СЪВРЕМЕННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ПРИ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНИ НЕФЕРМЕНТИРАЩИ БАКТЕРИИ В БЪЛГАРИЯ

Атанаска Петрова¹, Мариана Мурджева²

¹Катедра „Микробиология и имунология“, Фармацевтичен факултет, МУ-Пловдив

²Лаборатория по микробиология, УМБАЛ „Свети Георги“ - Пловдив

CONTEMPORARY THERAPEUTIC OPTIONS IN CARBAPENEM-RESISTANT NON-FERMENTERS IN BULGARIA

Atanaska Petrova¹, Mariana Murdjeva²

¹Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmacy,
Medical University - Plovdiv

²Laboratory of Microbiology, St. George University Hospital, Plovdiv

РЕЗЮМЕ

Въведение: Неферментиращите бактерии с клинично значение *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, обичайно считани за опортюнистични патогени, днес заплашват да се превърнат в едни от най-проблемните причинители на инфекции. Терапевтичните рестрикции от една страна се дължат на тяхната вродена резистентност към широк набор от антибиотици, а от друга - на все по-нарастващата придобита резистентност.

Цел: Да се анализират най-честите механизми на карбапенемна резистентност сред неферментиращите бактерии в страната и да се препоръчат опции за справяне с терапевтичните рестрикции.

Методи: Обикновено се използват както фенотипни, така и генетични методи за определяне на резистентност към карбапенеми. Най-честите фенотипни методи за детекция на карбапенемази при неферментиращите бактерии са Модифицираният Ходж тест и Carba NP-тестът. Класически PCR се използва за доказване на гени, кодиращи карбапенемази, а qRT-PCR - за оценка на експресията на ключови ефлукс помпи, вродената *AmpC* и трансмембрания *OprD*-рецептор при *Pseudomonas*.

Резултати и обсъждане: Две независими проучвания в България доказаха, че свръхекспресията на *MexXY-OprM* ефлукс помпата е главна при-

ABSTRACT

Introduction: The non-fermenters of clinical significance *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, usually considered as opportunistic pathogens, nowadays emerge to evolve in some of the most problematic causative agents of infections. The therapeutic restrictions are determined on one hand due to their intrinsic resistance to a great variety of antibiotics and on the other, due to the arising acquired resistance.

Aim: The aim of this article is to analyze the most often detected mechanisms of carbapenem resistance among non-fermenters in the country and to recommend options to manage the therapeutic restrictions.

Methods: Both methods - phenotypic and genetic, are usually combined to evaluate the mechanisms of resistance to carbapenems. As phenotypic tests for detection of common carbapenemases a Modified Hodge test and a Carba NP-test are used. A classical PCR investigation is used to detect the most frequent carbapenemases for both microorganisms and a qRT-PCR to assess the expression of main efflux pumps, the intrinsic *AmpC* and the transmembrane receptor *OprD* in *Pseudomonas*.

Results and Discussion: Two independent studies proved that in Bulgarian clinical isolates *P. aeruginosa*, the increased expression or overexpression of *MexXY-OprM* efflux pump, is the main mechanism of determining carbapenem resistance. The main reason for carbapenem resistance in *A. baumannii* iso-

чина за карбапенемна резистентност при изолатите *P. aeruginosa*. При *A. baumannii* продукцията на OXA-23 карбапенемази е основен фактор за този тип резистентност. Най-новите терапевтични стратегии включват използването на сулбактам при лечение на инфекции, причинени от OXA-23, продуциращи *A. baumannii*, поради липсата на активност на тези карбапенемази към сулбактам, както и поради вроден ефект на този бета-лактамазен инхибитор при род *Acinetobacter*. На базата на анализирания опит в страната и света, както и на собствени проучвания, считаме, че антибиотични комбинации с колистин, рифампицин и фосфомицин могат да бъдат подходяща алтернатива при инфекции, причинени от двата микроорганизма: *Pseudomonas* and *Acinetobacter*.

Ключови думи: карбапенеми, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, терапия

ВЪВЕДЕНИЕ

Pseudomonas aeruginosa и *Acinetobacter baumannii* са грам-отрицателни неферментиращи бактерии, широко разпространени в природата и заобикалящия ни свят. Те са отговорни за едни от най-сериозните опортюнистични инфекции: нозокомиални, респираторни, уринарни и хирургични. Антимикробната резистентност значително ограничава терапевтичните възможности за пациентите, инфектирани с този вид микроорганизми, особено ако изолатите са резистентни към групата на карбапенемни антибиотици.

