



Впевнений шлях подолання антибіотикорезистентності

Р.П.: № UA10752/01/01 неоновжений з 30.04.2015 р.



Гепациф комбі 2.0 г №1 – вітчизняний цефалоспорин III покоління (цефоперазон), захищений інгібітором β -лактамаз – сульбактамом¹

- Сульбактам не тільки інактивує β -лактамази, але і потенціює бактерицидну активність цефоперазону²
- Розширена активність відносно штамів, резистентних до цефоперазону, враховуючи *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Serratia marcescens* і *Acinetobacter spp.*^{3,4}
- Природна активність проти синегнійної палички і неферментуючих бактерій²

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

ГЕПАЦЕФ КОМБІ

Gepacef comby

Склад: діючі речовини: *cefoperazone, sulbactam*;

¹ флакон містить стерильної суміші цефоперазону натрієвої солі та сульбактаму натрієвої солі (1:1), у перерахуванні на цефоперазон – 1,0 г та сульбактам – 1,0 г.

ПОКАЗАННЯ. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини;
- септицемія;
- менінгіт;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- запальні захворювання органів малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Застосування комбінованого препарату протипоказане пацієнтам із алергією на сульбактам, пеніциліни чи цефалоспориноли в анамнезі.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Розчин препарату можна вводити внутрішньовенно та внутрішньом'язово. Дорослим застосовувати у середньодобовій дозі 2–4 г (введення кожні 12 годин).

При тяжкому перебігу інфекції дозу можна збільшити до 8 г на добу при співвідношенні діючих речовин 1:1 (тобто вміст цефоперазону 4 г).

МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Більшість побічних ефектів є легкого або помірного ступеня тяжкості та мають сприятливий перебіг при тривалому лікуванні: діарея, нудота і блювання, псевдомембранозний коліт, нейтропенія, лейкопенія; висипання, кропив'янка, еритема, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, свербіж, синдром Стивенса-Джонсона та ін.

Інформація надана в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ Гепациф комбі.

Міжнародне непатентоване найменування: *Cefoperazone, combinations*.
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

1. За даними ТОВ Моріон від 1 жовтня 2010 року (система дослідження ринку «Фармстандарт»).
2. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Гепациф комбі.
3. Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия//Руководство для врачей, Москва, 2009, стр. 62.
4. Галкин Д. В., Козлов Р. С. Современные возможности терапии тяжелых инфекций: цефоперазон/сульбактам и его роль в преодолении резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций// Фарматека. – 2006. – № 4 – С. 4–9.

Інформація про лікарський засіб виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.

Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 02.02.2021 р.

Ближче до людей



І.Г. Березняков, д. мед. н., професор, завідувач кафедри терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти, президент Громадської організації «Українська асоціація за раціональне використання антибіотиків»

Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА

Продовження. Початок у № 4.

У статті представлено результати визначення чутливості до 23 антибактеріальних препаратів на підставі мікробіологічних досліджень патологічного вмісту ран при інфекціях шкіри та м'яких тканин, інтраабдомінальних інфекціях, інфекціях кісток та суглобів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, метицилін-резистентні *S. aureus*, метицилін-чутливі *S. aureus*, антибактеріальні препарати, β-лактамази розширеного спектра дії.



І.Г. Березняков

Обговорення

Здається логічним порівняти отримані в Україні результати з показниками суміжних країн Європи, проте слід зважити, що наші штами отримані з ран при інфекціях шкіри та м'яких тканин, інтраабдомінальних інфекціях, інфекціях кісток та суглобів, натомість як походження європейських штамів було іншим.

В Європейській мережі зі спостереження за антибіотикорезистентністю (EARS-Net) беруть участь всі 28 країн — членів Європейського Союзу (ЄС) і 2 країни Європейського економічного регіону (ЄЕР) (Норвегія та Ісландія). Щорічно збираються й обробляються дані про 8 найбільш проблемних видів мікроорганізмів. У EARS-Net включають результати тестування лише інвазивних ізолятів (тобто виділених із крові та цереброспінальної рідини). EARS-Net відає перевагу використанню критеріїв Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних засобів (EUCAST), але включає до аналізу й результати досліджень із країн, у яких застосовуються інші критерії інтерпретації. У 2018 р. 89% лабораторій, які надали дані для EARS-Net, використовували критерії EUCAST або гармонізовані з EUCAST. Якщо від будь-якої країни за рік надходили дані менше ніж про 10 ізолятів певного виду бактерій, частка резистентних штамів не підраховувалася й результати у звіті не відбивалися.

