит из 164 источников, из них 33 отечественных и 131 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование состояло из 2 последовательно выполнявшихся этапов:

I. фармакоэпидемиологического:

- ретроспективный анализ антибактериальной терапии ИКМТ в амбулаторной практике;
- анкетирование врачей по вопросам этиологии и терапии ИКМТ в амбулаторных условиях;

II. клинико-микробиологического:

- выявление основных возбудителей ИКМТ в амбулаторных условиях и спектра их чувствительности к антибактериальным препаратам;
- сравнительное клиническое исследование эффективности местного использования 2% мази мупироцина («Бактробан») и 0,75% мази хлорамфеникола («Левомеколь») в терапии ИКМТ у взрослых пациентов в амбулаторных условиях.

Работа была выполнена на протяжении 2003-2005 гг. на базе кафедры клинической фармакологии и кафедры кожных и венерических болезней СГМА, НИИАХ, СОКВД, поликлиник г. Смоленска и поликлиники медсанчасти Военного университета войсковой противовоздушной обороны вооруженных сил РФ (ВУ ВПВО ВС РФ). Микробиологическое исследование инфекционного материала и определение чувствительности выделенных штаммов производилось в лаборатории НИИАХ.

Для записи всех собранных в ходе исследования данных были разработаны специальные регистрационные формы: анкеты для врачей и индивидуальные регистрационные карты (ИРК) пациентов. Информация, содержащаяся в ИРК, была введена в компьютерные базы данных с использованием метода двойного ввода данных. В рамках процесса валидации информации проводилась визуальная и программная проверка.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных выполнялась с использованием программы Excel для Windows XP. Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета SAS версия 8.2

для Windows (SAS Institute, США). Обработка данных и анализ результатов микробиологических исследований были проведены с использованием программ Excel для Microsoft Windows XP и M-Lab (НИИАХ). Для качественных переменных определяли частоту и долю (в %) от общего числа случаев, для количественных - среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиану, максимальное и минимальное значения, а также верхнюю (75%) и нижнюю (25%) квартиль. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего 5% уровня статистической значимости.

В ходе первого этапа исследования для ретроспективного анализа терапии ИКМТ проводился отбор амбулаторных карт пациентов ≥ 16 лет с данной патологией, проходивших лечение на базе СОКВД за период с января по декабрь 2002 г. На каждый эпизод инфекции заполнялась ИРК с указанием демографических данных пациента, лекарственного анамнеза, назначавшихся лекарственных средств с указанием режима их применения и длительности терапии.

В рамках фармакоэпидемиологического этапа исследования было также выполнено анкетирование врачей, проводившееся на базе СОКВД и поликлиник г. Смоленска за период с апреля по май 2003 г. В ходе опроса врачам (участковым хирургам и дерматологам) предлагалось заполнить специально разработанную анкету, включавшую вопросы по этиологии и тактике терапии ИКМТ в амбулаторных условиях. Участие в опросе являлось добровольным и анонимным.

Оценка уровня знаний проводилась в соответствии с отечественными и международными рекомендациями по лечению данной патологии: Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11.02.2005 № 126 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным абсцессом кожи, фурункулом и карбункулом», Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11.02.2005 № 127 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным рожей», Методическими материалами по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи, изданных Центральным научно-исследовательским кожно-венерологическим институтом и одобренными Ми-

нистерством здравоохранения РФ (2003), а также рекомендациями ВОЗ (WHO Model Prescribing Information - Drugs used in bacterial infections, 2001).

В ходе анализа полученных данных определялось число правильных ответов на вопрос или группу вопросов из всех потенциально возможных правильных ответов, исходя из которого оценивался уровень знаний респондентов.

В ходе клинико-микробиологического этапа исследования проводилось определение спектра возбудителей ИКМТ у взрослых пациентов в амбулаторных условиях и определение их чувствительности к следующим антибактериальным препаратам: ванкомицин, гентамицин, клиндамицин, котримоксазол, левофлоксацин, линезолид, линкомицин, моксифлоксацин, мупироцин, оксациллин, рифампицин, тетрациклин, фузидовая кислота, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин для *S. aureus*; и азитромицин, кларитромицин, клиндамицин, левофлоксацин, линезолид, линкомицин, мидекамицин, моксифлоксацин, мупироцин, пенициллин, спирамицин, тетрациклин, фузидовая кислота, хлорамфеникол, цефтриаксон, ципрофлоксацин, эритромицин для *S. pyogenes*.

