

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л.Пиневиц

2013 г.

Регистрационный № 096-0913



**МЕТОД ОРГАНИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ
ШТАММАМИ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИК:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: Н.В.Соловей; д.м.н. И.А.Карпов

Минск, 2013

В настоящей инструкции по применению (далее - инструкции) представлен метод организации диагностики и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами синегнойной палочки, который позволит улучшить оказываемую медицинскую помощь данным пациентам.

Настоящая инструкция предназначена для врачей-реаниматологов, клинических фармакологов, инфекционистов, хирургов и врачей других специальностей, оказывающих медицинскую помощь пациентам с инфекциями, вызванными полирезистентными штаммами синегнойной палочки.

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

Показание к применению: развитие у пациента, находящегося в больничной организации здравоохранения инфекции, вызванной полирезистентными штаммами синегнойной палочки.

Противопоказания к применению: нет.

Значительную проблему в терапии внутрибольничных инфекций представляют множественно устойчивые патогены. В особенности это касается синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), которая является одним из ведущих внутрибольничных патогенов, вызывающих инфекции нижних дыхательных путей (в том числе вентилятор-ассоциированную пневмонию), инфекции мочевыводящих путей (чаще катетер-ассоциированные), инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов, инфекции кровотока, реже – интраабдоминальные инфекции и инфекции центральной нервной системы. Штаммы синегнойной палочки, выделяющиеся в настоящее время в больничных организациях здравоохранения, часто обладают устойчивостью к большинству или даже всем доступным классам антибактериальных лекарственных средств (ингибитор-защищенным пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам), что значительно затрудняет назначение адекватной эмпирической и этиотропной антимикробной терапии и может приводить к неблагоприятным исходам заболевания.

Для диагностики и лечения инфекций, потенциальным возбудителем которых являются полирезистентные штаммы синегнойной палочки, необходимо:

I. Определить у пациента, находящегося в больничной организации здравоохранения, факторы риска развития инфекций, вызываемых синегнойной палочкой:

- госпитализация в больничную организацию здравоохранения более 48 часов или в любые сроки при поступлении пациента из другой больничной организации здравоохранения;

- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (злокачественные новообразования и болезни крови, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, хроническая обструктивная и бронхоэктатическая болезни легких, сахарный диабет, первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, терминальная хроническая почечная недостаточность, декомпенсированный цирроз печени, тяжелые поражения центральной нервной системы);

- наличие в предшествующие 6 месяцев госпитализаций в больничные организации здравоохранения;

- госпитализация в отделения хирургического профиля или в отделения реанимации и интенсивной терапии;

- совместное пребывание или предшествующее нахождение в палате пациента, колонизированного или инфицированного синегнойной палочкой;

- предшествующая колонизация любого локуса организма пациента синегнойной палочкой;

- использования инвазивных методов диагностики и терапии (искусственная вентиляция легких более 4 дней, трахеостомия; катетеризация мочевыводящих путей, центральной вены, артерий; введение назогастрального зонда; оперативные вмешательства и наличие дренажей; парентеральное питание; выполнение эндоскопических процедур);

- предшествующая терапия антибактериальными лекарственными средствами широкого спектра действия (ингибитор-защищенными бета-лактамами, цефалоспоридами III-IV поколений, карбапенемами, аминогликозидами, фторхинолонами);

- предшествующее применение лекарственных средств и методов терапии, вызывающих вторичную иммуносупрессию (цитостатиков, глюкокортикостероидов, лучевой терапии).

При наличии двух и более факторов риска необходимо взятие материала для микробиологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам.

II. Установить этиологическую значимость выделенного штамма синегнойной палочки.

Большинству синегнойных инфекций предшествует колонизация возбудителем кожных покровов, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, раневых поверхностей, а также инородных тел, соприкасающихся с кожей и слизистыми пациента (внутривенные

катетеры, уретральные катетеры и цистостомы, дренажи, трахеостомы и т.д.).

