

# Лікування пацієнтів з інфекціями, спричиненими резистентною грамнегативною флорою: рекомендації IDSA



Зростання антибіотикорезистентності хвороботворних бактерій залишається глобальним кризовим питанням охорони здоров'я. Вибір ефективних антибактеріальних препаратів для лікування інфекцій, викликаних резистентними патогенами, є складним завданням. Над-важливими нині є три групи стійких до протимікробних препаратів грамнегативних бактерій: ентеробактерії, які продукують бета-лактамази розширеного спектра (ESBL-E), стійкі до карбапенемів ентеробактерії (CRE) та вкрай резистентна до терапії синьогнійна паличка (*DTR-P. aeruginosa*). Зазначені патогени визначені Центром контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention), США, як невідкладна та серйозна загроза. Ці патогени є представниками внутрішньолікарняних інфекцій, які спричиняють суттєву захворюваність і смертність.

8 вересня 2020 р. Американським товариством інфекційних захворювань (The Infectious Diseases Society of America — IDSA) представлено рекомендації стосовно лікування пацієнтів з інфекціями, спричиненими грамнегативною мікрофлорою. Мета настанови — допомога клініцисту у виборі антибактеріальної терапії для лікування, спрямоване на інфекції, викликані ESBL-E, CRE і DTR-P. *aeruginosa*. Документ оформлено як відповіді на ряд клінічних запитань, кожне з яких має окреме значення. Зважаючи на суттєві відмінності молекулярної біології резистентності та доступності конкретних протимікробних препаратів у світі в цілому, основну увагу приділено рекомендаціям з лікування стійких до протимікробних препаратів інфекцій у США.

## Методологія

Представлені рекомендації IDSA розроблено групою шести активно практикуючих фахівців з інфекційних хвороб, які мають клінічний та дослідницький досвід у лікуванні пацієнтів із резистентними до терапії бактеріальними інфекціями. Розроблено серію частих запитань щодо лікування та відповіді стосовно кожної з груп патогенів. Відповіді включають коротке обговорення обґрунтування рекомендацій. Для кожної групи патогенів надається таблиця з рекомендаціями бажаного та альтернативного лікування після того, як стануть відомими дані про чутливість до протимікробних препаратів. Рекомендації з лікування стосуються як дорослих, так і дітей. Рекомендовані дозування антибактеріальних засобів для дорослих осіб з інфекціями, стійкими до протимікробних препаратів, за умов нормального функціонального стану печінки та нирок, наведено в табл. 1.

## Загальні рекомендації з лікування

Рекомендовані та альтернативні настанови в цих рекомендаціях передбачають підтвердження наявності збудника та активності антибіотиків *in vitro*. У рекомендаціях не врахована вартість лікарських засобів. Але, якщо припустити, що два антибіотики однаково ефективні та безпечні, вартість і наявність місцевих аналогів є важливими факторами при виборі конкретного лікарського засобу. Також, якщо це можливо, бажано залучати до лікування пацієнтів з антибіотикорезистентними інфекціями фахівців-інфекціоністів.

### Емпірична терапія

Документ не містить рекомендацій щодо емпіричного лікування, оскільки певний пацієнт із ризиком зараження певною групою патогенів, зазвичай, має рівні ризики інфікування іншими антибіотикостійкими штамами. Емпіричні рішення щодо лікування мають враховувати місцеві схеми сприйнятливості до найбільш імовірних патогенів. Визначаючи емпіричне лікування для конкретного пацієнта, клініцисти мають враховувати дані про попередньо виявлені мікроорганізми та пов'язані з ними відомості щодо чутливості до антибіотиків за останні 6 міс, а також вплив антибіотиків, призначених пацієнту за останні 30 днів. Наприклад,

якщо курс лікування піперациліном-тазобактамом був нещодавно завершений, емпірично варто розглянути призначення грамнегативного агента іншого класу, який має порівнянний спектр активності (наприклад меропенем). Водночас емпіричні рішення слід уточнювати залежно від тяжкості перебігу захворювання у пацієнта та ймовірного джерела інфекції (наприклад передбачувана вентилятор-асоційована пневмонія зазвичай потребує ширшого емпіричного охоплення, ніж прогнозований цистит).