Материалом для исследования служило раневое отделяемое и содержимое пиодермических элементов. Забор клинического материала производился до назначения антибактериальной терапии методом мазков. Выделение и идентификация микроорганизмов выполнялись в соответствии со стандартными лабораторными процедурами. Этиологически значимыми считались патогенные микроорганизмы, а также условно-патогенные в высоком титре (3-4 степень бактериальной обсемененности).

Исследование чувствительности проводилось путем определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибиотиков для каждого микроорганизма методом двойных серийных разведений в агаре Мюллера-Хинтон II (Becton Dickinson, США) в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004). Интерпретация результатов также проводилась в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04. Для оценки чувствительности к препаратам, отсутствовавшим в данных указаниях,

использовали стандарты Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам США (NCCLS, 2004) и Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (2003), за исключением мидекамицина для которого адекватных рекомендаций по интерпретации результатов определения чувствительности не существует. Контроль качества определения чувствительности производили с использованием референтных штаммов *S. aureus* ATCC 29213 и *S. pyogenes* ATCC 49619.

В ходе второго этапа исследования нами было также предпринято сравнительное проспективное рандомизированное открытое исследование клинической эффективности 2% мази мупироцина («Бактробан») и 0,75% мази хлорамфеникола (торговое название «Левомеколь») для местного применения 3 раза в сутки в терапии ИКМТ у взрослых пациентов в амбулаторных условиях, проводившееся за период с февраля 2003 г. по октябрь 2004 г. на базе СОКВД, поликлиники медсанчасти ВУ ВПВО ВС РФ и поликлиник №6 и №7 г. Смоленска.

В исследовании использовался дизайн параллельных групп (группа мупироцина и группа хлорамфеникола в соотношении 2:1). Пациенты наблюдались в течение 5 визитов (с интервалом 4 ± 1 сутки). Участие пациента в исследовании продолжалось до наступления клинического излечения. Отсутствие положительной динамики или ухудшение состояния пациента являлось поводом для прекращения его участия в исследовании, смены терапии и расценивалось как клиническая неэффективность. В течение визитов выполнялась оценка состояния пациента, динамики заболевания и безопасности/переносимости терапии. Полное исчезновение симптомов инфекции расценивалось как клиническая эффективность. Визит, проводившийся в день полного разрешения симптомов считался визитом окончания терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ антибактериальной терапии ИКМТ в амбулаторной практике

Был проведен ретроспективный анализ 553 эпизодов лечения амбулаторных пациентов с ИКМТ в возрасте от 16 до 79 лет (средний возраст $38\pm 15,5$ лет), 57% из которых были мужского и 43% женского пола.

Инфекционный процесс у большинства пациентов был представлен пиодермией без указания конкретной нозологической формы (57,9%) и импетиго (28,9%), значительно реже фурункулом (5,1%), хронической диффузной поверхностной стрептодермией (2,4%), гидраденитом (1,4%), пиодермией на фоне чесотки (1,3%), а также другими инфекциями (3%). Средняя длительность эпизода ИКМТ на момент обращения за медицинской помощью составляла 17,5±43,2 дней.

Антибиотикотерапия была назначена 94,2% пациентов средней длительностью 8,2±3,4 дня. В большинстве случаев (80,1%) антибиотики назначались местно, реже использовался пероральный путь введения (19,9%). Количество антимикробных препаратов на курс лечения варьировало от 1 до 4. Один антибиотик получали 66,8% пациентов, комбинацию из двух и более препаратов, что является нерациональным – 33,2%.

