

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич

08.04.2011 г.

Регистрационный № 016-0311

**ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
А. ВАУМАННИИ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

Горбич Ю.Л.; Карпов И.А., д-р мед. наук, проф.

Минск 2011

Цель: оптимизировать диагностику и лечение инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* в больничных организациях здравоохранения Республики Беларусь.

Перечень необходимого оборудования, реактивов, препаратов, изделий медицинской техники: не требуется.

Показания к применению: развитие у пациента, находящегося в больничной организации здравоохранения инфекции, вызванной *Acinetobacter baumannii*.

Противопоказания к применению: нет.

Область применения: инфекционные болезни, реаниматология, организация здравоохранения.

Предполагаемый уровень внедрения: больничные организации здравоохранения республиканского, областного и районного уровней.

Acinetobacter baumannii вызывает инфекционные заболевания у пациентов с тяжелой основной патологией, на фоне угнетения функции иммунной системы. Данный микроорганизм чаще всего является причиной инфекций кровотока (сепсис, эндокардит естественных и искусственных клапанов), инфекций дыхательных путей (синусит, трахеобронхит, пневмония) и инфекций кожи и мягких тканей (включая некротизирующий фасциит, инфекции хирургической раны). Реже наблюдаются ассоциированные с *A. baumannii* инфекции мочевыводящих путей, инфекции нервной системы (менингит, энцефалит, абсцесс мозга), интраабдоминальные инфекции (абсцессы различной локализации, перитонит), инфекции опорно-двигательного аппарата (остеомиелит, артрит).

При развитии у пациента, находящегося в больничной организации здравоохранения, инфекционного осложнения, инфекции, вызванные *A. baumannii*, следует исключать в случае наличия трех или более из нижеследующих признаков:

- возраст старше 65 лет;
- наличие сопутствующих заболеваний (злокачественные новообразования и заболевания крови, сердечно-сосудистая или дыхательная недостаточность или диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, первичные иммунодефицитные состояния);
- использование инвазивных методов лечения и мониторинга (ИВЛ более 3-х дней; трахеостомия; катетеризация мочевого пузыря, центральной вены, артерии более 3-х дней; ингаляционное введение лекарственных препаратов; введение назогастрального зонда; оперативное вмешательство);
- нахождение в стационаре более 15 дней или в отделении реанимации и интенсивной терапии более 5 дней;
- одновременное или предшествующее нахождение в палате пациента, инфицированного или колонизированного *A. baumannii*;
- предшествующее использование глюкокортикостероидов и/или цитостатических препаратов в течение 3-х дней и более;

- предшествующая антибактериальная терапия с использованием цефалоспоринов, фторхинолонов или карбапенемов;
- предшествующее развитию инфекции выделение *A. baumannii* из того же локуса, которое было расценено как колонизация.

I. Принципы определения этиологической значимости *Acinetobacter baumannii* при выделении из клинического материала

В клинической практике инфекции, вызванной *A. baumannii*, предшествует колонизация кожных покровов, дыхательных и мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта пациентов. Значительное распространение *A. baumannii* как колонизирующего микроорганизма требует объективной оценки ситуации при выделении из биологического материала пациента.

Критериями этиологической значимости *A. baumannii* служат:

- выделение из обычно стерильного клинического материала или в количестве более 10^5 КОЕ/мл;
- отсутствие альтернативных возбудителей инфекции;
- повторное выделение идентичного по антибиотикограмме штамма *A. baumannii* из одного и того же локуса в последовательных посевах или одновременная изоляция из крови и минимум одного дополнительного локуса;
- положительная динамика общего состояния пациента на фоне противацинетобактерной терапии.

II. Особенности интерпретации антибиотикограммы при *Acinetobacter baumannii*-ассоциированных инфекциях

1. При анализе антибиотикограммы следует обращать внимание не на какой-либо конкретный(е) препарат(ы), к которому(ым) возбудитель чувствителен/резистентен, а на всю картину в целом. Это позволяет скорректировать фактические данные, так как чувствительность микроорганизма к тому или иному антимикробному препарату *in vitro* не всегда коррелирует с его активностью *in vivo*.

