

ФГБОУ ВО «ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО» МЗ РФ

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова

Доклад подготовили:

доц., к. мед. н. Сидоренко И.А.,

к. мед. н. Твердохлеб Т.А.,

доц., к. мед. н. Конышева Н.В.

# *Новые возможности в лечении инфекций, вызванных резистентной флорой*

**В последние десятилетия в России, как и во всем мире, отмечается стремительное распространение устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибактериальным препаратам (АБП).**

**Развитие лекарственной резистентности приводит к появлению способности микроорганизмов сохранять свою жизнедеятельность, несмотря на применение этиотропной терапии.**

**Устойчивость к АБП препятствует эффективному лечению пациентов, способствует формированию хронических, рецидивирующих инфекций.**

**В наибольшей степени проблема резистентности к АБП актуальна для пациентов стационаров, так как способствует развитию нозокомиальных инфекций.**

**За последние несколько десятилетий не было разработано ни одной новой молекулы антибиотика, соответственно, на рынке не появились новые лекарства для лечения инфекционно-воспалительных процессов (а все так называемые «новые» — это лишь измененные лекарственные формы или дозировки препаратов). За последние 45 лет в клиническую практику были введены всего два новых класса антибиотиков. Из находящихся сейчас в разработке лекарств менее 5 % составляют новые антибактериальные препараты.**



**Анализ зарегистрированных в последние годы антибактериальных препаратов показывает, что с 1 июля 2017 г. регистрационные удостоверения были выданы на 13 новых антибиотиков, только 2 из которых относятся к новому химическому классу препаратов и могут быть признаны инновационными**



**Всемирная организация  
здравоохранения**

**Фармацевтические компании не заинтересованы в производстве новых антибиотиков, потому что:**

- 1. Высока стоимость и длительные сроки разработки и вывода на рынок нового препарата**
- 2. Короткий курс приема антибактериальных препаратов**
- 3. Введение антибиотиков в резерв**
- 4. К каждому новому препарату весьма быстро (примерно в течение года) формируется нечувствительность микрофлоры (антибиотикорезистентность)**



## Динамика появления новых системных антибиотиков

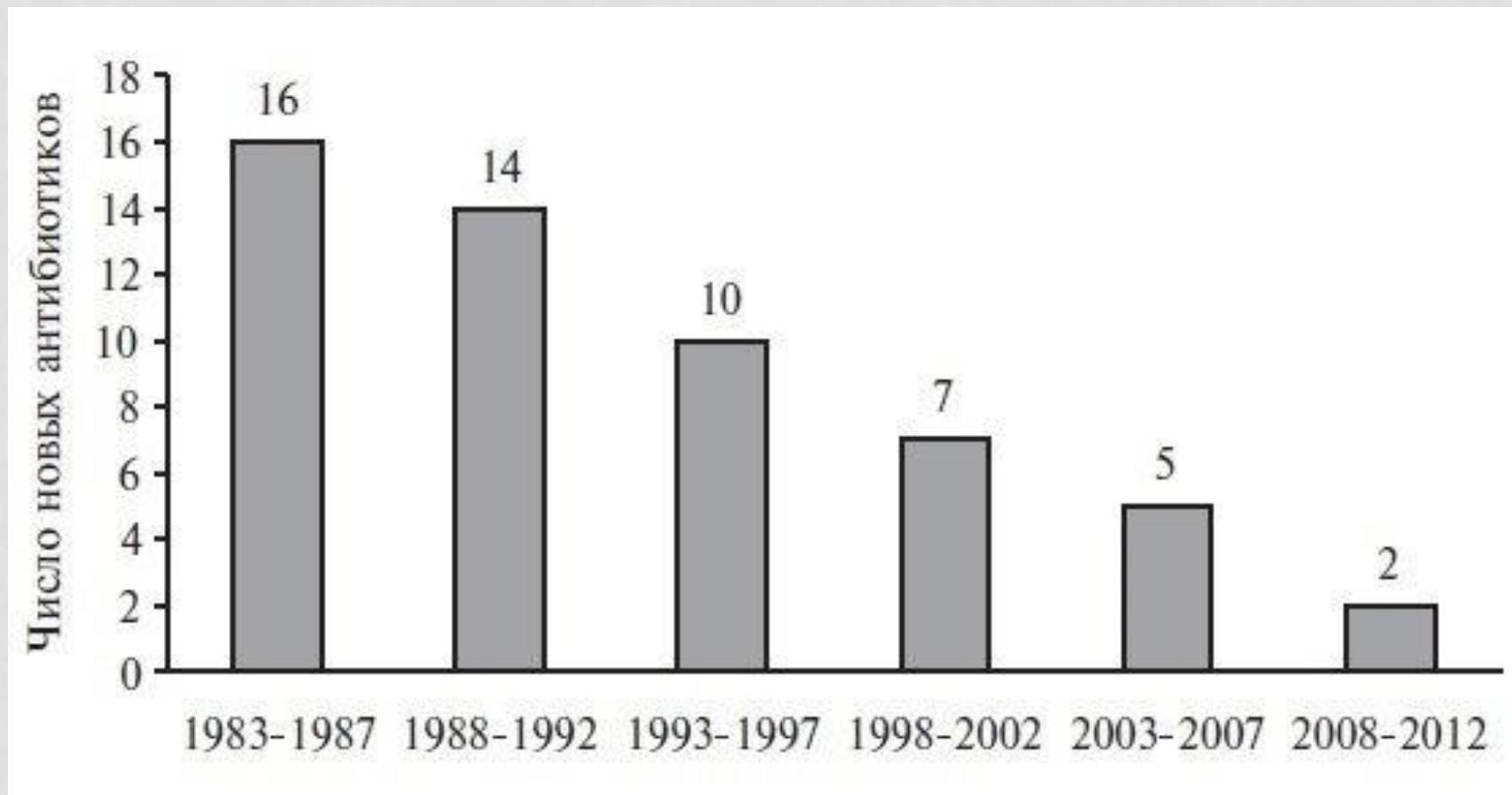
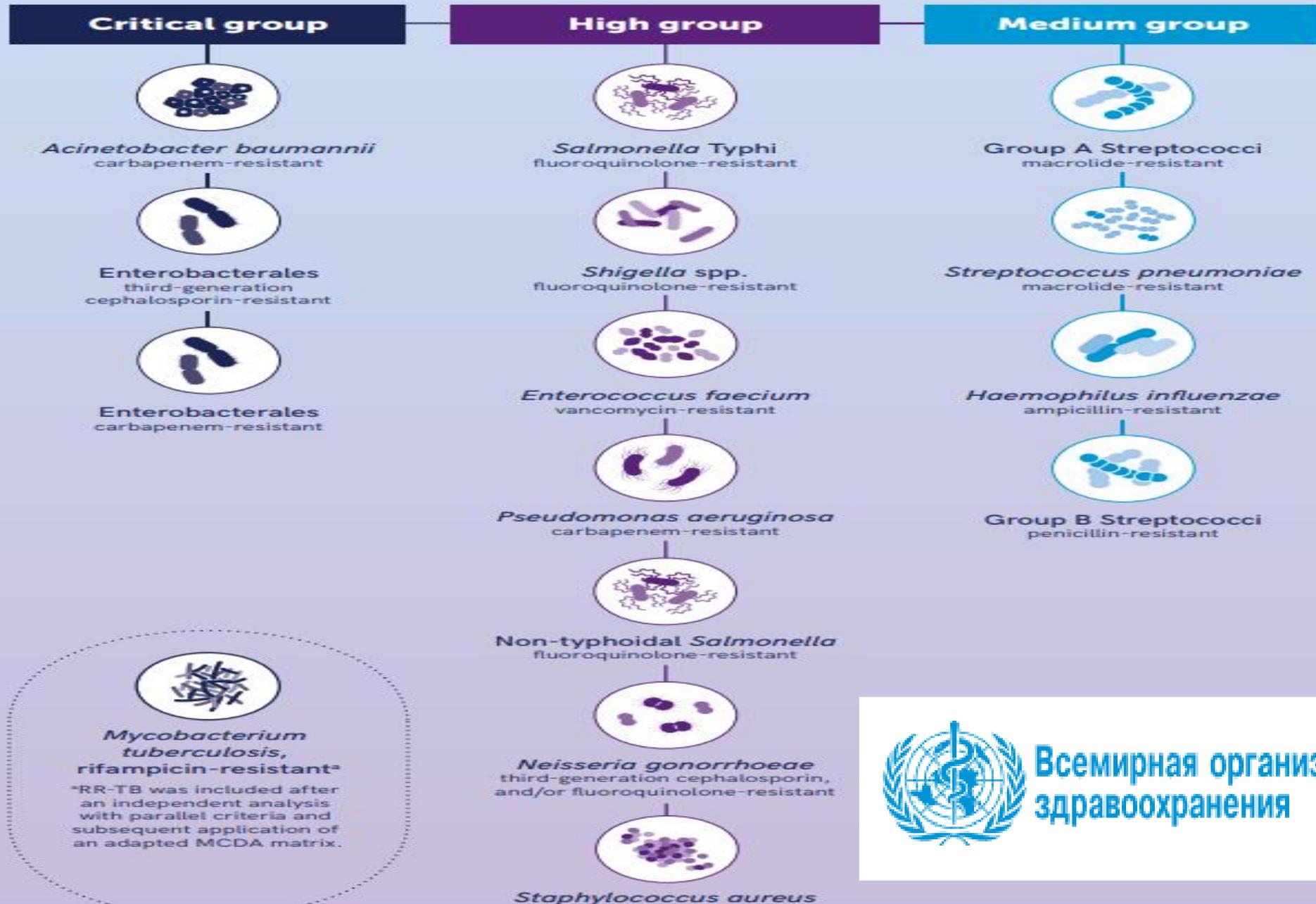