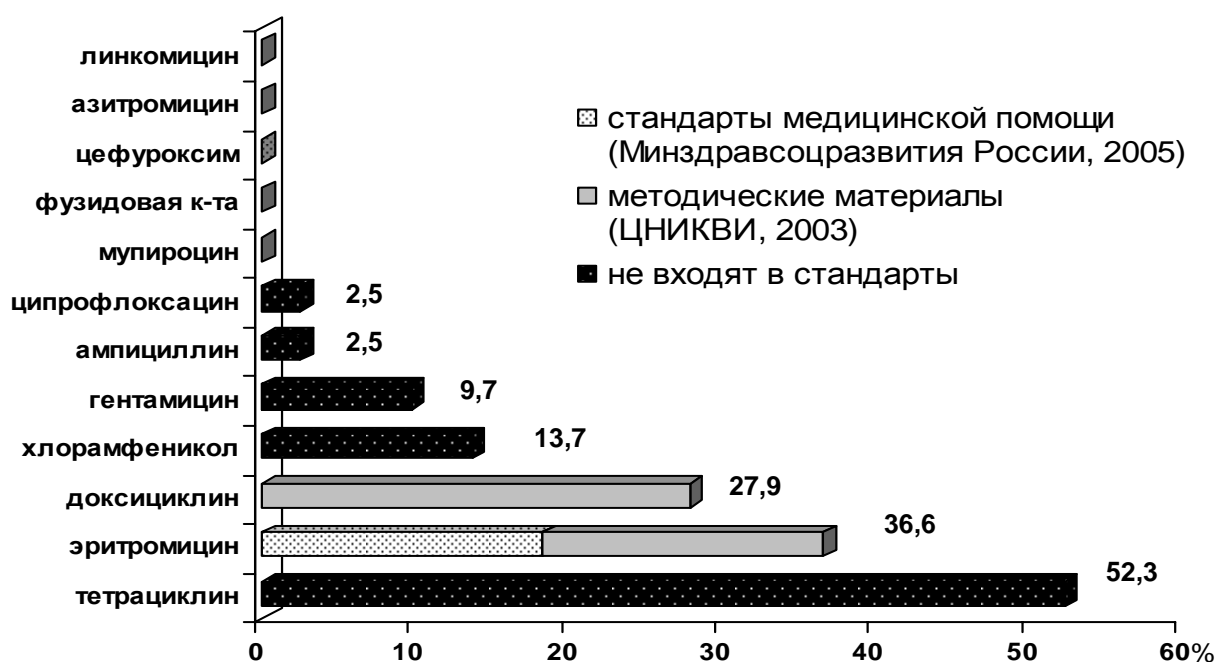


Рис. 1. Сравнение существующей практики антибактериальной терапии амбулаторных ИКМТ с отечественными стандартами и рекомендациями (n=197)

Анализ проведенной терапии показал, что наиболее часто применялись тетрациклин (37,8%), эритромицин (28,4%), доксициклин (13,2%), хлорамфеникол (10,8%) и гентамицин (7,3%), значительно реже – ципрофлоксацин (1,2%), ампициллин (1,1%) и мидекамицин (0,1%), тогда как только эритроми-

цин и доксициклин входят в современные рекомендации по терапии ИКМТ (рис. 1). Согласно данным литературных источников и нашего собственного микробиологического исследования, резистентность основных возбудителей ИКМТ к тетрациклинам и хлорамфениколу достаточно высока, а гентамицин не обладает активностью в отношении *S. pyogenes*, что не позволяет считать вышеупомянутые препараты адекватными средствами эмпирической терапии инфекций данной группы.

Дальнейший анализ показал, что для нозологических форм, упомянутых в отечественных стандартах и рекомендациях (импетиго, абсцесс, фурункул, карбункул, хроническая диффузная поверхностная стрептодермия, хроническая язвенная пиодермия), существующая практика назначения антибиотиков не соответствовала рекомендуемой в 85,8% случаях.

Изучение представлений врачей об этиологии и тактике антибактериальной терапии ИКМТ

В опросе приняли участие 40 врачей амбулаторного звена, из них 52,5% - участковые хирурги, 47,5% – дерматологи. Большинство респондентов проработали по своей специальности более 15 лет (37,5%), по 25% - менее 5 и 5-10 лет; профессиональный стаж 12,5% - составил 10-15 лет.

Как показал проведенный нами опрос, представления большинства респондентов об этиологии амбулаторных ИКМТ являлись ошибочными. Наряду со *S. aureus* (43,6%) и *S. pyogenes* (22,3%) среди ведущих возбудителей данных инфекций достаточно часто упоминался *S. epidermidis* (22,3%) (табл. 1). Между тем известно, что данный микроорганизм является контаминирующим и не играет роли в этиологии ИКМТ. Рассмотрение отдельных нозологических форм инфекции показало, что при таких процессах как фурункул, гидраденит и вульгарный сикоз, вызывающихся исключительно золотистым стафилококком, достаточно большое количество респондентов указывали *S. epidermidis* (45%, 50% и 35% упоминаний, соответственно) и *S. pyogenes* (22,5%, 35% и 22,5% упоминаний, соответственно) в качестве этиологического агента.

Представления респондентов об этиологии ИКМТ

Микроорганизм	Частота упоминания, %		
	Дерматологи (n=19)	Хирурги (n=21)	Всего (n=40)
<i>S. aureus</i>	40	46,8	43,6
<i>S. pyogenes</i>	27	18	22,3
<i>S. epidermidis</i>	24,9	20	22,3
<i>P. aeruginosa</i>	3,8	4,9	4,4
<i>E. coli</i>	2,7	3,9	3,3
Другие энтеробактерии	1,1	5,4	3,3
<i>C. tetani</i>	0,5	0,5	0,5
Пептококки	0	0,5	0,3
Всего	100	100	100

В качестве препаратов выбора эмпирической антибиотикотерапии ИКМТ в амбулаторных условиях респонденты наиболее часто отмечали ампициллин (17,2%), ко-тримоксазол (15,3%), цефалексин (11,5%) и ципрофлоксацин (10,5%), реже эритромицин (9,4%), фузидовая кислота (8,8%), гентамицин (8,4%) и мупироцин (7,1%) и другие антибиотики (12%) (табл. 2).