При наличии минимум одного из нижеперечисленных критериев выделение *P.aeruginosa* из клинического материала необходимо расценивать как инфекцию:

- наличие общепринятых клинических признаков инфекции (в зависимости от локуса выделения микроорганизм);

- выделение синегнойной палочки в любом количестве из обычно стерильного клинического материала (кровь, ликвор, перитонеальная жидкость, плевральная жидкость) или в количестве более 10^5 КОЕ/мл из другого клинического материала;

- повторное выделение синегнойной палочки из одного и того же локуса в последовательных посевах или одновременно из крови и минимум одного дополнительного локуса;

- положительная динамика состояния пациента на фоне проводимой адекватной антибактериальной терапии.

III. Интерпретировать антибиотикограмму выделенного штамма синегнойной палочки для выбора наиболее подходящей антибактериальной терапии.

Правила интерпретации фенотипа антибиотикоустойчивости *P.aeruginosa*:

1. Оценка чувствительности к антибиотикам необходима только в отношении следующих лекарственных средств: тикарциллин, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, цефтазидим, цефоперазон, цефепим, азтреонам, имипенем, меропенем, дорипенем, гентамицин, амикацин, тобрамицин, цiproфлоксацин, левофлоксацин, полимиксины. Другие антибиотики не обладают должной клинической эффективностью даже при возможной чувствительности к ним микроорганизма *in vitro*.

2. При анализе антибиотикограммы следует обращать внимание на фенотип антибиотикорезистентности в целом. Это позволяет предположить чувствительность или устойчивость возбудителя к некоторым антибиотикам даже без определения чувствительности к ним *in vitro*.

3. Вследствие сочетания множества различных механизмов антибиотикорезистентности у одного и того же штамма синегнойная палочка может обладать любыми возможными фенотипами антибиотикоустойчивости, в частности, возможна:

- чувствительность к пиперациллин/тазобактаму или цефалоспорином III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидиму, цефоперазону) при устойчивости к карбапенемам;

- чувствительность к имипенему при резистентности к меропенему и дорипенему; чувствительность к меропенему и дорипенему при устойчивости к имипенему; чувствительность к дорипенему при устойчивости к меропенему (устойчивость к различным карбапенемам обусловлена несколькими механизмами резистентности);

- различные варианты чувствительности/устойчивости к аминогликозидам в пределах класса.

4. В случае наличия резистентности *in vitro* к полимиксидам при использовании диско-диффузионного метода и полуавтоматических бактериологических анализаторов рекомендуется повторить тестирования штамма синегнойной палочки референс-методом (методом E-тестов или метод серийных разведений в бульоне) с использованием контрольных штаммов вследствие высокой вероятности получения в данном случае ложной устойчивости.

5. Большинство внутрибольничных штаммов синегнойной палочки в настоящее время устойчиво к фторхинолонам и аминогликозидам, поэтому при наличии чувствительности *in vitro* к данным классам антибиотиков следует с осторожностью подходить к интерпретации результатов. Оптимально повторить тестирование с использованием контрольных штаммов.

IV. Осуществить выбор антибактериального (-ых) лекарственного средства (средств) для проведения эмпирической (до получения результатов микробиологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам) или этиотропной (после получения результатов микробиологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам) антибактериальной терапии.

А. Алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии инфекций, вызываемых полирезистентными штаммами синегнойной палочки:

1. Эмпирическое назначение антибактериальной терапии показано в случае развития у пациента инфекции в структурных подразделениях организаций здравоохранения, где *P.aeruginosa* является одним из ведущих возбудителей внутрибольничной инфекции, а у пациента присутствуют вышеперечисленные факторы риска синегнойной инфекции.

2. Выбор антибактериального лекарственного средства должен быть основан в первую очередь на данных локального микробиологического мониторинга, проводимого в организации здравоохранения, где развилась инфекция, в случае отсутствия или недоступности данных – на результатах регионального микробиологического мониторинга.

