

А.С. Колбин<sup>1, 2</sup>, С.В. Сидоренко<sup>3</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>3</sup>, Д.О. Иванов<sup>4</sup>, Н.П. Шабалов<sup>5</sup>, А.В. Михайлов<sup>6</sup>, Н.Н. Климов<sup>6</sup>, Г.В. Долгов<sup>5</sup>, А.А. Шмидт<sup>5</sup>, Т.Л. Галанкин<sup>1</sup>, А.А. Курылёв<sup>1</sup>, Е.А. Маликова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Фармакоэпидемиология противомикробных средств в неонатологии: результаты ретроспективного исследования

## Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, тел.: +7 (812) 338-66-00, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 07.07.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Инфекционные заболевания остаются значимой причиной заболеваемости и смертности во всем мире. На фоне постоянно растущей резистентности бактерий необходима разработка эффективных мероприятий, направленных на оптимизацию структуры потребления антимикробных препаратов, для чего требуются фармакоэпидемиологические данные по назначению таких средств новорожденным детям и уровню развития патогенной устойчивости к используемым препаратам. **Цель исследования:** оценить антибактериальную нагрузку у доношенных и недоношенных новорожденных детей за время их пребывания в родильных домах и/или отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). **Методы.** Проведено ретроспективное исследование. В анализ включены данные 419 историй болезней новорожденных детей из пяти медицинских центров. Исследование проведено в рамках многоцелевой программы по сдерживанию антибиотикорезистентности, проводимой в Санкт-Петербурге с 2014 г. **Результаты.** Противомикробная нагрузка на организм ребенка, выраженная в днях противомикробной терапии, составила 1838 на 1000 пациенто-дней у детей, находившихся в ОРИТ не более 16 сут, и 1434 на 1000 пациенто-дней — у младенцев, находившихся в ОРИТ более 16 сут. Средняя продолжительность противомикробной терапии — 28 сут в ОРИТ и 5 сут вне ОРИТ (отделения новорожденных, физиологические отделения). Наиболее часто детям назначали ампициллин (384 назначения; 91,6%), гентамицин (254; 60,6%) и флуконазол (150; 35,8%). Распространенность назначений по показаниям (off-label) составила 41% (от 1557 проанализированных назначений), назначений по незарегистрированным показаниям (unlicensed) — 10%. Врожденные инфекции были основной причиной назначения противомикробных лекарств (225/349; 64,5%) детям. **Заключение.** Выявлена высокая антибактериальная нагрузка у новорожденных детей. Показатель «Дни противомикробной терапии» в отделениях ОРИТ превышает аналогичный показатель в США в 4 раза. Распространенность off-label и unlicensed назначений была сравнима с зарубежными данными.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, противомикробные средства, инфекционные возбудители.

**(Для цитирования:** Колбин А.С., Сидоренко С.В., Лобзин Ю.В., Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Михайлов А.В., Климов Н.Н., Долгов Г.В., Шмидт А.А., Галанкин Т.Л., Курылёв А.А., Маликова Е.А. Фармакоэпидемиология противомикробных средств в неонатологии: результаты ретроспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (5): 481–488. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1622)

## ОБОСНОВАНИЕ

Инфекционные заболевания остаются значимой причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1–3] — и это на фоне снижения активности исследований и разработок антимикробных лекарственных средств [4, 5]. В связи с этим актуальность сохраняет разработка мероприятий по оптимизации структуры потребления противомикробных средств на основании фармакоэпидемиологических данных, характеризующих как потребление, так и уровень бактериальной

устойчивости к ним. Результаты оценки использования противомикробных средств у взрослых пациентов (СПб: ФГБУ НИИДИ. 2014; данные не опубликованы) показывают, что антибактериальная терапия чаще носит эмпирический характер (в 67%), ее проводят без предварительного забора биоматериала (80%), первичная профилактика в хирургии остается неадекватной как минимум по критерию длительности (86%), эмпирическая противомикробная терапия не соответствует национальным клиническим рекомендациям (> 70%),

уровень резистентности к наиболее часто используемым противомикробным средствам, по некоторым российским данным, превышает 70%. Адекватная информация о результатах применения противомикробных средств (дозы, кратность применения, частота нежелательных явлений) у новорожденных фактически отсутствует [6, 7].

Целью нашего исследования было изучить лекарственную противомикробную нагрузку и распространенность антибиотикорезистентности микроорганизмов у новорожденных.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование историй болезней.

### Критерии соответствия

Критерии включения:

- новорожденные обоюбого пола, закончившие лечение в 2015 г.;
- хотя бы однократное назначение противомикробной терапии в период новорожденности (в первые 28 сут жизни).

Критерии не включения:

- ВИЧ-инфицированная мать;
- первичные иммунодефициты.

### Условия проведения

В исследовании приняли участие 5 медицинских учреждений Санкт-Петербурга: родильный дом № 16, родильный дом № 17, ОПИТ новорожденных детской

больницы № 1, ОПИТ новорожденных детской больницы № 17, клиника акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

### Источники данных

Вся необходимая информация была получена из истории болезни пациентов. Контроль качества получения информации осуществлен путем выборочной проверки каждой 20-й истории болезни и индивидуальной регистрационной карты.

