

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.В.Соловей, И.А.Карпов, Н.Н.Левшина

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

*В статье систематизированы данные о современной ситуации по резистентности внутрибольничных штаммов *P.aeruginosa* в учреждениях здравоохранения г.Минска, представлены основные фенотипы антибиотикорезистентности микроорганизма, показано практическое значение использования факторов риска инфицирования штаммами синегнойной палочки с разным уровнем чувствительности к антибиотикам для выбора стартовой антимикробной терапии, приведены данные об особенностях выбора и дозирования антибиотиков с антипсевдомонадной активностью в клинической практике.*

Нозокомиальные инфекции представляют серьезную проблему современного здравоохранения, приводя к высокой атрибутивной летальности, частым осложнениям, длительным госпитализациям, дополнительным инвазивным лечебно-диагностическим вмешательствам и значительным экономическим затратам [1]. Одним из ведущих внутрибольничных патогенов по-прежнему остается синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*). Согласно результатам исследования «РЕЗОРТ», проведенного в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) России в 2002–2004гг., данный микроорганизм был преобладающим грамотрицательным патогеном при инфекциях различной локализации, при этом частота его выделения варьировала от 30,8 до 38,6% [2].

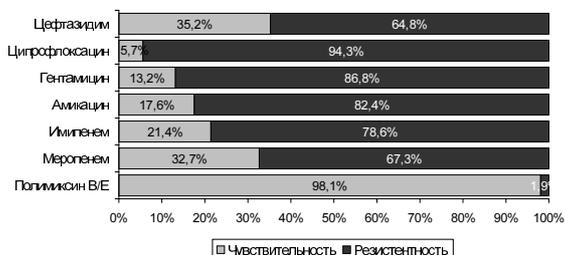
Особую проблему для практической медицины представляют множественно устойчивые (нечувствительные по крайней мере к одному препарату в трех и более категориях антибиотиков), чрезвычайно устойчивые (нечувствительные по крайней мере к одному препарату во всех категориях антибиотиков, за исключением 1–2 категорий) и полностью устойчивые (нечувствительные абсолютно ко всем антибактериальным препаратам) штаммы *P.aeruginosa* [3]. Данные полирезистентные штаммы микроорганизма имеют трудно прогнозируемые фенотипы резистентности, что ограничивает назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии до получения результатов микробиологического определения чувствительности к антибиотикам. В то же время при терапии тяжелых форм синегнойной инфекции у клинически нестабильных пациентов, необходимость в адекватной антибактериальной терапии возникает задолго до получения результатов бактериологического исследования, средняя продолжительность которого в настоящее время составляет 24–72ч [4, 5]. Так, назначение адекватной антибактери-

альной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком в течение первого часа после установления диагноза в 1,67 раз повышает выживаемость, а каждый час задержки назначения антибактериальной терапии после 6 часов от момента установления диагноза уменьшает выживаемость на 7,6% [6]. Еще одной существенной проблемой антибактериальной терапии полирезистентной синегнойной инфекции является частое использование субоптимальных режимов дозирования антимикробных лекарственных средств. Адекватный подбор разовой и суточной дозы антибиотика, определение оптимального пути и способа введения часто требуют экспертных навыков в области противомикробной химиотерапии, что может быть решено благодаря участию специалистов-клинических фармакологов в ведении пациентов с полирезистентной формой синегнойной инфекции.

В данной публикации систематизированы основные подходы к выбору антимикробной терапии полирезистентных форм синегнойной инфекции на основе анализа ключевых фенотипов антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* в стационарах г.Минска, факторов риска инфицирования чрезвычайно устойчивыми штаммами возбудителя, приведены данные об особенностях дозирования тех или иных антибактериальных лекарственных средств.

**Антибиотикорезистентность и ключевые фенотипы антибиотикоустойчивости нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* в стационарах г. Минска.** На рисунке представлены данные о чувствительности нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* к ключевым антибиотикам с антипсевдомонадной активностью в 2011–2013гг. в учреждениях здравоохранения г.Минска. Превалирующее большинство штаммов было выделено у пациентов, госпитализированных в отделения хирургичес-

кого профиля (51,6%) и ОРИТ (42,8%). Наиболее часто нозокомиальные штаммы *P.aeruginosa* выделялись из раневого содержимого – 35,2%, отделяемого нижних дыхательных путей и содержимого плевральной полости (мокрота, эндотрахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж, пунктат плевральной полости) – 30,8%, мочи – 17,0%.



**Чувствительность нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* к антибактериальным препаратам (n=159)**

Множественная устойчивость к антибактериальным лекарственным средствам отмечалась у 83,0% штаммов *P.aeruginosa*, чрезвычайная устойчивость – у 40,2% штаммов, 1,9% штаммов *P.aeruginosa* являлись панрезистентными. Нечувствительность к цефтазидиму зарегистрирована у 64,8%, к имипенему – у 78,6%, к меропенему – у 67,3% штаммов *P.aeruginosa*. К гентамицину были резистентными 86,8% нозокомиальных штаммов синегнойной палочки, к амикацину – 82,4%, к ципрофлоксацину – 94,3%. Нечувствительность к полимиксинам продемонстрировали 1,9% штаммов *P.aeruginosa*.