3. Необходимо оценить наличие у пациента факторов риска инфицирования чувствительными только к полимиксинам штаммами синегнойной палочки:

- распространенность чувствительных только к полимиксинам штаммов синегнойной палочки в отделении, где находится пациент, свыше 20%;
- предшествующая колонизация чувствительным только к полимиксинам штаммом синегнойной палочки;
- поступление из другого стационара;
- повторное выделение *P.aeruginosa* в текущую госпитализацию;
- множественные госпитализации и антибактериальная терапия в ближайшие 6 месяцев в условиях стационара (антисинегнойные карбапенемы, метронидазол, фторхинолоны);
- предшествующая терапия антибиотиками широкого спектра действия в течение ближайших 30 дней.

4. При наличии хотя бы двух факторов риска инфицирования чувствительным только к полимиксинам штаммом синегнойной палочки терапией выбора является сочетание колистина с другим потенциально активным антибиотиком (цефалоспорином III-IV с антисинегнойной активностью, карбапенемом, фторхинолоном). В остальных случаях в качестве эмпирической терапии следует использовать карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем).

5. Цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) нельзя использовать в качестве эмпирической терапии в связи с высокой резистентностью к данным лекарственным средствам нозокомиальных штаммов синегнойной палочки в Республике Беларусь. Нельзя использовать аминогликозиды в виде монотерапии в связи с их низкой клинической и микробиологической эффективностью в случае лечения синегнойной инфекции (исключение – инфекции мочевыводящих путей).

6. Назначение комбинированной эмпирической антибактериальной терапии показано пациентам с тяжелой инфекцией на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний, сепсиса и септического шока, инфекционного эндокардита, менингита и вентилятор-ассоциированной пневмонии. В остальных случаях возможно назначение монотерапии.

7. Необходимые режимы дозирования антибактериальных лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами синегнойной палочки, и правила их выбора представлены в приложении (таблица 1).

8. Длительность антибактериальной терапии синегнойной инфекции определяется ее локализацией, а также динамикой клинической картины и данных лабораторно-инструментального обследования пациента. Минимальная длительность антибиотикотерапии инфекций, вызываемых синегнойной палочкой, представлена в приложении (таблица 2).

9. После получения результатов определения антибиотикочувствительности синегнойной палочки должна проводиться деэскалация антибактериальной терапии (переход на антибиотики с ограниченным спектром действия, к которым чувствителен выделенный штамм по данным микробиологического исследования). Данная мера позволяет не допустить развития суперинфекции, вызванной более устойчивым микроорганизмом, уменьшает явления селективного прессинга и параллельного ущерба, а также экономически эффективна.

10. Оценка эффективности эмпирической терапии проводится через 48-72 ч после ее начала и базируется в первую очередь на динамике клинической картины заболевания, а также на данных лабораторно-инструментальных и повторных микробиологических исследований.

11. В случае неэффективности антибактериальной терапии через 48-72 ч после ее начала следует повторно оценить адекватность выбора антибактериального лекарственного средства и режима дозирования, при необходимости – повторить соответствующие микробиологические исследования, в том числе с повторным определением антибиотикочувствительности возбудителя в связи с имеющимся риском развития резистентности в процессе проводимой антибактериальной терапии.

Б. Алгоритм назначения этиотропной антибактериальной терапии инфекций, вызываемых полирезистентными штаммами синегнойной палочки:

1. Выбор антибактериального лекарственного средства (средств) должен базироваться на результатах анализа фенотипа антибиотикоустойчивости выделенного штамма синегнойной палочки.

2. При наличии возможностей определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) в антибиотикограмме необходимо оценить их значения согласно общепринятым референтным критериям (таблица 3).

Если микроорганизм является промежуточно-резистентным (т.е. значение МПК находится в диапазоне между значениями чувствительности и резистентности) к данному антибактериальному лекарственному средству, возможно его использование при условии оптимизации режима дозирования, исходя из фармакокинетических и

фармакодинамических особенностей антибиотика (оптимизированный режим дозирования – приложение, таблица 1).

У пациентов в критическом состоянии, у иммунокомпрометированных пациентов в качестве этиотропной терапии необходимо применять антибиотики, к которым выделенный штамм синегнойной палочки полностью чувствителен по данным антибиотикограммы вследствие трудностей прогнозирования успешного клинического исхода терапии и микробиологической эрадикации возбудителя.

