

ПОДХОД ПРИ РАБОТА С ПАЦИЕНТИТЕ

Нашият подход е да разглеждаме пациента в неговата цялост. Пациентът не е просто „клиничен материал“ за изследване, не просто контейнер или тампон в транспортна среда, подаден през гишето за приемане на материали! Той е човек със своето страдание, на което ние трябва да помогнем да се открие причината, да отделим внимание, да успокоим, да консултираме терапевтичния подход...

Винаги разговаряме с пациента, търсим причините, които го водят при нас, оплаквания, други изследвания, проведено лечение и т.н.. Много от нашите пациенти се връщат при нас за консултация, независимо от съвременните възможности на компютър-базираната информационна система, при която пациентът може сам да види резултата си. Ние дискутираме с него този резултат, даваме препоръки за специфично антибиотично лечение, базирано на резултата от антибиограмата. Стараем се да сме полезни с познанията си за факторите на патогенност на различните бактериални видове, факторите, които водят до хронифициране на инфекцията, механизмите на резистентност и съответно подходяща антибиотична терапия, допълнителни подходи за намаляване на рецидиви.

За всичко това е необходимо непрекъснато усъвършенстване, следене на научни публикации, международни ръководства, научни съвременни подходи и въвеждане на нови методи в диагностиката, новосинтезирани антибиотици, правила за управление на антибиотичната употреба. Като клиничен микробиолог съм в постоянен контакт и с колегите в различните клиници за обсъждане резултатите и избор на най-подходящо антибиотично лечение при тежки пациенти, множествено-резистентни изолати с ограничен терапевтични възможности. Клиничните микробиолози изготвят антибиотичната политика в лечебните заведения, участват в реализирането ѝ, извършват надзор на антибиотичната резистентност, изпращат данни към Националната система за проследяване на антимикробната резистентност (AMP) БулСтар (НЦЗПБ-НРЛ по антибиотична резистентност), а от там данните постъпват към Европейската мрежа за надзор на AMP, EARS-Net на Европейския Център за Контрол на болестите- ECDC, Stockholm. Ежедневна, високопрофесионална, всеотдайна дейност на специалистите в областта на Клиничната Микробиология.

Клиничният микробиолог е отговорен и за превенцията и контрола на ИСМО-инфекциите, свързани с медицинското обслужване, наричани в миналото ВБИ. Т. е. е с функции на лекар по контрол на инфекциите. В случай, че ЛЗ има

болничен епидемиолог, клиничният микробиолог работи в тясна колаборация с него в процеса на откриване и регистрация на случаите на ИСМО, ограничаване на епидемични взривове, прилагане мерките за превенция и контрол на инфекциите. Изключително важна е ролята на тези мерки за ограничаване разпространението на множествено-резистентни бактерии сред пациенти, медицински персонал, болнична среда и в обществото. Цяла наука е това, бурно развиваща се в нашето съвремие. И това има своите причини.

КОЛКО ЧЕСТО СЕ СРЕЩА АНТИБИОТИЧНАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Антибиотичната резистентност на Грам-отрицателните бактерии представлява сериозен проблем за общественото здраве днес в глобален мащаб. Изчислено е, че всяка година около 33 000 души умират в Европа в резултат на инфекции, причинени от мултирезистентни (MR) микроорганизми [ECDC, 2022]. Тези инфекции имат висока икономическа цена за системата на здравеопазване. В болниците, появата на резистентност към практически всички антибиотици, ограничава терапевтичните възможности при сериозни и чести инфекции и води до високи нива на смъртност, в нашето съвремие. Тези резистентности могат да възникнат поради мутация или чрез придобиване на гени, открити в мобилни структури, като плазмиди или транспозони, лесно предавани между бактериите. Разпространението на MR щамове до голяма степен се дължи на разпространението на високорискови клонове, които при голям антибиотичен натиск, могат да бъдат селектирани се запазят във времето.

Резистентността към карбапенеми при Грам-отрицателни бактерии е причинила глобална епидемия, която продължава да расте. Въпреки че сем. *Enterobacteriaceae*, произвеждащи карбапенемази, са обект на най-сериозни проучвания, тъй като тази резистентност е докладвана за първи път при тези патогени в ранните 90-те години на миналия век, има повишено внимание и към на резистентните на карбапенеми неферментиращи грам-отрицателни бактерии, като *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Освен това, оценката на проблема с резистентността към карбапенем изисква разглеждане както на бактериите, произвеждащи карбапенемази, така и на бактериите с други механизми на резистентност.

