

## Раціональна антибіотикотерапія провідних мікробних патогенів відділень інтенсивної терапії

**Резюме.** У статті наведені результати дослідження десятирічної еволюції мікробного пейзажу у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) загального профілю м. Києва. Встановлено, що основною причиною селекції патогенної мікрофлори ВІТ є формування у провідних мікробних патогенів антибіотикорезистентності в результаті широкого застосування антибіотикотерапії. На сьогодні провідними мікробними патогенами ВІТ загального профілю є *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* і *Pseudomonas aeruginosa*. Описані морфологічні особливості вищепереохочених мікроорганізмів і механізми їх патогенної дії на організм людини. Подані результати власних досліджень чутливості цих мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів із визначенням оптимальних програм антибіотикотерапії. На основі аналізу світової літератури розглянуте питання доцільності застосування проти мультирезистентних провідних мікробних патогенів ВІТ комбінованої антибактеріальної терапії з використанням найбільш ефективних до вищевказаних мікробних патогенів антибіотиків.

**Ключові слова:** провідні мікробні патогени відділень інтенсивної терапії; антибіотикорезистентність; раціональна антибіотикотерапія; антибіотики резерву; коломіцин; фосфоміцин; гентаміцин; тобраміцин; амікацин; захищені пеніциліни; захищені цефалоспорины; глікопептиди

### Вступ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), швидке зростання стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів загрожує підірвати основи охорони здоров'я, закладені протягом останніх 50 років. Як наслідок, ВООЗ визначила антибіотикорезистентність однією з головних загроз людству. Недостатня обізнаність клініцистів щодо правил раціональної антибіотикотерапії призводить до невиправданих призначень антибактеріальних препаратів [1].

Аналіз моніторингу еволюції мікробного пейзажу за період з 2005 по 2015 рік на прикладі чотирьох провідних відділень інтенсивної терапії (ВІТ) загального профілю м. Києва показав, що на сьогодні провідними мікробними патогенами ВІТ є *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* [2].

Результати отриманих нами досліджень перекликаються із світовими тенденціями еволюції мікробного пейзажу у ВІТ і формування поліантибіотикорезистентності у провідних мікробних патогенів. Медична спільнота зіткнулася з загрозою невиліковних з причини антибіотикорезистентності інфекцій, особливо зумовлених бактеріями, які продукують карбапенемази, а саме *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Що ж собою являють провідні мікробні патогени ВІТ морфологічно?

**Клебсіели** — це товсті короткі грамнегативні палички розміром 2–5 × 0,3–1,25 мкм, із закругленими кінцями, нерухомі. Спори не утворюють. У мазках розташовуються попарно або поодинокі, зазвичай оточені капсулою. Добре ростуть на простих живильних середовищах при температурі 35–37 °С. На

м'ясо-пептонному агарі утворюють каламутні слизові колонії, а в бульйоні — інтенсивне помутніння. Клебсієли не продукують екзотоксини, а містять ендотоксини. Капсульні бактерії включають три антигени: капсульний (К-антиген), соматичний гладкий (О-антиген), соматичний шорсткий (R-антиген). К- та О-антигени є вуглеводами, R-антиген — протеїном.

Резистентність клебсієл досить висока: при кімнатній температурі вони зберігаються місяцями, при нагріванні до 65 °C гинуть протягом 1 години. Чутливі до дії різних дезінфікуючих речовин: розчину хлораміну, фенолу та ін. Вірулентність клебсієл пов'язана з наявністю у них капсул. Бактерії, що втратили капсулу, стають невірулентними і при попаданні в організм швидко фагоцитуються і знищуються.

*Klebsiella pneumoniae* є одним із збудників пневмонії, урогенітальних інфекцій, гнійних абсцесів печінки, селезінки. Цей збудник викликає гнійні і фіброзні плеврити, перикардити, гайморити, ендoftальміти. *Klebsiella pneumoniae* — важливий збудник серед нозокоміальних інфекцій. Мікроорганізм є патогенним і для деяких тварин. Деякі штами полірезистентні до антибіотиків, що обумовлено наявністю R-плазмід, іноді виявляється стійкість до карбапенемів за рахунок наявності у *Klebsiella pneumoniae* карбапенем-гідролізуючих  $\beta$ -лактамаз. Капсула *Klebsiella pneumoniae* обумовлює її патогенність. Для пневмонії, викликаної *Klebsiella pneumoniae*, характерним є деструкція легеневої тканини й формування абсцесів.

