|  |  |
| --- | --- |
| т | ЄВРОПЕЙСЬКИЙ КОМІТЕТ  ІЗ ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ  ДО АНТИБІОТИКІВ |
| Європейське товариство з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб | |

**Природна резистентність та Незвичайні фенотипи**

**версія 3.3**

**Жовтень 2021**

Експертні правила EUCAST версія 2.0 були опубліковані 29 жовтня 2011 та оновлювався кілька разів з тих пір. Поточна та попередні версії доступні за посиланням [(http://www.eucast.org/expert rules and intrinsic resistance/)](http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/). Усі версії пройшли громадські консультації

**Зміст**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Антимікробний препарат / мікроорганізм або правило | Зміни відносно попередньої версії 3.2 |
| Таблиця 1 | Hafnia alvei | Цефокситин, цефуроксим та ампіцилін-сульбактам більше не вказані як С, оскільки вони можуть виявитися чутливими. (С до амоксицилін-клавуланової кислоти зберігається, оскільки він перевищує 90%).  Stock et al. Diagnostic Microbiol Infect Dis 2005: 51:151-63  Günthard & Pennekamp. Clin Infect Dis 1996; 22:1040-5 |
| *Aeromonas hydrophila,*  *A. caviae, A. jandaei* | Вилучено С для амоксицилін-клавуланової кислоти та цефокситину, оскільки обидва можуть виявитися чутливими.  Overman and Janda. J Clin Microbiol 1999; 37:706-8.  Vila et al J Antimicrob Chemother 2002; 49:701-2 |
| *Aeromonas veronii* | Додано С до тикарциліну (посилання, як зазначено вище) |
| *Aeromonas jandaei* | Видалений С до цефалоспоринів вузького спектру дії, оскільки штами можуть виявитися чутливими.  (Overman and Janda. J Clin Microbiol 1999; 37: 706-8). |
| Таблиця 2 | *Achromobacter xylosoxidans* | Додано С до азтреонаму  Pérez Barragán et al. Rev Esp Quimioter 2018; 31:268-73.  Nakamoto et al. Yonago Acta Medica 2017; 60:67–70 |
|  | *Elizabethkingia meningoseptica* | Видалений С до піперациліну  Lin et al. J Clin Med 2018, 7(12):538. Cheng et al. Clin Microbiol Infect 2019; 25:340-5. |
|  | *Elizabethkingia anophelis* | Додані нові види, оскільки були описані спалахи.  Резистентність така ж, як і для *E. meningoseptica*, хоча *E. anophelis*, як правило, дещо частіше чутлива до піперациліну. Посилання, як зазначено вище. |
|  | *Chryseobacterium* spp. | Додані види, природна стійкість відповідно до  Lin et al. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63:e02256-18.  Chang et al. J Microbiol Immunol Infect 2015; 48: 559-64. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Антимікробний препарат / мікроорганізм або правило | Зміни відносно попередньої версії 2.0 |
| Всі |  | Визначення “Природна резистентність”, “Незвичайні фенотипи” та “Експертні правила” |
| Таблиці, правила та примітки пронумеровані за необхідності. Таксономія також була оновлена |
| Таблиця 1 | Заголовок | Оновлено, включаючи таксономію Enterobacterales та Aeromonas |
| Hafnia alvei | С включено для колістину |
| Enterobacter aerogenes | Оновлено до Klebsiella aerogenes |
| Leclercia adecarboxylata | Нове включення, С включено для фосфоміцину |
| Plesiomonas shigelloides | Нове включення, С включено для різних бета-лактамів |
| Providencia rettgeri | С видалено для цефуроксиму та тигецикліну (зараз включено до експертних правил) |
| Providencia stuartii | С видалено для цефуроксиму та тигецикліну (зараз включено до експертних правил) |
|  | Aeromonas hydrophila, Aeromonas veronii, Aeromonas dhakensis, Aeromonas caviae, та Aeromonas jandaei | Нове включення, С включено для різних бета-лактамів |
| Таблиця 2 | Заголовок | Оновлено |
| Таблиця 3 | Заголовок | Оновлено |
| Таблиця 4 | Clostridium ramosum, Clostridium innocuum | Перенесено до нової таблиці (таблиця 5), яка включає анаероби |
| Таблиця 6 | Salmonella *Typhi* | Видалено стійкість до фторхінолонів |
| Haemophilus influenzae | Нова примітка для фторхінолонів |
| Neisseria gonorrhoeae | Видалено стійкість до азитроміцину |
| Таблиця 7 | Заголовок | "Винятковий" був замінений на "незвичайний" |
| Staphylococcus aureus, коагулазонегативні стафілококи, Streptococcus pneumoniae, бета-гемолітичні стрептококи груп A, B, C та G s ентерококи. | Додано еравациклін та омадациклін |
| Таблиця 8 | Заголовок | "Винятковий" був замінений на "незвичайний" |
| Bacteroides spp. | Видалено стійкість до карбапенемів |
| Clostridioides difficile | Додано фідаксоміцин |

