

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

КАРБАПЕНЕМ-НЕЧУВСТВИТЕЛНИ НОЗОКОМИАЛНИ ИЗОЛАТИ
***ACINETOBACTER BAUMANNII* С МНОЖЕСТВЕНА ЛЕКАРСТВЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ**
(2014-2016 Г.): НАДЗОР НА АНТИМИКРОБНАТА УСТОЙЧИВОСТ
И ПРЕПОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ

Т. Стратева¹, Т. Стоева², Е. Савов³, Ю. Мартева-Проевска⁴,
А. Трифонова³, А. Стратев⁵, Ц. Велинов⁴ и И. Митов¹

¹Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет, Медицински университет – София

²Катедра по микробиология и вирусология, Медицински университет – Варна

³Лаборатория по микробиология, Катедра по военна епидемиология и хигиена, Военномедицинска академия – София

⁴Централна лаборатория по микробиология, УМБАЛ “Александровска”, Медицински университет – София

⁵Клиника по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ “Александровска”, Медицински университет – София

CARBAPENEM-NON-SUSCEPTIBLE NOSOCOMIAL ISOLATES
OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* WITH MULTIDRUG RESISTANCE (2014-2016):
ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE AND TREATMENT RECOMMENDATIONS

T. Strateva¹, T. Stoeva², E. Savov³, Y. Marteva-Proevska⁴, A. Trifonova³, A. Stratev⁵, Ts. Velinov⁴ and I. Mitov¹

¹Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

²Department of Microbiology and Virology, Medical University – Varna

³Laboratory of Microbiology, Department of Military Epidemiology and Hygiene, Military Medical Academy – Sofia

⁴Central Laboratory of Microbiology, UMHAT “Alexandrovska”, Medical University – Sofia

⁵Department of Anaesthesiology and Intensive Care, UMHAT “Alexandrovska”, Medical University – Sofia

Резюме:

Двеста двадесет и шест карбапенем-нечувствителни нозокомиални изолата *Acinetobacter baumannii* (AB) с множествена лекарствена резистентност (MDR), идентифицирани чрез *gyrB* полимеразна верижна реакция, бяха събрани през периода 2014-2016 г. от четири университетски болници в България. Целта на проучването беше изследване на тяхната чувствителност към антимикробни лекарствени средства (АМЛС) (според критериите на EUCAST-2016) и изготвяне на подходящи препоръки за лечение. Антибиотичната резистентност беше следната: към imipenem – 90.7%, meropenem 98.3%, doripenem 100%, amikacin 92.8%, gentamicin 87.2%, tobramycin 55.6%, levofloxacin 98.2%, trimethoprim-sulfamethoxazole 86.2%, tigecycline (TGC) 22.1%, colistin (COL) 0% и ampicillin-sulbactam (SAM) 41.6% (интерпретирана според CLSI-2016). Общо 28 от тестваните щамове (12.4%) бяха с разширена устойчивост към АМЛС (XDRAB), чувствителни единствено към COL. Карбапенемите се считат за ефективни АМЛС за лечение на инфекциите, причинени от AB. Резистентността към тях, както и MDR, налагат употребата на други класове антибиотици и комбинирана терапия. Обикновено изборът на антимикробно лечение за MDRAB и XDRAB е силно ограничен. Съществуват малко ефективни възможности, включващи COL, TGC и SAM.

Ключови думи:

нозокомиални изолати *Acinetobacter baumannii*, множествена лекарствена резистентност, надзор на антимикробната резистентност, препоръки за лечение

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Таня Стратева, д.м., Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет, Медицински университет, ул. “Здраве” № 2, 1431 София, тел. +359 2 9172750; e-mail: dr.strateva@abv.bg

Abstract:	A total of 226 carbapenem-non-susceptible nosocomial isolates of <i>Acinetobacter baumannii</i> (AB) with multidrug resistance (MDR), identified by the <i>gyrB</i> polymerase chain reaction, was collected during the period 2014-2016 from four university hospitals in Bulgaria. The aim of this study was to assess their levels of antimicrobial susceptibility, according to the EUCAST-2016 criteria, and to ensure appropriate recommendations for the treatment. The antibiotic resistance rates were: to imipenem – 90.7%, meropenem 98.3%, doripenem 100%, amikacin 92.8%, gentamicin 87.2%, tobramycin 55.6%, levofloxacin 98.2%, trimethoprim-sulfamethoxazole 86.2%, tigecycline (TGC) 22.1%, colistin (COL) 0% and ampicillin-sulbactam (SAM) 41.6% (interpreted according to the CLSI-2016 guideline). Twenty-eight isolates out of the tested strains (12.4%) were extensively drug-resistant (XDRAB), susceptible only to COL. Carbapenems have been regarded as effective antimicrobial agents to treat AB infections. The carbapenem resistance and the MDR necessitate the use of other classes of antibiotics and combination therapies. Usually, the choices of antimicrobial treatment for MDRAB and XDRAB are severely limited. There are only a few effective options available, including COL, TGC and SAM.
Key words:	nosocomial isolates of <i>Acinetobacter baumannii</i> , multidrug resistance, antimicrobial resistance surveillance, treatment recommendations
Address for correspondence:	Assoc. Prof. Tanya Strateva, MD, PhD, Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Medical University, 2 Zdrave Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9172750; e-mail: dr.strateva@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Acinetobacter spp. са Грам-отрицателни неферментиращи глюкозата бактерии (НФГБ), които се считат за водещи причинители на инфекции, свързани с болничното обслужване [15]. Понастоящем родът включва над тридесет наименовани и ненаименовани (геномни) видове, от които с най-голяма клинична значимост е *Acinetobacter baumannii* [45]. Този микроорганизъм е охарактеризиран като “новия супербактерий” [5] поради изразената му склонност да причинява продължителни и трудноконтролируеми вътреболнични взривове и способността му бързо да придобива различни механизми на антибиотична устойчивост, водещи до множествена и пълна резистентност.