*Acinetobacter baumannii* є збудником опортуністичних бактеріальних інфекцій, головним чином нозокоміальних інфекцій. *Acinetobacter baumannii* — це грамнегативна паличка, в мазках розміщуються парами, короткими ланцюжками або неупорядкованими скупченнями. Джгутиків не має, але завдяки наявності полярних фімбрії на щільних середовищах для цих бактерій характерна «посмикувальна» рухомість. Вони поширені в природі, їх виділяють з води, ґрунту, пастеризованого молока, заморожених продуктів, а також з повітря стаціонарів і змивів з різноманітного медичного обладнання, розчинів і препаратів (у тому числі і препаратів крові). Вони виявлені на шкірних покривах 25 % клінічно здорових людей (особливо медичного персоналу), а також на слизовій носоглотки (більше 7 %). Їх часто виділяють з уражених шкірних покривів, дихальних шляхів, сечовидільного тракту та статевих органів, при кон'юнктивітах, ендокардитах, менінгітах, перитонітах і септицеміях. Ацинетобактерії — це неферментуючі грамнегативні палички. Останнім часом спостерігається збільшення частоти госпітальних інфекцій, викликаних ацинетобактеріями. Опортуністичний патоген *Acinetobacter baumannii* часто зумовлює високу захворюваність серед людей з ослабленим імунітетом, особливо у тих, хто тривалий час (> 90 днів) перебував у лікарні [3]. Тобто патогенез пов'язаний із порушенням імунітету, оскільки мікроорганізм позбавлений будь-яких факторів патогенності, включаючи ліпополісахариди клітинної стінки. Капсула *Acinetobacter baumannii* інгібує ефективність

фагоцитарних реакцій і полегшує адгезію до епітелію, а здатність до секреції бактеріоцидів полегшує процес колонізації.

Останніми роками даний патоген був позначений як «червоний попереджувальний» людський патоген, що тривожить медичну спільноту. Це значною мірою обумовлено його широким спектром резистентності до антибіотиків. ВООЗ внесла *Acinetobacter baumannii* до найбільш поширених і серйозних внутрішньолікарняних патогенів [4]. Смертність у разі ацинетобактерної інфекції зазвичай дуже висока і становить 20–60 %. В європейських країнах проводять ретельний контроль присутності штамів *Acinetobacter baumannii* в лікувально-профілактичних установах через загрозу епідемічного поширення [5]. Найбільш клінічно значущими представниками роду *Acinetobacter* вважають *Acinetobacter baumannii* і *Acinetobacter lwoffii*, на частку *Acinetobacter baumannii* при цьому припадає понад 90 % інфікувань. Серйозною проблемою є значне підвищення числа бактеріемій, викликаних полірезистентними штамми *Acinetobacter baumannii* [6]. Однією з найбільш важливих причин такої резистентності є продукція  $\beta$ -лактамаз класу D, що гідролізують карбапенеми: Оха-23, Оха-40 і Оха-58-подібних карбапенемаз, а також метало- $\beta$ -лактамаз (MBL) груп IMP, VIM і NDM.

*Acinetobacter baumannii* стала важливим внутрішньолікарняним мікробним патогеном у всьому світі. Бактеріальний менінгіт, зумовлений *Acinetobacter baumannii*, є частим ускладненням після нейрохірургічних операцій. В його лікуванні може бути ефективним інтратекальне введення колістину [7].

*Pseudomonas aeruginosa* (синьогнійна паличка) — один з основних збудників гнійно-запальних процесів, особливо в умовах стаціонару. Перший опис ранової інфекції, викликаної синьогнійною паличкою, належить Люку (1862). Перший спалах госпітальної інфекції, викликаної *Pseudomonas aeruginosa*, зареєстрований в 1897 р.

*Pseudomonas aeruginosa* поширена повсюдно, істотне значення в циркуляції збудника має вода, в якій він може виживати до 1 року (при 37 °C), у тому числі у багатьох розчинах, що застосовуються в медицині (наприклад, рідина для зберігання контактних лінз). Іноді *Pseudomonas aeruginosa* входить до складу нормальної мікрофлори людини (шкіра пахвової ділянки, вух, носа; слизова оболонка глотки, шлунково-кишкового тракту). *Pseudomonas aeruginosa* зумовлює до 15–20 % усіх внутрішньолікарняних інфекцій.