### Исходы исследования

**Основные исходы:** лекарственная нагрузка и распространенность антибиотикорезистентности.

**Дополнительные исходы:** распространенность нозологических форм инфекции, показания к назначению противомикробных средств (документирование инфекционного процесса), распространенность назначения противомикробных средств по категориям *on-label*, *off-label* и *unlicensed*.

### Методы регистрации исходов

Лекарственная нагрузка рассчитывалась по формуле:

$$\sum_{i=1}^n (N_i \times T_i / 24),$$

где  $\sum$  — лекарственная нагрузка (дни терапии);  $N_i$  — число получаемых доз данного противомикробного средства за курс терапии, назначенного врачом;  $T_i$  — интервал введения в часах;  $i$  — порядковый номер противомикробного средства;  $n$  — число назначенных лекарств. Рассчитываемая величина (количество проти-

Alexey S. Kolbin<sup>1, 2</sup>, Sergey V. Sidorenko<sup>3</sup>, Yuri V. Lobzin<sup>3</sup>, Dmitry O. Ivanov<sup>4</sup>, Nikolay P. Shabalov<sup>5</sup>, Anton V. Mikhailov<sup>6</sup>, Nikolay N. Klimko<sup>6</sup>, Gennadiy V. Dolgov<sup>5</sup>, Andrey A. Shmidt<sup>5</sup>, Timofey L. Galankin<sup>1</sup>, Alexey A. Kurylev<sup>1</sup>, Elena A. Malikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Pharmacoepidemiology of Antimicrobial Agents in Neonatology: Results of the Retrospective Cross-Sectional Study

**Background.** Infectious diseases remain the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Against the background of ever-increasing resistance of bacteria, it is necessary to develop effective measures aimed at the structure optimization of consumption of antimicrobial agents. Therefore, the pharmacoepidemiological data describing either the consumption of antimicrobial agents or the resistance level to them is required. **Objective:** Our aim was to assess the antimicrobial load in term and preterm newborns during their stay in the maternity wards and/or in the intensive care units (ICU). **Methods.** A retrospective cross-sectional study has been carried out. The analysis included data of 419 newborns from 5 medical centers. The study has been carried out as part of a multi-purpose program on antibiotic resistance containment being held in St. Petersburg from 2014. **Results.** The antimicrobial load on the child's body expressed in days of the antimicrobial therapy was 1,838 per 1,000 patient-days in children staying in the ICU for not more than 16 days, and 1,434 per 1,000 patient-days when staying in the ICU for more than 16 days. The average duration of the antimicrobial therapy is 28 days in the ICU and 5 days out the ICU (department for newborns, physiological departments). The most commonly, the children were treated with ampicillin — 384 (92%), gentamicin — 254 (61%), and fluconazole — 150 (36%). The prevalence of off-label prescriptions was 41% (of 1,557 analyzed prescriptions), unlicensed prescriptions — 10%. Congenital infections were the main reasons for prescription of antimicrobial drugs — 225 (62%). **Conclusion.** The high anti-bacterial load in newborns has been established. The indicator 'days of antimicrobial therapy' in the ICU is 4 times higher than that in the United States. The prevalence of off-label and unlicensed prescriptions is comparable with foreign data.

**Key words:** newborns, antimicrobial agents, infectious viruses.

**(For citation:** Kolbin Alexey S., Sidorenko Sergey V., Lobzin Yuri V., Ivanov Dmitry O., Shabalov Nikolay P., Mikhailov Anton V., Klimko Nikolay N., Dolgov Gennadiy V., Shmidt Andrey A., Galankin Timofey L., Kurylev Alexey A., Malikova Elena A. Pharmacoepidemiology of Antimicrobial Agents in Neonatology: Results of the Retrospective Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 481–488. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1622)

вомикробных средств/пациенто-дни) позволяет оценить нагрузку противомикробной терапии на организм ребенка и не является эквивалентной фактической продолжительности противомикробной терапии при назначении нескольких лекарств одновременно (рис. 1).

### Особые категории применения лекарств в педиатрии

Применяли классификацию лекарственных средств, предложенную S. Turner (1999): «неразрешенные в педиатрии» (unlicensed); «разрешенные в педиатрии, но используемые с нарушением инструкций по применению, — доза, кратность, путь введения» (off-label); «разрешенные в неонатологии» (on-label) [9].

### Виды противомикробной терапии

При анализе историй болезни показания к противомикробной терапии были объединены в 3 группы:

- профилактическое назначение: отсутствие в истории болезни данных о наличии у пациента инфекции при условии факторов риска развития инфекции или наличии у пациента группы риска развития инфекции;
- доказанная инфекция: наличие задокументированного инфекционного процесса, выделенного возбудителя с определением чувствительности;
- предполагаемая инфекция: подозрение на инфекционный процесс, но без его подтверждения и документации.