Fig. 1. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024 update



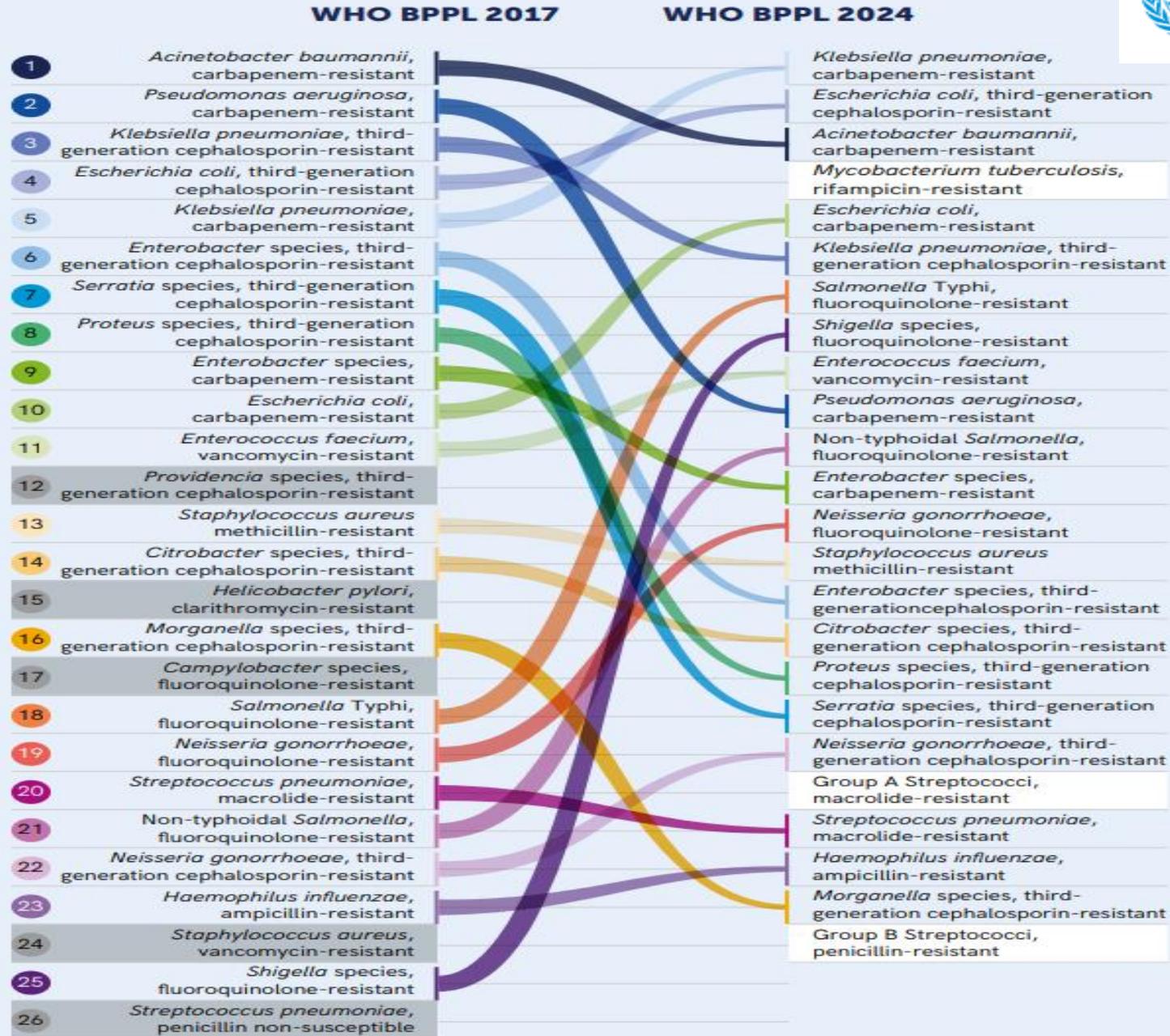
Всемирная организация здравоохранения

# BPPL Bacterial Priority Pathogens List

Fig. 2. Pathogens prioritized in the 2024 BPPL update as compared with the 2017 BPPL