Световната здравна организация (СЗО), също така и Центровете за контрол и превенция на заболяванията (CDC, Атланта) и ECDC, Стокхолм включват чревните бактерии- сем. *Enterobacteriaceae*, които произвеждат бета-лактамази с

разширен спектър (ESBL) и карбапенемази (CPE), заедно с MR *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, като патогени с критичен приоритет по отношение на антимикробната резистентност. Те често причиняват инфекции с висока заболяемост и смъртност в ЛЗ за болнична помощ, а от там могат да се бъдат пренесени в обществото.

Широкоспектърните бета-лактамази ESBL, които хидролизират цефалоспорини с разширен спектър и азтреонам, се инхибират от клавулановата киселина. Инфекциите, причинени от ESBL-продуциращи *Enterobacteriaceae*, показват нарастваща честота през последното десетилетие. За тяхното лечение се прилагат карбапенеми. Карбапенемите принадлежат към семейството на бета-лактамните антибиотици и често се използват, като препарати на последен избор при инфекции, причинени от MR *Enterobacteriaceae*. Така повишената употреба на карбапенеми (меропенем, имипенем) за лечение на инфекции, причинени от ESBL-продуценти, оказва т. нар. антибиотичен натиск и води до възникването и разпространението на бактерии, резистентни към карбапенеми.

Гените, кодиращи тези карбапенемази са локализирани или на хромозомата или на мобилни генетични елементи (MGEs) като плазмиди, интегрон придобит клас A *Klebsiella pneumoniae* карбапенемази (KPC), клас B (Imipenemase IMP, Verona Integron-кодирана Metallo- β -lactamase VIM, New Delhi Metallo- β -lactamase NDM) или клас D Охацилиназа от типа (OXA-48, OXA -181) карбапенемазите са най-важните детерминанти, обуславящи резистентност към карбапенеми.

Съответните гени са предимно плазмидно разположени и свързани с различни мобилни генетични структури (инсерционни последователности, интегрони, транспозони), допълнително засилващи тяхното разпространение) Карбапенемите, като имипенем и меропенем, най-често се използват за лечение на тежки инфекции причинени от *Enterobacteriaceae*, които произвеждат бета-лактамази с разширен спектър, както пояснихме и следователно появата на ензими, способни да ги инактивират изключително много ограничава възможностите за лечение. Резистентните към карбапенеми *Enterobacteriaceae* (CRE), включително *Klebsiella pneumoniae*, причиняват тежки инфекции на пикочните пътища, инфекции на рани, инфекции на хирургичното място, интраабдоминални инфекции и септицемия, особено при имуно компрометирани пациенти. CRE могат да причинят неуспехи при лечение, като по този начин представлява значителна заплаха за общественото здраве. Карбапенемазите, срещани сред *Enterobacteriaceae*, се различават от бета-лактамазите с разширен спектър (ESBL) по това, че хидролизират карбапенемите ефективно. В повечето случаи протеиновата структура на карбапенемазите се

различава значително от тази на ESBL, със забележителното изключение на няколко В-лактамази, като Гвиана ESBL (GES) и β-лактамази от тип OXA-48, които могат да имат точкови мутантни аналози с ESBL активност .

Бактериите, които произвеждат карбапенемази, ензими, които придават резистентност към карбапенемите, показват **нарастваща честота** през последните години. Карбапенемази са открити в множество видове ентеробактерии, като продуциращите карбапенемази *K. pneumoniae* (така наречените КРС карбапенемази) имат значително епидемиологично и клинично въздействие .