### Распространение антибиотикорезистентности

При статистическом анализе чувствительности микроорганизмов к противомикробным средствам исключали дублирующие посева, в которых для одного и того же ребенка повторно определялась чувствительность одного и того же микроорганизма к одним и тем же лекарствам. В таком случае в анализ брали только первый посев из серии.

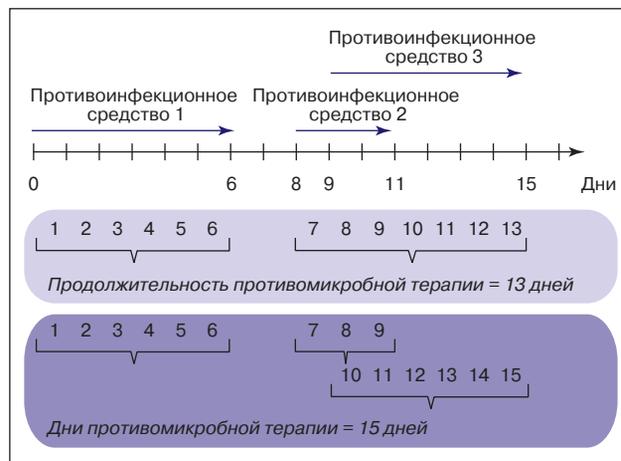
### Этическая экспертиза

До начала исследования протокол и шаблон индивидуальной регистрационной карты были одобрены Локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница № 1» (протокол № 5/15 от 30 июня 2015 г.), Комитетом по этике ООО «ФармНадзор» (протокол № 31 от 16 июля 2015 г.) и независимым Этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (протокол № 167 от 20 октября 2015 г.).

### Статистический анализ

Статистический анализ (описательная и аналитическая статистика, а также построение таблиц и графи-

**Рис. 1.** Расчет фактической продолжительности противомикробной терапии и лекарственной нагрузки (суммарное число дней противомикробной терапии) [8]



ков по результатам анализа) выполнены в статистическом пакете R (версия 3.0.2, 2013 The R Foundation for Statistical Computing). Все переменные анализировали отдельно: для детей, наблюдавшихся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и для младенцев, находящихся в отделениях новорожденных/физиологических отделениях (вне ОРИТ). Сравнение показателей проводили с помощью двустороннего F-критерия Фишера, или критерия согласия Пирсона  $\chi^2$  (для частотных показателей), или U-теста Манна–Уитни (количественные показатели). Точный критерий Фишера для таблиц крупнее  $2 \times 2$  использовался в модификации Patefield [10]. Множественные сравнения одного и того же показателя проводили с учетом уровней ложноположительных результатов (False Discovery Rate, FDR) [11]. Описание количественных признаков выполнено в виде медианы (25; 75-й перцентили) и/или кумулятивных сумм, приведенных к 1000 пациенто-дней.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Характеристика выборки

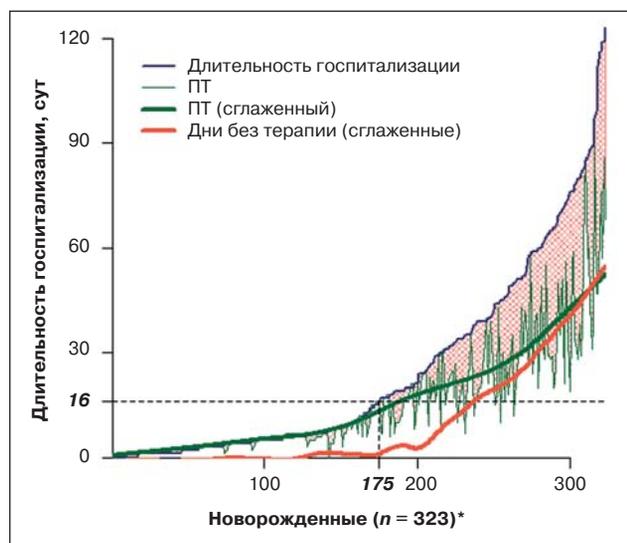
Проанализированы данные 419 новорожденных, 348 из которых находились в условиях ОРИТ (использованы для анализа всех показателей в ОРИТ), 43 — вне ОРИТ (использованы для анализа всех показателей вне ОРИТ); для 28 детей тип отделения не установлен. Для анализа общих показателей использовались данные всех 419 детей. В исследование не попал ни один ребенок с предшествующей терапией системными противоопухолевыми иммуносупрессивными средствами или вторичным иммунодефицитом. Характеристика детей в группах ОРИТ и вне ОРИТ представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Характеристика детей, наблюдавшихся в/вне ОРИТ

Показатель	ОРИТ, n = 348	вне ОРИТ, n = 43	p
Срок гестации, нед	31 (28; 34)	38,5 (36; 40)	0,001
Девочки, абс. (%)	166 (49)	22 (52)	0,786
Вес при рождении, кг	1500 (1100; 2400)	3060 (2535; 3450)	0,001
Рост при рождении, см	40 (36; 46)	50 (47,5; 52)	0,001
Возраст при поступлении, сут	1 (1; 2)	1 (1; 1)	0,001

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

**Рис. 2.** Зависимость продолжительности противомикробной терапии (ПТ) от длительности госпитализации детей в ОРИТ



Примечание. \* — участники упорядочены по продолжительности противомикробной терапии.