Карабапенемите са клас бета-лактамни антибиотици с широк антибактериален спектър. Тяхната структура до голяма степен определя устойчивостта им към повечето бета-лактамази. Именно за това карбапенемите се определят като „тежката артилерия“ срещу много бактериални инфекции, а нарастващата резистентност към тях буди сериозни притеснения в световен мащаб.

Няколко са механизмите, свързани с резистентността към карбапенемите, в това число понижаваната мембранна непроницаемост чрез промяна или загуба на порините и/или повишен ефлукс (18), промени в РВР (пеницилин-свързващите белтъци) (6), продукцията на карбапенемази (2).

Резистентността към карбапенемните антибиотици е обект на многобройни проучвания

lates is the production of OXA-23 carbapenemases. The newest therapeutic strategies include the use of sulbactam for infections provoked by OXA-23 producing *A.baumannii* due to the lack of activity of these carbapenemases against it and the intrinsic effect of this beta-lactamase inhibitor against *Acinetobacter* spp. Antibiotic schemes including colistin, rifampicin and phosphomycin could be an appropriate alternative for infections provoked by both *Pseudomonas* and *Acinetobacter*.

Keywords: carbapenems, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, therapy

през последните 20 години на нашия век. На фона на световна глобализация на проблемите с антибиотичната резистентност, този, касаещ карбапенемите, се откроява с особен акцент. Причините са многобройни. Карбапенемите са едни от най-често използваните антимикробни средства в интензивните отделения като последен шанс за преодоляване на терапевтичните рестрикции. Те са с добри фармакокинетични и динамични показатели и с широк спектър на действие, повлияващ и клинично значимите грам-негативни неферментативни представители - *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Инфекциите, причинени от последните, се оказват особено рискови за интензивните отделения и клиниките с тежки хирургични интервенции като „Кардиохирургия“ и „Изгаряния“, където пациентите се подлагат на чести инвазивни процедури (интубация, катетеризация), страдат от белтъчен дефицит, престояват дълго в отделенията в статично положение, което води до хиповентилация и нарушения в микроциркулацията. Всичко това наред с други усложняващи фактори (лоши хигиенни и противоепидемични мерки) са предпоставка за колонизацията с полирезистентни вътреболнични щамове.

Подобна тенденция наблюдаваме и в нашата Клиника по анестезиология и интензивно лечение. През последните 8 години (2010-2017) Грам-негативните изолати трайно превалят, като надхвърлят 75%. Челните две позиции на

изолатите от Клиниката по анестезиология и реанимация (КАИЛ) при УМБАЛ „Свети Георги“ се заемат от *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, като резистентността към карбапенемни антибиотици е над 76% при ацинетобактер и над 42% при псевдомонас.

ЦЕЛ И МЕТОДОЛОГИЯ

Целта на настоящето проучване е да се анализират най-честите механизми на карбапенемна резистентност сред неферментиращите бактерии в страната и да се препоръчат опции за справяне с терапевтичните рестрикции. На базата на собствени данни, данните, публикувани относно карбапенемната резистентност в България, и световния опит с антибиотични алтернативи при карбапенем-резистентни *A. baumannii* и *P. aeruginosa* да се изготви препоръчителен алгоритъм за лечение на инфекции, предизвикани от този тип микроорганизми.

Обикновено се използват както фенотипни, така и генетични методи за определяне на резистентност към карбапенемни. Най-чести фенотипни методи за детекция на карбапенемази при неферментиращите бактерии са Модифицираният Ходж тест (11) и Carba NP-тестът (4). Класически PCR и real-time PCR се използва за доказване на гени, кодиращи карбапенемази, а qRT-PCR – за оценка на експресията на ключови ефлукс помпи, вродената AmpC и трансмембрания OprD рецептор при *Pseudomonas* (18).

Две независими проучвания в България доказаха, че свръхекспресията на MexXY-OprM ефлукс помпата е главна причина за карбапенемна резистентност при изолатите *P. aeruginosa* (16, 28). При *A. baumannii* продукцията на OXA-23 карбапенемази е определящ фактор за този тип резистентност (17, 23-25).