*Pseudomonas aeruginosa* — це грамнегативні палички, рухливі, мають 1–2 полярних джгутики, в мазку розташовуються поодинокі, попарно, короткими ланцюжками, синтезують крохмалеподібну речовину типу позаклітинного слизу, більш вірулентні штами синтезують підвищену його кількість. Добре росте на простих поживних середовищах, має обмежену потребу в живильних речовинах. Зростає в широкому діапазоні температур (4–42 °C). Виразений хемоорганотроф, строгий аероб, протеолітична активність сильно виражена, сахаролітична — низька. Продукує бактеріо-

чини — піоцини (білки, що мають бактерицидний ефект на мікроорганізми аналогічного або генетично близького виду). Характерним є пігментоутворення. Найбільш часто зустрічаються: піоціанін (забарвлює середовище, виділення ран в синьо-зелений колір), флуоресцин (флуоресцює при УФ-опроміненні). Деякі штами можуть синтезувати інші пігменти. Високовірulentні штами синтезують піоціанін у великих кількостях. При виділенні культур можуть спостерігатися атипові непігментовані штами. Патогенна дія обумовлена утворенням екзотоксинів і вивільненням ендотоксинів при загибелі клітин. *Pseudomonas aeruginosa* виробляє такі екзотоксини:

- екзотоксин А — викликає порушення організації матриці білкового синтезу;
- екзоензим S — викликає глибокі патологічні процеси в легенях;
- цитотоксин — викликає нейтропенію та цитоліз інших клітин;
- гемолізینی, фосфоліпази.

Серед продуктів життєдіяльності значення мають ентеротоксичний фактор (можливо, відповідальний за розвиток діарейного синдрому), фактор проникності, нейрамінідаза (порушує метаболізм нейрамінової кислоти), протеолітичні ферменти (протеази, колагеназа). Має соматичний О- і джугіковий Н-антигени, у мукоїдних штамів можна виявити капсульний К-антиген.

Незважаючи на наявність великої кількості факторів вірулентності, синьогнійні інфекції рідко спостерігаються в осіб з нормальною резистентністю та неушкодженими анатомічними бар'єрами. Більшість штамів мають поверхневі ворсинки, що забезпечують адгезію до епітелію. Взаємодія з клітинами реалізується через рецептори, певну роль відіграє вироблений слиз. Прикріплення стимулює дефіцит фібронектину, що спостерігається при муковісцидозі та інших хронічних захворюваннях легень. Типовий позаклітинний паразит, розмноження прямо обумовлено здатністю протистояти дії факторів резистентності. Основну роль у патогенезі уражень відіграють токсини збудника.

Не характерна висока інвазивність, перебіг інфекцій тяжкий, виражений фатальний характер мають септицемії. На частку *Pseudomonas aeruginosa* серед грамнегативних збудників нозокоміальних інфекцій у ВІТ припадає 18 % усіх виділених штамів (друге місце після кишкової палички). Є одним з основних збудників нозокоміальних пневмоній, уражень сечостатевої системи, викликає 20–25 % гнійних хірургічних інфекцій і первинних грамнегативних бактеріемій. Часто зустрічається у хворих з опіками, захворюваннями сечового міхура. Фактори інфікування: порушення правил стерилізації, зберігання й застосування судинних і сечових катетерів, голок для спінальної пункції, а також різних розчинів, що застосовуються в медицині.

**Ентерококи** (лат. *Enterococcus*) — рід грамположитивних коків підкласу лактобактерій. Часто представлені парами (диплококи) або короткими ланцюжками,

які складно відрізнити від стрептококів за фізіологічними характеристиками. Два види є основними симбіотичними організмами кишечника людини: *E. faecalis* (90–95 %) та *Enterococcus faecium* (5–10 %). Це факультативні анаероби, здатні виживати як у безкисневому середовищі, так і в насиченому киснем [8]. Спори не утворюють, проте стійкі в широкому діапазоні умов. Ростуть при температурі 10–45 °С, рН 4,5–10,0, а також при високих концентраціях хлориду натрію. Викликають типовий гамма-гемоліз кров'яного агару [9].