Оскільки кількісні параметри (діаметри зон при використанні диско-дифузійного методу або величини мінімальних інгібуючих концентрацій) не завжди надавалися лабораторіями, які беруть участь в EARS-Net, до остаточного аналізу включали тільки дані про локальну інтерпретацію бактерій як чутливих або резистентних.

Загалом, у Європі має місце чітка тенденція до збільшення поширеності антибіотикорезистентності клінічно значущих бактерій у напрямку з півночі на південь й із заходу на схід [5]. Україна знаходиться на південному сході Європи, і можна було б очікувати, що ситуація з поширеністю резистентності в нашій країні виявиться тривожною. Так, загалом, і сталося, принаймні — щодо грамнегативних бактерій. При подальшому порівнянні результатів дослідження АУРА з даними, отриманими у Польщі, Словаччині, Угорщині та Румунії, слід мати на увазі, що: 1) мікроорганізми виділялися з різних джерел (у нормі стерильних у Європі й нестерильних в Україні); 2) кількість протестованих штамів у кожній із перерахованих країн ЄС є суттєво більшою, ніж у нас.

Staphylococcus spp. У EARS-Net відстежується тільки частка метицилін-резистентних (MRSA) штамів серед усіх *Staphylococcus aureus* [5]. Ситуація в нашій країні порівнянна з показниками Угорщини і Словаччини, вона є гіршою, ніж у Польщі, і кращою, ніж у Румунії (табл. 1). Однак слід звернути увагу на кілька обставин. По-перше, за останні роки ситуація з поширеністю MRSA

у країнах ЄС/ЄЕР стабілізувалася й навіть покращується (зокрема, із суміжних країн поширеність MRSA знизилася в Румунії) [5]. Залишається невідомим, як буде розвиватися ситуація в Україні. По-друге, поширеність MRSA у різних лікувально-профілактичних установах України може коливатися в широких межах. Твердження щодо різної поширеності MRSA може бути справедливим і стосовно окремих нозологічних форм. Наприклад, у дослідженні АУРА серед усіх *S. aureus*, виділених у хворих на остеомієліт, на частку MRSA припадала рівно половина. Потретье, одним із тяжких ускладнень у виділеннях хірургічного профілю є приєднання нозокоміальної інфекції, наприклад пневмоній. У чинних американських рекомендаціях із лікування нозокоміальних пневмоній пропонується використовувати антибіотик, активний щодо MRSA, у хворих із високим ризиком смертності або факторами ризику MRSA. До останніх, зокрема, відноситься лікування у відділенні, де поширеність MRSA невідома або становить >20% серед усіх ізолятів *S. aureus* [9].

За підсумками дослідження АУРА ситуацію з антибіотикорезистентністю *Staphylococcus spp.* в Україні можна охарактеризувати так. Серед усіх стафілококів частка чутливих до метициліну (MSSA) становить 65%, а серед *S. aureus* — 72,8%. MSSA зберігають 100%-ву чутливість майже до всіх β-лактамних антибіотиків, глікопептидів, оксазолідинонів і гліцилциклінів. Дуже високу (>95%) чутливість встановлено до ліпопептидів, аміноглікозидів, тетрацикліну, фторхінолонів. Чутливість MSSA до епоксидів*, макролідів, лінкозамідів, ко-тримоксазолу коливається в межах 90% або трохи перевищує її. Таким чином, при лікуванні інфекцій, викликаних MSSA, можна з упевненістю покладатися на ефективність монотерапії, а препаратами вибору залишаються β-лактами.