През последните десетилетия *A. baumannii* причинява около 10% от всички вътреболнични инфекции (ВБИ) в световен мащаб [26]. Те засягат предимно имунокомпрометирани и пациенти в отделенията за интензивна терапия [20, 36]. Сред рисковите фактори за възникване на инфекция са удължен болничен престой, тежки основни заболявания, предшестваща антибиотична терапия, наличие на чужди тела, приложение на инвазивни диагностични и терапевтични процедури [12, 32]. Спектърът на нозокомиалните *A. baumannii* инфекции включва: пневмонии, свързани с механична вентилация; инфекции на хирургичните рани; инфекции на уринарния тракт; сепсиси, а по-рядко и ендокардит със засягане на здрави или протезирани клапи; постоперативни ендокталмити и менингити след неврохирургична интервенция [3, 40].

Лечението на инфекциите, причинени от *A. baumannii*, е сериозно предизвикателство за съвремен-

ната медицина поради естествената резистентност на вида и изключителната му способност да придобива устойчивост към много групи антимикробни лекарствени средства (АМЛС) – β -лактами с активност срещу НФГБ (вкл. карбапенеми), аминогликозиди, флуорохинолони, trimethoprim/sulfamethoxazole и др. [4]. Широкото разпространение на карбапенем-резистентни и щамове с множествена лекарствена резистентност (multidrug resistance – MDR) определя *A. baumannii* като един от най-проблемните нозокомиални патогени, сериозно застрашаващи използването на съществуващия в момента “антибиотичен арсенал” [3]. Освен това смъртността и продължителността на болничния престой при пациентите с нозокомиални инфекции, причинени от MDR *A. baumannii* (MDRAB), са по-високи в сравнение с тези при non-MDRAB инфекции [54].

Целта на настоящото проучване беше да се определи чувствителността към АМЛС на карбапенем-нечувствителни, MDRAB, изолирани от пациенти в четири университетски болници в България, през периода 2014-2016 г., както и да се изготвят подходящи препоръки за лечение на инфекциите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Клинични бактериални щамове

В проучването бяха включени 226 неповтарящи се, карбапенем-нечувствителни MDRAB, изолирани от пациенти в 4 университетски болници в България, през периода юни 2014-октомври 2016 г. Всички изолати бяха от пациенти със симптоматични инфекции, а при уроинфекциите бактериурията беше сигнификантна ($\geq 10^5$ CFU/ml). Разпределението им по година на изолиране и клинични

материали е представено на табл. 1, а разпределението по болници беше следното: УМБАЛ “Александровска” – София (n = 63), Военномедицинска академия – София (n = 58), УМБАЛ “Св. Марина” – Варна (n = 74), и УМБАЛ “Св. Ив. Рилски” – София (n = 31).

Референтни бактериални щамове

Като контролни щамове при извършването на видова идентификация чрез биохимични и молекулярногенетични методи, както и при изпитване чувствителността на изолатите към АМЛС, бяха използвани референтните щамове *A. baumannii* ATCC 19606 и *A. nosocomialis* (genomic species 13 TU) ATCC 17903.

Таблица 1. Разпределение на проучените MDR изолати *A. baumannii* – хронологично и по клинични материали

Година	Брой	Клиничен материал	Брой
2014	40	Долни дихателни пътища	136
2015	80	Ранев секрет	48
2016	105	Кръв	23
		Урина	12
		Централен венозен катетър	4
		Ликвор	3
Общо	226	Общо	226

Идентификация чрез търговски китове и автоматизирани микробиологични системи

За видова идентификация бяха използвани BBL Crystal Enteric/Nonfermenter (E/NF) ID kit (BD), автоматизирана система Phoenix (BD) и автоматизирана система VITEK 2 (bioMérieux), съответно при 94, 74 и 58 щамове. Изпълнението на процедурите беше според изискванията на фирмата производител.

Изолиране на тотална ДНК

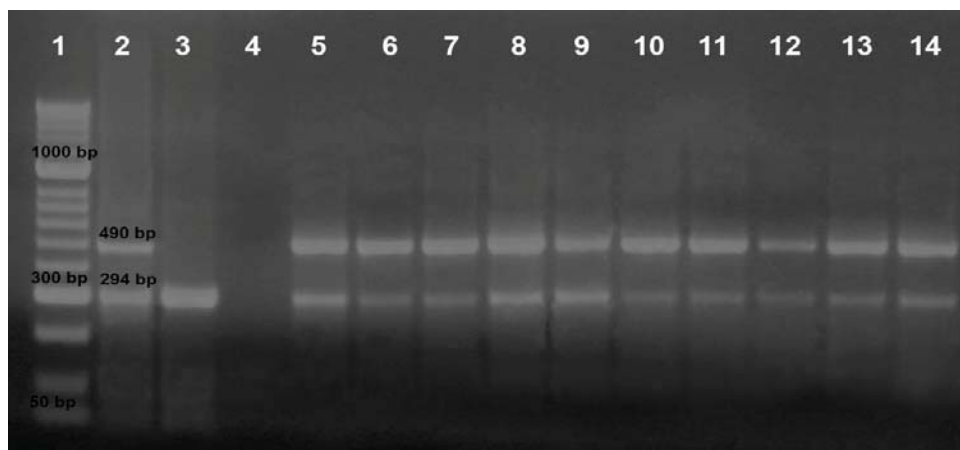
ДНК от проучените щамове беше изолирана с помощта на търговски кит GenElute™ Bacterial

Genomic DNA Kit (Sigma-Aldrich) в съответствие с инструкциите на производителя.