3. Необходимые режимы дозирования антибактериальных лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами синегнойной палочки, и правила их выбора представлены в приложении (таблица 1).

4. Длительность антибактериальной терапии синегнойной инфекции определяется ее локализацией, а также динамикой клинической картины и данных лабораторно-инструментального обследования пациента. Минимальная длительность антибиотикотерапии инфекций, вызываемых синегнойной палочкой, представлена в приложении (таблица 2).

5. Оценка эффективности этиотропной терапии проводится через 48-72 ч после ее начала и базируется в первую очередь на динамике клинической картины заболевания, а также на данных лабораторно-инструментальных и повторных микробиологических исследований.

6. В случае неэффективности антибактериальной терапии через 48-72 ч после ее начала следует повторно оценить адекватность выбора антибактериального лекарственного средства и режима дозирования, при необходимости – повторить соответствующие микробиологические исследования, в том числе с повторным определением антибиотикочувствительности возбудителя в связи с имеющимся риском развития резистентности в процессе проводимой антибактериальной терапии.

7. После прекращения антибактериальной терапии синегнойной инфекции необходимо провести контрольное микробиологическое исследование (отсутствие микробиологической эрадикации *P.aeruginosa* из локуса инфекции несмотря на положительный клинический эффект может приводить к отдаленным рецидивам заболевания после прекращения антибактериальной терапии).

Синегнойная палочка в настоящее время является одним из ключевых проблемных возбудителей внутрибольничной инфекции, поражает преимущественно пациентов с иммуносупрессией и в тяжелом состоянии, адаптирована к окружающей среде больничных организаций и

обладает высоким уровнем устойчивости к большинству антисептиков и антимикробных лекарственных средств. Оптимально использовать данные локального микробиологического мониторинга и оценивать факторы риска инфицирования полирезистентным штаммом *P.aeruginosa* у конкретного пациента для адекватного выбора эмпирической антибиотикотерапии и применять оптимизированные режимы дозирования антипсевдомонадных препаратов для достижения наилучших результатов проводимой терапии, снижения частоты осложнений, уменьшения летальности и длительности госпитализации, а также общей стоимости проводимого лечения. Следует ограничивать профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия без соответствующих показаний, а также неадекватное использование препаратов резерва (карбапенемов, полимиксинов) с целью уменьшить явления селективного прессинга и сохранить данные группы антибиотиков для терапии инфекций, вызываемых полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами.

Таблица 1 – Режимы дозирования антибактериальных лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами синегнойной палочки

Лекарственное средство	Стандартный режим дозирования*	Оптимизированный режим дозирования**
Пиперациллин/ тазобактам	4,5 г каждые 6-8 ч в/в болюсно в течение 3-5 мин или инфузионно в течение 20-30 мин	4,5 г каждые 6-8 ч в/в в виде продленных 4-х часовых инфузий
Цефтазидим	2,0 г каждые 8 ч в/в болюсно в течение 5 мин или инфузионно в течение 30-60 мин	Нагрузочная доза 2,0 г, затем непрерывная в/в инфузия 6,0 г каждые 24 ч
Цефоперазон/ сульбактам	2,0 г каждые 12 ч в/в болюсно в течение 3 минут или инфузионно в течение 15-60 мин	4,0 г каждые 12 ч в/в инфузионно в течение 60 минут
Цефепим	2,0 г каждые 8 ч в/в болюсно в течение 3-5 мин или инфузионно в течение 30 мин	2,0 г каждые 8 ч в/в в виде продленных 3-х часовых инфузий
Имипенем и циластатин	1,0 г каждые 6 ч в/в инфузионно в течение 40-60 минут	1,0 г каждые 6 ч в/в в виде продленных 2-х часовых инфузий
Меропенем	1,0-2,0 г каждые 8 ч в/в болюсно в течение 5 мин или инфузионно в течение 15-30 мин	2,0 г каждые 8 ч в/в в виде продленных 3-х часовых инфузий
Дорипенем	0,5 г каждые 8 ч в/в инфузионно в течение 1 ч	1,0 г каждые 8 ч в виде продленных 4-х часовых инфузий
Гентамицина сульфат	3-5 мг/кг/сут каждые 24 ч в/в инфузионно в течение 1 ч	7-8 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Амикацин	15-20 мг/кг/сут каждые 24 ч в/в инфузионно в течение 1 ч	25-30 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Ципрофлоксацин	400 мг каждые 12 ч в/в инфузионно в течение 60	400 мг каждые 8 ч в/в инфузионно в течение