Проведенный нами анализ позволил выявить значительные расхождения между представлениями врачей о препаратах выбора эмпирической антибактериальной терапии ИКМТ и ее отечественными и зарубежными стандартами. Так, указывавшиеся с относительно высокой частотой аминопенициллины, преимущественно ампициллин, ципрофлоксацин и гентамицин не рекомендуются для использования при инфекциях данной группы. В то же время крайне редко или совсем не упоминались препараты, входящие в отечественные стандарты терапии ИКМТ: β-лактамы с антистафилококковой активностью, азитромицин и линкозамиды (рис. 2).

Таблица 2

Представления респондентов о препаратах выбора эмпирической антибактериальной терапии при ИКМТ в амбулаторных условиях

Препарат	Частота упоминания, %		
	Дерматологи (n=19)	Хирурги (n=21)	Всего (n=40)
Ампициллин	13,9	20,2	17,2
Ко-тримоксазол	6,5	23,5	15,3
Цефалексин	7,4	15,4	11,5
Ципрофлоксацин	10,4	10,5	10,5
Эритромицин	13	6,1	9,4
Фузидовая кислота	13,9	4,1	8,8
Гентамицин	8,7	8,1	8,4
Мупироцин	7,4	6,9	7,1
Феноксиметилпенициллин	6,9	2,4	4,6
Хлорамфеникол	5,2	1,6	3,4
Амоксициллин/клавуланат	2,2	1,2	1,7
Доксициклин	3	0	1,5
Амоксициллин	1,7	0	0,8
Всего	100	100	100

Согласно результатам опроса, помимо действия на потенциальных возбудителей (95%) и хорошей переносимости терапии (77,5%), немаловажное значение при выборе антимикробного препарата для большинства врачей имели такие факторы, как его стоимость (40%) и доступность (32,5%), а также наличие лекарственной формы для перорального и местного применения (25% и 12,5%, соответственно). Безусловно, стоимость является существенным фактором при принятии решения о выборе той или иной тактики лечения, однако назначение препаратов с заведомо низкой эффективностью и/или неблагоприятным профилем безопасности даже при условии невысокой стоимости лечения нельзя считать корректным и экономически целесообразным.