Викликають багато клінічно важливих інфекцій, таких як інфекції сечовивідних шляхів, бактеріємія, інфекційний ендокардит, дивертикуліт і менінгіт. Найбільш важливою особливістю роду ентерококів є їх високий рівень ендемічної антибіотикорезистентності. Деякі ентерококи мають внутрішні механізми стійкості до бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів і цефалоспоринов), а також до багатьох аміноглікозидних антибіотиків. В останні два десятиліття з'явилися особливо вірулентні штами ентерококів, які резистентні до ванкоміцину (vancomycin-resistant enterococcus, VRE) і здатні викликати внутрішньолікарняні інфекції.

## Результати власних досліджень антибіотикорезистентності

За результатами проведених нами досліджень, досить значна частина штамів провідних мікробних патогенів ВІТ м. Києва має резистентність до декількох груп антибактеріальних препаратів.

За даними багатоцентрового дослідження ЕРІС II, серед пацієнтів ВІТ, у яких була підтверджена інфекція, 36 % штамів були антибіотикорезистентними [10].

Постійне зростання стійкості до антибактеріальних препаратів (АБП) у всьому світі, поява штамів мікроорганізмів, які мають множинну антибіотикорезистентність (МАНР), таких як *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* і продукує карбапенемази *Klebsiella pneumoniae*, на фоні нестачі нових АБП призвело до того, що поступово в світі відроджується увага до забутих АБП, таких як фосфоміцин, тобраміцин, гентаміцин, бісептол, які тривалий час не використовувалися з різних причин (наприклад, тобраміцин не використовувався через існування перехресної резистентності до нього, зумовленої широким попереднім застосуванням гентаміцину).

Таким чином, для емпіричного вибору раціональної антибіотикотерапії у разі інфекції, зумовленої *Klebsiella pneumoniae*, за нашими дослідженнями, препаратами першого ряду слід вважати коломіцин (колістин), фурадонін (за умови інфекцій сечовидільних шляхів), амікацин; другого ряду — фосфоміцин, гентаміцин, піперацилін/тазобактам, нетилміцин, тайгециклін, тобраміцин, цефоперазон/сульбактам, іміпенем, меропенем, дорипенем; третього ряду — цефалоспоринов 1–3-го покоління, фторхінолон, ампіцилін, ампіцилін/сульбактам, амоксицилін, піперацилін.

У разі інфекції, зумовленої *Pseudomonas aeruginosa*, препаратами першого ряду слід вважати амікацин,

коломіцин, фосфоміцин, тобраміцин; другого ряду — цефалоспорины 1–3-го покоління, гентаміцин, карбапенеми, ципрофлоксацин; третього ряду — ампіцилін/сульбактам, офлоксацин.

У випадках інфекції, зумовленої *Acinetobacter baumannii*, препаратом першого ряду є коломіцин; препаратами другого ряду — фосфоміцин, карбапенеми, піперацілін/тазобактам, амікацин, фурадонін (за умови інфекцій сечовидільних шляхів), цефоперазон/сульбактам; препаратами третього ряду (з вірогідністю позитивного ефекту до 20 %) — гентаміцин, цефалоспорины 2–4-го покоління, фторхінолони.

Результати проведених нами досліджень свідчать, що до фосфоміцину *in vitro* проявляють чутливість від 21 до 79 % штамів *Klebsiella pneumoniae*, від 80 до 100 % штамів *Pseudomonas aeruginosa*, від 21 до 79 % штамів *Acinetobacter baumannii* і від 80 до 100 % штамів *Enterococcus* spp. Тому нас зацікавили закордонні публікації стосовно використання для лікування інфекцій, зумовлених вищеперерахованими мультирезистентними збудниками, у хворих, які знаходяться в критичних станах, комбінованої антибіотикотерапії з додаванням фосфоміцину до антибіотика першої низки.

Фосфоміцин, бактерицидний антибіотик 70-х років минулого століття широкого спектра дії, активний *in vitro* щодо мікроорганізмів з множинною антибіотикорезистентністю, таких як метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas aeruginosa*. Основна перевага фосфоміцину полягає в його механізмі дії, який пов'язаний з пригніченням першого етапу синтезу пептидоглікану клітинної стінки бактерій. Будучи структурним аналогом фосфоенолу пірувату, вступає в конкурентну взаємодію з ферментом N-ацетил-глюкозо-аміно-3-0-енолпірувіл-трансферазою, в результаті чого відбувається специфічне, вибіркоче і необоротне інгібування цього ферменту на більш ранній стадії, ніж бета-лактам,

тому не формується перехресна резистентність до інших груп антибіотиків.