Молекулярногенетичен метод за идентификация на щамове

Беше приложена полимеразна верижна реакция (PCR) за детекция на *gyr B* (ген, кодиращ субединица В на ензима гираза), която позволява успешно разграничаване на биохимично неразличимите видове от група *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex [23]. Използвани бяха три праймера, два от които универсални за видовете *A. baumannii* и *Acinetobacter genomic species 13 TU* (отскоро наричан *A. nosocomialis*): sp4F (5'-CACGCCGTAAGAGTGCATTA-3') и sp4R (5'-AACGGAGCTTGTCCAGGGTTA-3'), а третият sp2F (5'-GTTCCCTGATCCGAAATTCTCG-3'), различаващ се в 3' края си при *Acinetobacter genomic species 13 TU*. И двата вида с посочените три праймера амплифицират продукт с големина 294 bp, но само *A. baumannii* амплифицира и втори продукт с големина 490 bp (фиг. 1). Изолати, отнасящи се към други видове от род *Acinetobacter*, не амплифицират PCR продукт в тази реакция.

Реакциите на амплификация бяха извършвани в Gene Pro Thermal Cycler (Bioer), в обем 25.0 µl, като крайната концентрация на микса за всяка проба съдържаше: 0.25 µM от съответните праймери, 0.2 mM dNTPs, 1x Reaction Buffer, 2.0 mM MgCl₂ и 0.5 U Taq ДНК полимераза (*Prime Taq*TM DNA Polymerase, GENET BIO). След начална денатурация за 5 min на 95° C следваха 30 цикъла, всеки от които включваше по три стъпки за 45 s (денатурация на 95° C, прикачване на праймерите на 60° C и удължаване на веригата на 72° C). Реакцията приключваше с крайна елонгация на веригата за 7 min на 72° C. Отчитането на PCR продуктите беше осъществено посредством стандартна агарозна електрофореза в 1% гел, с предварително включен в него етидиев бромид (0.5 µg/ml), и наблюдавано с UV трансилюминатор при λ = 312 nm.



Фиг. 1. Видова идентификация чрез *gyr B* PCR (агарозна гел-електрофореза)

Линия 1 – HyperLadder 50 bp (Bioline), линия 2 – *A. baumannii* ATCC 19606, линия 3 – *A. nosocomialis* (genomic species 13 TU) ATCC 17903, линия 4 – отрицателна контрола, линии 5-14 – клинични щамове *A. baumannii*

Определяне на чувствителността на изолатите към АМЛС

Антимикробната чувствителност беше установена чрез градиентен тест за определяне на минимални потискащи концентрации (МПК) на антибиотиците – Ezy MIC™ Strip (HiMedia), изпълнен съгласно инструкциите на Европейския комитет за тестване на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) от 2016 г. [18]. Тестването беше извършено спрямо следните АМЛС: imipenem (IMP), meropenem (MEM), doripenem (DOR), amikacin (AMK), gentamicin (GEN), tobramycin (TOB), levofloxacin (LEV), trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), tigecycline (TGC) и colistin (COL). Допълнително беше изследвана и чувствителността на изолатите *A. baumannii* към ampicillin-sulbactam (SAM) по дифузионния дисков метод, в съответствие с препоръките и критериите на Института по клинични и лабораторни стандарти (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI), документ M100S [13].

Дефиниране на изолати с множествена лекарствена резистентност (MDR) и разширена лекарствена резистентност (XDR)

Съгласно критериите, въведени от Magiorakos и сътр. [39], за MDR бяха считани изолатите с придобита нечувствителност към поне 1 препарат в 3 или повече от следните категории (класове) АМЛС: аминогликозиди (GEN, TOB, AMK, netilmicin), антипсевдомонадни карбапенеми (IMP, MEM, DOR), антипсевдомонадни флуорохинолони (ciprofloxacin, LEV), антипсев-

домонадни пеницилини + β-лактамазни инхибитори (piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanic acid), пеницилини + β-лактамазни инхибитори (SAM), широкоспектърни цефалоспорини (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime), антифолатни агенти (SXT), полимиксини (COL, polymyxin B) и тетрациклини (tetracycline, doxycycline, minocycline). За XDR бяха приемани изолатите, показали нечувствителност към поне 1 препарат във всички, с изключение на 2 или 1 от изброените категории (класове) АМЛС.

Статистически анализ

Нивата на антимикробна резистентност на изолатите *A. baumannii* от различните мониторинирани болници бяха сравнявани помежду им, както и с резултати от други наскоро проведени проучвания, чрез *t*-тест на Стюдънт. За статистически значими бяха приемани стойности на *p* под 0.05.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Обща антимикробна чувствителност на проучените MDR нозокомиални изолати *A. baumannii*

На табл. 2 са представени *in vitro* активност на тестваните АМЛС, оценена чрез стойностите на МПК, както и разпределението (в %) по категории “чувствителни”, “междинно чувствителни или интермедиерни” и “резистентни”. Най-висока активност показаха: COL (пълна липса на резистентни (R) изолати), TGC (22.1% R) и SAM (41.6% R). Сред аминогликозид-аминоциклолитите се открие TOB, спрямо който 39.2% от изследваните изолати показаха съхранена чувствителност.

Таблица 2. Антимикробна активност на избрани антибиотици срещу проучените MDR нозокомиални изолати *A. baumannii* (EUCAST-2016)

Антимикробни лекарствени средства	МПК диапазон (mg/L)	МПК ₅₀ ^a (mg/L)	МПК ₉₀ ^a (mg/L)	% изолати		
				S	I	R
Imipenem	8 – >32	>32	>32	0	9.3	90.7
Meropenem	4 – >32	>32	>32	0	1.7	98.3
Doripenem	>32	>32	>32	0	0	100
Amikacin	1.5 – >256	>256	>256	4.5	2.7	92.8
Gentamicin	0.75 – >256	96	>256	10.1	2.7	87.2
Tobramycin	0.38 – >256	128	>256	39.3	5.1	55.6
Levofloxacin	4 – >32	12	>32	0.4	1.3	98.2
Trimethoprim-sulphamethoxazole (1:19)	0.38 – >256	64	>256	13.8	0	86.2
Tigecycline ^b	0.125 – >256	1.5	16	41.6	36.3	22.1
Colistin	0.75 – 1	1	1	100	0	0
Ampicillin-sulbactam (1:1) ^c				38.1	20.3	41.6