Визначення “Природна резистентність та незвичайні фенотипи” та “Експертні правила”

Природна резистентність та незвичайні фенотипи

Мета таблиць Природної резистентності та незвичайних фенотипів - служити інструментом для перевірки ідентифікації видів та/або результатів визначення чутливості. Відсутність природної резистентності або наявність незвичайного фенотипу свідчить про те, що лабораторія повинна перевірити ідентифікацію видів, результати визначення чутливості або те і інше.

Мікроорганізми перераховані тільки як "природно резистентні" до препарату (або групи препаратів), у випадку коли переважна більшість дикого типу має величини MIК, настільки високі, що агент не слід розглядати ні для терапії, ні для перевірки клінічної чутливості. Якщо, з іншого боку, значна частина організмів має значення MIК нижче граничного значення для С видів, як правило, чутливих до препарату, вони не зазначаються як природно резистентні. Типовим прикладом останньої ситуації є комплекс *Enterobacter cloacae* та цефуроксим. Близько 40% ізолятів цього комплексу мають показник MIК нижче граничного значення для "С" для *Enterobacterales*, що означає, що результат "чутливий - збільшена експозиція" не є рідкістю, і тому не потребує перегляду їх ідентифікації або результатів визначення чутливості. Натомість рекомендується не застосовувати цефуроксим для терапії важкої інфекції, спричиненої комплексом *E. cloacae*, і застосовується експертне правило. Визначення та застосування "природно резистентний" не є абсолютним, і зміна позначення виду може статися з часом, коли з'являться нові дані. <http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/>

**Експертні правила**

Експертні правила представляють поради щодо антимікробної терапії, найчастіше вказуючи, коли слід уникати застосування антимікробних препаратів, які можуть призвести до невдачі лікування. Крім того, Експертні правила дають рекомендації щодо вирішення ситуацій, які наразі є суперечливими чи невирішеними.

"Експертні правила" - це загальна порада щодо чутливості чи стійкості виду (або груп видів) до одного або декількох агентів, які можна визначити по рівню стійкості чи чутливості до одного чи декількох агентів або за результатами ідентифікації механізму резистентності. Найчастіше правила вказують, коли слід уникати використання антимікробних препаратів, які можуть призвести до невдачі лікування. Крім того, "Експертні правила " надають поради щодо вирішення ситуацій, які наразі є спірними чи невирішеними

Примітка:

У наступних таблицях «C» = природно стійкий, як визначено вище

**Таблиця 1 Природна резистентність у Enterobacterales та Aeromonas spp. Enterobacterales та Aeromonas spp. також природно резистентні до бензилпеніциліну, глікопептидів, ліпоглікопептидів, фузидієвої кислоти, макролідів (з деякими виключеннями1), лінкозамідів, стрептограмінів, ріфампіцину та оксазолідінонів**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Правило | Мікроорганізм | Ампіцилін/Амоксицилін | Амоксицилін-  Клавуланова кислота | Ампіцилін-сульбактам | Тікарцилін | Цефазолін,  Цефалотин  Цефалексин, Цефадроксил | Цефокситин2 | Цефуроксим | Тетрацикліни | Тайгециклін | Поліміксин B,  Колістин | Фосфоміцин | Нітрофурантоін |
| 1.1 | Citrobacter koseri, Citrobacter amalonaticus3 | С |  |  | С |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.2 | Citrobacter freundii4 | С | С | С |  | С | С |  |  |  |  |  |  |
| 1.3 | Enterobacter cloacae complex | С | С | С |  | С | С |  |  |  |  |  |  |
| 1.4 | Escherichia hermannii | С |  |  | С |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.5 | Hafnia alvei | С | С |  |  |  |  |  |  |  | С |  |  |
| 1.6 | Klebsiella aerogenes | С | С | С |  | С | С |  |  |  |  |  |  |
| 1.7 | Klebsiella oxytoca | С |  |  | С |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.8 | Klebsiella pneumoniae complex | С |  |  | С |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.9 | Leclercia adecarboxylata |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | С |  |
| 1.10 | Morganella morganii | С | С | С |  | С |  |  | С |  | С |  | С |
| 1.11 | Plesiomonas shigelloides | С | С | С |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.12 | Proteus mirabilis |  |  |  |  |  |  |  | С | С | С |  | С |
| 1.13 | Proteus penneri | С |  |  |  | С |  | С | С | С | С |  | С |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Правило | Мікроорганізм | Ампіцилін/Амоксицилін | Амоксицилін-  Клавуланова кислота | Ампіцилін-сульбактам | Тікарцилін | Цефазолін,  Цефалотин  Цефалексин, Цефадроксил | Цефокситин2 | Цефуроксим | Тетрацикліни | Тайгециклін | Поліміксин B,  Колістин | Фосфоміцин | Нітрофурантоін |
| 1.14 | Proteus vulgaris | С |  |  |  | С |  | С | С | С | С |  | С |
| 1.15 | Providencia rettgeri | С | С | С |  | С |  |  | С |  | С |  | С |
| 1.16 | Providencia stuartii | С | С | С |  | С |  |  | С |  | С |  | С |
| 1.17 | Raoultella spp. | С |  |  | С |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.18 | Serratia marcescens | С | С | С |  | С | С | С | С 5 |  | С |  | С |
| 1.19 | Yersinia enterocolitica | С | С | С | С | С | С |  |  |  |  |  |  |
| 1.20 | Yersinia pseudotuberculosis |  |  |  |  |  |  |  |  |  | С |  |  |
| 1.21 | Aeromonas hydrophila | С |  | С |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.22 | Aeromonas veronii | С |  | С | С |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.23 | Aeromonas dhakensis | С |  | С |  |  | С |  |  |  |  |  |  |
| 1.24 | Aeromonas caviae | С |  | С |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.25 | Aeromonas jandaei | С |  | С | С |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Азитроміцин ефективний in vivo при лікуванні тифоідної/паратифоідної лихоманок та еритроміцин може бути використаний для лікування діареї мандрівників.
2. Клінічні граничні значення для цефокситину не визначені. Види Enterobacterales природно резистентні до цих антибіотиків за рахунок продукції хромосомно індукованої AmpC ß-лактамази, яка відповідає за більш високі значення MIК цефокситину, порівняно з тими з видів *Enterobacterales*, у яких не достатнє вироблення цієї бета-лактамази.
3. Також включає Citrobacter sedlakii, Citrobacter farmeri and Citrobacter rodentium.
4. Також включає Citrobacter braakii, Citrobacter murliniae, Citrobacter werkmanii and Citrobacter youngae.
5. Serratia marcescens природно резистентна до тетрацикліну та доксицикліну, але не до міноцикліну чи тайгецикліну