Інтерес щодо використання фосфоміцину в програмах комбінованої терапії відновився в XXI сторіччі, оскільки він залишається активним щодо таких проблемних збудників, як MRSA [11], глікопептид-резистентний ентерокок [12, 13] та ентеробактерії з МАБР [14]. Фосфоміцин активний щодо широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій, але проявляє досить обмежену дію щодо анаеробних бактерій, а саме до бактероїдів.

Фосфоміцин вважається антибактеріальним препаратом з привабливими фармакокінетичними властивостями, які зумовлюють його цінність у випадках складних і часто глибоких інфекцій, таких як інфекції центральної нервової системи [15, 16], кісток і суглобів [17], легень [18], м'яких тканин [19], а також сепсису [20, 21]. Вважається, що фосфоміцин потенційно являє собою препарат останньої надії в лікуванні інфекцій, зумовлених грамнегативними мікробними патогенами, які мають множинну антибіотикорезистентність.

У журналі *Clinical Microbiology and Infection* (2016) був проведений систематизований огляд і метааналіз для узагальнення клінічних даних та особливостей застосування внутрішньовенного фосфоміцину на даний час від моменту його розробки.

Усього було оцінено 128 досліджень внутрішньовенного введення фосфоміцину у 5527 пацієнтів. Фосфоміцин переважно призначався для лікування сепсису/бактеріємії, інфекцій сечовивідних шляхів, дихальних шляхів, кісток і суглобів, а також для лікування бактеріальних інфекцій центральної нервової системи.

Фосфоміцин найчастіше використовували проти стафілококів (1408 ізолятів), переважно *Staphylococcus aureus* (1062 ізоляти), *Escherichia coli* (544 ізоляти), *Pseudomonas* spp. (465 ізолятів), *Streptococcus* spp.

**Таблиця 1. Чутливість штамів провідних мікробних ізолятів ВІТ загального профілю м. Києва до сучасних антибактеріальних препаратів станом на 2015 рік [2]**

Виділені штами	Чутливість штамів до антибактеріальних препаратів		
	80–100 % чутливих штамів	21–79 % чутливих штамів	0–20 % чутливих штамів
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Колістин, фурадонін, амікацин	Гентаміцин, піперацілін/тазобактам, нетилміцин, тайгециклін, тобраміцин, цефоперазон/сульбактам, фосфоміцин, іміпенем, меропенем, дорипенем	Цефалоспорины 1–3-го покоління, фторхінолони, ампіцилін, ампіцилін/сульбактам, амоксицилін, піперацілін
<i>Enterococcus</i> spp.	Ванкоміцин, лінезолід, доксициклін, фурадонін, фосфоміцин	Тейкопланін, цефалоспорины 3-го покоління, меропенем, амоксилав, іміпенем, гентаміцин	Ампіцилін, азитроміцин, ампіцилін, пеніцилін, левофлоксацин, цефалоспорины 2-го покоління
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Амікацин, колістин, фосфоміцин, тобраміцин	Цефалоспорины 3-го покоління, гентаміцин, карбапенеми, ципрофлоксацин	Ампіцилін/сульбактам, офлоксацин
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Колістин	Карбапенеми, піперацілін/тазобактам, амікацин, фосфоміцин, фурадонін, цефоперазон/сульбактам	Гентаміцин, цефалоспорины 2–4-го покоління, фторхінолони



(252 ізоляти) і *Klebsiella* spp. (218 ізолятів). Особлива увага приділялася патогенам з існуючою раніше стійкістю до різних класів антибіотиків, таких як MRSA або стійких до метициліну *Staphylococcus epidermidis*, або стійких до карбапенемів грамнегативних мікробних патогенів.

Була показана чудова ефективність внутрішньовенного фосфоміцину проти *S.aureus*, навіть в монотерапії, підтверджуючи традиційне сприйняття фосфоміцину як антистафілококового препарату. Висока ефективність проти *Acinetobacter baumannii* відзначалася в поєднанні фосфоміцину з колістином, незважаючи на початкову низьку активність фосфоміцину проти цього збудника. Мікробіологічна ефективність проти *Pseudomonas aeruginosa* в монотерапії є досить обмеженою, що потребує комбінації з іншими АБП для цього збудника. Фосфоміцин продемонстрував сприятливий профіль безпеки, про серйозні побічні ефекти повідомляється дуже рідко. Основним небажаним явищем була оборотна гіпокаліємія.