Всего выявлено 24 фенотипа антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa*. Наиболее часто выявляемым фенотипом являлись чрезвычайно устойчивые штаммы синегнойной палочки, демонстрирующие резистентность ко всем тестируемым антибиотикам, за исключением полимиксинов (40,2%). Другими распространенными фенотипами антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* были штаммы синегнойной палочки, чувствительные только к цефтазидиму и полимиксинам (13,8%), штаммы, чувствительные к имипенему, меропенему и полимиксинам (7,5%), и штаммы, чувствительные к цефтазидиму, имипенему, меропенему и полимиксинам (6,4%).

Таким образом, в настоящее время полимиксины являются наиболее активной группой антибиотиков в отношении нозокомиальных изолятов *P.aeruginosa*. Другими антибиотиками, обладающими наибольшей клинической эффективностью, являются карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем) и цефтазидим. В то же время наблюдается крайне высокий уровень приобретенной резистентности, превыша-

ющий 70,0%, к аминогликозидам и фторхинолонам, что не позволяет использовать данные группы антибактериальных лекарственных средств как для эмпирической, так и для этиотропной терапии нозокомиальных синегнойных инфекций.

Наиболее распространенным фенотипом антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* является чрезвычайно устойчивый фенотип, при котором единственными клинически эффективными антибактериальными лекарственными средствами остаются полимиксины. Второй по распространенности фенотип антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* сохраняет чувствительность к цефтазидиму и полимиксинам при резистентности к карбапенемам и другим классам антибактериальных лекарственных средств, что позволяет использовать цефтазидим для терапии инфекций, вызванных данными штаммами.

**Выбор стартовой схемы эмпирической антибактериальной терапии полирезистентной синегнойной инфекции.** Учитывая длительность микробиологического исследования, в большинстве клинических ситуаций антибактериальная терапия полирезистентной синегнойной инфекции назначается эмпирически. В этом случае важно определить клинко-эпидемиологические факторы риска инфицирования чрезвычайно устойчивыми штаммами *P.aeruginosa*, что позволит выделить группу пациентов, нуждающихся в стартовом назначении полимиксинов. Согласно результатам исследования, проведенного авторами публикации, к статистически значимым факторам риска, увеличивающим вероятность инфекций, вызванных чрезвычайно устойчивыми изолятами синегнойной палочки, относились повторное выделение штамма *P.aeruginosa* у одного и того же пациента в текущую госпитализацию (ОШ – 2,45, 95% ДИ – 1,2–5,0), антибактериальная терапия в ближайшие 6 месяцев до выделения штамма *P.aeruginosa* в больничных организациях здравоохранения цефалоспорином IV поколения (ОШ – 11,87, 95% ДИ – 2,57–54,84) и метронидазолом (ОШ – 3,42, 95% ДИ – 1,42–8,20), а также назначение эртапенема в ближайшие 30 дней текущей госпитализации до инфицирования/колонизации синегнойной палочкой (ОШ – 10,62, 95% ДИ – 1,27–88,50).

Таким образом, если у госпитализированного пациента имеются вышеперечисленные факторы риска инфицирования чрезвычайно устойчивыми штаммами синегнойной палочки, препаратами выбора для эмпирической антибактериальной терапии являются полимиксины (колистин) в сочетании с цефалоспорином III поколения с антисинегнойной активностью или антисинегнойным

карбапенемом. В остальных случаях в качестве стартовых антибиотиков можно использовать цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон) и антисинегнойные карбапенемы (дорипенем, меропенем, имипенем). Не рекомендуется применять в качестве эмпирической антибиотикотерапии цефалоспорины IV поколения, фторхинолоны, аминогликозиды в связи с высоким уровнем приобретенной резистентности *P.aeruginosa* к данным группам лекарственных средств.

**Ключевые особенности антибактериальных лекарственных средств для терапии полирезистентной синегнойной инфекции.** Антибиотиками, которые потенциально могут использоваться для терапии инфекций, вызываемых синегнойной палочкой, являются ингибитор-защищенные пенициллины с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, реже – тикарциллин/клавуланат), цефалоспорины III–IV поколений с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон, цефепим), монобактамы (азтреонам), карбапенемы (кроме эртапенема), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин), полимиксины (полимиксин В, колистин) и фосфомицин [7–10].