	мин	60 мин
Левифлоксацин	500 мг каждые 12-24 ч в/в инфузионно в течении 60 мин	750 мг каждые 24 ч в/в инфузионно в течение 60 мин
Колистиметат натрия (колистин)***	2 млн МЕ каждые 8 ч в/в инфузионно в течение 30 мин	Нагрузочная доза (млн МЕ) = масса тела (кг) / 7,5; Суточная поддерживающая доза (млн МЕ) = клиренс креатинина (мл/мин)/10+2 в 2-3 введения ежедневно Первая поддерживающая доза вводится через 24 ч после нагрузочной

Примечание:

* Стандартный режим дозирования показан для терапии инфекций, вызванных штаммами синегнойной палочки, чувствительными *in vitro* к выбранному препарату у пациентов с нежизнеугрожающими инфекциями

** Оптимизированный режим дозирования показан для терапии инфекций, вызванных штаммами синегнойной палочки с промежуточной резистентностью к выбранному препарату, при неизвестном фенотипе антибиотикочувствительности в случае предполагаемой внутрибольничной синегнойной инфекции, у пациентов с синегнойной инфекцией в критическом состоянии, у пациентов с иммунодефицитными состояниями

*** Лекарственное средство не зарегистрировано для применения на территории Республики Беларусь

Таблица 2 – Длительность антибактериальной терапии синегнойной инфекции в зависимости от локализации процесса.

Локализация процесса	Длительность антибактериальной терапии
Инфекции нижних дыхательных путей	14-21 день
Инфекции мочевыводящих путей	от 5 дней (при цистите) до 14-21 дня (при пиелонефрите)
Инфекции кровотока	от 7-10 дней (при катетер-ассоциированной бактериемии и удалении источника) до 14 дней

	и более у иммунокомпрометированных пациентов
Инфекционный эндокардит	от 6 недель (в зависимости от тяжести поражения)
Инфекции кожи и мягких тканей	10-14 дней
Инфекции костей и суставов	14-28 дней
Инфекции ЦНС	от 3 недель и более (в зависимости от тяжести поражения и нозологической формы)

Таблица 3 – Критерии интерпретации МПК антимикробных препаратов согласно EUCAST и CLSI для *P.aeruginosa*.

Антимикробный препарат	EUCAST v. 3.1 (2013) МПК, мг/л		CLSI M100-S22 (2012) МПК, мг/л		
	Ч ≤	Р >	Ч ≤	У/Р	Р ≥
Тикарциллин	16	16	16	32-64	128
Тикарциллин/ клавуланат	16	16	16/2	32/2 – 64/2	128/2
Пиперациллин	16	16	16	32-64	128
Пиперациллин/ тазобактам	16	16	16/4	32/4 – 64/4	128/4
Цефтазидим	8	8	8	16	32
Цефепим	8	8	8	16	32
Азтреонам	1	16	8	16	32
Имипенем	4	8	2	4	8
Меропенем	2	8	2	4	8
Дорипенем	1	4	2	4	8
Гентамицин	4	4	4	8	16
Амикацин	8	16	16	32	64
Тобрамицин	4	4	4	8	16
Ципрофлоксацин	0,5	1	1	2	4
Левифлоксацин	1	2	2	4	8
Полимиксин В/Е	4	4	2	4	8

Примечание: Ч – чувствительный штамм, У/Р – умеренно резистентный штамм, Р – резистентный штамм