2. Если изолят *A. baumannii* сохраняет чувствительность к цефокситину, но резистентен к азтреонаму, его необходимо расценивать как резистентный ко всем цефалоспорином I–IV поколения и азтреонаму вне зависимости от фактических результатов антибиотикограммы.

3. Если штамм *A. baumannii* устойчив к цефокситину, но чувствителен к азтреонаму, цефалоспорины IV поколения могут сохранять свою активность в отношении данных ацинетобактерий, однако цефалоспорины I–III поколения будут неактивны вне зависимости от фактических данных.

4. В случае определения чувствительности только к одному из «антисинегнойных» карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем) не следует оценивать чувствительность остальных по аналогии с ним. Различные представители карбапенемов в неодинаковой степени подвержены действию механизмов резистентности. *A. baumannii*, резистентный к

меропенему, может сохранять чувствительность к имипенему и/или дорипенему и наоборот.

5. При обнаружении штамма, резистентного к колистину, необходимо с осторожностью относиться к такому результату и повторно определить чувствительность с параллельным тестированием контрольных штаммов.

6. В отношении аминогликозидов интерпретационная оценка антибиотикограммы крайне затруднительна ввиду большого количества аминогликозид-модифицирующих ферментов и варибельности их субстратного профиля. Поэтому для аминогликозидов допустимы самые различные сочетания чувствительности/резистентности внутри класса.

7. Большинство клинических изолятов *A. baumannii* резистентно к фторхинолонам и хлорамфениколу, поэтому необходимо с осторожностью подходить к выбору данных препаратов в качестве этиотропных для лечения ацинетобактер-ассоциированных инфекций, несмотря на результаты определения чувствительности к данным антибиотикам.

8. При получении результатов антибиотикограммы, указывающих на чувствительность штамма к налидиксовой или пипемидовой кислоте при одновременной резистентности к фторхинолонам, не следует использовать полученные данные для руководства в назначении антибактериальной терапии (так как для развития резистентности к налидиксовой или пипемидовой кислоте достаточно только одной из двух мутаций, которые обеспечивают резистентность к фторхинолонам).

9. Необходимо учитывать, что *A. baumannii* обладают природной резистентностью к цефалоспорином I и II поколения, природным и аминокпенициллинам, ко-тримоксазолу, фосфомицину, эртапенему.

10. При анализе антибиотикограммы также необходимо оценивать минимальные подавляющие концентрации антибактериальных препаратов (МПК). Если микроорганизм является промежуточно-резистентным (т.е. значение МПК превышает порог чувствительности, но не достигает порогового значения резистентности), исходя из фармакокинетических особенностей препарата, возможно достижение концентрации препарата, превышающей МПК в очаге инфекции, при назначении максимальной дозы и/или использовании пролонгированного режима введения.

III. Принципы антибактериальной терапии *Acinetobacter baumannii*-ассоциированных инфекций

1. Эмпирическое назначение противоацинетобактерной терапии при подозрении развития нозокомиальной инфекции оправдано в тех организациях здравоохранения или их структурных подразделениях, где *A. baumannii* является одним из ведущих возбудителей данных инфекций, с учетом вышеописанных факторов риска.

2. Оценка эффективности проводимой терапии должна проводиться через 48–72 часа после ее начала вне зависимости от того, назначена была терапия эмпирически или после выделения возбудителя. Она должна базироваться на динамике клинической картины и результатах

микробиологических исследований (в т.ч. повторных), однако превалирующим фактором для оценки должна служить клиническая картина.

3. Не следует сокращать продолжительность антимикробной терапии при инфекциях, вызванных *A. baumannii* менее 10 дней.

4. Выбор конкретного антимикробного препарата, который может быть использован для эмпирической терапии *A. baumannii*-ассоциированных инфекций, должен основываться на локальных данных отделения или организации здравоохранения, где развилась нозокомиальная инфекция.

5. В том случае, если антимикробная терапия назначается после выделения ацинетобактерий из патологического материала, выбор антибиотика должен базироваться на антибиотикограмме с учетом интерпретационного анализа ее результатов.

6. При невозможности определения чувствительности к антибактериальным препаратам (или погрешностях) следует рассматривать цефоперазон/сульбактам, имипенем, меропенем и дорипенем в качестве основы для эмпирической и этиотропной терапии инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii*.