По данни на ECDC, Стокхолм разпространението на карбапенем-резистентни *Enterobacteraceae* нараства в периода 2017-2021. Ситуацията с AMR при бактериални видове, докладвана на EARS-Net мрежата за надзор на AMP, отнасящи се до получени инвазивни изолати през 2021 г. варират в широки граници в зависимост от бактериалните видове, антиминобната група и географския регион . Резистентността към трета генерация цефалоспорини и карбапенем , като цяло е по-висока при *Klebsiella pneumoniae*, отколкото при *Escherichia coli*. Докато резистентността към карбапенем остава рядка при *E. coli* за повечето страни, 33% от страните съобщават за процент на резистентност от 25% или по-висок при *K. pneumoniae*. Карбапенем резистентността също е често срещана при *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* видове, и то в по-висок процент отколкото при *K. pneumoniae*. Констатира се, както и в предишни регионални доклади, че има градиент на резистентността от север на юг и от запад на изток, като по-високи нива се наблюдават в южните и източните части на Европейския регион, отколкото в северните и западните части. Това е особено очевидна тенденция при резистентността към цефалоспорини от трета генерация и карбапенем при *K. pneumoniae* и карбапенем -резистентните *Acinetobacter* spp.

Резистентността към карбапенем се съобщава по-често при *K. pneumoniae*, отколкото при *E. coli*. През 2021 г. процентите карбапенем-резистентни *K. pneumoniae* са обикновено ниски в северните и западните части на Европейски регион на СЗО; 14 (31%) от 45 държави съобщават за AMR проценти под 1% . Петнадесет (33%) страни съобщават проценти, равни или над 25%, осем от които (18% от 45 страни) съобщават проценти на AMR, равни или над 50% (Беларус, Грузия, Гърция, Молдова, Румъния, Русия, Сърбия и Украйна) .

За нашата страна по данни на **ECDC**: през 2017 г - 12,4 % инвазивни изолати на *K. pneumoniae* , резистентни на карбапенем , достигащи през 2020 – 28,1%; 2021- 46, 3% . Резистентност към карбапенем при *P. aeruginosa* 2017-2021- България е в групата 25- < 50% - 32,5% . *Относно A.baumannii complex*

2017-2021 България е в групата с най-висок процент- >75% - 77,9% (ECDC/WHO AMR Report, 2021; published 2023).

По данни на Националната система за надзор на АМР -БулСтар 2021- процентът на резистентни към карбапенеми *Klebsiella pneumoniae* е с нарастваща тенденция: от 9, 7% към имипенем (ИМП) и 7, 2% към меропенем (МЕР) за 2018 г., до 15,9% към ИМП и 19,3% към МЕР за 2021 г.

В УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ ЕАД карбапенем-резистентни *K. pneumoniae* са изолирани за пръв път през 2013 г и в периода м. юни, 2013 г. до м. август , 2015 г. са регистрирани и изследвани 22 неповтарящи се клинични изолата . В сътрудничество с колеги от Испания тези изолати бяха детайлно изследвани. Бяха документирани два отделни PFGE клона *K. pneumoniae* , означени А (n=13) и В (n=9) . Клон А показва отрицателен резултат за продукция на карбапенемази чрез PCR, модифициран М-22 и с дефект при двата главни порина, OmpK35 и OmpK36, вероятно обясняващи резистентността към карбапенеми. Клон В показва положителен Hodge test, метод за хидролиза на карбапенеми, MBL DDST и положителен PCR за NDM, идентифицирана, като NDM-1 посредством DNA секвениране. Клон А бе разпространен сред неврологично и хирургично интензивно отделение, детска онко-хематологична клиника, докато клон В се открива в хирургия, интензивна кардиология и ортопедична клиника . Доколкото ни е известно, това е първо съобщение за доказване на NDM-1 продуцираща *K. pneumoniae* в България . Също така, това е първо съобщение на клонално разпространение на карбапенемова резистентност, свързана с продукция на СТХ-М-22 и порин-дефицитен фон. Бързото доказване , скрининг и мерки за контрол на инфекциите са от първостепенно значение за предотвратяване разпространението на тази сериозна заплаха сред високо рискови пациенти . В следващите години броят на карбапенем-резистентни изолати на *K. pneumoniae* нараства възходящо, за да достигне през 2023 г до 153 или 51,3% от всички изолирани от клинични материали щамове *K. pneumoniae*. Основните карбапенемази са от типа NDM, КРС и ОХА-48 . Изключително тревожна тенденция.

Тези тенденции изискват въвеждането на подходящи методи за идентифициране на на карбапенем-резистентните *K. pneumoniae* , определяне типа карбапенемаза, за да се назначи най-подходяща терапия. Такива тестове са въведени в нашата лаборатория.