### Основные результаты исследования

Анализ продолжительности противомикробной терапии и дней противомикробной терапии выполнен по данным 366 детей. Детей, наблюдавшихся вне ОРИТ, анализировали единой группой, тогда как дети из ОРИТ были

разделены на подгруппы на основании длительности госпитализации и массы тела при рождении. Пороговым значением для длительности госпитализации в ОРИТ считали 16 сут, т.к. до этого срока большинство детей получали антибиотики практически ежедневно (рис. 2). Лекарственная нагрузка на детей, госпитализированных в ОРИТ или находящихся под наблюдением вне ОРИТ, представлена в табл. 2.

### Микробиологические данные

Проанализированы результаты 875 исследований биосубстратов от 221 (52,7%) ребенка из 419 участников, абсолютное большинство которых находились в ОРИТ — 95,9% (из 212 детей с указанием отделения). В табл. 3 приведены наиболее частые виды биосубстратов. На одного ребенка брали 4 (1; 9) пробы какого-либо биоматериала. Выявлены 42 различных микроорганизма, чаще других обнаруживали *Staphylococcus epidermidis* — у 62 (40,0%) из 155, *Staphylococcus haemolyticus* — у 33 (21,3%), *Escherichia coli* — у 28 (18,1%), *Enterococcus faecium* — у 25 (16,1%), *Enterococcus faecalis* — у 22 (14,2%) детей. Обращает на себя внимание, что при посеве крови микроорганизмы были выделены в 11 (35,5%) образцах из 31, чаще всего — *S. epidermidis* (в 6 случаях из 11; 54,5%).

### Резистентность

Наиболее качественные данные по резистентности, включающие посевы из разных учреждений (один ребенок — одна антибиотикограмма), получены для *E. coli*,

**Таблица 2.** Лекарственная нагрузка на детей, госпитализированных в ОРИТ или находящихся вне ОРИТ

Группы	Длительность госпитализации, сут	Лекарственная нагрузка, в сут		Кумулятивная лекарственная нагрузка, на 1000 пациенто-дней	
		ПТ	ДТ	ПТ	ДТ
Дети в ОРИТ (n = 323)	11 (4; 39)	8 (4; 23)	17 (6; 54)	637	1476
Длительность госпитализации, сут:	≤ 16 (n = 175)	4 (1; 7)	7 (3; 12)	1025	1838
	> 16 (n = 148)	42 (29; 64)	58 (41; 83)	592	1434
Масса тела при рождении, г:	≥ 1500 (n = 166)	7 (3; 19)	8 (5; 22)	718	1579
	< 1500 (n = 146)	34 (5; 62)	42 (13; 80)	607	1428
	< 1000 (n = 48)	35 (4; 79)	51 (17; 88)	621	1425
Дети вне ОРИТ (n = 43)	6 (4; 7)	5 (4; 6)	5 (4; 6)	860	955

Примечание. ПТ/ДТ — продолжительность/дни противомикробной терапии, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

**Таблица 3.** Биосубстраты, бравшиеся на посев у детей (n = 221)

Биосубстрат	Дети, у которых брали биосубстрат, абс. (%)	Дети, у которых высеван микроорганизм, абс. (%)
Желудочное содержимое	108 (48,0)	64 (59,3)
Кал	89 (40,3)	38 (42,7)
Мокрота	79 (35,7)	56 (70,9)
Кровь	31 (14,0)	11 (35,5)
Зев, полость рта	25 (11,3)	10 (40,0)
Пупочная рана	19 (8,6)	9 (47,4)
Верхние дыхательные пути	15 (6,8)	8 (53,3)

для которой наибольшая резистентность была выявлена к ампициллину (75% посевов из 16), цефазолину (65% посевов из 17), цефтриаксону (53% посевов из 15), цефепиму (42% посевов из 12), гентамицину (25% посевов из 20). В то же время было обнаружено большое число методических ошибок. Так, в перечень антибиотиков для анализа чувствительности *E. coli* включали оксациллин, эритромицин и ванкомицин, однако данный возбудитель проявляет природную устойчивость к этим противомикробным средствам.

#### Дополнительные результаты исследования Нозологическая форма инфекции

Форма инфекции была указана у 349/419 (83,3%) детей, их них самой частой была врожденная инфекция (в историях болезни записаны как «внутриутробные инфекции») — у 225/349 (64,5%) детей. В табл. 4 приведены данные по 342 детям, для которых были указаны отделения.