Всемирная организация здравоохранения



# Аналитический отчет

## Состояние антибиотикорезистентности возбудителей бактериальных инфекций в Российской Федерации

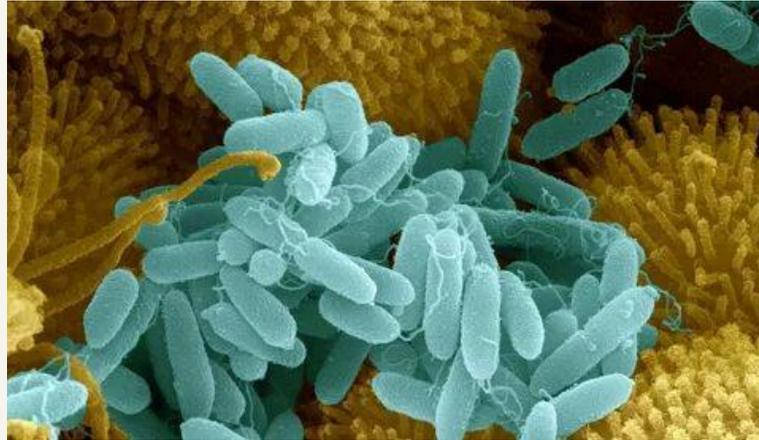
В целом, в структуре возбудителей инфекций в РФ преобладают грамотрицательные микроорганизмы: доля представителей родов *Enterobacterales*, *PseUdomonas* spp., *Acinetobacter* spp. составляет 55,57%, 14,08% и 9,73% соответственно.

Наиболее распространенными грамотрицательными возбудителями являются *Klebsiella pneUmoniae* (25,23%), *Escherichia coli* (20,82%), *PseUdomonas aerUginosa* (13,94%) и *Acinetobacter baUmannii* (9%).

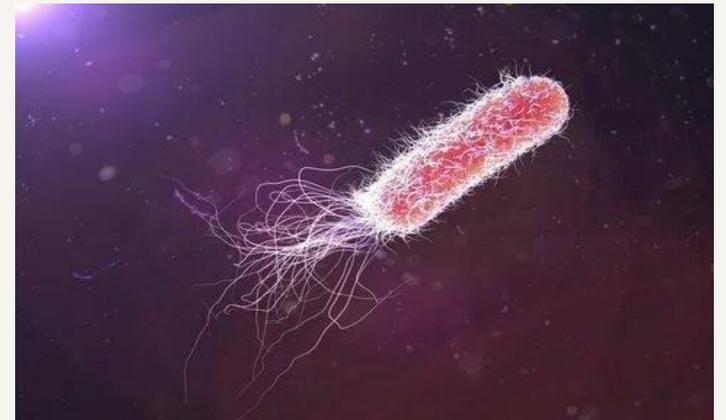
Доля грамположительных бактерий в структуре возбудителей инфекций у госпитализированных пациентов составляет 19,05%. Наиболее часто встречающиеся грамположительные возбудители занимают четвертое (*StaphylococcUs aUreUs* — 10,9%), шестое (*EnterococcUs faecalis* — 2,99%) и восьмое место (*EnterococcUs faeciUm* — 2,14%).