Що стосується метицилін-резистентних стафілококів, то їх частка серед усіх *Staphylococcus spp.* становить 35%, а серед *S. aureus* — 27,2%. Майже всі виділені ізоляти *Staphylococcus haemolyticus* і *Staphylococcus epidermidis* були метицилін-резистентними.

Найвищу (>95%) чутливість MRSA встановлено до тейкопланіну, лінезоліду, тайгецикліну і фосфоміцину, трохи нижчу (>90%) — до ко-тримоксазолу. Чутливість MRSA до ванкоміцину, даптоміцину і цефтароліну не досягала 90%. Таким

чином, за необхідності призначити антибіотик, активний щодо MRSA, слід робити вибір між тейкопланіном та лінезолідом. Тривожним фактом є зниження чутливості MRSA до одного із глікопептидних антибіотиків — ванкоміцину. Не слід емпірично застосовувати тетрациклін, аміноглікозиди, макроліди і лінкозаміди при інфекціях, викликаних MRSA.

Enterococcus spp. Переважну більшість ентерококових інфекцій викликають представники двох видів — *Enterococcus faecalis* і *Enterococcus faecium*. Энтерококи мають природну резистентність до багатьох класів антибіотиків, включаючи цефалоспорины й сульфаниламідів. З іншого боку, добре відомий синергізм між аміноглікозидами та пеніцилінами або глікопептидами щодо ентерококів. Набуття ентерококами генів, що кодуєть високу резистентність до аміноглікозидів, призводить до втрати будь-якого синергізму між β-лактамами та аміноглікозидами.

Клінічно значуща резистентність ентерококів до глікопептидів проявляється, головним чином, двома фенотипами: VanA (висока резистентність до ванкоміцину й варіабельна — до тейкопланіну) і VanB (варіабельна резистентність, у більшості випадків тільки до ванкоміцину). У дослідженні АУРА у двох ванкоміцин-резистентних ізолятах *E. faecalis* було встановлено фенотип стійкості, який в обох випадках виявився VanB. Обидва ізоляти були чутливими до фосфоміцину та фторхінолонів, але тільки один із двох — до тейкопланіну.

На сайті Європейського центру профілактики та контролю захворювань (ECDC) наводяться дані про поширеність резистентності ентерококів до амінопеніцилінів, ванкоміцину й гентаміцину,

причому в останньому випадку йдеться лише про високу резистентність [10]; в опублікованому звіті відомості щодо резистентності до амінопеніцилінів відсутні [5]. Ситуація з поширеністю резистентності *E. faecalis* до ванкоміцину в Україні цілком сприятлива й загалом не відрізняється від такої в Європі, а у чомусь є навіть кращою (наприклад, порівняно з Польщею) (табл. 2). Що стосується резистентності *E. faecium* до ванкоміцину, то стан справ у нашій країні взагалі унікальний: на фоні зростання резистентності в половині країн ЄС/ЄЕР в Україні не виявлено жодного ванкоміцин-резистентного штаму (табл. 3). Такими даними за 2018 р. можуть похвалитися хіба що Словенія, Ісландія та Люксембург [5].

Підбиваючи підсумок обговорення антибіотикочутливості ентерококів в Україні, можна дійти висновку, що і *E. faecalis*, і *E. faecium* залишаються майже на 100% чутливими до ванкоміцину, лінезоліду й тайгецикліну. У лікуванні інфекцій, викликаних *E. faecalis* (а це переважна більшість ентерококових інфекцій), рівною мірою можна з упевненістю розраховувати на тейкопланін і фосфоміцин, причому чутливість до фосфоміцину зберігається навіть у ванкоміцин-резистентних ентерококів. При лікуванні ж інфекцій, викликаних *E. faecium*, перевагу слід віддавати першим трьома антибіотиками — чутливість до них трохи вища, ніж до тейкопланіну та фосфоміцину.

Мабуть, слід висловити й одне побажання на майбутнє. При формуванні панелі антибіотиків, до яких буде визначатися чутливість ентерококів, слід додати бензилпеніцилін і ампіцилін, а амікацин

Продовження на стор. 22.