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНИ *A. BAUMANNII*:

За лечение на индуцирани от *A. baumannii* инфекции бихме препоръчали следните алтернативи:

1. Колистин: под формата на интравенозни апликации и/или небулизации. Предвид 100%-та чувствителност на изолатите от УМБАЛ „Свети Георги“ - Пловдив до момента, както и на докладваните в страната за периода 2014-2016 г. (32), колистинът е удачно средство на избор при липса на контраиндикации. Обичайната доза за интравенозно приложение при деца и възрастни, които тежат до 60 кг, е 50 000 до 75 000 IU на всеки

килограм от телесното тегло, ежедневно. Дозата се разделя на три приема, прилагани през около 8 часа.

Обичайната доза при хора, които тежат над 60 кг, е 1 до 2 милиона IU, прилагани три пъти дневно през около 8 часа. Максималната доза е 6 милиона IU дневно, но при критични пациенти е възможно приложение по 3 милиона IU на всеки 8 часа при съхранена бъбречна функция.

За инхалаторно приложение обичайните схеми са: 500 000 IU на всеки 12 часа при пациенти с тегло под 40 кг; и 1 000 000 IU на всеки 12 часа при пациенти с тегло над 40 кг (medscape.com).

При бъбречна дисфункция дозата се редуцира в зависимост от креатининовия клирънс: обикновено 2-3 мг/кг, като 1 мг колистин сулфат отговаря на 12 500 IU. На тази база при липса на флакони за небулизации могат да се изготвят инхалационни разтвори от формите за венозно приложение (ампули от 150 мг / 2 мл).

Препоръчителната доза може да варира в зависимост от фирмата производител. Обичайната продължителност на лечението е 7-14 дни (1).

2. Сулбактам. Поради широкото разпространение на OXA-23 продуцентите в България считаме за уместни комбинации, съдържащи сулбактам със или без ампицилин / цефоперазон. Оптималната доза на сулбактам при ацинетобактер е 3 гр. в бавна инфузия на всеки 8 часа (9). Добра комбинация при *A. baumannii* е: колистин + ампицилин / сулбактам (цефоперазон/сулбактам);

3. Фосфомицин. Предвид сравнително безопасния му фармакокинетичен и динамичен профил фосфомицинът е друга удачна възможност за терапия. Въпреки че официално не участва в никой от общоприетите стандарти EUCAST и CLSI за лечение на ацинетобактерни инфекции, поради липса на самостоятелна активност, той успешно може да се прилага в синергични комбинации с колистин или сулбактам. Приложението му в експериментална доза от 4 гр., разделена в 2 приема на 12 часа, показва обнадеждаващи резултати (22). Колистин + фосфомицин е комбинация, която се препоръчва с оглед на по-добрата микробна ерадикация в сравнение със самостоятелното приложение на колистин. При контраиндикации за използване на колистин удачна е комбинацията фосфомицин + ампицилин / сулбактам (цефоперазон / сулбактам) (21).

4. Тигециклин е алтернатива при доказана чувствителност. При изолатите от УМБАЛ „Свети Георги“ - Пловдив той би бил ефективен в едва 12% от случаите (88% резистентни). Този

процент на резистентност напълно корелира с процента на карбапенем-резистентни ацинетобактери, резистентни и на тигециклин, доказани от доц. Стоева през 2009 г. (87%) (31). В тези проучвания са използвани заложените в системата Vitek 2 критерии за определяне на антимикробна чувствителност при ентеробактерии, която отчита като МИК стойност $R \geq 4$ мг/л съобразно критериите на SRGA (Swedish Reference Group of Antibiotics). Обнадеждаващи са резултатите от проучване на доц. Стратева и колектив при MDR *A. baumannii*, колекционирани от български болници за периода 2014-2016 г., където е отчетена резистентност към тигециклин от 22.1% (32).

Тези резултати потвърждават тезата, че въпреки големите надежди, които се възлагаха на глицил-циклиновия дериват след въвеждането му в клиничната практика, ефективността му при карбапенем-резистентни изолати е ограничена. Официално той не фигурира в стандартите на CLSI за лечение на ацинетобактерни инфекции, но EUCAST допуска приложението му въпреки оскъдните клинични данни по отношение на активността му към тези микроорганизми. Все още няма видово специфични брейкпойнти за МИК при ацинетобактер, но за интерпретация биха могли да се използват наличните видово неспецифични: $S \leq 0.25$ и $R > 0.5$ мг/л или стойностите, приети за Enterobacteriaceae: $S \leq 1$ и $R > 2$ мг/л (EUCAST, 2017) (7).