**Таблиця 2 Природна резистентність неферментуючих грамнегативних бактерій. Неферментуючі грамнегативні бактерії також природно резистентні до бензилпеніциліну, цефалоспоринів 1-го та 2-го покоління, глікопептидів, ліпоглікопептидів, фузидієвої кислоти, макролідів, лінкозамідів, стрептограмінів, ріфампіцину та оксазолдінонів**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Правило | Мікроорганізм | Ампіцилін/Амоксицилін | Амоксицилін-  клавуланова кислота | Ампіцилін-сульбактам | Тікарцилін | Тікарцилін - клавуланова кислота | Піперацилін | Піперацилін-тазобактам | Цефтриаксон, цефотаксим | Цефтазидим | Цефеппім | Азтреонам | Ертапенем | Іміпенем | Меропенем | Ципрофлоксацин | Аміноглікозиди | Хлорамфенікол | Триметоприм | Фосфоміцин | Тетрацикліни | Тайгециклін | Поліміксин B/Колістин |
| 2.1 | Acinetobacter baumannii, Acinetobacter pittii,  Acinetobacter nosocomialis | С | С | Примітка1 |  |  |  |  | С |  |  | С | С |  |  |  |  |  | С | С | С 2 | Примітка2 |  |
| 2.2 | Achromobacter xylosoxidans | С |  |  |  |  |  |  | С |  |  | С | С |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2.3 | Burkholderia cepacia complex3 | С | С | С | С | С | С | С | С |  |  | С | С |  |  | С | С | С 4 | С | С |  |  | С |
| 2.4 | Elizabethkingia meningoseptica | С | С | С | С | С |  |  | С | С | С | С | С | С | С |  |  |  |  |  |  |  | С |
| 2.5 | Elizabethkingia anophelis | С | С | С | С | С |  |  | С | С | С | С | С | С | С |  |  |  |  |  |  |  | С |
| 2.6 | Ochrobactrum anthropi | С | С | С | С | С | С | С | С | С | С | С | С |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2.7 | Pseudomonas aeruginosa | С | С | С |  |  |  |  | С |  |  |  | С |  |  |  | С | Примітка5 | С |  | С | С |  |
| 2.8 | Stenotrophomonas maltophilia | С | С | С | С |  | С | С | С |  |  | С | С | С | С |  |  | С 4 | С 6 | С | С 7 |  |  |
| 2.9 | Chryseobacterium spp | С | С | С | С | С |  |  | С | С |  | С | С | С | С |  |  | С |  |  |  |  | С |

1. Acinetobacter baumannii може виявитися чутливим до ампіциліну-сульбактаму через активність сульбактаму до цього виду.
2. Acinetobacter природно резистентний до тетрацикліну та доксицикліну, але не до міноцикліну чи тайгецикліну.
3. Burkholderia cepacia complex включає різні види. Деякі штами можуть здатися чутливими до деяких бета-лактамів *in vitro*, але вони мають клінічну стійкість.
4. Burkholderia cepacia та Stenotrophomonas maltophilia є природно стійкими до всіх аміноглікозидів. Природна резистентність пояснюється поганою проникністю і можливим ефлюксом. Крім того, більшість Stenotrophomonas maltophilia продукують фермент AAC (6 '), Iz.
5. Pseudomonas aeruginosa є природньо стійкою до канаміцину та неоміцину через низьку активність APH (3 ') - IIa.
6. Stenotrophomonas maltophilia як правило, чутлива до триметоприму-сульфаметоксазолу, але резистентна лише до триметоприму.
7. Stenotrophomonas maltophilia властива стійкість до тетрацикліну, але не до доксицикліну, міноцикліну та тигецикліну.