Таблиця 2. Поширеність антибіотикорезистентності (%) серед *E. faecalis* в Україні та сусідніх країнах Європи

Країна	Амінопеніциліни	Ванкоміцин	Гентаміцин, висока резистентність
Польща	1,4	3,5	41,6
Словаччина	1,3	0,4	40,0
Угорщина	0,5	0,4	38,0
Румунія	1,8	1,1	37,5
Україна	11,2*	1,9	68,2**

Примітка: *амоксцилін/клавуланат; **амікацин.

Таблиця 3. Поширеність антибіотикорезистентності (%) серед *E. faecium* в Україні та сусідніх країнах Європи

Країна	Амінопеніциліни	Ванкоміцин	Гентаміцин, висока резистентність
Польща	96,1	35,8	54,5
Словаччина	98,6	32,3	68,3
Угорщина	96,4	39,5	51,5
Румунія	94,2	40,3	76,0
Україна	93,3*	0	76,7**

Примітка: *амоксцилін/клавуланат; **амікацин.

* Пахідне фосфонової кислоти.

І.Г. Березняков, д. мед. н., професор, завідувач кафедри терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти, президент Громадської організації «Українська асоціація за раціональне використання антибіотиків»

Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА

Продовження. Початок на стор. 21.

заміняти на гентаміцин (або тестувати обидва аміноглікозиди). Завершуючи обговорення чутливості грампозитивних бактерій до антибіотиків, слід додати, що в Україні на даний час *Streptococcus spp.* зберігають високу чутливість до β -лактамних антибіотиків (приблизно 90%), які залишаються препаратами вибору при лікуванні стрептококових інфекцій. За необхідності існує велика кількість не- β -лактамних альтернатив, включаючи недорогі (наприклад, ко-тримоксазол), рівень чутливості до яких може бути ще вищим. З іншого боку, монотерапія стрептококових інфекцій левофлоксацином, макролідами, лінказоамидами і тетрацикліном пов'язана з високим ризиком клінічних невдач через поширення резистентності до цих антибіотиків.

Escherichia coli. Порівняння антибіотикорезистентності *E. coli* в Україні та сусідніх країнах – членів ЄС виявило кілька невідомих обставин (табл. 4). Найнеприємніше стосується карбапенемів, резистентність до яких в Україні досягла 8,5%. Хоча резистентність *E. coli* до карбапенемів у країнах ЄС/ЄЕР або відсутня, або становить <1% (винятків усього два – Греція [1%] і Болгарія [1,4%]), у Європі підкреслюється важливість постійного моніторингу цього типу резистентності, оскільки *E. coli* залишається найчастішою причиною інфекцій кровотоку, а карбапенем-резистентні ентробактерії (CRE) швидко поширюються як у позалікарняних умовах, так і у стаціонарах [5]. Інфекції, викликані CRE, асоціюються з високою смертністю, наперед через несвочасне призначення ефективного лікування й мізерну кількість альтернатив. Важливі проблеми CRE підкреслює той факт, що проект з вивчення карбапенем- і/або колістин-резистентних ентробактерій було включено до Європейської мережі зі спостереження за генами антибіотикорезистентності (EURGen-Net) на період 2018-2020 рр. [11].

Рівень резистентності *E. coli* в Україні до фторхінолонів у 1,5-2 рази, а до цефалоспоринів 3-го покоління – у 1,5-3 рази вищий, ніж у сусідніх країнах. Тільки резистентність до аміноглікозидів (гентаміцин, амікацин) виявилася зрівняною. Менший рівень резистентності до амінопеніцилінів, мабуть, пояснюється тим, що у вітчизняному дослідженні тестувалася чутливість лише до інгібітор-захисного препарату.

Майже третина (29,4%) ізолятів *E. coli* продукували β -лактамази розширеного спектра дії (БЛРС). В Україні найвища чутливість *E. coli*, як і продукують БЛРС, так і не продукують, зберігається до карбапенемів (меропенем, ертапенем), нітрофурантону, колістину, фосфоміцину і цефоперазону/сульбактаму. Перераховані антибіотики можуть використовуватися для монотерапії інфекцій, викликаних

E. coli. Єдиний виділений продуцент метало- β -лактамаз, який інактивує карбапенем і інші β -лактамні антибіотики, зберігав чутливість до колістину та фосфоміцину. Сам факт ідентифікації такого штаму є дуже тривожним.