Като монотерапия тигециклинът е подходящ при мекотъкани инфекции, но при пациенти с тежки инфекции и бактериемии следва да се използва само в комбинация. Неприложим е при уроинфекции. При липса на контраиндикации удачно е приложението му в по-високи дози от стандартната: 200 мг натоварваща, с последваща 100 мг на 12 часа.

5. Комбинацията рифампицин + колистин се предлага като подходяща алтернатива, водеща до добра микробна ерадикация и по-ниска смъртност в сравнение с монотерапията с колистин. Въпреки това предвид широкото използване на рифампицина като противотуберкулозен препарат в нашата страна, не бихме го препоръчали за рутинна употреба (10).

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНИ *P. AERUGINOSA*:

1. Колистин: под формата на небулизации и/или венозно приложение е удачен вариант при доказана чувствителност. Въпреки че колистин-резистентните псевдомонаси не са често явление за страната, все пак 2% от изолатите при

нашето проучване (17) се изяха като такива. Предвид все по-мощното му използване в клиничната практика и доказаните плазмид-медирирани трансфери на гени за резистентност (13) се очаква в бъдеще този процент да нарасне. Практиката доказва, че най-удачен и достоверен метод за изпитване на чувствителността към колистин е микродилуционният тест. Поради голямата молекула колистин трудно дифундира в агарови среди и микрокапилярните мрежи на автоматизираните системи, ето защо често се докладва фалшиво положителна резистентност (26).

2. Фосфомицин е също потенциална алтернатива, но поради малкото на брой клинични проучвания при използването му като монотерапия препоръчваме употребата му в комбинация с колистин, отново в доза от 4 гр./24 часа (22).

3. Цефтазидим /авибактам и цефтолозан/ тазобактам. Предвид факта, че изследваните от нас псевдомонаси не се изяха като метало-ензим продуценти, при доказана чувствителност, добро средство на избор са и новите за европейския пазар комбинации от цефалоспорин и бета-лактамазен инхибитор: цефтазидим /авибактам и цефтолозан/ тазобактам, които показват добра ефективност при псевдомонаси с карбапенемна резистентност, дължаща се на повишен ефлукс и/или намален ефлукс (27), каквито са нашите от УМБАЛ „Свети Георги“ - Пловдив. От 2017 г. те официално фигурират и в стандарта по EUCAST.

ПРЕВЕНЦИЯ НА ВЪЗНИКВАНЕТО НА КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНИ *P. AERUGINOSA*: ПОДХОДИ ЗА ЕМПИРИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПСЕВДОМОНАСНИ ИНФЕКЦИИ

Крайтъгълен камък в борбата с карбапенемната резистентност е превенцията на възникването на мутантни щамове в хода на лечение с тези препарати - процес, който се оказва, че отнема няколко дни. При наличие на псевдомонасна инфекция, която ще подлежи на лечение с карбапеними, препоръчваме това да става по възможност с комбинация от флуорохинолон (най-вече левофлоксацин), а не аминогликозид, в следния терапевтичен режим за интравенозно приложение:

750 мг левофлоксацин еднократно на 24 ч. + 1 гр. имипенем на 12 ч. (12)

Тази комбинация е подходяща за емпирична терапия и дори като терапия на вече доказани карбапенем-резистентни *Pseudomonas*, предвид факта, че предотвратява възникването на мутанти и ерадикира щамове, хиперекспресиращи MexAB-OprM и MexXY-OprM, както и тези със загуба на OprD, като каквито се изяха всички наши тествани изолати от УМБАЛ „Свети Георги“ - Пловдив (16). При контраиндикации дозата на имипенем може да се редуцира до 250 мг на 12 ч. При този дозов режим може да се очаква ерадикация на щамове хиперекспресиращи MexAB-OprM и тези със загуба на OprD, но не и на тези със симултантна хиперекспресия на MexXY-OprM и загуба на OprD, към които, в по-голямата си част, принадлежат и нашите.