*Пиперациллин/тазобактам.* По данным многоцентрового исследования SENTRY (1997–2007гг.), чувствительность штаммов синегнойной палочки, выделенных в Европе и Латинской Америке, к пиперациллин/тазобактаму составляла 83,6% и превышала чувствительность к карбапенемам, другим бета-лактамам антибиотикам, фторхинолонам и аминогликозидам [11]. Согласно результатам исследования НИПТ-2, проведенного в Турции в 2007г., минимальная устойчивость *P.aeruginosa* также отмечалась в отношении пиперациллин/тазобактама (18,1%) [12]. В канадском исследовании CANWARD (2008–2011) чувствительными к пиперациллин/тазобактаму были 83,6% штаммов синегнойной палочки [13]. В то же время использование в качестве критерия чувствительности *in vitro* к пиперациллин/тазобактаму МПК $\leq$ 64мг/л может не отражать клиническую эффективность препарата *in vivo*, что продемонстрировано в исследовании пациентов с синегнойным сепсисом: использование пиперациллин/тазобактама для эмпирической терапии сепсиса, вызванного штаммами со сниженной чувствительностью к препарату (МПК – 32–64мг/л), сопровождалось развитием летального исхода в 85,7% по сравнению с 22,2% в группе препаратов сравнения [14]. В исследовании Yamagishi et

al. микробиологическая эффективность терапии пиперациллин/тазобактамом у пациентов с внутрибольничной пневмонией, вызванной синегнойной палочкой, отмечалась в 93,3% случаев при МПК $\leq$ 16 мг/л, 50% – при МПК 32мг/л и 0% – при МПК 64мг/л, а у пациентов с синегнойным сепсисом – в 100% при МПК $<$ 16мг/л, 33,3% – при МПК 32мг/л и 0% – при МПК $\geq$ 64 мг/л [15].

С целью улучшения клинической эффективности применения пиперациллин/тазобактама у пациентов с синегнойной инфекцией в критическом состоянии предложено использовать продленные и непрерывные инфузии препарата [16, 17]. При фармакокинетическом моделировании кумулятивные фракции ответа были максимальными в случае продленного и непрерывного способа введения пиперациллин/тазобактама по сравнению с его традиционным способом применения в виде болюсных или 30-минутных инфузий [17–19]. В исследовании Lodise et al. 14-дневная летальность при применении пиперациллин/тазобактама по 3,375г в/в в течение 30 минут каждые 4 или 6 часов составила 31,6% по сравнению с 12,2% в случае использования препарата по 3,375г в/в в течение 4-часовых инфузий каждые 8 часов [16].

*Цефалоспорины с антисинегнойной активностью.* Цефтазидим в ряде случаев остается антибиотиком выбора для лечения, прежде всего, инфекций нижних отделов респираторного тракта, а также инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, интраабдоминальной инфекции и фебрильной нейтропении, вызванных синегнойной палочкой, обладая активностью *in vitro* в 64,6–84,8% случаев [20]. При комбинации цефтазидима с новым ингибитором бета-лактамаз молекулярных классов А и С авибактамом в исследовании Levasseur et al. чувствительность *in vitro* отмечалась у 94% штаммов синегнойной палочки, в то время как чувствительность к цефтазидиму и имипенему у данных штаммов составляла лишь 65 и 82% соответственно [21]. Цефоперазон редко используется в настоящее время в качестве антибиотика выбора для терапии полирезистентных синегнойных инфекций, так как он обладает несколько меньшей активностью в отношении *P.aeruginosa* по сравнению с цефтазидимом.

Представитель цефалоспоринов IV поколения цефепим в ряде случаев менее активен в отношении нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa*, чем даже цефтазидим, что связано с более частой перекрестной резистентностью микроорганизма к данному лекарственному средству и карбапенемам. Кроме того, при лечении цефепимом инфекций, вызванных синегнойной палочкой, показана необходимость при-

менения более высоких доз, чем традиционно рекомендуемые, а также обязательного использования продленных инфузий препарата [22, 23]. Если фармакодинамический индекс  $fT > \text{МПК}$  при применении цефепима для лечения пневмонии, сепсиса и инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *P.aeruginosa*, был  $\leq 60\%$ , микробиологическая неэффективность терапии отмечалась в 77,8% по сравнению с 36,2% случаев при  $fT > \text{МПК} > 60\%$  и была ассоциирована с более высокой летальностью (20,8% по сравнению с 9,4%) [22]. В исследовании Bauer et al. применение цефепима в дозе 2г каждые 8ч в виде 4-часовой инфузии по сравнению с использованием цефепима в дозе 2г каждые 8ч в виде 30-минутной инфузии статистически значимо сопровождалось уменьшением летальности от синегнойной инфекции с 20 до 3% [23].