Слід підкреслити, що у проекті EARS-Net відсутні дані про частку продуцентів БЛРС, метало- β -лактамаз і т.д. Немає, відповідно, і відомостей щодо антибіотикочутливості цих «проблемних» збудників. Тому отримання таких даних у рамках дослідження АУРА є його беззаперечною перевагою.

Серед аміноглікозидів найвища чутливість *E. coli* встановлена до гентаміцину. Невисока чутливість даного мікроорганізму до захищених аміно- й уреїдопеніцилінів, цефалоспоринів 3-го і 4-го покоління обмежує використання цих антибіотиків у якості засобів монотерапії. Для комбінованої антибактеріальної терапії (АБТ) перераховані β -лактами доцільно поєднувати з аміноглікозидами, перш за все гентаміцином і амікацином. Через низьку чутливість *E. coli* до фторхінолонів останні не слід розглядати ні як засоби монотерапії, ні як компонент комбінованої АБТ при інфекціях шкіри та м'язів тканин, кісток і суглобів, інтраабдомінальних інфекціях, викликаних даними мікроорганізмами. Доцільність використання фторхінолонів для моно- або комбінованої АБТ інфекцій інших локалізацій (наприклад, сечовивідних шляхів) потребує додаткового вивчення.

Klebsiella spp. Найбільш значущим видом серед *Klebsiella spp.* є *Klebsiella pneumoniae*, який, на відміну від *E. coli*, виробляє хромосомні β -лактамази класу А1 тому від природи є стійким до амінопеніцилінів. Багато нових варіантів БЛРС спочатку виявляють у *K. pneumoniae* і тільки потім – у *E. coli*. В Україні 41,7% *Klebsiella spp.* виробляють БЛРС. Карбапенемі часто стійкі до дії БЛРС і можуть залишатися однією з небагатьох можливостей для лікування тяжких інфекцій, викликаних *K. pneumoniae*. У зв'язку із цим велику тривогу викликає поширення стійкості до карбапенемів, яка опосередковується рядом карбапенемаз, що призводить до виникнення резистентності практично до всіх доступних β -лактамних антибіотиків. У дослідженні АУРА було виділено один ізолят *K. pneumoniae*, який продукував метало- β -лактамази і зберігав чутливість тільки до колістину. Гени, що кодують вироблення карбапенемаз, часто розташовуються на плазмідах і можуть передаватися іншими представниками сімейства *Enterobacteriaceae* й інших грамотригативних бактерій. Згідно з дослідженням ECDC, число смертей, зумовлених карбапенем-резистентними *K. pneumoniae*, за період 2007-2015 рр. у країнах ЄС/ЄЕР зросло у 6 разів [2].

Поширеність антибіотикорезистентності серед *Klebsiella spp.* відверто тривожна (табл. 5). Якщо в Угорщині, Словаччині,

Польщі можна розраховувати на ефективність монотерапії карбапенемами при інфекціях, викликаних *K. pneumoniae*, то в Україні і Румунії – вже ні. Єдиним антибіотиком, до якого зберігають в Україні чутливість клебсієли, що як продукують, так і не продукують БЛРС, залишається колістин. Рівень чутливості *Klebsiella spp.* до фосфоміцину і меропенему коливається в межах 75-80%. Єдиний вихід при лікуванні інфекцій, викликаних *Klebsiella spp.*, є в комбінованій АБТ із використанням перерахованих антибіотиків і, можливо, аміноглікозидів (перш за все амікацину й гентаміцину).

Proteus spp., як і виробляють, так і не виробляють БЛРС, зберігають дуже високу (97-100%) чутливість до меропенему, піперациліну/тазобактаму і цефоперазону/сульбактаму, що робить їх препаратами вибору для монотерапії інфекцій, викликаних даними мікроорганізмами. Майже третина (30,8%) штампів *Proteus spp.* продукували БЛРС, що обмежує емпіричне використання незахищених цефалоспоринів 3-го покоління (цефтазидим). Продуценти БЛРС не лише інактивують цефалоспорини 1-3-го покоління, а й, мабуть, набувають «зчепленої» резистентності до інших класів антибіотиків – фторхінолонів й аміноглікозидів.