Дані дослідження дозволяють зробити висновок, що фосфоміцин має достатню клінічну ефективність порівняно з іншими класами антибіотиків і, більше того, зберігає активність проти антибіотикорезистентних мікроорганізмів [22].

На сьогодні, на думку експертів, найбільшу активність *in vitro* і найбільшу ефективність *in vivo* до грамнегативних мультирезистентних мікробних патогенів ВІТ проявляє колістин. Подібну активність, за винятком дії на *Pseudomonas aeruginosa*, має тигециклін. У разі бактеріємії і вентилятор-асоційованої пневмонії, зумовлених *Klebsiella pneumoniae*, яка продукує карбапенемазу, рекомендується застосування комбінованої антибіотикотерапії: колістин + фосфоміцин. Фосфоміцин проявляє активність щодо *Pseudomonas aeruginosa* і *Klebsiella pneumoniae*.

Учені з Греції провели дослідження, в якому було досліджено 100 мультиантибіотикорезистентних клінічних ізолятів *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Множинною антибіотикорезистентністю вважалась стійкість принаймні до трьох класів АБП серед тих, які розглядаються як потенційно ефективні проти даних патогенів.

Однак у ВІТ стали висіватися штами *Klebsiella pneumoniae*, стійкі до колістину. У зв'язку з цим являють цінність спостереження [24], що продемонстрували ефективність фосфоміцину під час лікування у ВІТ чотирьох хворих, інфікованих колістин-резистентними *Klebsiella pneumoniae* (три мікробних ізоляти були висіяні із крові й один — із ендотрахеального аспірату). Усі чотири мікробних ізоляти були чутливими до фосфоміцину *in vitro*. Усі чотири пацієнти до цього безуспішно лікувались колістином. Внутрішньовенне введення фосфоміцину натрію (Fosmicin) було розпочато у вигляді комбінованої терапії з карбапенемами. Повністю одужали пацієнт з вентилятор-асоційованою пневмонією і два пацієнти з бактеріємією. Причиною смерті єдиного пацієнта, який помер під час курсу терапії, стала суперінфекція — азол-резистентна фунгемія. Ґрунтуючись на доказах

клінічного досвіду і доступних дослідженнях, автори дійшли висновку, що внутрішньовенна терапія фосфоміцином може розглядатися як останній варіант лікування мультирезистентних грамнегативних інфекцій, де є документована резистентність до колістину і буквально немає іншого вибору антибіотикотерапії [24].

*In vitro* фосфоміцин виявився активним проти МАБР і панантибіотикорезистентних (ПАБР) *Pseudomonas aeruginosa* і *Klebsiella pneumoniae*, які продукують карбапенемази. Проте *in vivo* ефективність проти цих патогенів практично невідома. Тому Константінос Понтікіс та співавт. провели дослідження, яке включало 48 пацієнтів одинадцяти ВІТ, які отримували фосфоміцин і мали мікробіологічно підтверджені інфекції, зумовлені МАБР і ПАБР *Pseudomonas aeruginosa* і *Klebsiella pneumoniae*, які *in vitro* були чутливими до фосфоміцину. Бактеріємія і вентилятор-асоційована пневмонія були основними інфекціями. *Klebsiella pneumoniae* і *P.aeruginosa*, що продукували карбапенемази, були виділені в 41 і 17 випадках відповідно. Хворі отримували фосфоміцин внутрішньовенно в середній дозі 24 г/добу в середньому протягом 14 днів, переважно в комбінації з колістином або тигецикліном. Клінічний результат на 14-ту добу був успішним у 54,2 % пацієнтів, у той час як невдача — у 33,3 % випадків, невизначений результат — у 6,3 % і суперінфекція — у 6,3 % випадків. Смертність на 28-му добу становила 37,5 %. Бактеріальна ерадикація спостерігалася в 56,3 % випадків. Резистентність до фосфоміцину розвинулася в трьох випадках. Основним небажаним явищем була оборотна гіпокаліємія. Автори відзначають, що фосфоміцин може бути на озброєнні проти МАБР та ПАБР грамнегативних інфекцій у пацієнтів, які знаходяться в критичному стані, та наголошують про необхідність подальшого дослідження поєднання фосфоміцину з іншими АБП [25].