7. В связи с увеличением количества карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* в Республике Беларусь использование карбапенемных антибиотиков для лечения ацинетобактер-ассоциированных инфекций в режиме монотерапии в настоящее время является нецелесообразным. Исключение составляют больничные организации здравоохранения, где по данным локального мониторинга антибиотикорезистентности госпитальных патогенов более 75% последних сохраняет чувствительность к карбапенемам.

8. Рекомендуются использование комбинации «антисинегнойных» карбапенемов с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, амикацин) или сульбактам-содержащими антимикробными препаратами.

9. При наличии у пациента факторов риска колонизации и/или инфицирования карбапенем-резистентным изолятом *Acinetobacter baumannii* (предшествующая терапия глюкокортикостероидами, «антисинегнойными» карбапенемами, ИВЛ, катетеризация центральной и/или периферической вены, катетеризация мочевыводящих путей, нахождение в ОРИТ) в качестве препарата выбора следует использовать сульбактам-содержащие антимикробные препараты, а в перспективе — колистин.

10. Использование для терапии нозокомиальных инфекций, вызываемых *Acinetobacter baumannii*, цефалоспоринов, пенициллинов, в т.ч. ингибитор-защищенных, фторхинолонов и эртапенема нецелесообразно ввиду устойчивости ацинетобактерий к данным препаратам.

11. Потенциально возможно использование тайгециклина для лечения тяжелых интраабдоминальных инфекций, а также инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *A. baumannii*. Не рекомендуется использование данного препарата для лечения инфекций кровотока, центральной нервной системы, мочевыводящих путей ввиду низкой концентрации препарата в крови, спинно-мозговой жидкости и моче. С осторожностью следует назначать

тайгециклин для лечения госпитальных пневмоний (особенно вентилятор-ассоциированных).

Таблица

Дозы антибактериальных препаратов и кратность их введения при лечении *A. baumannii*-ассоциированных инфекций

Препарат	Доза и кратность введения
Ампициллин/сульбактам	Внутривенно 12 г/сут в 3–4 введения
Цефоперазон/сульбактам	Внутривенно 8,0 г/сут в 2 введения
Имипенем	Внутривенно капельно в течение 30 мин в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия по 1,0 г каждые 6–8 ч
Меропенем	Внутривенно капельно в течение 15–30 мин в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия по 2,0 г каждые 8 ч
Дорипенем	Внутривенно 1,5 г/сут в 3 введения
Нетилмицин	Внутривенно 4–6,5 мг/кг/сут в 1–2 введения
Амикацин	Внутривенно 15–20 мг/кг/сут в 1–2 введения
Тобрамицин	Внутривенно 3–5 мг/кг/сут в 1–2 введения
Рифампицин	Внутривенно 0,5 г/сут в 2–4 приема
Тайгециклин*	Внутривенно в нагрузочной дозе 0,1 г, с последующим введением 50 мг каждые 12 ч
Колистин (колистиметат натрия)*	Внутривенно 2,5–5 мг/кг/сут в 2–4 введения; ингаляционно 1–3 млн. ЕД каждые 12 ч

* препарат не зарегистрирован для применения на территории Республики Беларусь.

В целом следует сказать, что *Acinetobacter baumannii* является в настоящее время «проблемным» возбудителем нозокомиальных инфекций, поражающим преимущественно пациентов, находящихся в тяжелом клиническом состоянии, хорошо адаптированный к обитанию в госпитальной среде и обладающим высокой резистентностью к большинству антисептических и антимикробных препаратов. При назначении антибактериальной терапии, направленной на *A. baumannii*, следует обязательно учитывать локальные данные о его чувствительности в конкретной организации здравоохранения, а более предпочтительно в каждом конкретном отделении.

За исключением вышеуказанных мероприятий немаловажное значение имеет введение жестких показаний для назначения антимикробных препаратов, не входящих в первую линию антимикробной терапии (например, карбапенемов, цефалоспоринов и фторхинолонов IV поколения и др.), что снижает частоту неадекватного применения антибиотиков в больничной организации здравоохранения в целом и, как следствие, резистентность госпитальных изолятов, в т.ч. и *A. baumannii*.