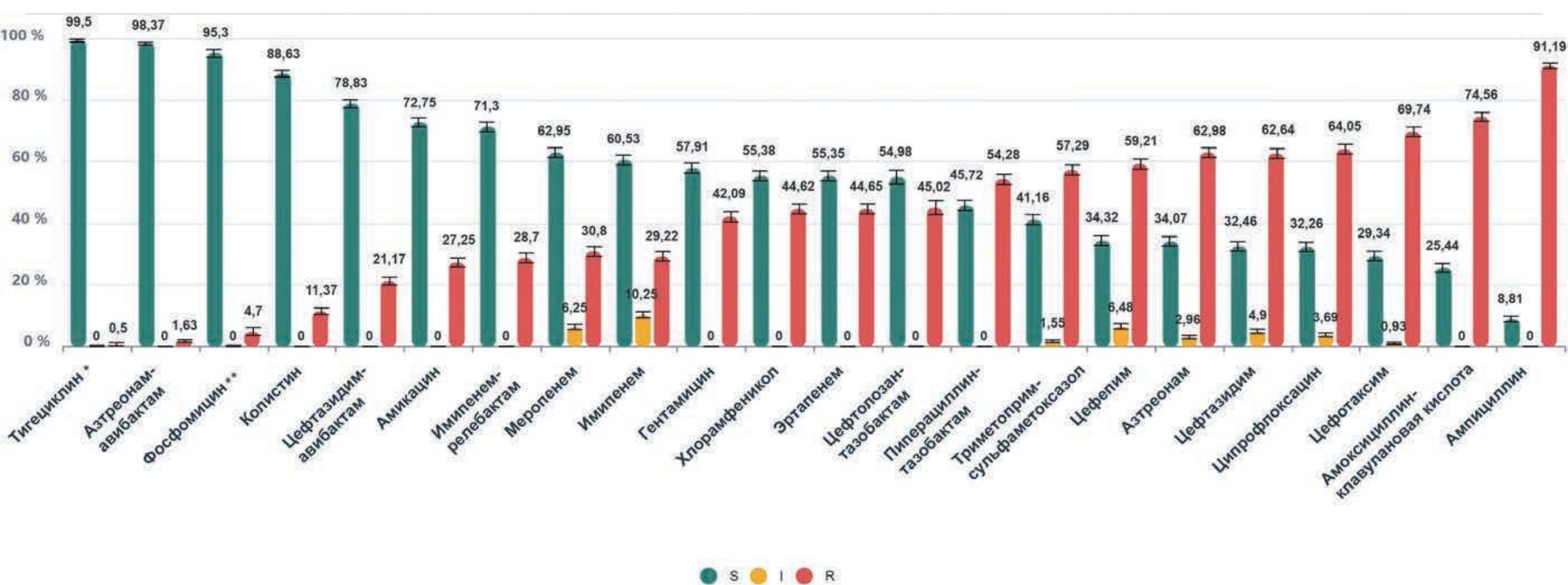
*Klebsiella pneumoniae*



*Pseudomonas aeruginosa*



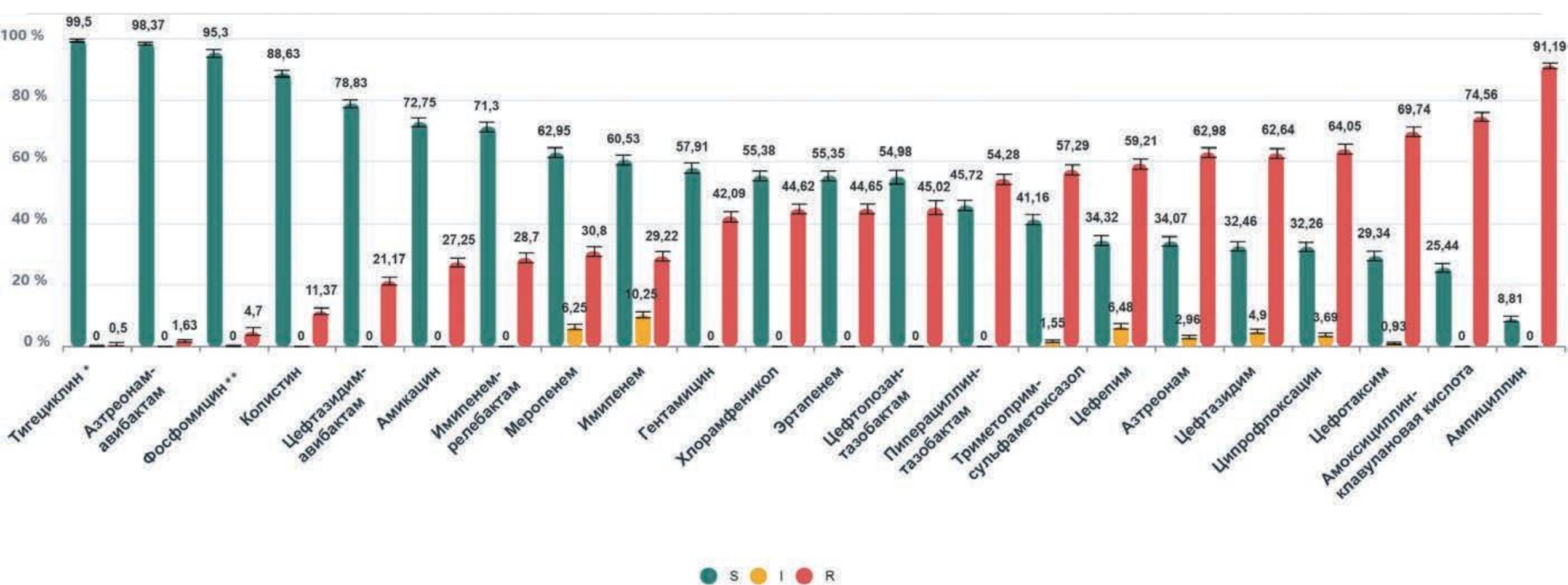
*Escherichia coli*



S — чувствительные, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, R — резистентные.

Антибиотикорезистентность изолятов порядка Enterobacteriales, выделенных у госпитализированных пациентов с нозокомиальными инфекциями (N=3552)

\* *E. coli* и *C. koseri*



S — чувствительные, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, R — резистентные.

Антибиотикорезистентность изолятов порядка *Enterobacterles*, выделенных у госпитализированных пациентов с нозокомиальными инфекциями (N=3552)

\* *E. coli* и *C. koseri*

**При планировании политики антимикробной терапии (АМТ) внебольничных инфекций следует более рационально опираться на локальные (региональные) данные, полученные в конкретной стране или регионе страны.**

**В Российской Федерации существуют значительные территориальные вариации частоты резистентности возбудителей внебольничных инфекций к АМП. Необходимы постоянный мониторинг резистентности и информирование врачей различных специальностей.**

**Наряду с региональными данными по резистентности к АМП внебольничных возбудителей в каждом ЛПУ необходимо иметь данные по резистентности нозокомиальных возбудителей, особенно в отделениях с интенсивным использованием АМП**

# Механизмы формирования и распространения лекарственной устойчивости возбудителей

1. **Выработка ферментов, разрушающих антибиотики (бета-лактамаз)**
2. **Модификации мишени антибиотика** (Снижение чувствительности пенициллинсвязывающего белка (ПСБ) у стрептококков, пневмококков).  
Устойчивость *стафилококков* к *оксациллину* (метициллину) обусловлена его приобретенной способностью синтезировать дополнительный ПСБ 2а (*MRSA* (метициллин-резистентный стафилококк или *ORSA*, если эпидермальный стафилококк – *MRSE*).
3. **Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки** (утрата поринового канала (белка OprD), обеспечивающего проникновение карбапенемов (имипенема, меропенема) в клетку синегнойной палочки). МПК при этом повышается с 1-2 мкг/мл до 8-32 мкг/мл (клиническая неэффективность).
4. **Активация эффлюкса**. Процесс выведения антибиотика из бактериальной клетки за счёт стимулирования белков эффлюксной помпы MexB, MexA (у синегнойной палочки). Если активация эффлюкса сочетается с утратой поринов, то развивается резистентность синегнойной палочки к меропенему, преодолеваемая только повышением дозы и трехчасовой инфузией введения.
5. **Инокулюм эффект** - это значительное увеличение МПК (в 4 раза и выше), вызванное повышением плотности бактериальной популяции (в 100 раз и выше) при тяжелых инфекциях (эндокардитах, менингитах, абсцессах, нозокомиальной пневмонии). В клинической практике для преодоления такой резистентности рекомендуется увеличение дозы и *экспозиции введения препарата*. Для концентрат-зависимых ЛП (аминогликозиды, фторхинолоны) - увеличение дозы, для ЦС, Меропенема - удлинение времени инфузии, в некоторых случаях - добавление потенцирующего АБ (если β-лактам, то аминогликозида).