## Висновки

1. На сьогодні провідними мікробними патогенами ВІТ є мультиантибіотикорезистентні мікробні патогени *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Для емпіричного вибору раціональної антибіотикотерапії у разі інфекції, зумовленої *Klebsiella pneumoniae*, за нашими дослідженнями, препаратами першого ряду слід вважати коломіцин (колістин), фурадонін (за умови інфекцій сечовидільних шляхів), амікацин; другого ряду — фосфоміцин, гентаміцин, піперацилін/тазобактам, нетилміцин, тайгетиклін, тобраміцин, цефоперазон/сульбактам, імipенем, меропенем, доріпенем; третього ряду — цефалоспорины 1–3-го покоління, фторхінолони, ампіцилін, ампіцилін/сульбактам, амоксицилін, піперацилін.

3. У разі інфекції, зумовленої *Pseudomonas aeruginosa*, препаратами першого ряду слід вважати амікацин, коломіцин, фосфоміцин, тобраміцин; другого ряду — цефалоспорины 1–3-го покоління, гентаміцин, карбапенем, ципрофлоксацин; третього ряду — ампіцилін/сульбактам, офлоксацин.

4. У випадках інфекції, зумовленої *Acinetobacter baumannii*, препаратом першого ряду є коломіцин; препаратами другого ряду — фосфоміцин, карбапенеми, піперацилін/тазобактам, амікацин, фурадонін (за умови інфекцій сечовидільних шляхів), цефоперазон/сульбактам; препаратами третього ряду (з вірогідністю позитивного ефекту до 20 %) — гентаміцин, цефалоспорины 2–4-го покоління, фторхінолони.

5. Фосфоміцин потенційно є препаратом резерву в комбінованому антибактеріальному лікуванні інфекцій, зумовлених грамнегативними мікробними патогенами, які мають множинну антибіотикорезистентність.

6. Необхідні подальші дослідження ефективності застосування фосфоміцину як компонента комбінованої антибіотикотерапії в поєднанні з іншими антибактеріальними препаратами для визначення оптимальних комбінацій для кожного мультиантибіотикорезистентного мікробного патогена.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Терещенко О. Антибіотикорезистентність як глобальна проблема: фокус на респіраторні інфекції. *Здоров'я України*. 2017. 19(416). 3.
2. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Овсієнко Т.В. Десятирічна еволюція мікробного пейзажу та сучасні тенденції формування антибіотикорезистентності у відділеннях ІТ загального профілю м. Києва. *Медицина невідкладних станів*. 2018. 2(89). 102–109.
3. Montefour K., Frieden J., Hurst S., Helmich C., Headley D., Martin M. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant pathogen in critical care. *Crit. Care Nurse*. 2008. 28. 15–25.
4. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect. Dis*. 2008. 197. 1079–81. doi: 10.1086/533452.
5. Report of the consensus conference on antibiotic resistance; prevention and control. *Clin. Infect. Dis*. 2005. 41. 938–54.
6. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005. 7(3). 271–285.
7. Hoenigl M., Drescher M., Feierl G. et al. Successful management of nosocomial ventriculitis and meningitis caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Austria. *J. Infect. Dis. Med. Microbiol*. 2013 Autumn. 24(3). E88–90.
8. Fischetti V.A., Novick R.P., Ferretti J.J. et al. Gram-Positive Pathogens. 2006. 2. 849.
9. Ryan K.J., Ray C.G. *Sherrie Medical Microbiology*. 2004. 4. 294–5.
10. Vincent J.L., Rello J., Marshall J. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009. 302(21). 2323–2329.
11. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie Resistenzstudie 2013. Abschlussbericht Teilprojekt H — Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. 2015. Available at: <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
12. Allerberger F., Klare I. In-vitro activity of fosfomycin against vancomycin resistant enterococci. *J. Antimicrob. Chemother*. 1999. 43. 211–7.
13. Maraki S., Samonis G., Rafailidis P.I. et al. Susceptibility of urinary tract bacteria to fosfomycin. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2009. 53. 4508–10.
14. Falagas M.E., Kastoris A.C., Kapaskelis A.M. et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect. Dis*. 2010. 10. 43–50.
15. Pfaußer B., Spiss H., Dittrich P. et al. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J. Antimicrob. Chemother*. 2004. 53. 848–52.
16. Kuhn E., Pfeifer G., Frenkel C. Penetration of fosfomycin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges. *Infection*. 1987. 15. 422–4.
17. Schintler M.V., Trautmueller F., Metzler J. et al. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting. *J. Antimicrob. Chemother*. 2009. 64(3). 574–8. doi: 10.1093/jac/dkp230. Epub 2009 Jul 3.
18. Matzi V., Lindenmann J., Porubsky C. et al. Extracellular concentrations of fosfomycin in lung tissue of septic patients. *J. Antimicrob. Chemother*. 2010. 65. 995–8.
19. Legat F.J., Maier A., Dittrich P. et al. Penetration of fosfomycin into inflammatory lesions in patients with cellulitis or diabetic foot syndrome. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003. 47. 371–4.
20. Parker S.L., Frantzeskaki F., Wallis S.C. et al. Population pharmacokinetics of fosfomycin in critically ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2015. 59. 6471–6.
21. Rio A., Gasch O., Moreno A. et al. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin. Infect. Dis*. 2014. 59. 1105–12.
22. Grabein B. et al. Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.005>.
23. Samonis G., Maraki S., Karageorgopoulos D.E. et al. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Springer Nature, Jan 1, 2011.
24. Mukherjee D.N., Agarwal L., Nayyar I. Intravenous fosfomycin therapy in critically ill patients infected with colistin-resistant enterobacteriaceae. *Crit. Care*. 2015. 19(Suppl. 1). 119.
25. Pontikis K., Karaiskos I., Bastani S. et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014. 43(1). 52–59. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010.