### Тривалість терапії

Рекомендації щодо тривалості терапії не надаються, проте клініцисти мають враховувати, що тривалі курси лікування не є обґрунтованими у разі лікування пацієнтів з інфекційними процесами, спричиненими антибіотикостійкими збудниками, порівняно з інфекціями, спричиненими тими ж бактеріями з більш сприйнятливим фенотипом. Після отримання результатів чутливості до антибіотиків може стати очевидним, що емпірично була розпочата неефективна антибіотикотерапія. Це може вплинути на тривалість лікування в цілому. Наприклад цистит зазвичай відрізняє легкий перебіг інфекційного процесу. Якщо емпірично було призначено антибіотик, до якого збудник інфекції є нечутливим, але все ж досягли клінічного покращення стану, зазвичай не потрібно повторювати посів сечі, змінювати режим антибіотикотерапії або продовжувати запланований курс лікування. Однак для всіх інших інфекцій, включених у ці рекомендації, якщо відомо про емпіричне призначення потенційно неефективного засобу, зважаючи на результати антибіотикочутливості, рекомендовано повторний курс лікування, застосовуючи відповідні протимікробні засоби і датуючи старт повному курсу лікування від початку призначення активного лікарського засобу. Крім того, при визначенні тривалості лікування антибіотикостійких інфекцій, як і при лікуванні будь-якої бактеріальної інфекції, слід враховувати важливі фактори хазяїна, пов'язані з імунним статусом пацієнта та загальною реакцією на терапію.

## Ентеробактерії, які продукують бета-лактамази розширеного спектра (ESBL-E)

— Запитання 1. Яким антибіотикам надавати перевагу в лікуванні пацієнтів із неускладненим циститом, спричиненим ESBL-E?

Рекомендація. Нітрофурантоїн і триметоприм-сульфаметоксазол є найкращими варіантами лікування пацієнтів із неускладненим циститом, спричиненим ESBL-E.

Обґрунтування. Показано, що нітрофурантоїн і триметоприм-сульфаметоксазол є безпечними та ефективними препаратами в лікуванні пацієнтів із циститом.

Незважаючи на те що фторхінолони (тобто ципрофлоксацин або левофлоксацин) та карбапенеми є ефективними засобами в лікуванні пацієнтів і циститом, викликаним ESBL-E, їх застосу-

**Таблиця 1.** Дозування антибактеріальних препаратів для пацієнтів з інфекціями, викликаними ентеробактеріями, які продукують бета-лактамази розширеного спектра (*ESBL-E*), стійкими до карбапенемів ентеробактеріями (*CRE*) та вкрай резистентною до терапії синьогнійною паличкою (*DTR-P. aeruginosa*)