За лечение на тези множествено-резистентни бактериални изолати в последните години бяха синтезирани няколко нови антибиотика, както следва:

Ceftazidim/Avibactam – ZAVICEFTA; Avycaz (Allergan, Inc); CAZ/AVI Pfizer Ireland Pharmaceuticals). Ceftazidime (CAZ)-трета генерация цефалоспорин в комбинация с Avibactam , който е не-бета-лактамен бета-лактамен инхибитор. Авибактам е инхибитор на ESBL, както на плазмидните , така и на хромозомните AmpC ензими и повечето от серин-зависими те карбапенемази, включително KPCs и OXA-48 ензими. Не е активен срещу метало-бета-лактамази. Одобрен от FDA през февруари, 2015 и от ЕМА-2016. Показан е за лечение на: усложнени интраабдоминални инфекции (сIAI) ; усложнени уроинфекции (сUTI) ; болнично-придобита пневмония НАР, вентилатор-асоциирана пневмония- VAP, при пациенти на изкуствена белодробна вентилация; инфекции при възрастни пациенти (elderly patients) с ограничени възможности за лечение. Приложение: и.в. 0,5 гр. Авибактам+ 2 гр. Цефтазидим.

Ceftolozan/Tazobactam- ZERBAXA Цефтолозан е полусинтетичен, широкоспектърен цефалоспорин от 5-та генерация Тазобактам е инхибитор на няколко молекулярни бета-лактамази от клас А, включително ензимите CTX-M, SHV и TEM, но не и на карбапенемазите . Той е много активен срещу *P. aeruginosa*, включително множество-резистентни изолати. Цефтолозан/тазобактам е одобрен от FDA през 2016 за лечение на усложнени интраабдоминални (сIAI) , усложнени уроинфекции (сUTI) и придобита в болница пневмония. CUBIST Pharmaceuticals. Получил одобрението си от регулаторните агенции въз основа на серия от три клинични изпитвания.

Imipenem/ Relebactam (ROCARBIO) Имипенем-релебактам е карбапенемазен инхибитор от KPC тип без инхибиторна активност срещу OXA-ензими и добра активност срещу множество-резистентни *P. aeruginosa* MDR . И двата компонента са лоши субстрати за ефлуксни помпи, което му дава конкурентно предимство пред *P. aeruginosa* . За лечение на възрастни с НАР , вкл. VAP; възрастни с бактериемия/ сепсис, свързани с НАР , вкл. VAP; инфекции, дължащи се на аеробни Грам-отрицателни микроорганизми, при възрастни пациенти с ограничени възможности за лечение. При усложнени инфекции на пикочните пътища имипенем-релебактам не е по-нисък от имипенем плацебо и по същия начин при усложнена интраабдоминална инфекция , както и нозокомиална пневмония . Проучване, което го сравнява с колистин-имипенем при инфекции, причинени от резистентни на имипенем бактерии , представя данни за подобна ефикасност и по-ниски стойности на смъртността с имипенем-релебактам.

Meropenem-Vaborbactam. Меропенем-ваборбактам е не-бета-лактамен инхибитор на серин бета-лактамази от клас А, включително KPC, и цефалоспоринози от клас С. Той действа чрез образуване на ковалентен мост с бета-лактамази и е стабилен срещу медирана от бета-лактамаза хидролиза. Ваборбактам не инхибира ензимите от клас В (метало-бета-лактамази) или

карбапенемазите от клас D (ОХА). Освен това няма антибактериална активност *per se*. Това е първият инхибитор, получен от циклична боронова киселина, който е одобрен от FDA през 2017 г. в комбинация с меропенем. От друга страна, той има по-нисък капацитет за селекция на резистентни мутанти. Не са описани специфични мутации в КРС, които да повлияят на неговия профил на инхибиране, но е описана резистентност, дължаща се на свръхекспресия на гена blaKPC, както и резистентност, дължаща се на мутации в порините и като възможен ефект от мутации в ефлуксните помпи. Меропенем-ваборбактам е показан за усложнени уринарни инфекции, включително пиелонефрит; усложнени интраабдоминална инфекции; нозокомиална пневмония, включително, свързана с механична вентилация, бактериемия, възникваща едновременно или за която се предполага, че е свързана с някоя от инфекциите, споменати по-горе. Меропенем-ваборбактам също е показан за лечение на инфекции, причинени от аеробни Грам-отрицателни микроорганизми при възрастни с ограничени възможности за лечение