Отримано/Received 18.01.2020

Рецензовано/Revised 10.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 15.02.2020 ■

Бондарь М.В., Пилипенко М.Н., Кучинская И.А.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика, г. Киев, Украина

### Рациональная антибиотикотерапия ведущих микробных патогенов отделений интенсивной терапии

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования десятилетней эволюции микробного пейзажа в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) общего профиля г. Киева. Установлено, что основной причиной селекции патогенной микрофлоры ОИТ является формирование у ведущих микробных патогенов антибиотикорезистентности в результате широкого применения антибиотикотерапии. На сегодняшний день ведущими микробными патогенами ОИТ общего профиля являются *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Pseudomonas aeruginosa*. Описаны морфологические особенности вышеперечисленных микроорганизмов и механизмы их патогенного действия на организм человека. Представлены результаты собственных исследований чувствительности

этих микроорганизмов к антибактериальным препаратам с определением оптимальных программ антибиотикотерапии. На основе анализа мировой литературы рассмотрен вопрос целесообразности применения против мультирезистентных ведущих микробных патогенов ОИТ комбинированной антибактериальной терапии с использованием наиболее эффективных к вышеуказанным микробным патогенам антибиотиков.

**Ключевые слова:** ведущие микробные патогены отделений интенсивной терапии; антибиотикорезистентность; рациональная антибиотикотерапия; антибиотики резерва; колимицин; фосфомицин; гентамицин; тобрамицин; амикацин; защищенные пенициллины; защищенные цефалоспорины; гликопептиды

M.V. Bondar, M.M. Pylypenko, I.A. Kuchynska

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

### Rational antibiotic therapy of basic microbial pathogens in intensive care units

**Abstract.** The article presents the results of a 10-year study of the evolution of the microbial landscape in the intensive care units (IT) of a general profile in Kyiv. It has been established that the main reason for the selection of pathogenic microflora in IT departments is the formation of antibiotic resistance to the basic microbial pathogens as a result of the widespread use of antibiotic therapy. Today, the leading microbial pathogens in the general IT departments are *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, and *Pseudomonas aeruginosa*. The morphological features of these microorganisms and the mechanisms of their pathogenic action on the human body are

described. The results of our own studies of the sensitivity of these microorganisms to antibiotics with the definition of optimal antibiotic therapy programs are presented. Based on the analysis of the world literature, the question of the advisability of using antimicrobial therapy against the basic microbial pathogens in the IT departments using the antibiotics most effective to the above microbial pathogens was considered.

**Keywords:** basic microbial pathogens in intensive care units; antibiotic resistance; rational antibiotic therapy; reserve antibiotics; colomycin; fosfomycin; gentamicin; tobramycin; amikacin; protected penicillins; protected cephalosporins; glycopeptides