**Таблиця 3 Природна резистентність у грамнегативних бактерій інших ніж Enterobacterales та неферментуючі грам-негативні бактерії. Грамнегативні бактерії інші ніж Enterobacterales та неферментуючі грамнегативні бактерії також природно резистентні до глікопептидів, ліпоглікопептидів, лінкозамідів та оксазолінонів**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Правила | Мікроорганізми | Фузидієва кислота | Стрептограміни | Триметоприм | Налідіксова кислота |
| 3.1 | Haemophilus influenzae | С | С |  |  |
| 3.2 | Moraxella catarrhalis |  |  | С |  |
| 3.3 | Neisseria spp. |  |  | С |  |
| 3.4 | Campylobacter fetus | С | С | С | С |
| 3.5 | Campylobacter jejuni, Campylobacter coli | С | С | С |  |



**Таблиця 4 Природна резистентність у грампозитивних бактерій. Грампозитивні бактерії також природно стійкі до азтреонаму, темоциліну, поліміксину B/колістину та налідиксової кислоти**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Правило | МІкроорганізм | Фузидієва кислота | Цефтазидим | Цефалоспорини  (за виключенням цефтазидиму) | Аміноглікозиди | Макроліди | Кліндаміцин | Хінупристин-дальфопристин | Ванкоміцин | Тейкопланін | Фосфоміцин | Новобіоцин | Сульфонаміди |
| 4.1 | Staphylococcus saprophyticus | С | С |  |  |  |  |  |  |  | С | С |  |
| 4.2 | Staphylococcus cohnii |  | С |  |  |  |  |  |  |  |  | С |  |
| 4.3 | Staphylococcus xylosus |  | С |  |  |  |  |  |  |  |  | С |  |
| 4.4 | Staphylococcus capitis |  | С |  |  |  |  |  |  |  | С |  |  |
| 4.5 | Інші коагулазонегативні стафілококи та S. aureus |  | С |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4.6 | Streptococcus spp. | С | С |  | С1 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4.7 | Enterococcus faecalis | С | С | С | С1 | С | С | С |  |  |  |  | С |
| 4.8 | Enterococcus gallinarum, Enterococcus casseliflavus | С | С | С | С1 | С | С | С | С |  |  |  | С |
| 4.9 | Enterococcus faecium | С | С | С | С1,2 | С |  |  |  |  |  |  | С |
| 4.10 | Corynebacterium spp. |  |  |  |  |  |  |  |  |  | С |  |  |
| 4.11 | Listeria monocytogenes |  | С | С |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4.12 | Leuconostoc spp., Pediococcus spp. |  |  |  |  |  |  |  | С | С |  |  |  |
| 4.13 | Lactobacillus spp. (L. casei, L. casei var. rhamnosus) |  |  |  |  |  |  |  | С | С |  |  |  |

1. Низький рівень стійкості (LLR) до аміноглікозидів. Комбінація аміноглікозидів з інгібіторами клітинної стінки (пеніциліни та глікопептиди) є синергідною та бактерицидною проти ізолятів, чутливих до інгібіторів клітинної стінки і не проявляють стійкості до аміноглікозидів високого рівня
2. У доповнення до LLR до аміноглікозидів, Enterococcus faecium продукують хромосомний AAC(6')-I фермент, який відповідає за втрату синергізму між аміноглікозидами (крім гентаміцину, амікацину та стрептоміцину) та пеніцилінами чи глікопептидами

**Таблиця 5 Природна резистентність у анаеробів. Анаероби також природно резистентні до азтреонаму, аміноглікозидів, поліміксину B/колістину та налідиксової кислоти**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Ванкоміцин |
|  |  |
| Правило | Мікроорганізм |
| 5.1 | Clostridium ramosum, Clostridium innocuum | С |