#### Информация о противомикробных средствах

Данные о назначениях получены от 417/419 (99,5%) детей, участвовавших в исследовании. Всего проанализировано 1557 назначений. Показания были следующими: в качестве профилактической терапии — в 12,2% случаев, эмпирической терапии предполагаемой инфекции — в 17,6%, направленной терапии доказанной инфекции — в 70,2%. В ОРИТ чаще лечение проводилось по поводу доказанной инфекции (52,5 против 25,6%

вне ОРИТ;  $p < 0,001$ ) и реже по поводу предполагаемой инфекции (10,1 против 39,5%;  $p < 0,0001$ ). В среднем ребенку производили 3,5 назначений (от 1 до 17).

Наиболее часто назначаемые противомикробные средства у младенцев представлены в порядке убывания:

- ампициллин (в 92% случаев): средняя разовая доза 150 мг (71 мг/кг), средняя длительность назначения 4,5 дня, средняя кумулятивная доза 1493 мг;
- гентамицин (60,6%): средняя разовая доза 8,2 мг (5,4 мг/кг), средняя длительность назначения 5 дней, средняя кумулятивная доза 58,7 мг;
- флуконазол (35,8%): средняя разовая доза 6,4 мг (4,4 мг/кг), средняя длительность назначения 16 дней, средняя кумулятивная доза 116,2 мг;
- ванкомицин (29,0%): средняя разовая доза 14,4 мг (12,2 мг/кг), средняя длительность назначения 11,6 дней, средняя кумулятивная доза 343,2 мг;
- меропенем (22,3%): средняя разовая доза 25,1 мг (22,0 мг/кг), средняя длительность назначения 12 дней, средняя кумулятивная доза 587,2 мг.

#### Применение противомикробных средств по категориям разрешения

В табл. 5 указаны противомикробные средства, используемые в ОРИТ, по категориям разрешения применения в педиатрии [9, 12–14]. Как видно из представленных данных, частота применения unlicensed-средств составила 10%, off-label — 41%.

**Таблица 4.** Ведущие нозологические формы инфекций новорожденных и степень подверженности (по данным историй болезни) заболеванию

Нозологическая форма инфекции	Документирование инфекционного процесса	ОРИТ, n = 300, абс. (%)	вне ОРИТ, n = 42, абс. (%)	p*
Врожденная инфекция	Профилактическое назначение	12 (6,5)	12 (32,4)	0,001
	Доказанная инфекция	148 (80,0)	10 (27,0)	
	Предполагаемая инфекция	25 (13,5)	15 (40,5)	
Сепсис	Доказанная инфекция	6 (85,7)	0 (0,0)	1,000
	Предполагаемая инфекция	1 (14,3)	0 (0,0)	
Госпитальная пневмония	Доказанная инфекция	1 (100,0)	0 (0,0)	1,000
	Предполагаемая инфекция	0 (0,0)	0 (0,0)	
Осложненная интраабдоминальная инфекция	Профилактическое назначение	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
	Доказанная инфекция	2 (100,0)	0 (0,0)	
	Предполагаемая инфекция	0 (0,0)	0 (0,0)	
Осложненная инфекция мочевыводящих путей	Профилактическое назначение	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
	Доказанная инфекция	2 (0,0)	0 (0,0)	
	Предполагаемая инфекция	0 (0,0)	0 (0,0)	
Другая	Профилактическое назначение	6 (23,1)	2 (40,0)	1,000
	Доказанная инфекция	16 (61,5)	3 (60,0)	
	Предполагаемая инфекция	4 (15,4)	0 (0,0)	
Неясная	Профилактическое назначение	69 (79,3)	1 (33,3)	0,222
	Доказанная инфекция	10 (11,5)	0 (0,0)	
	Предполагаемая инфекция	8 (9,2)	2 (66,7)	

*Примечание.* \* — рассчитано с помощью точного критерия Фишера с использованием поправки средней доли ложных отклонений гипотез среди всех отклонений (False discovery rate, FDR). У 13 детей было сочетание двух форм инфекций, поэтому суммирование дает большее значение (355), чем указано для групп ОРИТ/вне ОРИТ. Диагнозы с неясными формулировками (например, «Сочетанная бактериально-вирусная инфекция») и без указания локализации инфекционного процесса выделены в группу «Предполагаемые инфекции». ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

**Таблица 5.** Противомикробные средства по категориям разрешения применения в педиатрии

МНН	Путь введения	Возраст, разрешенный к применению в Российской Федерации [12, 14]	Использование от общего числа назначений, %, n = 1557	Международные категории [9, 13]
Ампициллин	в/в, в/м	> 1 мес жизни*	27,8	on-label
Гентамицин	в/в, в/м	Доношенные	21,0	off-label
Ванкомицин	per os, в/в	> 1 мес жизни*	10,6	off-label
Флуконазол	per os, в/в	Нет ограничений	13,0	on-label
Меропенем	в/в	> 3 мес жизни	7,5	unlicensed
Метронидазол	per os, в/в	Нет ограничений	5,5	on-label
Амикацин	в/в, в/м	Доношенные, > 1 мес жизни	6,3	off-label
Нетилмицин	в/в, в/м	Доношенные, > 1 мес жизни	2,6	off-label
Азитромицин	в/в	Запрещен до 18 лет	2,5	unlicensed
	per os	Запрещен до 6 мес		
Цефтазидим	в/в, в/м	Нет ограничений	2,6	on-label

*Примечание.* \* — с учетом новорожденных в возрасте до 1 мес жизни и недоношенных. МНН — международное непатентованное наименование, в/в — внутривенное введение; в/м — внутримышечное введение.