Клінічна значущість інших ентробактерій (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*) менша, ніж у *E. coli*, *Klebsiella spp.* і *Proteus spp.* Вони рідко продукують БЛРС (у дослідженні АУРА – у 14,3% випадків), проте нерідко виробляють хромосомні β -лактамази класу AmpC, які руйнують цефалоспорини 1-3-го покоління. Найбільшу чутливість у цих мікроорганізмів встановлено щодо меропенему (близько 90%) і колістину (85%).

Pseudomonas aeruginosa. Синьогнійні палички мають природну стійкість до багатьох антибіотиків завдяки здатності перешкоджати їх проникненню всередину клітини через зовнішню мембрану або активно видаляти їх із клітини у разі проникнення. У EARS-Net відстежується резистентність *P. aeruginosa* до β -лактамів (карбапенемів, інгібіторо захищених

уреїдопеніцилінів – піперациліну/тазобактаму та антипсевдомонадних цефалоспоринів 3-го покоління – цефтазидиму), фторхінолонів і аміноглікозидів. Ситуація із поширенням антибіотикорезистентності серед *P. aeruginosa* в Україні гірша, ніж у суміжних країнах ЄС, причому гірша по відношенню до всіх протестованих антибіотиків, і гірша у разі (табл. 6). Єдиний антибіотик, до якого в Україні у *P. aeruginosa* зберігається висока (93,3%) чутливість, – це колістин. При емпіричному лікуванні інфекцій, викликаних цим мікроорганізмом, слід використовувати комбіновану АБТ.

Acinetobacter spp. Рід *Acinetobacter* включає в себе велику кількість видів, які поділяють на два комплекси: комплекс *Acinetobacter baumannii*, до якого належать більшість хвороботворних видів (*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* та *Acinetobacter nosocomialis*), і звичайні менш патогенну групу *Acinetobacter ne-baumannii*. Як і синьогнійні палички, *Acinetobacter spp.* (перш за все такі, що входять до комплексу *A. baumannii*) мають природну стійкість до багатьох антибіотиків завдяки здатності перешкоджати їх проникненню всередину клітини через зовнішню мембрану. Набута стійкість виникає у результаті або мутацій у хромосомах, або набуття генів резистентності, опосередкованої плазмідами.

Дуже висока чутливість у *Acinetobacter spp.* в Україні зберігається тільки до колістину (приблизно 99%). До жодного іншого антибіотика рівень чутливості не досягає навіть 40%. У сусідніх країнах ЄС ситуація зів'язана із такою в Україні (табл. 7). При емпіричному лікуванні інфекцій, викликаних цим мікроорганізмом, слід використовувати комбіновану АБТ.

Мала кількість виділених штамів *Stenotrophomonas maltophilia* не дає можливості дати детальну характеристику чутливості цього мікроорганізму до антибіотиків. У дослідженні АУРА 6 із 7 протестованих ізолятів виявилися чутливими до левофлоксацину і ко-тримоксазолу.

Сильні сторони дослідження АУРА та його обмеження

До переваг дослідження слід віднести наступне:

- АУРА – перший і єдиний моніторинг стану антибіотикорезистентності в Україні за останні десятиліття;
- проведення всіх мікробіологічних досліджень у спеціалізованому, добре

Таблиця 4. Поширеність антибіотикорезистентності (%) серед *E. coli* в Україні та сусідніх країнах ЄС

Країна	Амінопеніциліни	Карбапенемі	Фторхінололи	Цефалоспорини 3-го покоління	Аміноглікозиди
Польща	64,3	0,1	34,7	17,6	15,1
Словаччина	61,7	0	42,1	30,1	21,6
Угорщина	62,7	0	33,2	22,6	17,4
Румунія	62,2	0	29,1	20,2	12,8
Україна*	42,5*	8,5**	60-66*	54,3-57,4**	17-36,2*

Примітка: *амоксацилін/клавуланат; **меропенем, ертапенем; * [тут і далі у примітках до табл. 5-7 першим вказується антибіотик, до якого рівень резистентності найнижчий серед препаратів того класу, другим – до якого рівень резистентності найвищий] ципрофлоксацин, левофлоксацин; **цефтріаксон, цефтазидим; * гентаміцин, тобраміцин.