Cefiderocol. Fetcroja (цефидерокол) на Японската фармацевтична компания Shionogi. Първият в света сидерофор цефалоспорин, който използва собствената транспортна система на желязо на бактериите, за да увеличи периплазменото си проникване в бактериалните клетки по начин, подобен на "троянския кон". Cefiderocol има *in vitro* антибактериална активност срещу широк спектър от аеробни Грам-отрицателни патогени. Той е стабилен срещу много бета-лактамази от клас А, В, С и D и много активен срещу *P. aeruginosa*. Това е една от бъдещите молекули с най-голям антимикробен спектър. Одобрен в САЩ на 14 ноември 2019 г. (Fetroja) и през април 2020 г. в Европейския съюз (Fetcroja). Използва се за пациенти с ограничени или без възможности за лечение. Цефидерокол е с широк антибактериален спектър на действие срещу различни видове аеробни бактерии, вкл. *Enterobacterales*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Burkholderia* spp. и *S. maltophilia*. За лечение на усложнени уроинфекции, болнична пневмония, вкл. VAP причинени от карбапенем-резистентни Enterobacteriaceae.

В научната литература са публикувани ръководства на няколко международни организации с препоръки за лечение на инфекции, дължащи се на сем. *Enterobacteriaceae*, продуциращи карбапенемаза

Дружество, година на публикуване	Тип на карбапенемаза		
	КРС	ОХА-48	MBL
ESCMID 2021	Ceftazidime- avibactam* Meropenem- vaborbactam	Ceftazidime- avibactam	Ceftazidime-avibactam + aztreonam Cefiderocol

Дружество, година на публикуване	Тип на карбапенемаза		
	KPC	OXA-48	MBL
IDSA 2022	Не-тежки инфекции: Aminoglycosides (UTI- инфекции на уринарен тракт) или tigecycline (не при бактериемия/сепсис/пневмония)		
	Ceftazidime– avibactam Meropenem– vaborbactam Imipenem–relebactam	Ceftazidime- avibactam	Ceftazidime–avibactam + aztreonam Cefiderocol
SEIMC 2022	UTI →Aminoglycosides, cefiderocol, meropenem; Коремни инфекции →Tigecycline, eravacycline		
	Ceftazidime– avibactam Meropenem– vaborbactam	Ceftazidime- avibactam	Ceftazidime–avibactam + aztreonam Cefiderocol
	Алтернатива →Комбинирана терапия (meropenem, colistin, tigecycline, aminoglycosides...)		

Табл. 1 Обобщение на препоръките в указанията на ESCMID, IDSA и SEIMC за лечение на инфекции, дължащи се на сем.*Enterobacteriaceae*, продуциращи карбапенемаза. Дозировките на различните антимикробни средства са тези, включени в Кратката характеристика на продукта (КХП); *ESCMID- Европейско дружество по клинична микробиология и инфекциозни болести; *IDSA- Американска асоциация по инфекциозни болести; *SEIMC-Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica -Испанско дружество по инфекциозни болести и клинична микробиология (Canton, R. et al.,2023)

В заключение, към момента разпространението на бактериите, продуциращи карбапенемази е най-важният клиничен проблем в антибиотична резистентност при Грам отрицателните бактерии, особено при сем. *Enterobacteriaceae*. И ако използваме мотото на последната кампания на СЗО, антимикробната резистентност е невидима, но жертвите ѝ не са. Това изисква изграждане на ефективна антибиотична политика и екипи за реализирането ѝ в лечебните заведения. Изработването на ръководства за идентифициране на типовете резистентност и съответните терапевтични подходи, вкл. с новите антибиотични препарати. *Стриктното спазване на мерките за превенция и контрол на инфекциите* в ЛЗ е с ключова роля за ограничаване разпространението на тези опасни изолати. *Необходимо е* обучение на медицинските специалисти , за да се оптимизира употребата новите антибиотици, която да се адаптира към местната епидемиология и антибиотична политика , да се внедрят в практиката ръководствата, да се следват принципите за управление на антибиотичната употреба, с цел постигане по-добри резултати и изход за пациентите.

Доц. д-р Росица Вачева, дм
Началник Лабораторията по Микробиология на УМБАЛ „Царица
Йоанна – ИСУЛ“
Председател на УС на Българска Асоциация за превенция и
контрол на инфекциите БУЛНОЗО-