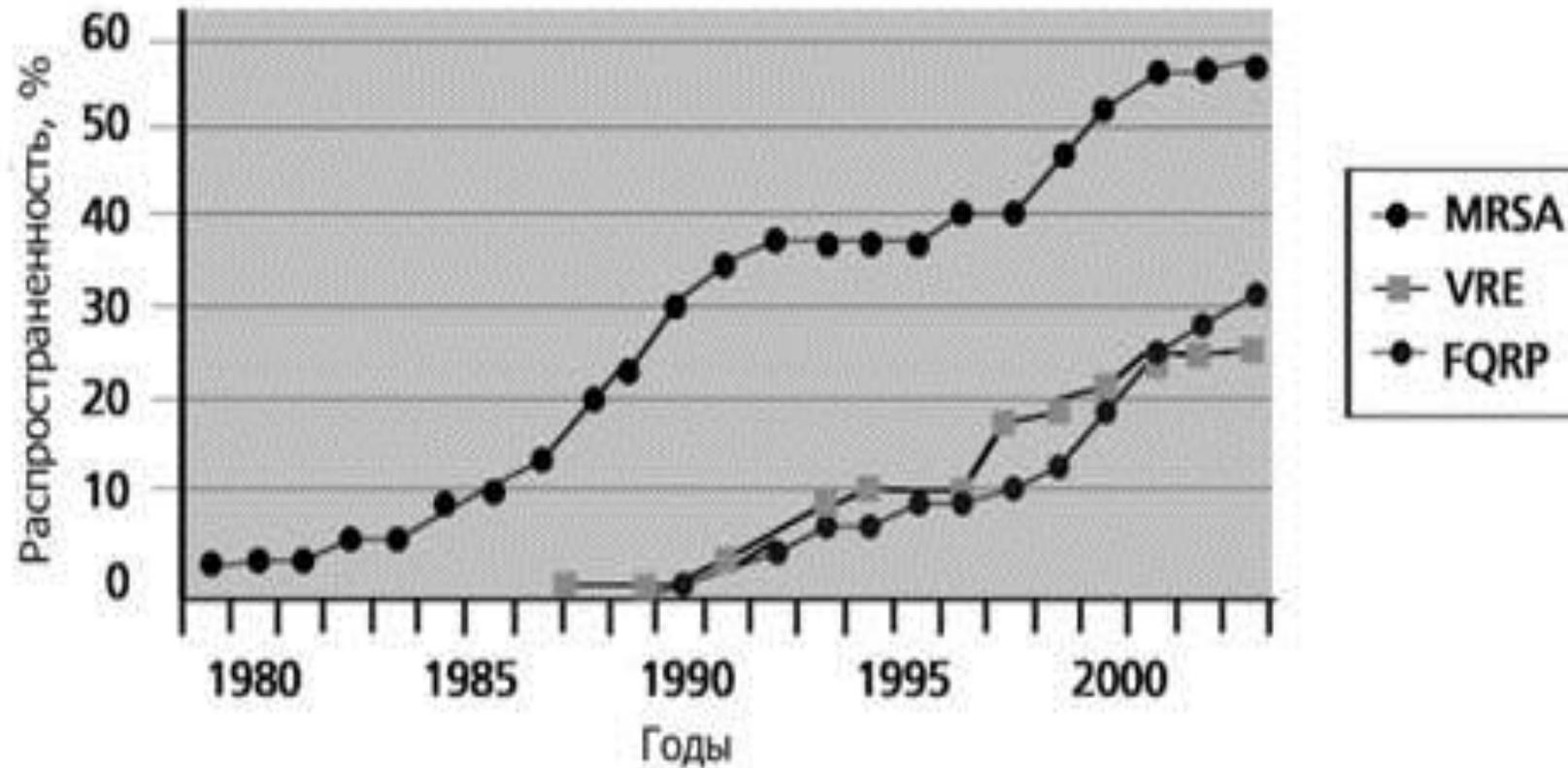


Рис. 1. Динамика распространения наиболее важных резистентных бактериальных штаммов. MRSA – метициллин резистентный *Staphylococcus aureus*, VRE– ванкомицин-резистентные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, FQRP – резистентные к фторхинолонам *Pseudomonas aeruginosa*

# Механизмы формирования антибиотикорезистентности бактерий

## Выработка ферментов ( $\beta$ -лактамаз), разрушающих АБ

Продукция  $\beta$ -лактамаз - самый распространённый механизм бактериальной резистентности (90%). Известны свыше 330 типов этих ферментов. Массовое появление  $\beta$ -лактамаз уже в 70-е годы XX века, а затем и карбапенемаз в 2000-х годах – нарастающая проблема современности, угрожающая существованию человечества как биологического вида.



# *Механизмы формирования антибиотикорезистентности бактерий*

***Плазмидная локализация генов устойчивости*** является главной причиной "сопутствующего ущерба" (Collateral damage). Прежде всего это – формирование устойчивости у сапрофитов, которые получая генетическую информацию от возбудителя через плазмиды, становятся своего рода "банком - хранилищем" для этих генов устойчивости.

По строению активного центра различают

1. Сериновый тип (A, C, D)
2. Содержащие  $Zn^{++}$  (металлоэнзимы B).

***Появление  $\beta$ -лактамаз - карбапенемаз у  $G^-$  бактерий*** в начале нового тысячелетия международные регуляторы (ВОЗ) обозначили как серьёзную угрозу, требующую разработки немедленных мер.

Плазмидная локализация кодирующих генов карбапенемаз являлась причиной взрывного роста продуцентов карбапенемаз A, B, D. Особенно опасны представители **класса B (металло- $\beta$ -лактамазы)**.

**Ферменты карбапенемаз классифицируются на основе Эмблера на три молекулярных класса:**

**класс А** (например, ферменты карбапенемаз *Klebsiella pneumoniae* (КРС) или ферменты  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра Гвианы (GES)),

**класс В** (металло- $\beta$ -лактамазы (MBL), MBL Нью-Дели (NDM), MBL, кодируемые интегроном Вероны (VIM), или имипенемаза (IMP), и

**класс D** карбапенем-гидролизующая оксациллиназа (ОХА), например, ферменты, подобные ОХА-48.

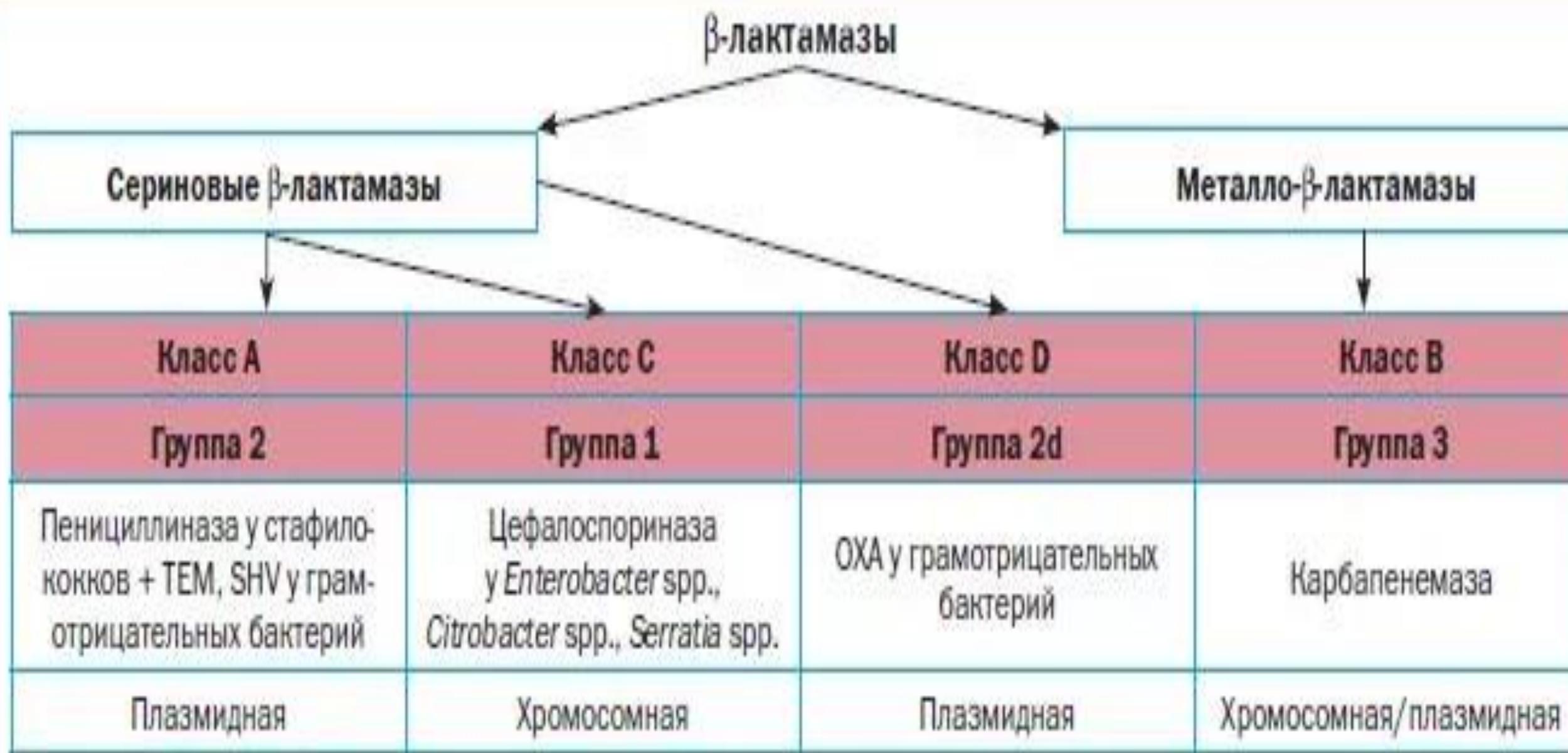


Рисунок 1. Классификация β-лактамаз по Амблеру [3]