Таблиця 6 Незвичайні фенотипи резистентності у грамнегативних бактерій

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Правило | Мікроорганізм | Незвичайний фенотип |
| 6.1 | Всі Enterobacterales (за виключенням Morganellaceae та Serratia marcescens) | Стійкість до колістину1,2 |
| 6.2 | Salmonella *Typhi* | Стійкість до карбапенемів |
| 6.3 | Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp. | Стійкість до колістину1 |
| 6.4 | Haemophilus influenzae | Стійкість до цефалоспоринів третього покоління, карбапенемів чи фторхінолонів3 |
| 6.5 | Moraxella catarrhalis | Стійкість до цефалоспоринів третього покоління чи фторхінолонів |
| 6.6 | Neisseria meningitidis | Стійкість до цефалоспоринів третього покоління чи фторхінолонів |
| 6.7 | Neisseria gonorrhoeae | Стійкість до спектиноміцину |

1. За винятком країн, де резистентність до колістину не є рідкістю.
2. МІК колістину для деяких серотипів Salmonella трохи вище граничних значень (S ≤2; R >2 mg/L).
3. За винятком країн, де стійкість до фторхінолонів не є рідкістю.

Таблиця 7 Незвичайні фенотипи резистентності грампозитивних бактерій

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Правило | Мікроорганізм | Незвичайний фенотип |
| 7.1 | Staphylococcus aureus | Стійкість до ванкоміцину, тейкопланіну, телаванцину, далбаванцину, орітаванцину, даптоміцину, лінезоліду, тедізоліду, хінупристину-дальфопристину, тайгецикліну, еравацикліну та омадацикліну |
| 7.2 | Коагулазонегативні стафілококи | Стійкість до ванкоміцину, телаванцину, далбаванцину, орітаванцину, даптоміцину, лінезоліду 1, тедізоліду 1, хінупристину-дальфопристину 1, тайгецикліну, еравацикліну та омадацикліну |
| 7.3 | Corynebacterium spp. | Стійкість до ванкоміцину, тейкопланіну, телаванцину, далбаванцину, орітаванцину, даптоміцину, лінезоліду, тедізоліду, хінупристину-дальфопристину та тайгецикліну, |
| 7.4 | Streptococcus pneumoniae | Стійкість до карбапенемів, ванкоміцину, тейкопланіну, телаванцину, далбаванцину, орітаванцину, даптоміцину, лінезоліду, тедізоліду, хінупристину-дальфопристину, тайгецикліну, еравацикліну, омадацикліну чи рифампіцину. |
| 7.5 | ß-гемолітичні стрептококи груп A, B, C  та G | Стійкість до пеніцилінів, цефалоспоринів, ванкоміцину, тейкопланіну, телаванцину, далбаванцину, орітаванцину, даптоміцину, лінезоліду, тедізоліду, хінупристину-дальфопристину, тайгецикліну, еравацикліну та омадацикліну |
| 7.6 | Enterococcus spp. | Стійкість до даптоміцину, лінезоліду, тайгецикліну , еравацикліну та омадацикліну  Стійкість до тейкопланіну, але не до ванкоміцину |
| 7.7 | Enterococcus faecalis | Стійкість до ампіциліну |
| 7.8 | Enterococcus faecalis, Enterococcus gallinarum, Enterococcus casseliflavus, Enterococcus avium | Чутливість до хінупристину-дальфопристину, вважати неправильною ідентифікацією. Якщо також стійкий до ампіциліну, це майже напевно *E. faecium* |

1 За винятком країн, де резистентні до лінезоліду, тедізоліду або хінупристину-дальфопристину коагулазонегативні стафілококи не є рідкістю.

Таблиця 8 Незвичайні фенотипи резистентності анаеробів

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Правило | Мікроорганізм | Незвичайний фенотип |
| 8.1 | Bacteroides spp. | Стійкість до метронідазолу |
| 8.2 | Clostridioides difficile | Стійкість до метронідазолу, ванкоміцину чи фідаксоміцину |