S – чувствителни, I – интермедиерни, R – резистентни

^a МПК₅₀ и МПК₉₀ – МПК, при които съответно 50% и 90% от изолатите се потискат

^b интерпретирано според критериите за Enterobacteriaceae; ^c тествано чрез дифузионен дисков метод и интерпретирано според критериите на CLSI-2016

Както е видно от табл. 2, 90.7% от нозокомиалните MDRAB бяха резистентни едновременно към трите антипсевдомонадни карбапеними. Счита се, че резистентността към карбапеними сама по себе си е достатъчно основание *A. baumannii* да се разглежда като високорезистентен и терапевтично проблемен патоген [29]. Честотата на карбапенем-резистентните MDRAB в настоящото проучване беше по-висока от наблюдаваната сред нозокомиални MDRAB, изолирани в УМБАЛ “Св. Георги” – Пловдив, през периода 2010-2014 г. (84% R), както и сред по-стари MDRAB (2005-2012 г.), изолирани от пациенти в две болници във Варна (28% R, $p < 0.001$) [47, 52].

Според данни от Националната програма BulSTAR (Bulgarian Tracking Antimicrobial Resistance) [1] през 2010 г. общата резистентност към IMP на инвазивните (от хемокултури) нозокомиални изолати *A. baumannii* в България е била 40.8%, а на тези от раневи секрети – 27.2%, което е значително по-ниско ($p < 0.001$) от нивото на IMP резистентност в нашето проучване. Данните на EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) за 2015 г., публикувани от Европейския център за профилактика и контрол на инфекциите [17], посочиха много високо разпространение на инвазивни карбапенем-резистентни изолати *Acinetobacter* spp. в някои Балкански и Средиземноморски държави – напр. Гърция (93.5%), Хърватия (89.0%), Кипър (83.1%), Румъния (81.5%) и Италия (78.3%), което е в пряка корелация с антибиотичната консумация на карбапеними в тези страни. В България честотата за 2015 г. е била 73.8%, по-висока спрямо предходните две години. По-ранни ретроспективни кохортни проучвания, анализиращи антимикробната резистентност на нозокомиални *A. baumannii* от различни части на света през периода 2006-2010 г., докладваха 63% резистентност към карбапеними в Колумбия [34], 55.8% в Южна Корея [28] и 54% в Турция [41].

Общо за Европа, MDR *Acinetobacter* spp., резистентни едновременно на трите класа АМЛС – карбапеними, аминогликозиди и флуорохинолони, бяха установени при 49% от инвазивните нозокомиални инфекции за 2015 г. [17]. Традиционно, с най-висока честота на разпространение на MDR *Acinetobacter* spp. с кръстосана резистентност към трите класа АМЛС се открояха Балканските страни – Хърватия (87%), Гърция (82.2%) и Румъния (76.9%). Честотата им в България, според EARS-Net, беше значимо по-висока от средната за Европа (66.1%, $p < 0.001$). Машабно проучване върху разпространението на нозокомиални MDRAB, проведено в голям университетски клиничен център в съседна

Сърбия, установи много висока честота на тези проблемни патогени за периода 2012-2015 г., варираща от 79.5% в нехирургичните отделения до 93.7% в хирургичните [60].

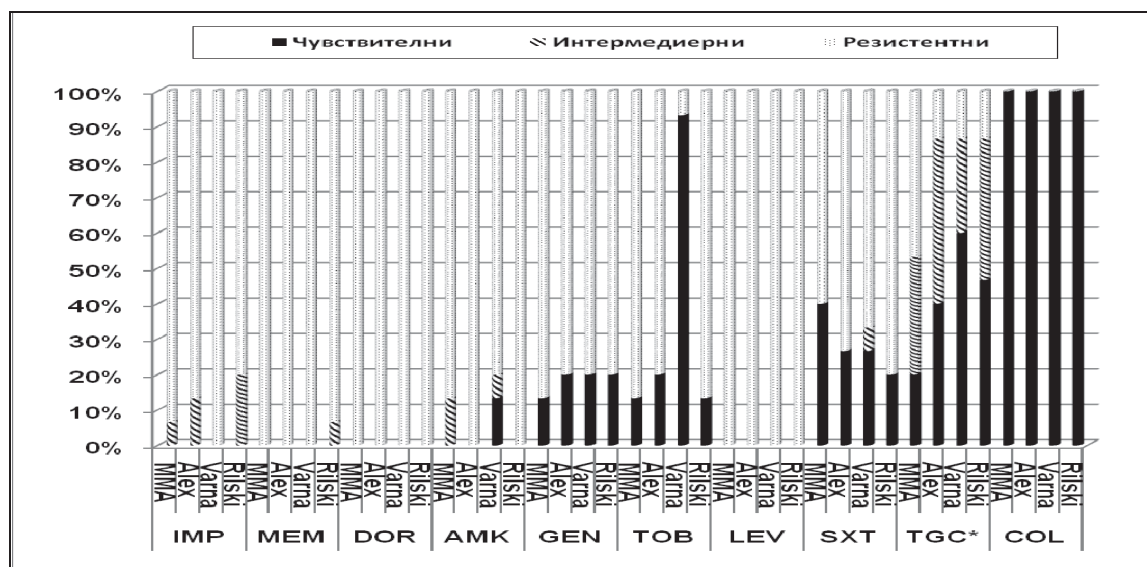
Двадесет и осем от всички 226 изолата *A. baumannii* в настоящото проучване (12.4%) показаха резистотип на XDRAB, при който беше налице устойчивост към всички тествани АМЛС, единствено без COL. Честотата на нашите XDRAB с такъв резистотип беше значимо по-ниска ($p < 0.01$) от наскоро докладвания аналогичен профил на антимикробна резистентност в друга Балканска държава, Босна и Херцеговина, където през 2011-2012 г. бяха открити 23% такива изолати в Университетски клиничен център в Сараево [14]. Машабно проучване, обхванало много клинични центрове в Тайван, отчете значимо нарастване ($p < 0.001$; OR, 1.970) на XDR *A. baumannii* complex от 2002 г. (1.3%) до 2010 г. (41%) [31].