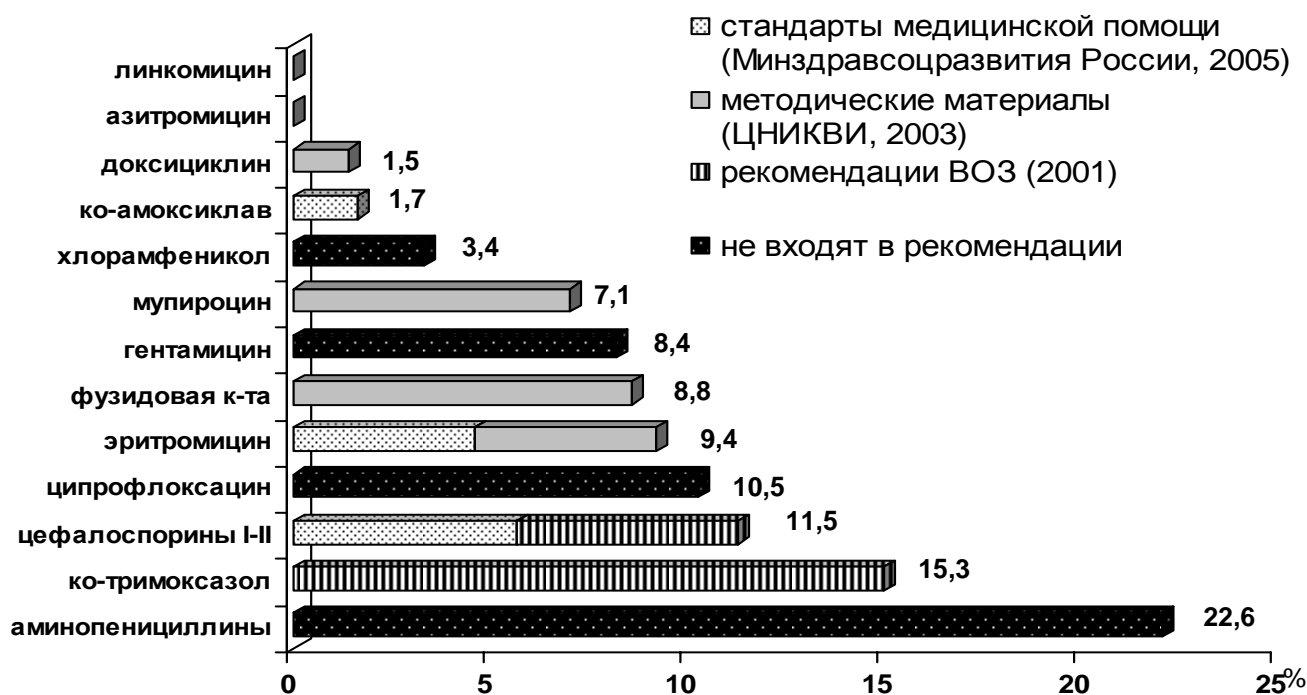


Рис. 2. Сравнение представлений респондентов о препаратах выбора эмпирической антибактериальной терапии ИКМТ с отечественными и международными стандартами и рекомендациями

Большинство респондентов (65%) считали предпочтительным пероральный путь введения в терапии амбулаторных ИКМТ, 17,5% – местный, 15% – внутримышечный и 2,5% – внутривенный. При этом дерматологи наиболее часто отмечали пероральный и местный путь введения (47,4% и 36,8%, соответственно), тогда как хирурги – пероральный и внутримышечный (81% и 14,3%, соответственно). Ни один из хирургов не указал местный путь введения как предпочтительный в терапии амбулаторных ИКМТ.

Абсолютное большинство респондентов (82,5%) считало необходимым проводить смену антибактериальных препаратов в процессе лечения преимущественно с частотой раз в 7 дней (84,8% респондентов), что не соответствует современному подходу к антибиотикотерапии. Помимо профилактики развития резистентности (33,8%) и неэффективности предшествующей антибактериальной терапии (31,2%), частым поводом для смены препаратов являлось развитие аллергических и других нежелательных лекарственных реакций (20,8%) или профилактика их развития (11,7%).

Анализ представлений об этиологии и тактике антибактериальной терапии пациентов с ИКМТ показал недостаточно высокий уровень знаний врачей по данному вопросу (среднее количество правильных ответов $11,2 \pm 3,5$ из 28 возможных), причем не было выявлено статистически значимой разницы в уровне знаний в зависимости, как от специальности (дерматологи - $10,6 \pm 2,9$ правильных ответов, хирурги – $11,7 \pm 4$, $p=0,36$), так и от длительности профессиональной деятельности ($p>0,1$).

Выявление основных возбудителей амбулаторных ИКМТ и спектра их чувствительности к антибактериальным препаратам

В исследование было включено 200 пациентов в возрасте от 17 до 80 лет (средний возраст $30,1 \pm 14,7$ лет), из них 71,5% - мужского пола, 28,5% – женского. ИКМТ у данных пациентов были представлены импетиго (57%), инфицированными посттравматическими ранами (19%), фурункулом (11%), гидраденитом (7,5%) и другими инфекциями (5,5%).

У 183 (91,5%) пациентов суммарно был выделен 241 этиологически значимый штамм микроорганизмов, причем у 68,3% был выделен один этиологически значимый штамм, у 31,7% – ассоциированная флора, преимущественно *S. aureus* и *S. pyogenes* (28,4%). Спектр полученных микроорганизмов представлен на рисунке 3.