### Исходы

Данные о клиническом исходе были собраны для 416 детей (99,3%). Выздоровление и улучшение были отмечены у 227/348 (65,2%) и 34/43 (79,1%) детей в ОРИТ и других отделениях соответственно ( $p = 0,105$ ). Летальные исходы зарегистрированы только в группе ОРИТ — 7 (2%) случаев. Микробиологический исход (результат повторного посева) был определен у 93 детей, при этом эрадикация микроорганизма зафиксирована у 89 детей из ОРИТ и у 2 из других отделений; присоединение нового микроорганизма — у 2 в ОРИТ. По остальным детям данные о микробиологическом исходе отсутствовали. По этой причине вычисление доли микробиологического исхода было невозможным.

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

Была проведена оценка антибактериальной нагрузки у доношенных и недоношенных новорожденных детей за время их пребывания в родильных домах и/или в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Исследование было ретроспективным. В анализ включены данные 419 историй болезней новорожденных детей из 5 медицинских центров. Исследование проведено в рамках многоцелевой программы по сдерживанию антибиотикорезистентности, проводимой в Санкт-Петербурге с 2014 г. Противомикробная нагрузка на организм ребенка была выражена в днях противомикробной терапии и в средней продолжительности противомикробной терапии. Наиболее часто детям назначали ампициллин (384; 91,6%), гентамицин (254; 60,6%) и флуконазол (150; 35,8%). Распространенность *off-label* назначений составила 41% (от 1557 проанализированных назначений), *unlicensed* — 10%. Врожденные инфекции были основной причиной назначения противомикробных лекарств (225/349; 64,5%) детям.

#### Обсуждение основных результатов исследования

В связи с невозможностью расчета для новорожденных стандартных суточных доз (Daily defined doses) для оценки антибактериальной нагрузки нами был использован альтернативный показатель «Дни противомикробной терапии», заимствованный из аналогичной работы, прове-

денной в США. Так, в США число дней противомикробной терапии у детей в ОРИТ составило 342 на 1000 пациенто-дней [8], в нашем исследовании этот показатель был в 4–5 раз выше — 1434 и 1837 на 1000 пациенто-дней соответственно у детей с длительностью госпитализации более 16 сут и до 16 сут включительно. Одной из причин такой высокой лекарственной нагрузки может быть то, что в 64,5% случаев дети получали противомикробные средства по поводу врожденных инфекций, однако основания для постановки такого диагноза в большинстве случаев были связаны с наличием факторов риска и не включали лабораторного подтверждения.

Продемонстрированная высокая резистентность микробактерий в целом соответствует полученным показателям резистентности в исследованиях на взрослых пациентах (данные не опубликованы), однако мы не можем считать полученные оценки достаточно репрезентативными в силу серьезных недостатков в микробиологической диагностике инфекций, с которыми мы столкнулись при работе с историями болезней. Так, несмотря на назначение длительных и интенсивных курсов противомикробной терапии, микробиологическое обследование было проведено лишь у 52,7% пациентов. Но даже если микробиологическое обследование проводилось, оно часто содержало методологические ошибки и не всегда было информативным. Например, чувствительность стафилококков оценивали к цефалоспорином и карбапенемам, что сопряжено со значительным количеством ошибок. Чувствительность стафилококков к ванкомицину оценивали диско-диффузионным методом, что недопустимо. Отмечена высокая частота устойчивости стафилококков и энтерококков к линезолиду, хотя до сих пор таких фактов в Российской Федерации не описано.

#### Обсуждение дополнительных результатов исследования

В целом, большинство исследований из различных регионов мира свидетельствует, что в ОРИТ новорожденных антибиотики получают до 100% пациентов (особенно глубоко недоношенных) [15–17], что показано и в нашем исследовании. В международной практике антибактериальной терапии одной из основных тенденций является также стремление к сокращению объема потребления

антибиотиков. Так, согласно рекомендациям Британского национального института качества медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [18], антибиотикотерапия у новорожденных может быть прекращена через 36 ч от ее начала по поводу предполагаемого сепсиса, если к этому времени получены отрицательные результаты гемокультуры и других лабораторных тестов. В исследовании из Тайваня приведены данные о снижении частоты назначения антибиотиков в ОРИТ новорожденных с 94,8 до 60,3% [19]. В исследовании, проведенном в Индии в отделениях реанимации новорожденных, сходных по профилю с отделениями, участвовавшими в нашем исследовании, антибиотики получали всего 70,1% детей [20]. Наличие указанной тенденции объясняется стремлением сдерживать рост антибактериальной резистентности и ограничить число нежелательных явлений, связанных с применением антибиотиков в раннем детском возрасте. К таким эффектам относят повышение риска развития в зрелом возрасте бронхиальной астмы, диабета, ожирения, а также других эндокринологических и метаболических нарушений, связанных с изменением состава кишечной микробиоты [21, 22].