Обикновено XDRAB запазват чувствителността си към полимиксини, в това число към COL. През 2015 г. общо 4.1% от инвазивните *Acinetobacter* spp. в Европа са били резистентни на полимиксини, като 43.7% от тях са открити в Гърция и Италия [17].

Сравнителна антимикробна чувствителност на проучените MDR нозокомиални изолати *A. baumannii* по болници

На фиг. 2 е представена сравнителната антимикробна чувствителност на MDRAB в мониторираните болници. Изолатите от Университетската болница във Варна показаха значимо по-висока чувствителност ($p < 0.001$) към TOB (93.3%) от нозокомиалните изолати *A. baumannii* от трите болници в София (13-20%). Също така изолатите от Варна демонстрираха статистически значимо по-висока чувствителност към TGC в сравнение с тези от Военномедицинска академия (60% спрямо 20%, $p < 0.001$).

Анализът на антимикробната чувствителност на карбапенем-нечувствителните MDRAB в УМБАЛ “Александровска”, изолирани през периода 2005-2011 и 2014-2016 г., показва статистически значим хронологичен спад ($p < 0.001$) при по-новите изолати по отношение на няколко антибиотика: TCG (77.1% срещу 46.7%), SXT (64.3%/26.7%) и LEV (17.1%/0%) [53]. Във Военномедицинска академия бяха констатирани близки нива на резистентност към IMP, MEM и SXT на изолатите от настоящото проучване спрямо изолираните в болницата *A. baumannii* през 2008 г., но установихме значимо по-висока резистентност към аминогликозидите ($p < 0.001$) – от 2.85% до 25% през 2008 г. спрямо 86.7% през последните три години [2].



Фиг. 2. Сравнителна антимикробна чувствителност (в %) на нозокомиалните MDR *A. baumannii* в четири университетски болници в България (2014-2016 г.)

MDR – множествена лекарствена резистентност; MMA – Военномедицинска академия, Alex – УМБАЛ “Александровска”, Varna – УМБАЛ “Св. Марина” – Варна, Rilski – УМБАЛ “Св. Ив. Рилски”; IMP – imipenem, MEM – meropenem, DOR – doripenem, AMK – amikacin, GEN – gentamicin, TOB – tobramycin, LEV – levofloxacin, SXT – trimethoprim-sulfamethoxazole, TGC – tigecycline (интерпретирано според критериите на EUCAST за Enterobacteriaceae), COL – colistin

Препоръки за лечение на нозокомиалните инфекции, причинени от карбапенем-нечувствителни, MDR *A. baumannii*

В медицинската практика карбапенемите IMP и MEM имат утвърдена роля и се прилагат с успех в лечението на инфекциите, причинени от *A. baumannii*, през последните десетилетия [57]. С увеличаване честотата на клиничните карбапенем-резистентни изолати *A. baumannii* (CRAB), каквито са и изследваните в настоящото проучване, възниква необходимост от търсене на ефективни антибиотици от други класове, както и комбинирана антимикробна терапия на инфекциите [36]. Както е видно от анализа на антимикробната чувствителност на нашите изолати, при CRAB е налице кръстосана резистентност към други класове АМЛС, което ги превръща в MDRAB или XDRAB, а често изборът на антибиотично лечение при такива инфекции е драстично ограничен и се свежда до приложението най-вече на полимиксини (COL или polymyxin B (PB) и TGC [22, 58]. Подолу са дискутирани различни антибиотични схеми с участието на АМЛС, които показаха най-висока *in vitro* активност в настоящото проучване.

Антимикробна терапия, включваща SAM

Особеността, която отличава sulbactam от останалите β -лактамазни инхибитори, е неговият директен антимикробен ефект спрямо *A. baumannii* [25]. При съхранена чувствителност на CRAB и MDRAB към SAM, този антибиотик може да се прилага самостоятелно дори при

тежки ВБИ, но е задължително да бъдат използвани като дневна доза поне 6 g sulbactam [35]. Въпреки установената клинична ефективност на SAM при лечението на инфекции на кръвта, причинени от MDRAB [50], наскоро публикуван метаанализ доказва, че sulbactam-базираната терапия не превъзхожда други терапевтични подходи, включващи COL, антипсевдомонадни пеницилини, цефалоспорици, флуорохинолони, аминогликозиди, minocycline, TGC, imipenem/cilastatin и синергично действащи комбинации между тях [10]. Разумно е участието на SAM в режими на комбинирана антимикробна терапия съвместно с карбапенем при кожни и мекотъканни инфекции, причинени от CRAB [24] и MDRAB инфекции на кръвта [30].

Антимикробна терапия, базирана на TGC

TGC е представител на нов клас антибиотици, близки до тетрациклините – глицилциклини. Този антибиотик притежава активност срещу грам-отрицателни бактерии, включващи не само повечето Enterobacteriaceae, но също, поне *in vitro* – MDRAB [37, 44]. TGC може да се окаже подходяща алтернатива при лечение на VAP, предвид факта, че има отлична пенетрация в тъканите (вкл. бял дроб, но не и уринарен тракт) [37]. TGC има добър терапевтичен ефект при усложнени интраабдоминални инфекции, усложнени инфекции на кожата и кожните придатъци, инфекции на кръвта, причинени от MDRAB [33, 56], но поради високите нива на резистентност сред тези изолати

[43] е по-подходящо да се комбинира със синергично действащи АМЛС – напр. АМК, ceftazidime, piperacillin-tazobactam или карбапенем [33, 42].

Антимикробна терапия, базирана на полимиксини

Полимиксините COL и PB се считат за последно средство на избор при лечение на инфекции, причинени от MDRAB [8, 19]. Предполага се, че те осигуряват бърза проникваемост на външната мембрана на грам-отрицателните бактерии, като по този начин се дава възможност другите антибиотици да навлязат в микробната клетка. Използвани през 70-те години на миналия век, полимиксините са изоставени заради своята нефро- и невротоксичност, както и поради синтезирането на нови, по-нетоксични антибиотици. Понастоящем надделява научното становище, че полимиксините, в частност COL, е по-разумно да се използват като част от комбинирана антимикробна терапия поради опасността от развитие на резистентност [58].