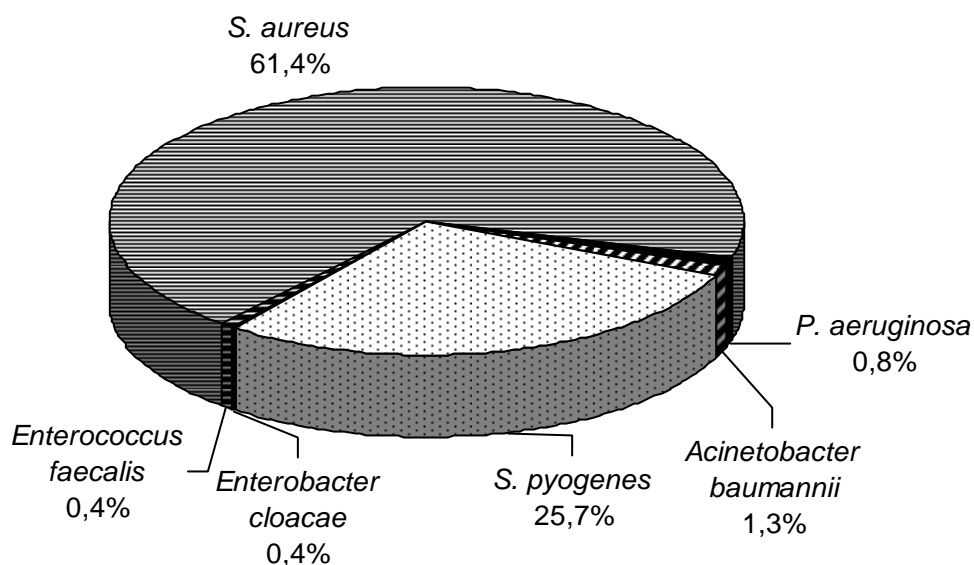


Рис. 3. Возбудители ИКМТ в амбулаторных условиях (n=241)

Для всех выделенных штаммов *S. aureus* (148 штаммов) и *S. pyogenes* (86 штаммов) проводилось определение спектра чувствительности к антибактериальным препаратам.

По результатам тестирования все штаммы *S. aureus* были чувствительны к оксациллину, мупироцину, фузидовой кислоте, ванкомицину и линезолиду. Отсутствие среди штаммов оксациллинорезистентных позволяет говорить об их чувствительности ко всем антистафилококковым β -лактамным антибиотикам. Выделенные штаммы *S. aureus* характеризовались относительно высоким уровнем резистентности к таким препаратам, как хлорамфеникол - 33,1%, эритромицин - 14,5% и тетрациклин - 12,4%. Низкий уровень резистентности отмечался к препаратам группы линкозамидов, причем протестированные штаммы обладали устойчивостью к клиндамицину реже (1,4%) по сравнению с линкомицином (2,8%), что делает использование клиндамицина предпочтительным. В крайне низком проценте случаев *S. aureus* обладал умеренной устойчивостью к ципрофлоксацину (0,7%), тогда как к новым фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин) случаев нечувствительности выявлено не было (табл. 3).

Клинические штаммы *S. pyogenes*, выделенные у пациентов с ИКМТ в амбулаторных условиях, обладали высокой частотой резистентности к тетрациклину - 72,6% и хлорамфениколу - 19%. Были выявлены штаммы *S. pyogenes*, устойчивые к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин - 6%, азитромицин - 7,2%, кларитромицин - 3,6%). В то же время, 16-членный макролид спирамицин, а также препараты группы пенициллина, фторхинолоны и мупироцин показали 100% активность *in vitro* в отношении протестированных *S. pyogenes* (табл. 4).

В целом можно отметить, что наиболее высокий уровень резистентности патогенов наблюдался к антибактериальным препаратам, широко использовавшимся и продолжающим применяться вплоть до настоящего времени в терапии ИКМТ.

Таблица 3

Спектр чувствительности клинических штаммов *S. aureus* (n=148), выделенных у пациентов с амбулаторными ИКМТ

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Ванкомицин	100	0	0	1	1	0,5-1
Гентамицин	100	0	0	0,25	0,5	0,25-0,5
Клиндамицин	98,6	0	1,4	0,06	0,06	0,03-0,125
Ко-тримоксазол	100	0	0	0,06	0,06	0,03-0,125
Левифлоксацин	100	0	0	0,25	0,25	0,125-0,5
Линезолид	100	0	0	1	2	1-2
Линкомицин	97,2	0	2,8	1	1	0,5-512
Моксифлоксацин	100	0	0	0,03	0,06	0,016-0,125
Мупироцин	100	0	0	0,25	0,25	0,125-0,25
Оксациллин	100	0	0	0,5	1	0,125-2
Рифампицин	100	0	0	0,016	0,016	0,016-1
Тетрациклин	87,6	0	12,4	0,25	32	0,25-64
Фузидовая к-та	100	0	0	0,06	0,125	0,06-0,25
Хлорамфеникол	66,9	0	33,1	8	64	2-128
Ципрофлоксацин	99,3	0,7	0	0,5	1	0,25-2
Эритромицин	85,5	0	14,5	0,25	512	0,25-512

Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность

Сравнительный анализ клинической эффективности местного применения мупироцина и хлорамфеникола при ИКМТ в амбулаторных условиях

В исследование было включено 150 пациентов в возрасте от 17 до 80 лет, 100 (66,7%) из которых получали терапию мупироцином (67% - мужского пола, 33% - женского, средний возраст 29±13,3 лет), 50 (33,3%) – хлорамфениколом (84% – мужского пола, 16% – женского, средний возраст – 27,6±15 лет). Инфекционный процесс у пациентов был представлен импетиго (51,3%), инфицированными посттравматическими ранами (22,7%), фурункулом (13,3%), гидраденитом (8,7%), в 4% случаев - другими инфекциями. Помимо

исследуемой терапии 35% из группы мупироцина и 28% из группы хлорамфеникола получали антисептики и/или им проводилось хирургическое вмешательство (вскрытие и дренирование очага инфекции).