Лікарський засіб	Дозування для дорослих (за умов нормальної функціональної здатності печінки та нирок)
Амікацин	Цистит: 15 мг/кг маси тіла одноразово внутрішньовенно Інші інфекційні процеси: 20 мг/кг внутрішньовенно однократно, наступні дози та інтервал дозування визначати на основі фармакокінетичної оцінки.
Амоксицилін-клавуланат	Цистит: 875 мг (за амоксициліном) перорально кожні 12 год
Цефідерол	2 г внутрішньовенно кожні 8 год, інфузія протягом 3 год
Цефтазидим-авібактам	2,5 г внутрішньовенно кожні 8 год, інфузія протягом 3 год
Цефтазидим-авібактам та азтреонам	Цефтазидим-авібактам: 2,5 г внутрішньовенно кожні 8 год, інфузія протягом 3 год + Азтреонам: 2 г внутрішньовенно кожні 8 год, інфузія протягом 3 год
Цефтазидим-авібактам слід вводити одночасно з азтреонамом	
Цефтолозан-тазобактам	Цистит: 1,5 г внутрішньовенно кожні 8 год, інфузія протягом 1 год Інші інфекційні процеси: 3,0 г внутрішньовенно кожні 8 год, інфузія протягом 3 год
Ципрофлоксацин	400 мг внутрішньовенно кожні 8 год або 750 мг перорально через 12 год
Колістин	Враховувати міжнародні принципи консенсусу щодо застосування поліміксинів
Еравациклін	1 мг/кг внутрішньовенно через кожні 12 год
Ертапенем	1 г внутрішньовенно кожні 24 год, інфузія протягом 30 хв
Фосфоміцин	Цистит: 3 г перорально одноразово
Гентаміцин	Цистит: 5 мг/кг внутрішньовенно одноразово Інші інфекційні процеси: 7 мг/кг внутрішньовенно перша доза, подальше дозування та інтервал введення визначати на основі фармакокінетичної оцінки
Іміпенем-циластатин	Цистит (стандартна інфузія): 500 мг внутрішньовенно кожні 6 год, інфузія протягом 30 хв Інші інфекційні процеси (розширена інфузія): 500 мг внутрішньовенно кожні 6 год, інфузія протягом 3 год
Іміпенем-циластатин-релебактам	1,25 г внутрішньовенно кожні 6 год, інфузія протягом 30 хв
Левофлоксацин	750 мг внутрішньовенно/перорально кожні 24 год
Меропенем	Цистит (стандартна інфузія): 1 г внутрішньовенно кожні 8 год Інші інфекційні процеси (розширена інфузія): 2 г внутрішньовенно кожні 8 год, інфузія протягом 3 год
Меропенем-ваборбактам	4,0 г внутрішньовенно кожні 8 год, інфузія протягом 3 год
Нітрофурантоїн	Цистит: макрокристал/моногідрат 100 мг перорально кожні 12 год Цистит: пероральна суспензія: 50 мг кожні 6 год
Плазоміцин	Цистит: 15 мг/кг внутрішньовенно одноразово Інші інфекційні процеси: 15 мг/кг внутрішньовенно перша доза, подальше дозування та інтервал введення визначати на основі фармакокінетичної оцінки
Поліміксин В	Враховувати міжнародні принципи консенсусу щодо застосування поліміксинів
Тайгециклін	Неускладнені інтраабдомінальні інфекційні процеси (стандартне дозування): 100 мг внутрішньовенно перша доза, далі – 50 мг внутрішньовенно кожні 12 год Ускладнені інтраабдомінальні інфекційні процеси (підвищена доза): 200 мг внутрішньовенно перша доза, далі – 100 мг внутрішньовенно кожні 12 год
Тобраміцин	Цистит: 7 мг/кг внутрішньовенно одноразово Інші інфекційні процеси: 7 мг/кг внутрішньовенно перша доза, подальше дозування та інтервал введення визначати на основі фармакокінетичної оцінки
Триметоприм-сульфаметоксазол	Цистит: 160 мг (за триметопримом) внутрішньовенно/перорально кожні 12 год Інші інфекційні процеси: 8–10 мг/кг/добу (за триметопримом) внутрішньовенно/перорально кожні 8–12 год; максимальна доза – 320 мг перорально кожні 8 год

Для аміноглікозидів рекомендовано проводити розрахунок, враховуючи скориговану масу тіла у пацієнтів, маса тіла яких перевищує 120% ідеальної маси тіла.

вання не рекомендоване, якщо доступні інші безпечні та ефективні антибіотики. Обмеження використання цих засобів забезпечує їх потенційну ефективність щодо майбутніх інфекцій і обмежує можливі прояви супутньої токсичності, особливо пов'язаної із застосуванням фторхінолонів.

Амоксицилін-клавуланат, одноразове призначення аміноглікозидів та пероральне застосування фосфоміцину — альтернативні варіанти лікування таких пацієнтів. Амоксицилін-клавуланат є альтернативним засобом, а не препаратом вибору, оскільки за даними рандомізованих контрольованих досліджень застосування цього лікарського засобу пов'язано з вищим рівнем клінічної неефективності, ніж застосування при циститі ципрофлоксацину.

Аміноглікозиди майже виключно виділяються нирками в активній формі. Одноразова внутрішньовенна доза зазвичай ефективна при циститі з мінімальною токсичністю, але надійних доказів клінічних випробувань недостатньо.

Пероральний фосфоміцин є альтернативним засобом виключно в лікуванні пацієнтів із циститом, викликаним *E. coli*, що продукує *ESBL*, оскільки ген *fosA*, властивий *K. pneumoniae* та деяким іншим грамнегативним організмам, може гідролізувати препарат, нівелюючи клінічну ефективність лікарського засобу. Рандомізовані дані контрольованих досліджень свідчать про те, що пероральне застосування фосфоміцину супроводжується більш вираженою клінічною неефективністю, ніж застосування нітрофурантоїну у пацієнтів із неускладненим циститом.

Докициклін не рекомендовано застосовувати в лікуванні пацієнтів із циститом, викликаним *ESBL-E*, враховуючи його низький рівень екскреції з сечею.

## — Запитання 2. Які антибіотики є препаратами вибору в лікуванні пацієнтів із пієлонефритом та ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів, спричиненими *ESBL-E*?