За лечение на инфекции, причинени от CRAB, които не продуцират метало- β -лактамази (MBLs) (ензими, хидролизиращи всички β -лактами, с изключение единствено на aztreonam) е препоръчително i.v. приложение на COL в комбинация с rifampicin (RIF) или IMP. При VAP, причинена от MBL-продуциращи CRAB, към i.v. антибиотици COL и RIF (със или без TGC) е разумно да се добави инхалаторен COL [46].

Лечението на инфекциите, причинени от MDRAB или XDRAB със запазена чувствителност

към COL, респ. PB, следва да се извършва с някоя от посочените по-долу комбинации, за които чрез *in vitro* и клинични проучвания е доказана повишена активност срещу *A. baumannii* в сравнение с активността на всеки агент поотделно:

COL + RIF [21]; PB + RIF [9]; PB + IMP [9]; PB + IMP + RIF [59]; PB + RIF + SAM [55]; PB + 1 или повече от следните антибиотици: карбапенем, аминогликозид, хинолон или β -лактам [51]; COL + DOR [48].

Понякога резултатите от приложението на COL/PB в комбинация с изброените по-горе АМЛС за лечение на XDRAB инфекции показват почти същия клиничен ефект както при монотерапия с COL/PB. В случаите обаче на инфекции, причинени от *A. baumannii* с панрезистентност (устойчиви на всички известни АМЛС, вкл. на полимиксини), тези комбинации остават единствената терапевтична възможност [49].

На табл. 3 са представени сравнителни схеми на антимикробна терапия на инфекциите, причинени от проблемни *A. baumannii* – CRAB, MDRAB и XDRAB, които са били обект на задълбочени клинични проучвания през последните години и отразяват най-съвременните тенденции. Може да се обобщи, че при CRAB и MDRAB инфекции не са доказани по-добри клиничен и микробиологичен отговор при приложение на комбинирана терапия, включваща COL, спрямо монотерапия с него. При XDRAB инфекции обаче, комбинираната COL-базирана терапия дава по-добър клиничен и/или микробиологичен отговор в сравнение с монотерапията с този антибиотик.

Таблица 3. Сравнителни схеми на антимикробна терапия на инфекции, причинени от проблемни изолати *Acinetobacter baumannii* (CRAB, MDRAB и XDRAB)

Режим	Етиологичен причинител	Заболяване	Изход ¹	Сравнен със:	Литературен източник
COL + RIF	XDRAB	HAP VAP BSI cIAI	Еднакъв КО (смъртност); по-добър МО	COL	[16]
COL + RIF	CRAB	VAP	Еднакъв КО + МО	COL	[6]
COL + IMP COL + SUL COL + TGC	XDRAB	BSI	По-добър КО (смъртност) + МО	COL	[7]
COL + SUL	MDRAB	VAP	Еднакъв КО + МО	COL	[27]
Режим, базиран на TGC	MDRAB	Пневмония	По-висока смъртност	Режим, базиран на COL	[11]
Режим, базиран на TGC	MDRAB	HAIs	Еднаква смъртност, по-добър МО	IMP + SAM	[33]
КТ: COL + TGC или КТ: карбапенем + TGC	MDRAB	Сепсис	Еднаква смъртност (30-дневно проучване)	MT с COL или MT с карбапенем	[38]

¹„Еднакъв” означава, че не се установява статистически значима разлика между сравняваните антибиотични режими, докато „по-добър” отговаря на доказана значима разлика между тях; COL – colistin; RIF – rifampicin; IMP – imipenem; SUL – sulbactam; TGC – tigecycline; КТ – комбинирана терапия; MT – монотерапия; XDRAB – *A. baumannii* с разширена устойчивост към антимикробни лекарства; MDRAB – *A. baumannii* с множествена лекарствена резистентност; CRAB – карбапенем-резистентен *A. baumannii*; HAP – нозокомиална пневмония (hospital-associated pneumonia); VAP – пневмония, свързана с механична вентилация (ventilator-associated pneumonia); BSI – инфекция на кръвта (bloodstream infection); cIAI – усложнена интраабдоминална инфекция (complicated intra-abdominal infection); HAIs – инфекции, свързани с болничното обслужване (healthcare-associated infections); КО – клиничен отговор; МО – микробиологичен отговор (ерадикация на причинителя)

ИЗВОДИ

1. Проучените карбапенем-нечувствителни нозокомиални изолати *A. baumannii* демонстрираха кръстосана резистентност към АМЛС и от други класове, което беше основание за категоризирането им като "MDRAB" или "XDRAB". Изследването на резистентността показва най-висока антимикробна активност на антибиотиците COL (напълно съхранена чувствителност), TCG (22.1% резистентност) и SAM (41.6% резистентност), което определи тяхното участие в препоръчителните терапевтични схеми на ВБИ, причинени от *A. baumannii* в съответните болници.

2. Лечението на инфекциите, причинени от MDRAB и XDRAB, е сериозно предизвикателство за клиницисти и болнични микробиолози. Следвайки световните тенденции, у нас все по-често се прилага комбинирана антимикробна терапия, като най-използваните схеми са: COL + IMP/MEM, COL + TGC, COL + RIF, COL + SAM, IMP + SAM.

3. Възникване на резистентност към COL и селекцията на PDRAB (*A. baumannii* с пълна) резистентност) както в Азия, така и в Европа, налагат търсенето на нови терапевтични подходи в лечението на тези инфекции, включващи необичайни антибиотични комбинации (напр. teicoplanin + COL и telavancin + COL), а също и на потенциални алтернативи на антибиотиците, каквито са човешките антимикробни пептиди (напр. LL-37) [36].