Анализ демографических характеристик, клинических признаков инфекции, а также сопутствующей неантибактериальной терапии позволил сделать заключение об отсутствии принципиальных различий между пациентами обеих групп на момент начала терапии ($p > 0,2$).

Таблица 4

Спектр чувствительности клинических штаммов *S. pyogenes* (n=86), выделенных у пациентов с амбулаторными ИКМТ

Антибиотик	Ч (%)	УР (%)	Р (%)	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Азитромицин	92,9	3,6	3,6	0,03	0,125	0,03-4
Кларитромицин	96,4	0	3,6	0,03	0,03	0,03-4
Клиндамицин	100	0	0	0,03	0,03	0,03-0,06
Левифлоксацин	100	0	0	0,5	0,5	0,25-1
Линезолид	100	0	0	1	2	0,125-2
Линкомицин	100	0	0	0,06	0,06	0,03-0,125
Мидекамицин	-	-	-	0,25	0,25	0,06-1
Моксифлоксацин	100	0	0	0,125	0,25	0,06-0,25
Мупироцин	100	0	0	0,125	0,125	0,06-0,5
Пенициллин	100	0	0	0,01	0,01	0,01-0,02
Спирамицин	100	0	0	0,125	0,25	0,06-0,25
Тетрациклин	27,4	0	72,6	32	32	0,125-35
Фузидовая кислота	58,3	41,7	0	2	4	2-8
Хлорамфеникол	81	0	19	2	16	1-16
Цефтриаксон	100	0	0	0,03	0,03	0,02-0,03
Ципрофлоксацин	100	0	0	0,25	0,5	0,25-1
Эритромицин	94	2,4	3,6	0,03	0,06	0,03-4

Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность

Согласно полученным результатам к 7-9 суткам терапии клиническая эффективность была отмечена у 97% пациентов, получавших мупироцин, и 80% пациентов, получавших хлорамфеникол ($p=0,01$), к 14-16 суткам данный показатель составил 100% и 96%, соответственно ($p=0,1$). Были также отмечены значимые различия в сроках наступления выздоровления у пациентов ($4,4\pm 1,8$ сутки в группе мупироцина vs. $7\pm 2,2$ сутки в группе хлорамфеникола; $p<0,0001$).

Основной причиной столь значимых различий в эффективности препаратов по нашему мнению являются выраженные различия в чувствительности к ним основных возбудителей инфекций. Так, 100% протестированных штаммов микроорганизмов были чувствительны к мупироцину, тогда как для хлорамфеникола данный показатель составлял 66,9% для *S. aureus* и 81% для *S. pyogenes*. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что выбор антибактериального препарата является основным фактором, оказывающим влияние на сроки выздоровления и, в меньшей степени, исход заболевания у пациентов с амбулаторными ИКМТ.

Выводы

1. Терапия инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях часто проводится нерационально, а именно:
 - существующая практика назначения антибиотиков не соответствует отечественным стандартам и рекомендациям (85,8% случаев);
 - неоправданно часто назначаются комбинации антибиотиков (33,2% случаев).
2. Выявлен недостаточно высокий уровень знаний врачей амбулаторно-поликлинической службы в отношении этиологии и тактики антибактериальной терапии инфекций кожи и мягких тканей ($11,2\pm 3,5$ правильных ответов из 28).
3. Преобладающими возбудителями инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях являются *S. aureus* (61,4%) и *S. pyogenes* (25,7%).

4. Выявлена относительно высокая частота устойчивости штаммов *S. aureus* и *S. pyogenes* к хлорамфениколу (33,1% и 19%, соответственно), тетрациклину (12,4% и 72,6%) и эритромицину (14,5% и 6%).
5. Высокой фармакодинамической активностью в отношении вышеуказанных микроорганизмов обладали мупироцин, фузидовая кислота, фторхинолоны III-IV поколения, антистафилококковые β -лактамы, линкозамиды и 16-членные макролиды, к которым были чувствительны все протестированные штаммы.
6. Местная терапия 2% мазью мупироцина обладает достоверно более высокой клинической эффективностью по сравнению с местной терапией 0,75% мазью хлорамфеникола при инфекциях кожи и мягких тканей у взрослых амбулаторных пациентов (97% по сравнению с 80% на 7-9 сутки терапии, $p=0,01$) и позволяет значимо сократить сроки выздоровления (4,4 по сравнению с 7 сутками, $p<0,0001$).