**Рекомендація.** Ертапенем, меропенем, іміпенем-циластатин, ципрофлоксацин, левофлоксацин або триметоприм-сульфаметоксазол є найкращими варіантами вибору в лікуванні пацієнтів із пієлонефритом та ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів, спричиненими *ESBL-E*.

**Обґрунтування.** Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів визначають як такі, що виникають внаслідок структурних або функціональних аномалій сечостатевої системи або за будь-якої інфекції сечових шляхів у осіб чоловічої статі. Карбапеніми, ципрофлоксацин, левофлоксацин і триметоприм-сульфаметоксазол є оптимальними варіантами в лікуванні пацієнтів із пієлонефритом внаслідок *ESBL-E* та ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів, зважаючи на досвід їх клінічного застосування та здатності цих засобів досягати високих концентрацій у сечі.

Якщо пацієнту призначено карбапенем і одночасно доведено чутливість до ципрофлоксацину, левофлоксацину або триметоприм-сульфаметоксазолу, перехід до застосування цих препаратів є більш обґрунтованим, ніж завершення курсу лікування карбапенемом. Обмеження застосування карбапенему допоможе зберегти його потенційну активність щодо майбутніх інфекційних процесів.

Нітрофурантоїн та перорально призначений фосфоміцин не дозволяють досягти адекватних концентрацій у нирковій паренхімі, тому застосування цих препаратів слід уникати за умов інфікування верхніх відділів сечовивідних шляхів.

Доксициклін не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів із пієлонефритом на тлі інфікування *ESBL-E* або ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів у зв'язку з його обмеженою екскрецією з сечею.

— **Запитання 3. Які антибіотики є засобами вибору в лікуванні пацієнтів з іншими інфекційними процесами, спричиненими *ESBL-E*?**

**Рекомендація.** Карбапенеми є варіантом вибору в лікуванні пацієнтів з іншими інфекційними процесами, спричиненими *ESBL-E*.

**Обґрунтування.** Карбапенеми рекомендовано як препарати першої лінії в терапії осіб з іншими інфекційними процесами, спричиненими *ESBL-E*, зважаючи переважно на висновки багаточентрового рандомізованого контрольованого дослідження (Harris P.N.A. et al., 2018).

Роль пероральної деескалаційної терапії при інших інфекційних процесах внаслідок інфікування *ESBL-E* офіційно не визначена. Однак пероральна деескалаційна терапія є обґрунтованим доцільним вибором лікування пацієнтів з інфекційними процесами крові на тлі інфікування *Enterobacterales*, включаючи інфекції, викликані антибіотикостійкими ізолятами, після дотримання відповідних клінічних етапів.

На основі відомої біодоступності та стійких концентрацій фторхінолонів і триметоприм-сульфаметоксазолу в сироватці крові ці препарати є розумними варіантами вибору в лікуванні осіб з інфекціями, спричиненими *ESBL-E*, якщо (1) продемонстрована сприйнятливість до перорального препарату, (2) у пацієнта немає лихоманки, він гемодинамічно стабільний, (3) досягнутий відповідний контроль над джерелом інфекції і (4) немає протипоказань до кишкової абсорбції.

Клініцисти мають уникати пероральної деескалаційної терапії, застосовуючи нітрофурантоїн, фосфоміцин, доксициклін або амоксицилін-клавуланат при інфекціях крові, викликаних *ESBL-E*. Нітрофурантоїн та фосфоміцин досягають низьких концентрацій у сироватці крові. Амоксицилін-клавуланат та доксициклін відзначаються непрогнозованими концентраціями у сироватці крові і, відповідно, не рекомендовані у зазначених клінічних ситуаціях.

— **Запитання 4. Чи доречне призначення піперациліну-тазобактаму в лікуванні пацієнтів з інфекціями, спричиненими *ESBL-E*, якщо *in vitro* продемонстрована чутливість до цього препарату?**

**Рекомендація.** Варто уникати призначення піперациліну-тазобактаму в лікуванні пацієнтів з інфекцією, спричиноюю *ESBL-E*, навіть якщо продемонстрована чутливість до піперациліну-тазобактаму. Якщо піперацилін-тазобактам було розпочато емпірично в лікуванні пацієнтів із циститом, спричиненим мікроорганізмами, пізніше визначеними як *ESBL-E*, і настає клінічне поліпшення, не потрібно змінювати або розширювати план антибактеріальної терапії.