Всички описани по-горе терапевтични протоколи са с препоръчителен характер и се основават само на базата на микробната чувствителност и доказаните механизми на резистентност. Терапията на всеки конкретен случай следва да се определи от лекаря-клинист съобразно индивидуалните особености, клинични и параклинични данни за всеки пациент.

БЪДЕЩИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНИ *A. BAUMANNII* И *P. AERUGINOSA*

Предстои да бъде пуснат в продажба новият продукт на Merck & Co **релебактам** (МК-7655) - инхибитор на клас А и клас С бета-лактамази в комбинация с имипенем. Проучване от 2017 г. на комбинацията срещу грам-негативните микроорганизми от групата на ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.*) докладва, че имипенем / релебактам възвръща чувствителността към имипенем на 80.5% от имипенем-резистентните псевдомонаси или при 202 от общо 251 тествани изолати, но няма активност при ацинетобактер (14). През август 2017 г. Агенцията за администриране на храни и лекарства в САЩ (FDA) одобрява за болничния пазар бета-лактамазния инхибитор на Rempex Pharmaceuticals **ваборбактам** в комбинация с меропенем под търговското название Vabomere. Оскъдните проучвания до момента сочат, че ваборбактам не подобрява активността на меропенем срещу *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *S. maltophilia* (30).

Цефепим-зидебактам (WCK 52222) на Wockhardt е също нова комбинация, която предстои да бъде предлагана за терапия. Зидебактам е бета-лактамазен инхибитор, който има способността да се свързва с PBP2 при грам-негативни

те бактерии и по този начин да упражнява двойно антимикубно действие. Проучване от 2017 г. съобщава за много добра активност срещу псевдомонас, като 99.5% от изолатите се инхибират при МИК $\leq$ 8 μ г/мл (в съотношение 1:1). Комбинацията също показва 4 пъти по-висока активност към *Acinetobacter spp.* в сравнение със самостоятелното приложение на цефепим или цефтазидим (20).

Цефидерокол (S-649266) на Shionogi & Co е нов цефалоспорин/сидерофор с по-добра активност срещу карбапенем-резистентни *A. baumannii* и *P. aeruginosa* при МИК₉₀=0.5 μ г/мл в сравнение с досега използваните антимикубни средства (5). Други автори докладват активност, еквивалентна на колистин, при двата микроба и тигециклин при ацинетобактер (3).

През последните години се работи и върху възможността за разширяване спектъра на **гликопептидните антибиотици**. Провеждани са експерименти, при които ванкомицин е включен във фузогенни липозоми, благодарение на което успява да премине през външната мембрана на Грам-отрицателните микроорганизми. Добра чувствителност е наблюдавана при *E. coli* и *A. baumannii* (15).

Обнадеждаващи резултати са получени отнотно in vitro антимикубната активност и на **hBD-2** (човешкия бета-дефензин 2), особено при мултирезистентни *A. baumannii*, но и при *P. aeruginosa* (19).

Обсъжда се и разработването на **антисенс олигонуклеотиди** като антимикубни средства, които да действат още на генетично ниво, блокирайки транскрипцията на гени, кодиращи механизми на резистентност или съответните транспортни РНК, като предотвратяват трансляцията на ключови протеини (29).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛЕН АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ИНФЕКЦИИ, ПРИЧИНЕНИ ОТ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНИ *ACINETOBACTER BAUMANNII* И *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

На базата на анализиранияте данни относно водещите механизми на карбапенемна резистентност при *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* в страната, както и данните от световната литература при тестване на различни антибиотични режими при тези типове резистентност, изготвихме препоръчителен терапевтичен алгоритъм (Табл. 1).

Таблица 1. Алгоритъм за лечение на инфекции, причинени от карбапенем-резистентни *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*