**Карбапенемы.** Карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем) являются ключевыми препаратами для терапии инфекций, вызываемых синегнойной палочкой. В большинстве случаев дорипенем обладает наибольшей активностью в отношении синегнойной палочки, характеризуясь меньшими значениями  $\text{МПК}_{50}$  и  $\text{МПК}_{90}$  по сравнению с другими карбапенемами [24]. При терапии карбапенемами традиционно рекомендуется использовать продленные или непрерывные инфузии препарата, особенно в случае синегнойной инфекции, вызванной штаммами с промежуточной устойчивостью к антибиотикам [25]. В исследовании Roberts et al. продемонстрировано, что непрерывная инфузия меропенема у пациентов ОРИТ с синегнойным сепсисом поддерживала более высокие концентрации препарата в плазме и тканях по сравнению с болюсным введением препарата в тех же суточных дозах (1г каждые 8ч) [26]. В работе Ohata et al., сравнивавших различные режимы дозирования меропенема у пациентов с фебрильной нейтропенией, также показано преимущество продленных режимов дозирования в случае инфекций, вызванных менее чувствительными штаммами синегнойной палочки [27]. Описан случай успешного использования и более высоких суточных доз меропенема в режиме 3г каждые 6ч в виде продленных 3-часовых инфузий для терапии септического шока, вызванного чрезвычайно устойчивой *P.aeruginosa* [28]. Необходимость применения продленных инфузий дорипенема, а также назначения более высоких суточных доз данного препарата для терапии синегнойной инфекции у пациентов в критическом состоянии и с иммуносупрессией продемонстрирована на фармакокинетических/фармакодинамических моделях и в клинических исследованиях [29, 30].

**Фторхинолоны.** Наиболее активными препаратами в отношении синегнойной палочки являются цiproфлоксацин и, в меньшей степени, левофлоксацин [31]. В настоящее время характерен повсеместный рост устойчивости клинически значимых штаммов *P.aeruginosa* к данной группе лекарственных средств, варьирующий от 12,1 до 61,5%, что во многом связано с использованием субоптимальных доз фторхинолонов [32–34]. По данным некоторых исследований, использование левофлоксацина чаще, по сравнению с цiproфлоксацином, ассоциировано с развитием резистентности синегнойной палочки к фторхинолонам [35].

**Аминогликозиды.** В настоящее время, согласно данным многоцентровых исследований антибиотикорезистентности внутрибольничных штаммов синегнойной палочки, устойчивость к аминогликозидам отмечается в 6,0–44,8% случаев, при этом амикацин обладает большей антисинегнойной активностью по сравнению с гентамицином [13, 32, 33, 36, 37]. В странах СНГ резистентность *P.aeruginosa* к аминогликозидам значительно выше, достигая 69,0–74,7% для гентамицина и 41,6–75,0% для амикацина [2, 34, 38, 39]. Терапия синегнойной инфекции аминогликозидами проводится, за исключением инфекций мочевыводящих путей, как правило, в комбинации с другими антимикробными препаратами (бета-лактамами, фторхинолонами), в связи с низкой клинической эффективностью аминогликозидов при применении в виде монотерапии [40]. В то же время описаны единичные случаи успешного использования аминогликозидов в монотерапии для лечения сепсиса, вызванного панрезистентным штаммом синегнойной палочки, в дозах, значительно превышающих терапевтические, при сопутствующем использовании непрерывной вено-венозной гемофильтрации [41].

**Полимиксины.** Полимиксины В и Е (колистин) обладают высокой микробиологической активностью против штаммов *P.aeruginosa*, являясь в случае чрезвычайно устойчивых штаммов «терапией спасения» [10, 42]. Чувствительные только к полимиксинам штаммы синегнойной палочки обнаружены в Южной Корее, Бразилии, Испании, Греции, Тайване и ряде других стран [43–47]. Для *P.aeruginosa* характерно медленное развитие устойчивости к полимиксинам: согласно данным исследования, проведенного в стационарах Нью-Йорка (США), резистентность синегнойной палочки к полимиксидам в 2001 и 2006г. составляла 0,2 и 0,1% соответственно, несмотря на широкое использование антибиотиков данного класса в этом регионе [48]. В исследовании CANWARD (2007–2008) все мультирезистентные штаммы синегнойной па-

лочки были чувствительными к колистину [49]. В многоцентровом исследовании SENTRY (2006–2009), включавшем исследование 9130 штаммов синегнойной палочки, устойчивыми к колистину были 0,4% [50]. При исследовании штаммов синегнойной палочки, выделенных в регионе с высоким потреблением полимиксинов, устойчивость к полимиксинам не превышала 0,5% [51].

Клиническая эффективность колистина при терапии внутрибольничной синегнойной инфекции варьирует в пределах 52,0–82,1% [42, 52, 53]. Частота нефротоксичности при системном применении полимиксинов в настоящее время составляет от 6–14% до 32–55% в зависимости от применяемых в различных исследованиях определений данного нежелательного явления [54–56]. Вероятность проявления нефротоксичности возрастает у пожилых пациентов, в случае предшествующего нарушения функции почек, гипоальбуминемии, при одновременном использовании петлевых диуретиков и ванкомицина, а также зависит от суточной и суммарной дозы полимиксинов [55, 56].