Практические рекомендации

1. В силу высокой клинической эффективности и активности в отношении основных возбудителей мупироцин в виде 2% мази может быть рекомендован для эмпирической монотерапии инфекций кожи и мягких тканей у взрослых пациентов в амбулаторных условиях. В качестве альтернативного средства местной терапии может быть рекомендована фузидовая кислота.
2. При осложненном течении инфекционного процесса для эмпирической терапии инфекций кожи и мягких тканей может быть рекомендовано системное применение β -лактамных антибиотиков с антистафилококковой и антистрептококковой активностью (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефалоспорины I-II поколений), фторхинолонов III-IV поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин) и линкозамидов (клиндамицин, линкомицин) в силу их высокой фармакодинамической активности.
3. Необходимо ограничить применение в терапии инфекций кожи и мягких тканей антибиотиков, активность которых в отношении основных возбу-

дителей инфекции значительно снизилась (хлорамфеникол и тетрациклины).

4. Предложенные модель исследования, индивидуальные регистрационные карты и анкета для оценки уровня знаний врачей могут служить основой для проведения фармакоэпидемиологического анализа терапии инфекций кожи и мягких тканей на локальном, региональном и федеральном уровнях.
5. Высокая частота нерационального подхода к выбору средств эмпирической антибиотикотерапии, а также недостаточно высокий уровень знаний об этиологии и тактике ведения пациентов с амбулаторными инфекциями кожи и мягких тканей свидетельствуют о целесообразности разработки образовательных программ для врачей, а также о необходимости активного внедрения национальных стандартов терапии данных инфекций.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. - 2002. – Т. 4. - № 2. – С. 157-64. (Соавт. Страчунский Л.С., Дехнич А.В.)
2. Фармакоэпидемиологический анализ антибиотикотерапии инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях // Научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы». - Тезисы докладов. – Москва, 2004. -С. 27-28. (Соавт. Цыганкова Е.П., Вавулов Ю.А., Страчунский Л.С.)
3. Анкетирование врачей по вопросам этиологии и терапии инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях // Научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы». - Тезисы докладов. – Москва, 2004. - С. 28-29. (Соавт. Цыганкова Е.П., Головинский А.Н., Страчунский Л.С.)

4. Внебольничные MRSA — новая проблема антибиотикорезистентности // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2005. - №7. – С. 32-46. (Соавт. Страчунский Л.С., Дехнич А.В.)
5. Фармакоэпидемиологические аспекты терапии инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях // Сборник материалов 33-й конференции молодых ученых и 57-й научной студенческой конференции. – Смоленск, 2005. - С.14-15.
6. Оценка обоснованности эмпирической антибактериальной терапии гнойничковых инфекций кожи в амбулаторной практике // XII Национальный конгресс «Человек и лекарство». - Тезисы докладов. - Москва, 2005. - С.64.
7. Микробиологические особенности вторично инфицированных ран // XII Национальный конгресс «Человек и лекарство». - Тезисы докладов. - Москва, 2005. - С.124. (Соавт. Зузова А.П., Кречикова О.И., Петроченкова Н.А., Сухорукова М.В.)
8. Оптимизация терапии стафилококковых инфекций кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести // Тезисы VII Международной конференции МАКМАХ/ESCMID «Антимикробная терапия». - Москва, 2005. - С.14.
9. Микробиологические особенности вторичных пиодермий и вторично инфицированных ран. // Тезисы VII Международной конференции МАКМАХ/ESCMID «Антимикробная терапия». - Москва, 2005. - С.28. (Соавт. Зузова А.П., Кречикова О.И., Петроченкова Н.А., Сухорукова М.В.)
10. Пиодермии в амбулаторной практике // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2005. - №7.- С. 255-270.
11. Etiology and Antimicrobial Resistance of Pathogens of Skin and Soft Tissue Infections in Outpatients: Results of First Prospective Study in Russia // 7th European Congress of Chemotherapy and Infection. – Florence, 2005. - Abstract book. - Vol. 17. - Suppl. 3. - P. 73-4. (Co-autors: Stratchounski L.S., Cigankova E.P., Sukhorukova M.V., Ivanchik N.V.)