

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

Е.Н. Кроткова

«18» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Регистрационный номер № 043-0423

**АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ  
КАРБАПЕНЕМРЕЗИСТЕНТНЫМИ  
ШТАММАМИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

(инструкция по применению)

Учреждения-разработчики:

Учреждение образования «Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»

Учреждение здравоохранения «Витебская областная клиническая  
больница»

Авторы: Антонова Е.Г., д.м.н., профессор Жильцов И.В., к.м.н.  
Матусевич Е.А.

Витебск, 2023

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен алгоритм лечения инфекций, вызванных карбапенемрезистентными штаммами *Klebsiella pneumoniae*, который может быть использован для оптимизации оказания медицинской помощи данным пациентам и рационального использования антибактериальных лекарственных препаратов.

Инструкция предназначена для врачей-инфекционистов, врачей-хирургов, врачей-реаниматологов, иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с инфекционными заболеваниями.

### **Показания к применению**

Развитие у пациентов старше 18 лет инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: пневмония, вызванная *K. pneumoniae* (J 15.0), сепсис, вызванный другими грамотрицательными микроорганизмами (A 41.5, вызванный *K. pneumoniae* B 96.1), перитонит (K 65.0, вызванный *K. pneumoniae* B 96.1), абсцесс кожи конечности (L 02.4, вызванный *K. pneumoniae* B 96.1), абсцесс кожи туловища (L 02.2, вызванный *K. pneumoniae* B 96.1), флегмона туловища (L 03.3, вызванная *K. pneumoniae* B 96.1).

### **Противопоказания для применения**

1. Противопоказания соответствуют таковым для каждого из используемых лекарственных препаратов согласно их инструкциям по применению.
2. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи и вызванные *K. pneumoniae*, у пациентов до 18 лет и у беременных женщин.

### **Перечень необходимых медицинских изделий, лекарственных препаратов и т.д.**

1. Аппаратное оснащение, посуда и расходные материалы клинико-диагностической лаборатории для выполнения:  
общего клинического (развернутого) анализа крови;  
общего анализа мочи;  
биохимического анализа крови с определением уровня глюкозы, общего белка, альбумина, альфа-амилазы, билирубина, мочевины, креатинина,

аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, электролитов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ), С-реактивного белка, прокальцитонина; гемостазиограммы и исследования параметров кислотно-основного состояния крови.

2. Аппаратное оснащение, посуда и расходные материалы бактериологической лаборатории для выполнения:

бактериологического исследования крови на стерильность;

бактериологического исследования материала из очага инфекции (отделяемого из раны, абсцесса, перитонеальной жидкости, плевральной жидкости, мокроты) на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы;

определения чувствительности штаммов *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам с выявлением их минимальной подавляющей концентрации (МПК).

3. Оборудование ПЦР-лаборатории: термоциклер для выполнения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, набор реагентов для экстракции ДНК из биологических образцов, диагностические наборы для обнаружения генов сериновых карбапенемаз (KPC, OXA-48) и металло- $\beta$ -лактамаз (NDM, VIM, IMP).

4. Диагностическое оборудование для выполнения электрокардиографического, ультразвукового, рентгенологического исследований и рентгеновской компьютерной томографии.

5. Антибактериальные лекарственные препараты (меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, эртапенем, тигециклин, амикацин, колистин).

### Технология реализации алгоритма

#### 1. Определение факторов риска развития инфекций, вызванных карбапенемрезистентными штаммами *Klebsiella pneumoniae*

Факторами риска развития нозокомиальных инфекций, вызванных карбапенемрезистентными штаммами *K. pneumoniae*, являются: высокая распространенность карбапенемрезистентных штаммов *K. pneumoniae* в отделении, где находился пациент (по данным локального микробиологического мониторинга – более 20% выделенных возбудителей);

нахождение в любом отделении стационара более 7 дней или в отделении реанимации и интенсивной терапии более 3 дней;  
предшествующее оперативное вмешательство;  
искусственная вентиляция легких или трахеостомия;  
катетеризация центральной вены;  
предшествующая терапия карбапенемами и/или фторхинолонами в течение предыдущих 3 месяцев по любому поводу;  
тяжелое течение основного заболевания или тяжелая коморбидность (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек в терминальной стадии, сердечно-сосудистая недостаточность, декомпенсированный цирроз печени классов В и С по Чайлд-Пью, злокачественные новообразования);  
иммунодефицитные состояния, нейтропения.

## **2. Проведение эмпирической антибактериальной терапии**

2.1 При наличии у пациента клинико-лабораторных признаков инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, и 2 или более вышеуказанных факторов риска проводится эмпирическая антибактериальная терапия, которая предполагает только комбинированное применение лекарственных препаратов. Выбор антибиотиков определяется данными о локальной резистентности к ним изолятов *K. pneumoniae*, выделяемых в конкретных отделениях или стационарах, а также локализацией инфекции.

2.2 В стационарах с высоким уровнем распространенности штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы (по данным локального микробиологического мониторинга – более 20% выделенных возбудителей), не применять карбапенемы как в качестве монотерапии, так и в комбинации с фторхинолонами, а также колистин в режиме монотерапии.

2.3 Базовыми антибиотиками для эмпирической и этиотропной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, являются меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, тигециклин. Режимы дозирования базовых антибиотиков представлены в таблице 1 приложения.

2.4 Для комбинации с базовыми антибактериальными лекарственными препаратами используются эртапенем, амикацин,

колистин. Режимы дозирования данных антибиотиков представлены в таблице 2 приложения.