Благодарност: Проучването е финансирано по Проект с вх. № 340/18.01.2016 г., Договор № 4/2016 г. от Конкурса "Грант 2016" на СМН, Медицински университет – София.

Библиография

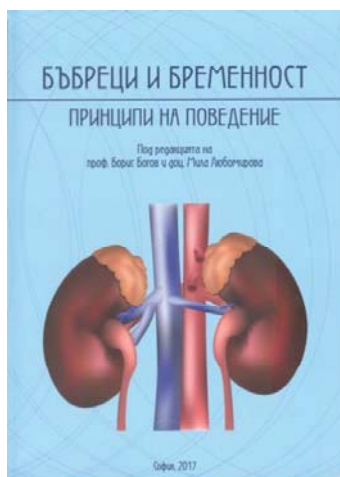
1. Българска асоциация на микробиолозите (БАМ). <http://www.bam-bg.net>.
2. Савов, Е., А. Трифонова, И. Гергова, М. Борисова, Е. Къосева, И. Тодорова. Резистентността към антибиотици – световно предизвикателство. Превантивна медицина, **3**, 2014, № 7, 3-9.
3. Стоева, Т. Вътреболнични инфекции, причинени от *Acinetobacter baumannii*. Български медицински журнал, **5**, 2011, № 1, 7-12.
4. Стратева, Т. Карбапенем-резистентни изолати *Acinetobacter baumannii* – разпространение и механизми на антимикробна лекарствена устойчивост. Здраве и наука, **6**, 2016, № 4, 20-25.
5. Abbo, A., S. Navon-Venezia, O. Hammer-Muntz et al. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. Emerg. Infect. Dis., **11**, 2005, № 1, 22-29.
6. Aydemir, H., D. Akduman, N. Piskin et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventila-

- tor-associated pneumonia. Epidemiol. Infect., **141**, 2013, № 6, 1214-1222.
7. Batirel, A., I. I. Balkan, O. Karabay et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antimicrobial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* blood-stream infections. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., **33**, 2014, № 8, 1311-1322.
8. Cai, Y., D. Chai, R. Wang et al. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. J. Antimicrob. Chemother., **67**, 2012, № 7, 1607-1615.
9. Chini, N. X., B. Scully, P. DellaLatta. Synergy of polymyxin B with imipenem and other antimicrobial agents against *Acinetobacter*, *Klebsiella* and *Pseudomonas* species [Abstract E-56]. Program and abstracts of the 38th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1998, Washington, DC American Society of Microbiology, p. 184.
10. Chu, H., L. Zhao, M. Wang et al. Sulbactam-based therapy for *Acinetobacter baumannii* infection: a systematic review and meta-analysis. Braz. J. Infect. Dis., **17**, 2013, № 4, 389-394.
11. Chuang, Y. C., C. Y. Cheng, W. H. Sheng et al. Effectiveness of tygecyclin-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a clinical setting: a matched cohort analysis. BMC Infect. Dis., **14**, 2014, 102.
12. Cisneros, J. M., J. Rodríguez-Baño, F. Fernández-Cuenca et al. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. Clin. Microbiol. Infect., **11**, 2005, № 11, 874-879.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Clinical and Laboratory Standards Institute; Wayne, Pennsylvania, USA, 2016.
14. Dedeić-Ljubović, A., D. Granov, M. Hukić. Emergence of extensive drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii* in the Clinical Center University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina. Med. Glas. (Zenica), **12**, 2015, № 2, 169-176.
15. Dijkshoorn, L., A. Nemeč, H. Seifert. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Nat. Rev. Microbiol., **5**, 2007; № 12, 939-951.
16. Durante-Mangoni, E., G. Signoriello, R. Andini et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. Clin. Infect. Dis., **57**, 2013, № 3, 349-358.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
18. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. <http://www.eucast.org>
19. Falagas, M. E., S. K. Kasiakou. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacteria. Clin. Infect. Dis., **40**, 2005, № 9, 1333-1341.
20. Fournier, P. E., H. Richet. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Clin. Infect. Dis., **42**, 2006; № 5, 692-699.
21. Giamarellos-Bourboulis, E. J., E. Xirouchaki, H. Giamarellou. Interactions of colistin and rifampicin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., **40**, 2001, № 3, 117-120.