Недостаточная клиническая эффективность применения колистина, в частности, у тяжелых пациентов с бактериемией и вентилятор-ассоциированной пневмонией, по мнению ряда исследователей связана с его недавно изученными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики и использованием субоптимальных режимов дозирования препарата [57–59]. Предложенные режимы дозирования колистина, основанные на индивидуальном расчете нагрузочной и поддерживающих доз и использовании более высоких доз данного антибиотика, уменьшают вероятность клинической и микробиологической неэффективности терапии [53, 54, 60–62]. В частности, в исследовании Dalfino et al. новый режим дозирования колистина у пациентов в критическом состоянии с мультирезистентными грамотрицательными инфекциями (сепсис, вентилятор-ассоциированная пневмония) характеризовался клинической эффективностью в 82,1% случаев [53]. Согласно данным работы Falagas et al., летальность в группе пациентов с инфекциями, вызванными множественно- и чрезвычайно устойчивыми грамотрицательными возбудителями, составляла 38,6% в случае использования суточной дозы колистина 3млн МЕ, уменьшалась до 21,7% при использовании 9млн МЕ в сутки и была независимо ассоциирована с лучшей выживаемостью в мультивариантном анализе [63].

При использовании колистина с другими потенциально активными антибиотиками возможен эффект синергизма. В частности, по данным мета-анализа, проведенного Zusman et al., частота си-

нергизма при комбинации полимиксинов с карбапенемами для *P.aeruginosa* была равной 50% (95% ДИ 30–69%), максимально выраженной для дорипенема и меропенема [64].

**Фосфомицин.** Фосфомицин обладает активностью в отношении некоторых полирезистентных штаммов *P.aeruginosa*, однако при его применении в виде монотерапии синегнойной инфекции характерно быстрое развитие устойчивости к данному препарату [65]. Микробиологическая активность фосфомицина в отношении множественно устойчивых штаммов синегнойной палочки составляет в среднем 30,2%, варьируя в пределах 30,0–90,0% [65]. Клиническая эффективность данного антибиотика для терапии инфекций, вызванных множественно устойчивыми штаммами синегнойной палочки, в исследовании Dinh et al. отмечалась в 86,7% [66]. В настоящее время данное лекарственное средство не зарегистрировано в Республике Беларусь в виде лекарственной формы для внутривенного введения.

**Стандартные и оптимизированные режимы дозирования антибактериальных лекарственных средств для лечения полирезистентных форм синегнойной инфекции.** При терапии полирезистентной синегнойной инфекции крайне важно учитывать и целенаправленно использовать данные о фармакокинетики и фармакодинамике используемых антибактериальных лекарственных средств. В случае промежуточной антибиотикоустойчивости микроорганизма максимальные дозы антибиотика либо модификация его режима введения позволяют с большой вероятностью достигнуть эрадикации возбудителя и выздоровления пациента. Особенно это значимо для пациентов в критическом состоянии, у которых в результате целого ряда патофизиологических сдвигов (отеки, гипоальбуминемия, низкий гематокрит, повышенная проницаемость сосудистого русла, нарушения функции печени и почек) и проводимой интенсивной терапии (большие объемы инфузионной терапии, полипрагмазия, искусственная вентиляция легких) фармакокинетика препарата может существенно отличаться от описываемой в инструкции к лекарственному средству [67, 68].

В таблице приведены стандартные и оптимизированные с фармакокинетических и фармакодинамических позиций режимы дозирования антибиотиков, используемых наиболее часто для лечения полирезистентной синегнойной инфекции. Стандартный режим дозирования показан для терапии инфекций, вызванных штаммами *P.aeruginosa*, демонстрирующими чувствительность *in vitro* к выбранному препарату у пациен-

**Режимы дозирования антибактериальных лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *P.aeruginosa***

Лекарственное средство	Стандартный режим дозирования	Оптимизированный режим дозирования
Пиперациллин/ тазобактам	4,5г каждые 6-8ч в/в болюсно в течение 3-5мин или инфузионно в течение 20-30мин	4,5г каждые 6-8ч в/в в виде продленных 4-часовых инфузий
Цефтазидим	2,0г каждые 8ч в/в болюсно в течение 5мин или инфузионно в течение 30-60мин	Нагрузочная доза 2,0г, затем непрерывная в/в инфузия 6,0г каждые 24ч
Цефепим	2,0г каждые 8ч в/в болюсно в течение 3-5мин или инфузионно в течение 30мин	2,0г каждые 8ч в/в в виде продленных 3-часовых инфузий
Имипенем / циластатин	1,0г каждые 6ч в/в инфузионно в течение 40-60минут	1,0г каждые 6ч в/в в виде продленных 2-часовых инфузий
Меропенем	1,0-2,0г каждые 8ч в/в болюсно в течение 5мин или инфузионно в течение 15-30мин	2,0г каждые 8ч в/в в виде продленных 3-часовых инфузий
Дорипенем	0,5г каждые 8ч в/в инфузионно в течение 1ч	1,0г каждые 8ч в виде продленных 4-часовых инфузий
Гентамицина сульфат	3-5мг/кг/сут каждые 24ч в/в инфузионно в течение 1ч	7-8мг/кг/сут в/в каждые 24ч
Амикацин	15-20мг/кг/сут каждые 24ч в/в инфузионно в течение 1ч	25-30мг/кг/сут в/в каждые 24ч
Ципрофлоксацин	400мг каждые 12ч в/в инфузионно в течение 60мин	400мг каждые 8ч в/в инфузионно в течение 60мин
Левифлоксацин	500мг каждые 12-24ч в/в инфузионно в течении 60мин	750мг каждые 24ч в/в инфузионно в течение 60мин
Колистиметат натрия (колистин)	2млн МЕ каждые 8ч в/в инфузионно в течение 30мин	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 24ч после нагрузочной