**Обґрунтування.** *In vitro* піперацилін-тазобактам має активність щодо ряду *ESBL-E*. Однак рандомізоване контрольоване дослідження інфекцій крові, викликаних *ESBL-E*, показало гірші результати при застосуванні піперациліну-тазобактаму порівняно з терапією карбапенемом. Ефективність піперациліну-тазобактаму при лікуванні пацієнтів інвазивними інфекціями *ESBL-E* може знижуватися завдяки можливості підвищеної експресії організмом ферменту *ESBL* або наявності множинних  $\beta$ -лактамаз. Крім того, тестування на мінімальній інгібуючій концентрації (МІК) піперациліну-тазобактаму може бути неточним та/або погано відтворюваним за наявності ферментів *ESBL*.

**Таблиця 2.** Рекомендовані варіанти вибору антибактеріальної терапії у разі передбачуваної чи підтвердженої інфекції, спричиненої *ESBL-E*, за умов чутливості до зазначених антибактеріальних засобів, визначеної *in vitro*

Джерело інфекції	Рекомендований вибір	Альтернативний вибір (варіант першої лінії неможливий або недопустимий)
Цистит	Нітрофурантоїн, триметоприм-сульфаметоксазол	Амоксицилін-клавуланат, одноразово аміноглікозиди, фосфоміцин (лише <i>E. coli</i> ) Ципрофлоксацин, левофлоксацин, ертапенем, меропенем, іміпенем-циластатин
Пієлонефрит або ускладнена інфекція сечовивідних шляхів <sup>1</sup>	Ертапенем, меропенем, іміпенем-циластатин, ципрофлоксацин, левофлоксацин або триметоприм-сульфаметоксазол	
Інші інфекційні процеси	Меропенем, іміпенем-циластатин, ертапенем Пероральна деескалаційна терапія – ципрофлоксацин, левофлоксацин або триметоприм-сульфаметоксазол	

<sup>1</sup>Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, що виникають на тлі структурних або функціональних аномалій сечостатевої системи або за будь-якої інфекції сечових шляхів у осіб чоловічої статі.

<sup>2</sup>Призначення пероральної деескалаційної терапії можна розглянути після (1) підтвердження чутливості до антибактеріального препарату, у гемодинамічно стабільних пацієнтів без лихоманки, (3) за умов досягнення належного контролю над перебігом інфекційного процесу та (4) відсутності перешкод кишкової абсорбції.

— **Запитання 5. Чи доцільне призначення цефепіму в лікуванні пацієнтів з інфекціями, спричиненими *ESBL-E*, коли доведено чутливість до цефепіму *in vitro*?**

**Рекомендація.** Слід уникати призначень цефепіму в лікуванні пацієнтів з інфекціями, спричиненими *ESBL-E*, навіть якщо продемонстрована сприйнятливість до цефепіму. Якщо цефепім було розпочато як емпіричну терапію у пацієнтів із циститом, спричиненим мікроорганізмами, яких пізніше ідентифікували як *ESBL-E*, і настало клінічне поліпшення, не потрібно змінювати або розширювати план антибактеріальної терапії.

**Обґрунтування.** Обсерваційні дослідження та аналіз підгрупи 23 пацієнтів у рандомізованому дослідженні, в якому порівнювали цефепім та карбапенем для лікування пацієнтів з інвазивними інфекціями, спричиненими *ESBL-E*, не продемонстрували ні різниці в результатах, ні їх погіршення при застосуванні цефепіму. Водночас варто зважати на те, що тестування МІК зазначеного антибактеріального засобу може бути неточним та/чи погано відтворюваним у присутності ферментів *ESBL*.

— **Запитання 6. Які антибіотики можуть бути препаратами вибору в лікуванні пацієнтів з інфекціями, спричиненими *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* або *P. mirabilis*, несприйнятливими до цефтріаксону, якщо підтверджувальний фенотиповий тест на *ESBL* негативний?**

**Рекомендація.** Вибір у лікуванні антибіотиками може базуватися на результатах тесту на сприйнятливість, якщо місцево підтверджений фенотиповий тест *ESBL* не свідчить про синтез *ESBL*.