# Типы $\beta$ -лактамаз с чувствительностью к ингибиторам $\beta$ -лактамаз

	Класс С	Класс А				Класс В	Класс D
типы $\beta$ -лактамаз	<i>AmpC</i>	<i>CTX-M</i> (БЛРС)	<i>SHV</i> широкий спектр	<i>TEM</i> узкий спектр	<i>KPC</i>	<i>MBL+Zn</i> (металло- $\beta$ -лактамаза) в т.ч. ОХА-типов	БЛРС, карбапенемазы, ОХА-типов, особо: ОХА-48
ингибиторы $\beta$ -лактамаз							
Тазобактам	-	+++	+++	+++	-	-	
Сульбактам	- / +	+ / (-)	+++	+ / (-)	-	-	
Клавулановая кислота	-	+ / (-)	+++	+ / (-)	-	-	
Авибактам	+++	+ / (-)	+++	+ / (-)	+++	-	чаще (-) / +
Локализация гена	хромосомы, плазмиды	плаз-миды	хромосомы, плазмиды	плазмиды	плазмиды	плазмиды	плазмиды

Узкий спектр – гидролизуют пенициллины;

Широкий спектр – гидролизуют пенициллины, цефалоспорины I пок., частично II пок.

Расширенного спектра (БЛРС, Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase: ESBL) – гидролизуют пенициллины, цефалоспорины I-III пок., частично IV.

Карбапенемазы: КРС (Klebs. Pneum. Carbopenemasa), MBL (Metallo- $\beta$ -Lactamaza) – содержит Zn<sup>++</sup>.

Типы MBL – VIM (Verona JJ Minenemase) – обнаружен в Италии (всего 25 типов, чаще VIM-1, VIM-2) продуценты: энтеробактерии, НГОб. NDM – New-Delhi-Metallo- $\beta$ -Lactamaza) – на плазмидах. IMP – впервые выделена в Японии у синегнойной палочки, на плазмидах в 1988 г. (всего 26 типов).

ОХА типы – гидролизует оксациллин. TEM – семейство  $\beta$ -лактамаз, впервые был обнаружен у ампициллин-устойчивых *E. coli* из мочи гречанки фамилии TEMonira.

**Карбапенем-резистентные организмы (CRO) — это грамотрицательные бактерии, устойчивые к одному или нескольким карбапенемам, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и другие *Enterobacterales*.**

**Уровень смертности колеблется от 48% до 57,4% для CRE, 52,7% для CRAB и от 8% до 18,4% для CRPA.**

**По данным CDC, AMR приведет к, вероятно, 10 миллионам смертей каждый год к 2050 году**

**Защита известных антибиотиков от разрушения ферментами бактерий или от удаления из клетки посредством мембранных насосов путем комбинирования известных антибиотиков с ингибиторами бактериальных бета-лактамаз является приоритетным путем преодоления антибиотикорезистентности**



**Наиболее популярны те из них, которые в низких концентрациях ингибируют бета-лактамазы бактерий, а в высоких обладают собственной бактерицидной активностью:**

**КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА**

**СУЛЬБАКТАМ**

**ТАЗОБАКТАМ**

**АВИБАКТАМ**

**ЗИДЕБАКТАМ**

**ТАНИБОРБАКТАМ**

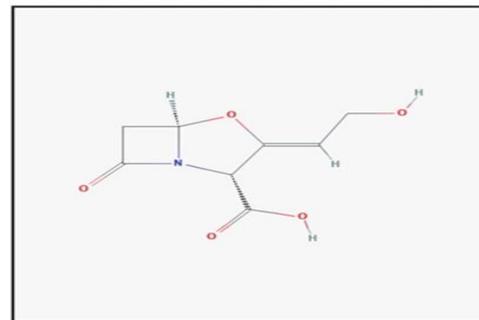
**ЭНМЕТАЗОБАКТАМ**

**ВАБОРБАКТАМ**

**РЕЛЕБАКТАМ**

**Клавулановая кислота** — антибиотик, выделенный из *Streptomyces clavuligerus*.

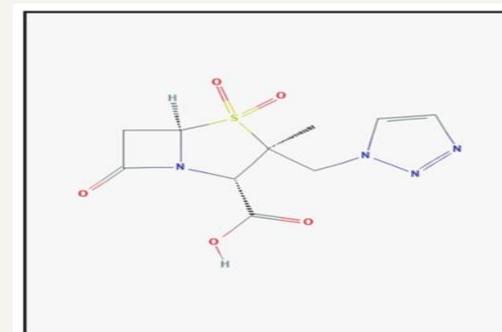
Клавулановая кислота содержит  $\beta$ -лактамное кольцо и отличается от пенициллина G и пенициллина V своим вторым кольцом, которое представляет собой оксазолидиновое кольцо вместо тиазолидинового. Клавулановая кислота прочно связывается с  $\beta$ -лактамазой вблизи ее активного центра, тем самым блокируя ферментативную активность и улучшая антибактериальный эффект. **В настоящее время ее комбинируют с *амоксициллином* и *тикарциллином*.**