тов с нежизнеугрожающими инфекциями. Оптимизированный режим дозирования показан для терапии инфекций, вызванных штаммами *P.aeruginosa* с промежуточной резистентностью к выбранному антибиотику, при неизвестном фенотипе антибиотикочувствительности в случае внутрибольничного генеза инфекции и распространенности в стационаре чрезвычайно резистентных возбудителей, у пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, а также у пациентов с иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, для успешной терапии полирезистентной синегнойной инфекции нозокомиального генеза необходимо выявить потенциальные факторы риска инфицирования пациента чрезвычайно устойчивыми штаммами *P.aeruginosa*, правильно выбрать стартовую схему антибиотикотерапии (принципиально важно определить необходимость включения в нее полимиксинов), а также

использовать адекватные с фармакокинетических и фармакодинамических позиций режимы дозирования антимикробных лекарственных средств. Только все это в совокупности позволит обеспечить микробиологический и клинический успех антибиотикотерапии у большинства пациентов с инфекциями, вызванными множественно- и чрезвычайно устойчивыми изолятами *P.aeruginosa*.

**Литература**

1. Neidell, M.J. [et al.] Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms / M.J. Neidell [et al.] // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2012. – Vol.55, No.6.– P.807–815.
2. Решедько, Г.К. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России / Г.К. Решедько [и др.] // Клиническая мик-

- робиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т.10, №2. – С.163–179.
3. Magiorakos, A.-P. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A.-P.Magiorakos [et al.] // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2012. – Vol.18, No.3. – P.268–281.
  4. Osih, R.B. Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia / R.B.Osih [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2007. – Vol.51, No.3. – P.839–844.
  5. Kerremans, J.J. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing reduce antibiotic use and accelerate pathogen-directed antibiotic use / J.J.Kerremans [et al.] // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2008. – Vol.61, No.2. – P.428–435.
  6. Kumar, A. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A.Kumar [et al.] // *Critical care medicine*. – 2006. – Vol.34, No.6. – P.1589–1596.
  7. Briceno, D.F. Treatment options for multidrug-resistant nonfermenters / D.F.Briceno, J.P.Quinn, M.V.Villegas // *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. – 2010. – Vol.8, No.3. – P.303–315.
  8. Moore, N.M. Treatment strategies and recommendations for *Pseudomonas aeruginosa* infections / N.M.Moore, M.L.Flaws // *Clinical laboratory science: journal of the American Society for Medical Technology*. – 2011. – Vol.24, No.1. – P.52–56.
  9. Sanchez, A. New treatment options for infections caused by multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermenting gram-negative bacilli / A.Sanchez, S.Gattarello, J.Rello // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. – 2011. – Vol.32, No.2. – P.151–158.
  10. Barie, P.S. Multidrug-resistant organisms and antibiotic management / P.S.Barie // *The Surgical clinics of North America*. – 2012. – Vol.92, No.2. – P.345–391, ix–x.
  11. Jones, R.N. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007) / R.N.Jones [et al.] // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2009. – Vol.65, No.3. – P.331–334.
  12. Gur, D. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007 / D.Gur [et al.] // *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. – 2009. – Vol.21, No.4. – P.383–389.
  13. Walkty, A. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients in Canadian hospitals: CANWARD 2008-2011 / A.Walkty [et al.] // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2012. – Vol.73, No.4. – P.361–364.
  14. Tam, V.H. Outcomes of bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* with reduced susceptibility to piperacillin-tazobactam: implications on the appropriateness of the resistance breakpoint / V.H.Tam [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2008. – Vol.46, No.6. – P.862–867.
  15. Yamagishi, Y. Investigation of the clinical breakpoints of piperacillin-tazobactam against infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* / Y.Yamagishi [et al.] // *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. – 2012. – Vol.18, No.1. – P.127–129.
  16. Lodise, T.P. Jr. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy / T.P.Lodise Jr, B.Lomaestro, G.L.Drusano // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2007. – Vol.44, No.3. – P.357–363.
  17. Kim, A. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion? / A.Kim [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2007. – Vol.27, No.11. – P.1490–1497.
  18. Shea, K.M. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam administered by prolonged infusion in hospitalised patients / K.M.Shea [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2009. – Vol.34, No.5. – P.429–433.
  19. Felton, T.W. Population pharmacokinetics of extended-infusion piperacillin-tazobactam in hospitalized patients with nosocomial infections / T.W.Felton [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2012. – Vol.56, No.8. – P.4087–4094.
  20. Choi, S.-H. Ceftazidime for respiratory infections / S.-H.Choi, Y.Koh // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2012. – Vol.13, No.14. – P.2097–2109.
  21. Levasseur, P. In vitro antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam (NXL104) combination against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates / P.Levasseur [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2012. – Vol.56, No.3. – P.1606–1608.
  22. Crandon, J.L. Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa* / J.L.Crandon [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2010. – Vol.54, No.3. – P.1111–1116.
  23. Bauer, K.A. Extended-Infusion Cefepime Reduces Mortality in Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infections / K.A.Bauer [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2013. – Vol.57, No.7. – P.2907–2912.
  24. Castanheira, M. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp / M.Castanheira, R.N.Jones, D.M.Livermore // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2009. – Vol.63, No.4. – P.426–433.
  25. Eagye, K.J. *Pseudomonas aeruginosa* is not just in the intensive care unit any more: implications for empirical therapy / K.J.Eagye, M.A.Banevicius,