Терапевтичен подход	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
I Колистин (1мг.= 12 500 IU)	<p>Доза за инхалаторно приложение: 500 000-1000 000 IU на 12 часа Доза за i.v. приложение: 50 000-70 000 IU/кг (или 5мг/кг) на 8ч. при тегло < 60кг. 1-2 млн. IU/кг на 8ч. при тегло > 60кг.</p> <p>*Забележка: макс. дневна доза 6 млн. IU, при съхранена бъбречна функция и критични пациенти до 9 млн. IU, разделени в 3 приема</p>	<p>Доза за инхалаторно приложение: 500 000-1000 000 IU на 12 часа Доза за i.v. приложение: 50 000-70000 IU/кг на 8ч. при тегло <60кг. 1-2 млн. IU/кг на 8ч. при тегло > 60кг.</p> <p>*Забележка: макс. дневна доза 6 млн. IU, но при съхранена бъбречна функция и критични пациенти до 9 млн. IU, разделени в 3 приема</p>
II Сулбактам (винаги в комбинация): Сулбактам + колистин (270мг/24ч) Сулбактам + фосфомицин	<p>Доза: 3гр. на 8 ч. в бавна инфузия (за 4 часа)</p> <p>*Забележка: при липса на монопродукт, биха могли да се използват: ампицилин/ сулбактам: 2гр./1гр. i.v. на 8 ч.+колистин: инхалаторно приложение: 500 000-1000 000 IU на 12 часа или i.v. приложение: 50 000-70 000 IU/кг (или 5мг/кг) на 8ч. при тегло < 60кг.; 1-2 млн. IU/кг на 8ч. при тегло > 60кг цефоперазон/ сулбактам: 1гр./1гр. i.v. на 8 ч.+колистин: инхалаторно приложение: 500 000-1000 000 IU на 12 часа или i.v. приложение: 50 000-70 000 IU/кг (или 5мг/кг) на 8ч. при тегло < 60кг.; 1-2 млн. IU/кг на 8ч. при тегло > 60кг</p>	Не се прилага
III Фосфомицин (винаги в комбинация): Фосфомицин + колистин Фосфомицин + сулбактам	<p>Доза на фосфомицина за i.v. приложение в комбинация: 4гр. на 12 часа</p> <p>фосфомицин i.v. приложение : 4гр. на 12 часа.+колистин: инхалаторно приложение: 500 000-1000 000 IU на 12 часа или i.v. приложение: 50 000-70 000 IU/кг (или 5мг/кг) на 8ч. при тегло < 60кг.; 1-2 млн. IU/кг на 8ч. при тегло > 60кг</p> <p>фосфомицин i.v. приложение : 4гр. на 12 часа+ ампицилин/ сулбактам: 2гр./1гр. i.v. на 8 ч. или цефоперазон/ сулбактам: 1гр./1гр. i.v. на 8 ч.</p> <p>*Забележка: като монотерапия оптималната доза е: 4 гр. на 8 ч., а максималната 8 гр. на 8 ч.</p>	<p>Доза на фосфомицина за i.v. приложение в комбинация: 4гр. на 12 часа</p> <p>фосфомицин i.v. приложение : 4гр. на 12 часа.+колистин: инхалаторно приложение: 500 000-1000 000 IU на 12 часа или i.v. приложение: 50 000-70 000 IU/кг (или 5мг/кг) на 8ч. при тегло < 60кг.; 1-2 млн. IU/кг на 8ч. при тегло > 60кг</p> <p>фосфомицин i.v. приложение : 4гр. на 12 часа+ ампицилин/ сулбактам: 2гр./1гр. i.v. на 8 ч. или цефоперазон/ сулбактам: 1гр./1гр. i.v. на 8 ч.</p> <p>*Забележка: като монотерапия оптималната доза е: 4 гр. на 8 ч., а максималната 8 гр. на 8 ч.</p>

IV Тигециклин (винаги в комбинация): Тигециклин + колистин	Доза за i.v. приложение: 200мг. натоварваща, последвани от 100мг. на 12 ч. тигециклин i.v. приложение: 200мг. натоварваща, последвани от 100мг. на 12 ч.+колистин: инхалаторно приложение: 500 000-1000 000 IU на 12 часа или i.v. приложение: 50 000-70 000 IU/kg (или 5мг/kg) на 8ч. при тегло < 60кг.; 1-2 млн. IU/kg на 8ч. при тегло > 60кг	Не се прилага
V Цефтазидим/ авибактам	Не се прилага	Доза за i.v. приложение: 2гр./0,5гр. на 8 ч.
VI Цефтолозан/ тазобактам	Не се прилага	Доза за i.v. приложение: 1гр./1гр. на 8 ч.
VII Рифампицин (винаги в комбинация): Рифампицин + колистин	Доза за i.v. приложение: Оптимална 600мг. на 24ч. Максимална 600мг. на 12ч. рифампицин i.v. приложение 600мг. на 24ч.+колистин: инхалаторно приложение: 500 000-1000 000 IU на 12 часа или i.v. приложение: 50 000-70 000 IU/kg (или 5мг/kg) на 8ч. при тегло < 60кг.; 1-2 млн. IU/kg на 8ч. при тегло > 60кг	Не се прилага
VIII Левофлоксацин (винаги в комбинация): Левофлоксацин + имипенем (1гр. на 12ч.)	Не се прилага	Доза за i.v. приложение: 750мг. на 24ч. Левофлоксацин i.v. приложение: 750мг. на 24ч. + имипенем i.v. приложение 1гр. на 12ч. *Забележка: тази комбинация е подходяща за емпирична терапия за превенция на карбапенемна резистентност