Таблиця 6. Поширеність антибіотикорезистентності серед *P. aeruginosa* в Україні та сусідніх країнах Європи

Країна	Піперацилін/тазобактам	Карбапенемі	Фторхінололи	Цефтазидим	Аміноглікозиди
Польща	36,9	33,2	39,1	26,9	26,0
Словаччина	36,9	44,0	52,4	32,1	37,4
Угорщина	24,3	37,3	26,0	22,5	17,9
Румунія	49,3	55,1	52,3	46,7	50,7
Україна*	78,4	76-78,4**	82,9-84*	76,9	73,3-77,1**

Примітка: *Pseudomonas spp. (*P. aeruginosa* – 96% всіх протестованих ізолятів); **меропенем, іміпенем; *ципрофлоксацин, левофлоксацин; **амікацин, гентаміцин.

оснащеному й укомплектованому кваліфікованим персоналом центрі – Інституті мікробіологічних досліджень (м. Київ);

- використання критеріїв EUCAST при інтерпретації результатів;

- великий фактичний матеріал (проаналізовано чутливість до антибіотиків у 800 ізолятів мікроорганізмів);

- велика «палітра» антибіотиків, до яких визначалася чутливість бактерій (n=23);

- вперше отримані дані про поширеність продуцентів БЛРС і метало-β-лактамаз в Україні та їх чутливість до антибіотиків.

З обмежень дослідження заслуговують на увагу:

- тестування чутливості до антибіотиків у всіх виділених мікроорганізмів без попередньої оцінки можливої етіологічної значущості патогена (приклад: визначення антибіотикочутливості у 42 ізолятів *Corynebacterium spp.*, етіологічна значущість яких при інфекціях шкіри та м'яких тканин [крім еритразми], інтраабдомінальних інфекціях, інфекціях кісток і суглобів є сумнівною);

- неоптимальна панель антибіотиків, до яких визначали чутливість в ентерококах;

- недостатньо відомостей про терміни отримання матеріалу для мікробіологічних досліджень, що ускладнює розмежування

позаликарняних і нозокоміальних штамів (доступні тільки дані, що 641 [80,1%] ізолят був виділений у випадках первинного звернення по медичну допомогу, 348 [18,5%] – у випадках вторинного звернення, про решту 11 ізолятів [1,4%] дані відсутні);

- не всі виділені ізоляти тестувалися на чутливість до кожного з панелі антибіотиків, узгодженої наперед для певного виду бактерій (ймовірно, із технічних причин). Дані щодо чутливості/резистентності до того чи іншого антибіотика представлені з урахуванням реальної кількості проведених досліджень.

Висновки

- Найчастішими збудниками ранової інфекції є *Staphylococcus spp.* Серед усіх стафілококів частка нечутливих до метициліну становить 35%, а серед *S. aureus* – 27,2%.

- Майже всі виділені ізоляти *S. haemolyticus* та *S. epidermidis* резистентні до метициліну.

- Метицилін-чутливі *S. aureus* зберігають 100%-ву чутливість майже до всіх β-лактамних антибіотиків, глікопептидів, оксазолідинонів і гліцициклінів. Чутливість до ліпопептидів, аміноглікозидів, тетрацикліну, фторхінолонів перевищує 95%, а до епоксидів, макролідів, лінкозамідів і ко-тримоксазолу коливається в межах 90% або трохи перевищує її.

- У метицилін-резистентних *S. aureus* чутливість до тейкопланіну, лінезоліду, тайгецикліну і фосфоміцину перевищує 95%, до ко-тримоксазолу становить >90%. Чутливість MRSA до ванкоміцину, даптоміцину і цефтароліну – трохи нижче 90%.