22. Gordon, N. C., D. W. Wareham. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *J. Antimicrob. Chemother.*, **63**, 2009, № 4, 775-780.
23. Higgins, P. G., H. Wisplinghoff, O. Krut et al. A PCR-based method to differentiate between *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomic species 13TU. *Clin. Microbiol. Infect.*, **13**, 2007, № 12, 1199-1201.
24. Hiraki, Y., M. Yoshida, Y. Masuda et al. Successful treatment of skin and soft tissue infection due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by ampicillin-sulbactam and meropenem combination therapy. *Int. J. Infect. Dis.*, **17**, 2013, № 12, e1234-e1236.
25. Jellison, T., P. McKinnon, M. Rybak. Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin and ampicillin-sulbactam. *Pharmacotherapy*, **21**, 2001, № 2, 142-148.
26. Joly-Guillou, M. Nosocomial and community-acquired *Acinetobacter* infections. In: *Acinetobacter Biology and Pathogenesis*. E. Bergogne-Berezin et al. (Eds.). Berlin, London, N. Y. etc., Springer Science+Business Media, 2008.
27. Kalin, G., E. Alp, A. Akin et al. Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infection*, **42**, 2014, № 1, 37-42.
28. Kim, Y. J., S. I. Kim, K. W. Hong et al. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J. Korean Med. Sci.*, **27**, 2012, № 5, 471-475.
29. Kluytmans-Vandenbergh, M. F. Q., J. A. J. W. Kluytmans, A. Voss. Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO). *Infection*, **33**, 2005, № 5-6, 309-313.
30. Kuo, L. C., C. C. Lai, C. H. Liao et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin. Microbiol. Infect.*, **13**, 2007, № 2, 196-198.
31. Kuo, S. C., S. C. Chang, H. Y. Wang et al. Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) Program. *BMC Infect. Dis.*, **12**, 2012, 200.
32. Lee, S. O., N. J. Kim, S. H. Choi et al. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 2004, № 1, 224-228.
33. Lee, Y. T., S. M. Tsao, P. R. Hsueh. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.*, **32**, 2013, № 9, 1211-1220.
34. Lemos, E. V., F. P. de la Hoz, N. Alvis et al. Impact of carbapenem resistance on clinical and economic outcomes among patients with *Acinetobacter baumannii* infection in Colombia. *Clin. Microbiol. Infect.*, **20**, 2014, № 2, 174-180.
35. Levin, A. S., C. E. Levy, A. E. Manrique et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **21**, 2003, № 1, 58-62.
36. Lin, M. F., C. Y. Lan. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J. Clin. Cases*, **2**, 2014, № 12, 787-814.
37. Livermore, D. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J. Antimicrob. Chemother.*, **56**, 2005, № 4, 611-614.
38. López-Cortés, L. E., J. M. Cisneros, F. Fernández-Cuenca et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J. Antimicrob. Chemother.*, **69**, 2014, № 11, 3119-3126.
39. Magiorakos, A. P., A. Srinivasan, R. B. Carey et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.*, **18**, 2012, № 3, 268-281.
40. Maragakis, L. L., T. M. Perl. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin. Microbiol. Infect.*, **46**, 2008, № 8, 1254-1263.
41. Metan, G., F. Sariguzel, B. Sumerkan. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *Eur. J. Intern. Med.*, **20**, 2009, № 5, 540-544.
42. Moland, E. S., D. W. Craft, S. G. Hong et al. In vitro activity of tigecycline against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and selection of tigecycline-amikacin synergy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **52**, 2008, № 8, 2940-2942.
43. Navon-Venezia, S., A. Leavitt, Y. Carmeli. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.*, **59**, 2007, № 4, 772-774.
44. Pachón-Ibáñez, M. E., M. E. Jiménez-Mejías, C. Pichardo et al. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 2004, № 11, 4479-4481.
45. Peleg, A. Y., H. Seifert, D. L. Paterson. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.*, **21**, 2008, № 3, 538-582.
46. Perez, F., A. M. Hujer, K. M. Hujer et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**, 2007, № 10, 3471-3484.
47. Petrova, A. P., I. D. Stanimirova, I. N. Ivanov et al. Carbapenemase production of clinical isolates *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from a Bulgarian University Hospital. *Folia Med. (Plovdiv)*, **59**, 2017, № 4, 95-103.
48. Principe, L., A. Capone, A. Mazzarelli et al. In vitro activity of doripenem in combination with various antimicrobials against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: possible options for the treatment of complicated infection. *Microb. Drug Resist.*, **19**, 2013, № 5, 407-414.
49. Rahal, J. J. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *Clin. Infect. Dis.*, **43**, 2006, Suppl. 2, S95-S99.
50. Smolyakov, R., A. Borer, K. Riesenberger et al. Nosocomial multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J. Hosp. Infect.*, **54**, 2003, № 1, 32-38.
51. Sobieszczyk, M. E., E. Y. Furuya, C. M. Hay et al. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant gram-negative respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, **54**, 2004, № 2, 566-569.
52. Stoeva, T., P. Higgins, K. Bojkova et al. Molecular epidemiology of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from two Bulgarian hospitals. *Scripta Scientifica Medica*, **46**, 2014, № 3, 47-50.

53. Strateva, T., B. Markova, Y. Marteva-Proevska et al. Wide-spread dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase and ArmA 16S ribosomal RNA methylase in a Bulgarian university hospital. *Braz. J. Infect. Dis.*, **16**, 2012, № 3, 307-310.
54. Sunenshine, R. H., M. O. Wright, L. L. Maragakis et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg. Infect. Dis.*, **13**, 2007, № 1, 97-103.
55. Tascini, C., F. Menichetti, S. Bozza et al. Evaluation of the activities of two-drug combinations of rifampicin, polymyxin B and ampicillin/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.*, **42**, 1998, № 2, 270-271.
56. Tasina, E., A. B. Haidich, S. Kokkali et al. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, **11**, 2011, № 11, 834-844.
57. Turner, P. J., J. M. Greenhalgh. The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin. Microbiol. Infect.*, **9**, 2003, № 6, 563-567.
58. Urban, C., S. Segal-Mauer, J. Rahal. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin. Infect. Dis.*, **36**, 2003, № 10, 1268-1274.
59. Yoon, J., C. Urban, C. Terzian et al. *In vitro* double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem and rifampicin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 2004, № 3, 753-757.
60. Zivanovic, V., L. Gojkovic-Bukarica, R. Scepanovic et al. Differences in antimicrobial consumption, prescribing and isolation rate of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* on surgical and medical wards. *PLoS ONE*, **12**, 2017, № 5, e0175689.

Постъпила за печат на 10 октомври 2017 г.



БЪБРЕЦИ И БРЕМЕННОСТ

Принципи на поведение

Под редакцията на

проф. Борис Богов и доц. Мила Любомирова

Централна медицинска библиотека,
Медицински университет, София, 2017, 272 с.

Авторският колектив е съставен от водещи специалисти от МУ – София. Книгата обхваща проблема бъбреци и бременност във всичките му аспекти: диагноза, диференциална диагноза, терапевтично поведение, прогноза. Разделите: промени в морфологията и функциите на бъбреците в хода на нормална бременност, образни и имунологични изследвания при бременни с бъбречни заболявания, бременност и остра бъбречна увреда, бременност и хронична бъбречна болест, диабет и бременност, хипертония и бременност, пикочни инфекции при бременни, колагенози и бременност, бременност при хронична диализа и след бъбречна трансплантация, противовъзпалителни и имunosупресивни лекарства по време на бременност и кърмене и др., са разработени на нивото на съвременната световна медицина. Книгата е предназначена за нефролози, акушер-гинеколози, общопрактикуващи лекари и др.