Алгоритъмът е базиран само на микробиологичните аспекти и трябва да се съобрази с всеки конкретен пациент от лекаря клиницист.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Най-новите терапевтични стратегии включват използването на сулбактам при лечение на инфекции, причинени от ОХА-23 продуциращи *A. baumannii*, поради липсата на активност на тези карбапенемази към сулбактам, както и поради вроден ефект на този бета-лактамен инхибитор при род *Acinetobacter*. На базата на анализирания опит в страната и света, както и на собствени проучвания, считаме, че антибиотични комбинации с колистин, рифампицин и фосфомицин могат да бъдат подходяща алтернатива при инфекции, причинени от двата микроорганизма: *Pseudomonas* and *Acinetobacter*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biswas S, Brunel J-M, Dubus J-C, Reynaud-Gaubert M, Rolain J-M. 2012. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. Expert Rev. Anti. Infect. Ther. 10(8):917–34
2. Bush K. 2013. Carbapenemases: Partners in crime. J Glob Antimicrob Resist;1(1):7-16.
3. Dobias J, Dénervaud-Tendon V, Poirel L, Nordmann P. 2017. Activity of the novel siderophore cephalosporin cefiderocol against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.;36(12):2319-2327
4. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. 2012. Rapid detection of carbapenemase-producing

- Pseudomonas spp. J. Clin. Microbiol. 50(11):3773–76
5. Falagas M, Skolidis T, Vardakas K, Legakis N, Tsiplakou S, et al. 2017. Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. J. Antimicrob. Chemother. 72(6):1704–8
6. Hashizume T, Ishino F, Nakagawa J, Tamaki S, Matsushashi M. 1984. Studies on the mechanism of action of imipenem in vitro: binding to the penicillin-binding proteins (PBPs) in Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa and inhibition of enzyme activities due to the PBPs in E. coli. Assay for binding affinity to PB. J. Antibiot. (Tokyo). 37(4):394–400
7. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
8. https://www.medscape.com/viewarticle/772588_4
9. Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Aeinlang N, Jullangkoon M. 2013. Pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of sulbactam. Antimicrob. Agents Chemother. 57(7):3441–44
10. Lee HJ, Bergen PJ, Bulitta JB, Tsuji B, Forrest A, et al. 2013. Synergistic activity of colistin and rifampin combination against multidrug-resistant acinetobacter baumannii in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. Antimicrob. Agents Chemother. 57(8):3738–45
11. Lee K, Chong Y, Shin HB, Kim YA, Yong D, Yum JH. 2001. Modified Hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo- β -lactamase-producing strains of Pseudomonas and Acinetobacter species. Clin. Microbiol. Infect. 7(2):88–91
12. Lister PD, Wolter DJ. 2005. Levofloxacin-imipenem combination prevents the emergence of resistance among clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. Clin. Infect. Dis. 40 Suppl 2(Suppl 2):S105–14
13. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, et al. 2016. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet. Infect. Dis. 16(2):161–68
14. Lob SH, Hackel MA, Kazmierczak KM, Young K, Motyl MR, et al. 2017. Vitro activity of imipenem-relebactam against gram-negative escape pathogens isolated by clinical laboratories in the United States in 2015 (results from the smart global surveillance program). Antimicrob. Agents Chemother. 61(6)
15. Nicolosi D, Scalia M, Nicolosi VM, Pignatello R. 2010. Encapsulation in fusogenic liposomes broadens the spectrum of action of vancomycin against Gram-negative bacteria. Int. J. Antimicrob. Agents. 35(6):553–58
16. Petrova A, Borisova T, Feodorova Y, Stanimirova I, Miteva-Katrandzhieva T., et al. Analysis of OprD receptor in carbapenem resistant clinical isolates Pseudomonas aeruginosa and interplay between the expression of main efflux pumps and intrinsic AmpC., C. R. Acad. Bulg. Sci.:1–12 (in press).
17. Petrova AP, Stanimirova ID, Ivanov IN, Petrov MM, Miteva-Katrandzhieva T, et al. 2017. Carbapenemase Production of Clinical Isolates Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa from a Bulgarian University Hospital. Folia Med. (Plovdiv). 59(4):413–22
18. Quale J, Bratu S, Gupta J, Landman D. 2006. Interplay of efflux system, AmpC and OprD expression in carbapenem resistance of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother;50(5):1633–1641
19. Routsias JG, Karagounis P, Parvulesku G, Legakis NJ, Tsakris A. 2010. In vitro bactericidal activity of human beta-defensin 2 against nosocomial strains. Peptides. 31(9):1654–60
20. Sader HS, Castanheira M, Huband M, Jones RN, Flamm RK. 2017. WCK 5222 (cefepime-zidebactam) antimicrobial activity against clinical isolates of gram-negative bacteria collected worldwide in 2015. Antimicrob. Agents Chemother. 61(5):
21. Santimaleeworagun W, Wongpoowarak P, Chayakul P, Pattharachayakul S, Tansakul P, Garey KW. 2011. In vitro activity of colistin or sulbactam in combination with fosfomycin or imipenem against clinical isolates of carbapenem-resistant