Двумя наиболее часто назначаемыми противомикробными средствами в нашем исследовании, как в ОРИТ, так и вне его, были ампициллин и гентамицин, что соответствует международной практике [13, 23]. На третьем месте по частоте назначения оказалось антифунгальное средство флуконазол, которое применялось исключительно в ОРИТ у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, что можно расценивать как обоснованное назначение, т.к. этот препарат рекомендован в качестве первичной профилактики инвазивного кандидоза [6]. Более необоснованным представляется применение антианаэробного метронидазола, на который пришлось 6,2% назначений (все дети находились в ОРИТ), хотя анаэробные микроорганизмы не были выделены ни разу. Обращает на себя внимание высокая частота использования в нашем исследовании гентамицина — 60,6%. К примеру, в Великобритании и Австралии у новорожденных, находящихся в условиях ОРИТ, частота использования гентамицина составляет 10,8 и 14,1% соответственно [24–26]. Частота использования ванкомицина и флуконазола в нашем исследовании составила 29,0 и 35,8% соответственно, в указанных выше странах — 8,0 и 30,0%.

Мы проводили подобное исследование у той же категории новорожденных в 2004 г. [26] и можем отметить увеличение частоты применения ванкомицина в 2016 г. с 9 до 29%. Частота применения остальных препаратов не изменилась.

Особый интерес представляет частота применения препаратов в режимах *unlicensed* и *off-label* [27]: 10 и 41% в настоящем исследовании; в 2004 г. — 18 и 35%, а в европейских странах и Австралии — 11 и 47% соответственно [24–26].

#### Ограничения исследования

Данное исследование является ретроспективным, поэтому мы не можем исключить наличие систематических ошибок, зависящих от полноты заполнения историй болезней: в частности, вероятны ошибки в оценке формы инфекции и характера противомикробной терапии. Также нельзя исключить ошибок смешивания

(от англ. *confounding factor*): например, нами была выявлена связь между антибактериальной нагрузкой и длительностью госпитализации, где длительность госпитализации можно расценить как искажающий фактор (конфаундер). Почти все собранные переменные имели некоторое количество пропущенных значений, которые исключались при анализе. Систематического характера пропущенные значения не носили. В подгруппах детей с пропусками в тех или иных переменных оценка параметров остальных переменных (не обязательно имеющих пропуски) не выявила отличий от общих оценок. Низкая доля больных с микробиологическим обследованием и методологические ошибки, допущенные при этом виде обследования, не позволяют надежно оценить распространенность антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекций у новорожденных, поэтому к полученным нами цифрам следует относиться критически.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакоэпидемиологическая информация по применению противомикробных средств у новорожденных в Российской Федерации представлена в недостаточном объеме. В данном исследовании выявлен факт высокой частоты назначения противомикробных средств новорожденным детям. К тройке лидеров относятся ампициллин, гентамицин и флуконазол. Распространенность использования *off-label* и запрещенных в неонатологии противомикробных средств соответствует международным данным. Основными причинами назначения противомикробных средств являются предполагаемые инфекции и недостаточно подтвержденные врожденные инфекции. Дни терапии (противомикробная нагрузка на организм ребенка) в отделениях ОРИТ в 4 раза выше, чем в аналогичных исследованиях в США.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование спонсировано Территориальным фондом обязательного медицинского страхования (Санкт-Петербург).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**А. С. Колбин** — участие в научно-исследовательских работах с последующей подготовкой отчетов; написание статей и подготовка презентаций для следующих компаний (в алфавитном порядке): Аллерган, Амджен, Астеллас, Берингер Ингельхайм, Новартис, Ново Нордиск, Пфайзер, Рош, Р-фарма, Санофи-Авентис.