2.5 После получения результатов бактериологического и молекулярно-генетического исследований клинических изолятов *K. pneumoniae* рассмотреть вопрос о коррекции эмпирической терапии (продолжить ее в случае получения доказательств потенциальной эффективности либо провести эскалацию/деэскалацию).

### **3. Проведение этиотропной антибактериальной терапии с учетом результатов бактериологического и молекулярно-генетического исследований**

3.1 При отсутствии продукции карбапенемаз изолятами *K. pneumoniae* и при значении МПК меропенема (дорипенема)  $\leq 32$  мкг/мл возможно применение меропенема (дорипенема) как базового антибиотика в комбинации с другим антибиотиком из вспомогательной группы (амикацин или колистин).

3.2 При отсутствии продукции карбапенемаз изолятами *K. pneumoniae* и при значении МПК имипенема/циластатина 2-4 мкг/мл возможно применение имипенема/циластатина как базового антибиотика в комбинации с другим антибиотиком из вспомогательной группы (амикацин или колистин).

3.3 При продукции изолятами *K. pneumoniae* сериновых карбапенемаз типа КРС и при значении МПК меропенема (дорипенема)  $\leq 32$  мкг/мл возможно применение комбинации двух карбапенемов: эртапенема («суицидный» ингибитор карбапенемаз) и меропенема (дорипенема). Допускается комбинированное применение двух карбапенемов с другим антибиотиком из вспомогательной группы (амикацин или колистин).

3.4 При продукции изолятами *K. pneumoniae* сериновых карбапенемаз типа КРС и/или типа ОХА-48 в сочетании с металло- $\beta$ -лактамазами и при любом значении МПК к меропенему (дорипенему) возможно применение тигециклина в комбинации с меропенемом (дорипенемом) и колистином.

3.5 Длительность проведения этиотропной антибактериальной терапии определяется индивидуально, в большинстве случаев достаточно применения эффективных схем в течение 7-8 суток.

Необоснованно длительное использование антибиотиков способствует возникновению и распространению в стационарах резистентных штаммов *K. pneumoniae*.

#### **4. Оценка эффективности антибактериальной терапии**

##### **4.1 Критериями эффективности лечения следует считать:**

отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса (гнояного отделяемого из раны или дренажа, гнойной мокроты, нормализация температуры тела или ее снижение  $< 37,2^{\circ}\text{C}$ ) и стойкая положительная динамика состояния пациента;

положительная динамика лабораторных и инструментальных методов обследования (абсолютное число лейкоцитов менее  $9 \times 10^9/\text{л}$ , относительное число нейтрофилов менее 80%, положительная динамика на рентгенограмме или компьютерной томограмме грудной клетки, снижение уровня С-реактивного белка или концентрации прокальцитонина в сыворотке крови на  $\geq 80\%$  от исходного уровня или до нормальных значений).

4.2 При отсутствии эффекта от проводимой терапии необходимо исключить наличие несанированных или недренированных очагов инфекции, наличие небактериальной инфекции (вирусной или системной грибковой) и вероятность неинфекционного генеза сохраняющихся симптомов. При сохранении неудовлетворительных результатов лечения пациента следует повторно провести общеклинические (лабораторные и инструментальные) обследования, бактериологические и молекулярно-генетические исследования с последующей оценкой полученных результатов.

#### **Возможные осложнения при применении**

Осложнения соответствуют таковым для каждого из используемых лекарственных препаратов согласно их инструкциям по применению.

Таблица 1. Режимы дозирования базовых антибиотиков для проведения терапии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных карбапенемрезистентными штаммами *K. pneumoniae*\*

МНН	Схема применения	Примечание
Меропенем	Внутривенно по 2,0 г в течение 3-часовых инфузий каждые 8 часов.	—
Дорипенем	Внутривенно по 1,0 г в течение 3-часовых инфузий каждые 8 часов.	—
Имипенем/ циластатин	Внутривенно по 1,0 г (в пересчете на имипенем) каждые 6 часов.	—
Тигециклин	Внутривенно 0,1 г, инфузия в течение 1 часа (нагрузочная доза), затем по 0,05 г, инфузии в течение 1 часа, каждые 12 часов.	—

Примечание: \* – режимы дозирования указаны для пациентов с нормальной функцией почек и печени. Пациентам с почечной и печеночной недостаточностью проводится коррекция дозы согласно инструкциям по применению соответствующих лекарственных препаратов.

Таблица 2. Режимы дозирования антибиотиков, используемых в комбинации с базовыми, для проведения терапии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных карбапенемрезистентными штаммами *K. pneumoniae*\*

МНН	Схема применения	Примечание
Эртапенем	Внутривенно по 1,0 г 1 раз в сутки	При проведении режима двойной терапии карбапенемами
Амикацин	Внутривенно по 15-20 мг/кг 1 раз в сутки в течение 30-минутных инфузий.	—
Колистин	Загрузочная доза: внутривенно (млн МЕ) = масса тела (кг) ÷ 7,5 в течение 30-120-минутной инфузии.  Поддерживающая доза: внутривенно (млн МЕ) = (КК мл/мин ÷ 10) + 2 Поддерживающую дозу вводят в 2-3 приема в виде инфузий.	Максимальная загрузочная доза 10 млн МЕ  КК – клиренс креатинина. Введение первой поддерживающей дозы через 24 часа после загрузочной

Примечание: \* – режимы дозирования указаны для пациентов с нормальной функцией почек и печени. Пациентам с почечной и печеночной недостаточностью проводится коррекция дозы согласно инструкциям по применению соответствующих лекарственных препаратов.