- D.P.Nicolau // Critical care medicine. – 2012. – Vol.40, No.4. – P.1329–1332.
26. Roberts, J.A. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution / J.A.Roberts [et al.] // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2009. – Vol.64, No.1. – P.142–150.
  27. Ohata, Y. Optimal treatment schedule of meropenem for adult patients with febrile neutropenia based on pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis / Y.Ohata [et al.] // Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy. – 2011. – Vol.17, No.6. – P.831–841.
  28. Taccone, F.S. Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septic shock / F.S.Taccone [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2012. – Vol.56, No.4. – P.2129–2131.
  29. Samtani, M.N. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic-Model-Guided Doripenem Dosing in Critically Ill Patients / M.N.Samtani [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2010. – Vol.54, No.6. – P.2360–2364.
  30. Jaruratanasirikul, S. Pharmacodynamics of doripenem in critically ill patients with ventilator-associated Gram-negative bacilli pneumonia / S.Jaruratanasirikul [et al.] // International journal of antimicrobial agents. – 2012. – Vol.40, No.5. – P.434–439.
  31. Rotschafer, J.C. Optimal use of fluoroquinolones in the intensive care unit setting / J.C.Rotschafer, M.A.Ullman, C.J.Sullivan // Critical care clinics. – 2011. – Vol.27, No.1. – P.95–106.
  32. Rosenthal, V.D. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004–2009 / V.D.Rosenthal [et al.] // American journal of infection control. – 2012. – Vol.40, No.5. – P.396–407.
  33. Gales, A.C. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010) / A.C.Gales [et al.] // Diagnostic microbiology and infectious disease. – 2012. – Vol.73, No.4. – P.354–360.
  34. Бельский, Д.В. Распространенность госпитальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля в стационарах России / Д.В.Бельский [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т.8, №4. – С.22–29.
  35. Lee, Y.-J. Fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing nosocomial infection is correlated with levofloxacin but not ciprofloxacin use / Y.-J.Lee [et al.] // International journal of antimicrobial agents. – 2010. – Vol.35, No.3. – P.261–264.
  36. Lee, K. Further increases in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR study 2009 / K.Lee [et al.] // Yonsei medical journal. – 2011. – Vol.52, No.5. – P.793–802.
  37. Sievert, D.M. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010 / D.M.Sievert [et al.] // Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America. – 2013. – Vol.34, No.1. – P.1–14.
  38. Ермакова, Т.С. Видовая структура и антибиотико-резистентность возбудителей гнойно-септических инфекций / Т.С.Ермакова, В.А.Горбунов, Л.П.Титов // Здравоохранение. – 2011. – №10. – С.16–25.
  39. Сидоренко, С.В. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотико-резистентность среди их возбудителей / С.В.Сидоренко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – Т.50, №2–3. – С.33–41.
  40. Poulidakos, P. Aminoglycoside therapy in infectious diseases / P.Poulidakos, M.E.Falagas // Expert opinion on pharmacotherapy. – 2013. – Vol.14, No.12. – P.1585–1597.
  41. Layeux, B. Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa* / B.Layeux [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2010. – Vol.54, No.11. – P.4939–4941.
  42. Yahav, D. Colistin: new lessons on an old antibiotic / D.Yahav [et al.] // Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2012. – Vol.18, No.1. – P.18–29.
  43. Viedma, E. Nosocomial spread of colistin-only-sensitive sequence type 235 *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing the extended-spectrum beta-lactamases GES-1 and GES-5 in Spain / E.Viedma [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2009. – Vol.53, No.11. – P.4930–4933.
  44. Fonseca, E.L. The colistin-only-sensitive Brazilian *Pseudomonas aeruginosa* clone SP (sequence type 277) is spread worldwide / E.L.daFonseca, F.dosS.Freitas, A.C.P.Vicente // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2010. – Vol.54, No.6. – P.2743.
  45. Mastoraki, A. *Pseudomonas aeruginosa* susceptible only to colistin in intensive care unit patients / A.Mastoraki [et al.] // Surgical Infections. – 2008. – Vol.9, No.2. – P.153–160.
  46. Wang, C.Y. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes / C.Y.Wang [et al.] // Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2006. – Vol.12, No.1. – P.63–68.
  47. Jin, J.S. Emergence of 16S rRNA methylase *rmtA* in colistin-only-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* in South Korea / J.S.Jin [et al.] // International journal of antimicrobial agents. – 2009. – Vol.33, No.5. – P.490–491.
  48. Landman, D. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY / D.Landman [et al.] // The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2007. – Vol.60, No.1. – P.78–82.
  49. Walkty, A. In vitro activity of colistin (polymyxin E) against 3,480 isolates of gram-negative bacilli