Остальные соавторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

- А. С. Колбин** <http://orcid.org/0000-0002-1919-2909>  
**С. В. Сидоренко** <http://orcid.org/0000-0003-3550-7875>  
**Ю. В. Лобзин** <http://orcid.org/0000-0002-6934-2223>  
**Ю. О. Иванов** <http://orcid.org/0000-0002-0060-4168>  
**Н. П. Шабалов** <http://orcid.org/0000-0002-4267-8843>  
**А. В. Михайлов** <http://orcid.org/0000-0002-0343-8820>  
**Н. Н. Клишко** <http://orcid.org/0000-0001-6095-7531>  
**Г. В. Долгов** <http://orcid.org/0000-0003-0993-9973>  
**А. А. Шмидт** <http://orcid.org/0000-0002-2167-6558>  
**Т. Л. Галанкин** <http://orcid.org/0000-0002-8784-856X>  
**А. А. Курылёв** <http://orcid.org/0000-0003-3031-4572>  
**Е. А. Маликова** <http://orcid.org/0000-0002-2450-9894>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савинова Т.А., Сидоренко Н.Б., Буданов С.В., Грудинина С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2010. — Т. 55. — № 1–2. — С.12–20. [Savinova TA, Sidorenko SV, Budanov SV, Grudinina SA. Dynamics of beta-lactams resistance distribution in *Streptococcus pneumoniae* and its clinical significance. *Antibiot Khimioter*. 2010;55(1–2):12–20. (In Russ).]
2. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В. и др. Этиология и антибиотикочувствительность возбудителей тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2005. — Т. 50. — № 2–3 — С. 33–41. [Sidorenko SV, Rezvan SP, Eremina LV, et al. Etiology of severe hospital infections in intensive care units and antibiotic resistance of the pathogens. *Antibiot Khimioter*. 2005;50(2–3):33–41. (In Russ).]
3. *Introduction to drug utilization research* [Internet]. Oslo: WHO; 2003. 49 p. [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/>.
4. Hamad B. The antibiotics market. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9(9):675–676. doi: 10.1038/nrd3267.
5. Donadio S, Maffioli S, Monciardini P, et al. Antibiotic discovery in the twenty-first century: current trends and future perspectives. *J Antibiot (Tokyo)*. 2010;63(8):423–430. doi: 10.1038/ja.2010.62.
6. Шабалов Н.П. *Неонатология. Учебное пособие*. В 2-х томах. 5-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ; 2009. [Shabalov NP. *Neonatologiya. Uchebnoe posobie*. In 2 Volumes. 5th ed., enlarged. Moscow: MEDpress-inform; 2009. (In Russ).]
7. *Руководство по перинатологии* / Под ред. Иванова Д.О. — СПб.: Информ-Навигатор; 2015. — 1216 с. [*Rukovodstvo po perinatologii*. Ed by Ivanov D.O. St. Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1216 p. (In Russ).]
8. Cantey JB, Wozniak PS, Sanchez PJ. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):267–72. doi: 10.1097/INF.0000000000000542.
9. Turner S. Unregistered and off-label drug use in paediatric inpatients. *Aust J Hosp Pharm*. 1999;29(5):265–268. doi: 10.1002/jppr1999295265.
10. Patefield WM. Algorithm AS 159: an efficient method of generating random  $R \times C$  tables with given row and column totals. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat*. 1981;30(1):91–97. doi: 10.2307/2346669.
11. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B*. 1995;57(1):289–300.
12. [grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru) [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств РФ. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv RF. (In Russ).] [доступ от 04.10.2016]. Доступ по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
13. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. American academy of pediatrics; 2015. 1151 p.
14. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)*. Выпуск XVII. — М.: Видокс; 2016. — 1045 с. [*Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema)*. Vypusk XVII. Moscow: Vidoks; 2016. 1045 p. (In Russ).]
15. Vaniya HV, Agrawal JM, Patel NM, et al. Antimicrobial drug utilization pattern in neonatal sepsis in a tertiary care hospital. *Journal of Clinical and Experimental Research*. 2014;2(2):110–114. doi: 10.5455/jcer.201422.
16. Patel Brijal S, KubavatAmita R, Sondarva Divyesh B, Piparva Kiran G. Drug utilization study in neonatal intensive care unit at tertiary care hospital, Rajkot, Gujarat: a prospective study. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015;4(7):2034–2042.
17. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83(3): F182–F185. doi: 10.1136/fn.83.3.f182.
18. nice.org.uk [Internet]. Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment. Clinical guideline of NICE. 2012. [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg149>.
19. Yang YN, Tseng HI, Yang SN, et al. A strategy for reduction of antibiotic use in new patients admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(4):245–251. doi: 10.1016/j.pedneo.2012.06.009.
20. Suryawanshi S, Pandit V, Suryawanshi P, Panditrao A. Antibiotic prescribing pattern in a tertiary level neonatal intensive care unit. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(11):FC21–FC24. doi: 10.7860/jcdr/2015/14764.6807.
21. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015;7(307):307ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271.
22. Barlow GM, Yu A, Mathur R. Role of the gut microbiome in obesity and diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(6):787–797. doi: 10.1177/0884533615609896.
23. Bradley JS, Nelson JD. *Nelsons pediatric antimicrobial therapy*. 22nd ed. American Academy of Pediatrics; 2016. 278 p.
24. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(2): 142–145. doi: 10.1136/fn.80.2.f142.
25. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2002; 110(5):e52. doi: 10.1542/peds.110.5.e52.
26. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Карпов О.И. Фармакоэпидемиология противомикробных средств у недоношенных новорожденных // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2004. — Т. 83. — № 5 — С. 69–73. [Kolbin AS, Shabalov NP, Karpov OI. Pharmacoeepidemiology of anti-infectious medicaments in premature born neonates. *Pediatriia*. 2004;83(5):69–73. (In Russ).]
27. Зырянов С.К. Использование нереккомендованных лекарств в педиатрии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2005. — Т.84. — №5 — С. 19–22. [Zyryanov SK. Usage of non-recommended drugs in pediatric practice. *Pediatriia*. 2005; 84(5):19–22. (In Russ).]