**Обґрунтування.** Нині не існує затвердженого в Інституті клінічних та лабораторних стандартів (Clinical and Laboratory Standards Institute), США, фенотипового методу підтверджувального тестування на *ESBL*. Для лікарень із клінічними мікробіологічними лабораторіями, які не проводять фенотипових досліджень *ESBL*, рівень МІК для цефтріаксону >2 мг/мл має слугувати проксіпоказником продукції *ESBL E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* або *P. mirabilis*. Фенотипові тести (наприклад тест на синергію на двох дисках, «E-TEST», автоматизовані алгоритми платформ сприйнятливості) для виключення можливості синтезу *ESBL* клінічними ізолятами слід тлумачити з обережністю. Результати необхідно використовувати для прийняття клінічних рішень лише після місцевої лабораторної перевірки тестування.

— **Запитання 7. Який антибіотик є засобом вибору в лікуванні пацієнтів з інфекціями крові, спричиненими нечутливими до цефтріаксону *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* або *P. mirabilis*, якщо на основі молекулярного тестування ген *blaCTX-M* не виявлений?**

**Рекомендація.** Якщо ген *blaCTX-M* не виявлений в ізолятах *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* або *P. mirabilis*, які не сприйнятливий до цефтріаксону, терапія карбапенемом є варіантом вибору, оскільки відсутність гена *blaCTX-M* не виключає наявності інших генів *ESBL*.

**Обґрунтування.** Комерційно доступні молекулярні платформи для визначення гена  $\beta$ -лактамази в позитивних культурах крові (наприклад тест «Verigene») для досліджень грамнегативних культур крові, грамнегативна панель ідентифікації культури крові «GenMark ePlex» тощо) обмежують виявлення *ESBL* генами *blaCTX-M*. Відсутність генів *blaCTX-M* у *E. coli*, *K. pneumoniae*,

**Таблиця 3.** Рекомендовані варіанти вибору антибактеріальної терапії у разі інфекцій, спричинених карбапенем-резистентними ентеробактеріями (*CRE*), враховуючи чутливість до цих препаратів *in vitro*

Джерело інфекції	Рекомендований вибір	Альтернативний вибір (варіант першої лінії неможливий або недопустимий)
Цистит	Ципрофлоксацин, левофлоксацин, триметоприм-сульфаметоксазол, нітрофурантоїн або одноразове призначення аміноглікозидів Меропенем 1 (стандартна інфузія): лише за умов резистентності до ертапенему, чутливості до меропенему ТА відсутніх або негативних результатах тесту на карбапенемазу	Цефтазидим-авібактам, меропенем-ваборбактам, іміпенем-циластатин-релебактам і цефідерокол Колістин (лише якщо альтернативні варіанти недоступні)
Пієлонефрит або ускладнена інфекція сечовивідних шляхів <sup>2</sup>	Цефтазидим-авібактам, меропенем-ваборбактам, іміпенем-циластатин-релебактам і цефідерокол Меропенем 1 (розширена інфузія): лише за умов резистентності до ертапенему, чутливості до меропенему ТА відсутніх або негативних результатах тесту на карбапенемазу	Аміноглікозиди один раз на добу
Інші інфекційні процеси Резистентні до ертапенему, чутливі до меропенему та відсутні або негативні результати тесту на карбапенемазу	Меропенем 1 (розширена інфузія)	Цефтазидим-авібактам
Інші інфекційні процеси Резистентні до ертапенему, меропенему та відсутні або негативні результати тесту на карбапенемазу	Цефтазидим-авібактам, меропенем-ваборбактам та іміпенем-циластатин-релебактам	Цефідерокол Тайгециклін, еравациклін (інтраабдомінальні інфекції)
Ідентифіковано <i>KPC</i> (або карбапенемаза позитивна, але ідентичність карбапенемази не визначена <sup>3</sup> )	Цефтазидим-авібактам, меропенем-ваборбактам та іміпенем-циластатин-релебактам	Цефідерокол Тайгециклін, еравациклін (інтраабдомінальні інфекції)
Ідентифіковано метало-β-лактамази (типу NDM, VIM або IMP) карбапенемази	Цефтазидим-авібактам + азтреонам, цефідерокол	Тайгециклін, еравациклін (інтраабдомінальні інфекції)
Ідентифіковано OXA-48-подібна карбапенемаза	Цефтазидим-авібактам	Цефідерокол Тайгециклін, еравациклін (інтраабдомінальні інфекції)

<sup>1</sup>Більшість *CRE*-інфекцій, стійких до ертапенему, але сприйнятливих до меропенему, спричинені організмами, які не продукують карбапенемази.