- Чутливість *E. faecalis* до ванкоміцину, тейкопланіну, лінезоліду, тайгецикліну і фосфоміцину становить 96-98%, причому чутливість до фосфоміцину зберігається навіть у ванкоміцин-резистентних ентерококах.

- Усі штам *E. faecium* чутливі до ванкоміцину, лінезоліду і тайгецикліну, понад 93% – до тейкопланіну та фосфоміцину.

- Чутливість *Streptococcus spp.* до β-лактамів коливається в межах 88-93%. Абсолютно всі штам зберігають чутливість до тейкопланіну, лінезоліду і тайгецикліну, понад 95% – до ко-тримоксазолу, хлорамфеніколу, даптоміцину й ванкоміцину.

- У *E. coli* встановлено високу (92-94%) чутливість до нітрофурантоїну, колістину, фосфоміцину, карбапенемів (меропенем, ертапенем), трохи нижчу (87%) – до цефоперазону/сульбактаму. Близько 30% штамів продукували БЛРС. Виявлено один штам – продуцент метало-β-лактамаз, що зберігав чутливість тільки до колістину та фосфоміцину.

- Серед *Klebsiella spp.* висока чутливість зберігалася тільки до колістину. У цього виду бактерій найчастіше реєструвалася продукція БЛРС (42%). Виявлено один штам – продуцент метало-β-лактамаз, що зберігав чутливість тільки до колістину.

- Всі штам *Proteus spp.* були чутливими до меропенему. Чутливість до піперациліну/тазобактаму і цефоперазону/сульбактаму перевищувала 97%. Частка продуцентів БЛРС серед *Proteus spp.* склала 31%.

- Інші ентеробактерії (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*) продукують БЛРС у 14% випадків. Найбільшу чутливість у цих мікроорганізмів встановлено щодо меропенему (близько 90%) і колістину (85%).

- Колістин – єдиний антибіотик, до якого зберігали чутливість неферментуючі бактерії *Pseudomonas spp.* (93%) та *Acinetobacter spp.* (99%).

- Для успішного лікування інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними бактеріями, необхідна наявність на ринку України колістину та фосфоміцину.

Література

1. Amey S.G.B. Antimicrobial Chemotherapy. New York: Oxford University Press, 2010.
2. Cassini A., Høgborg L.D., Plachouras D. et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modeling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19 (1): 56-66.
3. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1
4. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Brussels: EC; 2017. https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
6. Torumkuney D., Perseva T., Bratus E. et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Ukraine and the Slovak Republic. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73 Suppl 5: v28-35.
7. Torumkuney D., Bratus E., Yuvko O. et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016-17 in Ukraine: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75 Suppl 1: i100-i111.
8. Європейський комітет з визначення чутливості до антибіотиків. Таблиці граничних значень для інтерпретації МІК та зон затримки росту. Версія 9.0, 2019. <http://www.eucast.org>.
9. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M. et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63 (5): e61-111.
10. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc> (посередині 25.08.2020 г.).
11. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC study protocol for genomic-based surveillance of carbapenem-resistant and/or colistin-resistant Enterobacteriaceae at the EU level. Version 2.0. Stockholm: ECDC; 2018. www.ecdc.europa.eu/publications-data/ecdc-study-protocol-genomic-based-surveillance-carbapenem-resistant-and-or

Таблиця 7. Поширеність антибіотикорезистентності (%) серед *Acinetobacter spp.* в Україні та сусідніх країнах Європи

Країна	Карбапенеми	Фторхінолони	Аміноглікозиди
Польща	67,3	86,9	67,4
Словаччина	44,0	56,0	44,4
Угорщина	55,2	66,0	48,7
Румунія	85,3	88,1	80,0
Україна	65,8-82,7*	94,2-94,7*	65,3-76**

Примітка: * іміпенем, меропенем; * ципрофлоксацин, левофлоксацин; ** тобраміцин, амікацин/гентаміцин.

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Наш сайт

Наша сторінка Facebook

TELEGRAM-KANAL HEALTH-UA.COM

РЕДАКЦІЙНИЙ ДАНОС З КОЛЕГІАМИ