- acinetobacter baumannii producing OXA-23 carbapenemases. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 42(4):890–900
22. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. 2014. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Antimicrob. Agents Chemother. 58(9):5598–5601
23. Stoeva T, Higgins PG, Bojkova K, Seifert H. 2008. Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-23-positive *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian university hospital. Clin. Microbiol. Infect. 14(7):723–27
24. Stoeva T, Higgins PG, Savov E, Markovska R, Mitov I, Seifert H. 2009. Nosocomial spread of OXA-23 and OXA-58 beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian hospital. J. Antimicrob. Chemother. 63(3):618–20
25. Strateva T, Markova B, Marteva-Proevska Y, Ivanova D, Mitov I. 2012. Widespread dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase and ArmA 16S ribosomal RNA methylase in a Bulgarian university hospital. Brazilian J. Infect. Dis. 16(3):307–10
26. Tan TY, Ng SY. 2007. Comparison of Etest, Vitek and agar dilution for susceptibility testing of colistin. Clin. Microbiol. Infect. 13(5):541–44
27. Van Duin D, Bonomo RA. 2016. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. Clin. Infect. Dis. 63(2):234–41
28. Vatcheva-Dobrevska R, Mulet X, Ivanov I, Zamorano L, Dobrev E, et al. 2013. Molecular Epidemiology and Multidrug Resistance Mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Bulgarian Hospitals. Microb. Drug Resist. ;19(5):355–361.
29. Woodford N, Wareham DW, Chopra I, Ellington M, Enne VI, et al. 2009. Tackling antibiotic resistance: A dose of common antisense? J. Antimicrob. Chemother;63(2):225–9
30. Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, et al. 2018. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-beta-Lactamase Inhibitor Combinations. Drugs. 78(1):65–98
31. Стоева Т. 2009. Микробиологични и молекулно-генетични изследвания върху епидемиологията и резистентността към антимикробни средства в клинични изолати *A.baumannii*. Автореферат за присъждане на научно звание „доктор”. Варна(3):3
32. Т. Стратева, Т. Стоева, Е. Савов, Ю. Мартева-Проевска, А. Трифонова, А. Стратев, Ц. Велинов, И. Митов. 2017. Карбапенем-нечувствителни нозокомиални изолати *Acinetobacter baumannii* с множествена лекарствена резистентност (2014-2016): надзор на антимикробната устойчивост и препоръки за лечение. Медицински преглед. 6(53):27–36

Адрес за кореспонденция:

д-р Атанаска Петрова, д.м.

Пловдив, бул. „Васил Априлов“ 15А

Катедра „Микробиология и имунология“

e-mail: atanasia_petroff@abv.bg