- obtained from patients in Canadian hospitals in the CANWARD study, 2007-2008 / A.Walkty [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – Vol.53, No.11. – P.4924–4926.
50. Gales, A.C. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-2009) / A.C.Gales, R.N.Jones, H.S.Sader // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2011. – Vol.66, No.9. – P.2070–2074.
  51. Quale, J. Activity of polymyxin B and the novel polymyxin analogue CB-182,804 against contemporary Gram-negative pathogens in New York City / J.Quale [et al.] // *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*. – 2012. – Vol.18, No.2. – P.132–136.
  52. Rios, F.G. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms / F.G.Rios [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2007. – Vol.30, No.2. – P.307–313.
  53. Dalfino, L. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study / L.Dalfino [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2012. – Vol.54, No.12. – P.1720–1726.
  54. Cheng, C.-Y. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections / C.-Y.Cheng [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2010. – Vol.35, No.3. – P.297–300.
  55. Rattanaumpawan, P. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity / P.Rattanaumpawan, P.Ungprasert, V.Thamlikitkul // *The Journal of infection*. – 2011. – Vol.62, No.2. – P.187–190.
  56. Falagas, M.E. Nephrotoxicity of colistin: new insight into an old antibiotic / M.E.Falagas, P.I.Rafailidis // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2009. – Vol.48, No.12. – P.1729–1731.
  57. Plachouras, D. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria / D.Plachouras [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2009. – Vol.53, No.8. – P.3430–3436.
  58. Garonzik, S.M. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients / S.M.Garonzik [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2011. – Vol.55, No.7. – P.3284–3294.
  59. Couet, W. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting / W.Couet [et al.] // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2012. – Vol.18, No.1. – P.30–39.
  60. Durakovic, N. Efficacy and safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with hematologic malignancy: a matched pair analysis / N.Durakovic [et al.] // *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. – 2011. – Vol.50, No.9. – P.1009–1013.
  61. Michalopoulos, A.S. Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients / A.S.Michalopoulos, M.E.Falagas // *Annals of intensive care*. – 2011. – Vol.1, No.1. – P.30.
  62. Florescu, D.F. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression / D.F.Florescu [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2012. – Vol.54, No.5. – P.670–680.
  63. Falagas, M.E. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients / M.E.Falagas [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2010. – Vol.35, No.2. – P.194–199.
  64. Zusman, O. In Vitro Synergy of Polymyxins and Carbapenems: Systematic Review and Meta Analysis / O.Zusman [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2013. – Vol.57, No.10. – P.5104–51011.
  65. Falagas, M.E. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies / M.E.Falagas [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2009. – Vol.34, No.2. – P.111–120.
  66. Dinh, A. Fosfomycin: efficacy against infections caused by multidrug-resistant bacteria / A.Dinh [et al.] // *Scandinavian journal of infectious diseases*. – 2012. – Vol.44, No.3. – P.182–189.
  67. Pea, F. Bench-to bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock – does the dose matter? / F.Peas, P.Viale // *Critical care (London, England)*. – 2009. – Vol.13, No.3. – P.214.
  68. Varghese, J.M. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock / J.M.Varghese, J.A.Roberts, J.Lipman // *Critical care clinics*. – 2011. – Vol.27, No.1. – P.19–34.

#### CURRENT POSSIBILITIES FOR ANTIBACTERIAL THERAPY OF MULTIDRUG-RESISTANT PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION

N.V.Solovey, I.A.Karpov, N.N.Levshina

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Data on the current situation concerning the resistance of nosocomial strains of *P.aeruginosa* at the health care institutions of Minsk were systematized. Main phenotypes on antibiotics resistance of the microorganism were presented. Using risk factors in infection of the microorganism with *P.aeruginosa* strains of different levels of sensitivity to antibiotics is of practical importance for selecting the initial antimicrobial therapy. Data on peculiarities of the selection and dosage of antibiotics with anti-pseudomonade activity in clinical practice were given.