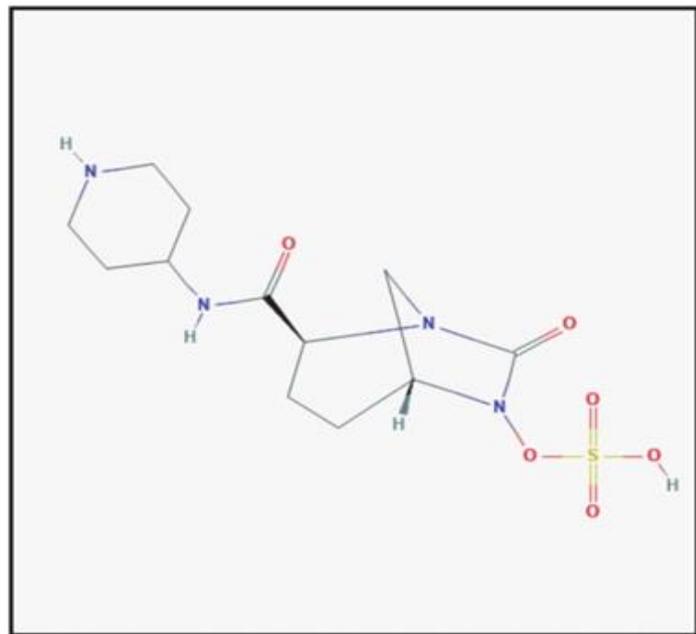
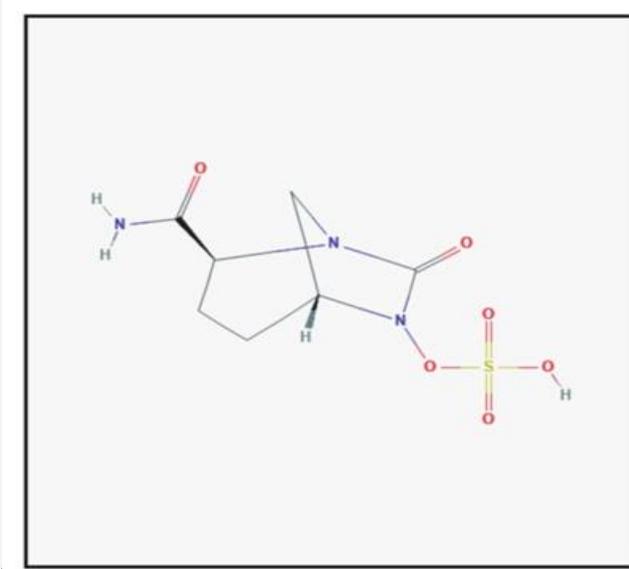
**Сульбактам** — полусинтетический ингибитор  $\beta$ -лактамаз.  $\beta$ -лактамное кольцо сульбактама необратимо связывается с  $\beta$ -лактамазой вблизи ее активного центра, тем самым блокируя эти ферменты и предотвращая деградацию  $\beta$ -лактамных антибиотиков. **В настоящее время его комбинируют с *ампициллином*, *амоксициллином*, *цефоперазоном* и *цефтриаксоном*.**



**Тазобактам** относится к классу пенициллановых кислот, в которых один из экзоциклических метильных атомов замещен на 1,2,3-триазол-1-ильную группу. Он используется в виде натриевой соли в сочетании с антибиотиками. Тазобактам необратимо связывается с  $\beta$ -лактамазой вблизи ее активного центра. Это защищает другие  $\beta$ -лактамные антибиотики от активности  $\beta$ -лактамаз. **В настоящее время его комбинируют с *пиперациллином* и *цефтолозаном*.**

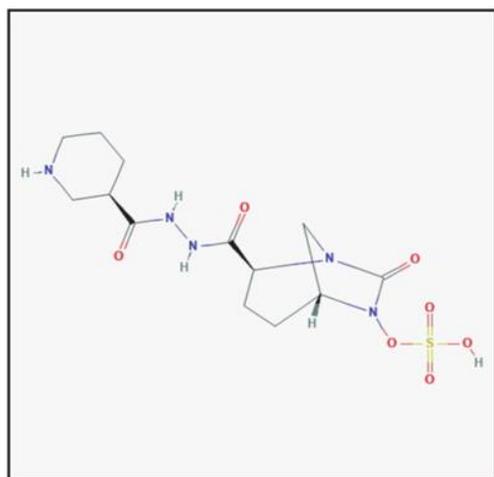
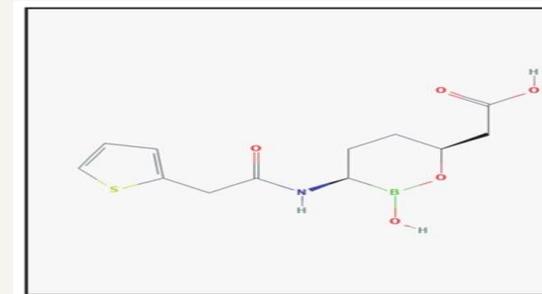


**Авибактам** принадлежит к классу азабициклоалканов, в которых аминород в положении 6 заменен сульфооксигруппой. Он используется в виде натриевой соли в сочетании с антибиотиками. Авибактам структурно отличается от других клинически используемых ингибиторов  $\beta$ -лактамазы, поскольку не содержит  $\beta$ -лактамного ядра. Он представляет собой пример необычного механизма ингибирования: ингибирование происходит аналогичным образом через раскрытие авибактамового кольца, но реакция обратима, поскольку деацилирование приводит к регенерации соединения, а не к гидролизу. Этот механизм подчеркивает, что авибактам эффективен в обеспечении защиты  $\beta$ -лактамных антибиотиков от гидролиза, вызываемого хромосомными и плазмидными  $\beta$ -лактамазами. **В настоящее время его комбинируют с цефтазидимом и меропенемом.**



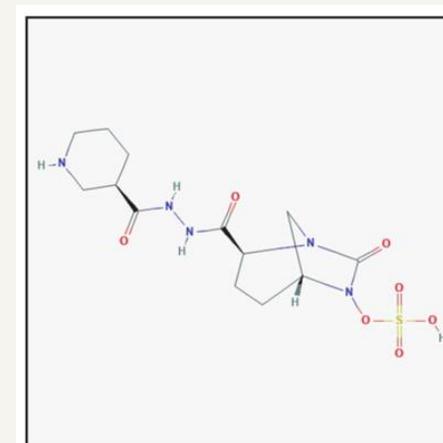
Релебактам представляет собой диазабициклооктановый ингибитор  $\beta$ -лактамазы. Он отличается от структуры авибактама только наличием пиперидинового кольца, присоединенного к углероду в положении 2 карбамоильной группы, что снижает экспорт ингибиторов из бактериальных клеток за счет создания положительного заряда при физиологическом pH, тем самым усиливая антибактериальную активность. Релебактам, как и его предшественник авибактам, не подвергся деградации посредством десульфатации. **В настоящее время его комбинируют с имипенемом и циластатином.**

**Ваборбактам** представляет собой ингибитор  $\beta$ -лактамаз, состоящий из фармакофора циклической бороновой кислоты, который имеет высокое сродство к сериновым  $\beta$ -лактамазам благодаря образованию стабильной ковалентной связи между борным фрагментом и остатком серина в активном центре. **Его применяют в сочетании с меропенемом для внутривенного введения.**



**Зидебактам** представляет собой бициклоацилгидразидный антибиотик, усиливающий  $\beta$ -лактамы, с двойным механизмом действия: селективное и высокоаффинное связывание с грамотрицательным пенициллинсвязывающим белком 2 (ПСБ 2) и ингибирование  $\beta$ -лактамаз. **Его применяют в сочетании с цефепимом для парентерального введения.**

**Накубактам** является диазабициклооктановым антибиотиком-усилителем  $\beta$ -лактама с двойным механизмом действия: селективным и высокоаффинным связыванием с грамотрицательным пенициллинсвязывающим белком 2 (ПСБ2) и ингибированием  $\beta$ -лактамазы. **Накубактам находится в стадии клинических исследований в комбинации с меропенемом для внутривенного введения.**



# Новые антибиотики

Комбинация существующих противомикробных препаратов с новыми ингибиторами бета-лактамаз предназначена для борьбы с мультирезистентными грамотрицательными бактериями, включая патогены, продуцирующие карбапенемазу.