<sup>2</sup>Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, що виникають на тлі структурних або функціональних аномалій сечостатевого шляхів або за будь-якої інфекції сечових шляхів у осіб чоловічої статі.

<sup>3</sup>Переважає більшість карбапенемаз, що продукують *Enterobacteriales*, у США зумовлені карбапенемазами *K. pneumoniae* (*KPC*). Якщо патогенні ентеробактерії карбапенемазу, але окремий її ізофермент невідомий, варто припустити, що штам є продуцентом *KPC*. Якщо пацієнт інфікований штамом *CRE* з невідомим статусом карбапенемази і щеодавно мігрував з району, для якого ендемічними є метало-β-лактамази (наприклад Близький Схід, Південна Азія, Середземномор'я), лікування цефтазидимом-авібактамом у поєднанні з азтреонамом або цефідероколом рекомендовано як монотерапія. Також оптимальним у лікуванні інфекцій, спричинених продуцентами метало-β-лактамази, є забезпечення активної протидії відносно *KPC* та OXA-48-подібних ферментів.

**Таблиця 4.** Рекомендовані варіанти вибору антибактеріальної терапії у разі інфекцій, спричинених надстійкою до терапії синьогнійною паличкою (*DTR-P. aeruginosa*) із врахуванням чутливості *in vitro*

Джерело інфекції	Рекомендований вибір	Альтернативний вибір (варіант першої лінії неможливий або недопустимий)
Цистит	Цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авібактам, іміпенем-релебактам, цефідерокол або разова доза аміноглікозиду	Колістин
Пієлонефрит або ускладнена інфекція сечовивідних шляхів <sup>1</sup>	Цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авібактам, іміпенем-циластатин-релебактам і цефідерокол	Аміноглікозиди один раз на добу
Інші інфекційні процеси	Цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авібактам або іміпенем-циластатин-релебактам	Цефідерокол Монотерапія аміноглікозидами: при неускладнених інфекціях крові за умов повного контролю над джерелом інфекційного процесу <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, що виникають на тлі структурних або функціональних аномалій сечостатевого шляхів або за будь-якої інфекції сечових шляхів у осіб чоловічої статі.

<sup>2</sup>Неускладнені інфекції крові включають зараження внаслідок інфікування через сечу або катетери з видаленням інфікованого судинного катетера.

*K. oxytoca* та *P. mirabilis*, які не сприйнятливі до цефтріаксону (тобто МІК цефтріаксону становить >2 мкг/мл), не виключає наявності інших генів *ESBL* (наприклад *blaSHV*, *blaTEM*). Тому рекомендується терапія карбапенемом, принаймні спочатку.

У табл. 2 викладено першочергові та альтернативні рекомендації в лікуванні пацієнтів з інфекційними процесами, викликаними *ESBL-E*. Рекомендації щодо лікування інфекцій *ESBL-E* передбачають обов'язкову активність зазначених антибактеріальних засобів *in vitro*.

## Стійкі до карбапенемів ентеробактерії (*CRE*)

У табл. 3 наведено препарати вибору та альтернативні протимікробні засоби в лікуванні пацієнтів з інфекціями, спричиненими *CRE*. Рекомендації щодо лікування інфекцій, викликаних *CRE*, передбачають активність зазначених антибактеріальних засобів *in vitro*.

## Надстійка до терапії синьогнійна паличка (*DTR-P. aeruginosa*)

У табл. 4 наведено засоби вибору та альтернативні протимікробні препарати, рекомендовані в лікуванні пацієнтів з інфекці-

ями, викликаними *DTR-P. aeruginosa*. Рекомендації щодо лікування інфекцій, спричинених *DTR-P. aeruginosa*, передбачають активність зазначених антибактеріальних засобів *in vitro*.

## Список рекомендованої літератури

Harris P.N.A., Tambyah P.A., Lye D.C. et al. (2018) Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E. coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320(10): 984–994.

Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A. et al. (2020) Infectious diseases society of America guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *IDSA*, Sep. 8 (<https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>).

Tsui B.T., Pogue J.M., Zavascki A.P. et al. (2019) International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American college of clinical pharmacy (ACCP), European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID), Infectious diseases society of America (IDSA), International society for anti-infective pharmacology (ISAP), Society of critical care medicine (SCCM), and Society of infectious diseases pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*, 39(1): 10–39.

Наталія Савельєва-Кулик