**Азтреонам/авибактам.** Он относится к классу монобактамов/ингибиторов  $\beta$ -лактамаз, и его спектр активности включает GNB; менее эффективен против MBL-продуцирующей *P. aeruginosa*. Он активен против ферментов KPC, MBL, Amp C, OXA и ESBL. В РФ зарегистрирован.

**Цефепим/зидебактам.** Это  $\beta$ -лактам/новый ингибитор  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра, и его спектр активности включает GPB (кроме MRSA); GNB (кроме *A. baumannii*). Он активен против ферментов KPC, MBL, Amp C, OXA и ESBL. В РФ зарегистрирован.

**Цефепим/таниборбактам.** Это  $\beta$ -лактам/новый, производный бороната, ингибитор  $\beta$ -лактамазы, спектр его активности включает GPB (кроме MRSA); GNB (кроме *A. baumannii*). Он активен против ферментов KPC, MBL, Amp C, OXA и ESBL. В РФ не зарегистрирован.

**Цефтазидим/авибактам** Авибактам инактивирует  $\beta$ -лактамазы класса A (в том числе карбопенемазы *Klebsiella pneumoniae*), а также C и D, резистентных к clavulanовой кислоте и тазобактаму. При этом авибактам не эффективен против  $\beta$ -лактамаз класса B. В РФ зарегистрирован с мая 2017 г.

**Цефтолозан/тазобактам** Благодаря более тяжелой боковой цепи цефтолозан малочувствителен к  $\beta$ -лактамазам класса C, а благодаря очень прочному связыванию с пенициллинсвязывающими белками не подвержен активному эффлюксу (выведению из бактериальной клетки) и не чувствителен к утере бактериями пориновых каналов, через которые проникает ряд других антибиотиков. Тазобактам дополнительно инактивирует часть  $\beta$ -лактамаз класса A (но не карбапенемазы). в РФ зарегистрирован с ноября 2018 г.

**Имипенем-релебактам** в составе препарата Джорелимпа (также содержит циластатин) зарегистрирован в РФ, однако его применение временно приостановлено.

**Цефепим/энметазабактам** (торговое название **Exblifep**) зарегистрирован только в США. Препарат получил одобрение FDA 22 февраля 2024 года. В РФ не зарегистрирован.

**Сульбактам-дурлобактам** (в РФ не зарегистрирован) предпочтителен для лечения *Acinetobacter baumannii*, устойчивого к карбапенемам.

# Цефтазидим/авибактам

Одобен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA; Food and Drug Administration) в 2015 г., в РФ зарегистрирован с мая 2017 г.

- Защищенный цефалоспориин III поколения — препарат широкого спектра. Основное значение имеет активность этого антибиотика против таких грамотрицательных микроорганизмов, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Escherichia coli* и *Enterobacter spp*. Внутрибольничные штаммы перечисленных бактерий всё чаще продуцируют расширенный спектр  $\beta$ -лактамаз — ферментов, нейтрализующих цефалоспорины. Новый антибиотик решает эту проблему при помощи ингибитора  $\beta$ -лактамаз авибактама, восстанавливающего чувствительность к цефтазидиму. Авибактам инактивирует  $\beta$ -лактамазы класса А (в том числе карбопенемазы *Klebsiella pneumoniae*), а также С и D, резистентных к clavulanовой кислоте и тазобактаму.
- При этом авибактам не эффективен против  $\beta$ -лактамаз класса В.

# Цефтолозан/тазобактам

Одобен FDA в 2014 г., в РФ зарегистрирован с ноября 2018 г.

**Цефтолозан** — новый цефалоспорин V поколения. В отличие от предыдущего препарата, направлен в основном против *P. aeruginosa*. Благодаря более тяжелой боковой цепи цефтолозан малочувствителен к  $\beta$ -лактамазам класса C, а благодаря очень прочному связыванию с пенициллинсвязывающими белками не подвержен активному эффлюксу (выведению из бактериальной клетки) и не чувствителен к утере бактериями пориновых каналов, через которые проникает ряд других антибиотиков.

**Тазобактам** дополнительно инактивирует часть  $\beta$ -лактамаз класса A (но не карбапенемазы).

Показания к применению цефтолозана/тазобактама: **осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыводящих путей .**

# Цефепим/энметазобактам

На данный момент **цефепим/энметазобактам** (торговое название **Exblifep**) зарегистрирован только в США. Препарат получил одобрение FDA 22 февраля 2024 года.

Статус регистрации в РФ: информация о регистрации данного препарата в России отсутствует.

## Основные характеристики препарата:

- Комбинированный антибиотик, состоящий из цефалоспорины IV поколения (цефепима) и нового ингибитора  $\beta$ -лактамаз (энметазобактама)
  - Форма выпуска: раствор для инъекций
  - Основное показание: осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит) у пациентов старше 18 лет

# Сульбактам/дурлобактам (XACDURO®)

**Сульбактам/дурлобактам (XACDURO®)** — это комбинированный антибактериальный препарат, разработанный компанией Entasis Therapeutics Inc. для лечения инфекций, вызванных комплексом *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (ABC). Одновременный прием дурлобактама (ингибитора  $\beta$ -лактамаз с высокой активностью в отношении широкого спектра сериновых  $\beta$ -лактамаз) с сульбактамом (хорошо зарекомендовавшим себя ингибитором  $\beta$ -лактамаз класса A с антибактериальной активностью в отношении *A. baumannii*) предотвращает разрушение сульбактама  $\beta$ -лактамазами, продуцируемыми ABC-белками. В мае 2023 года в США был одобрен препарат сульбактам/дурлобактам для применения у пациентов в возрасте 18 лет и старше для лечения внутрибольничной бактериальной пневмонии и вентилятор-ассоциированной бактериальной пневмонии (ВБП/ВАБП), вызванных чувствительными к препарату изолятами грамотрицательных бактерий.

# ИМИПЕНЕМ-РЕЛЕБАКТАМ

**Имипенем-релебактам** в составе препарата **Джорелимпа** (также содержит циластатин) зарегистрирован в РФ, однако его применение временно приостановлено.

## **Статус регистрации:**

- Регистрационный номер: ЛП-№(008036)-(РГ-RU)
- Дата регистрации: 10.12.2024
- Владелец регистрационного удостоверения: ООО «Джодас Экспоим»

**Форма выпуска:** порошок для приготовления раствора для инфузий в дозировке 500 мг + 250 мг + 500 мг (имипенем + релебактам + циластатин).

**Причина приостановки:** в регистрационном досье были обнаружены недостоверные документы и данные. Приостановление действует с момента официального опубликования приказа и будет продолжаться до момента предоставления корректных сведений.

**Показания к применению:** препарат предназначен для лечения различных инфекций, включая:

- инфекции органов брюшной полости
- инфекции нижних отделов дыхательных путей
- инфекции мочеполовой системы
- гинекологические инфекции
- септицемию
- инфекционный эндокардит
- инфекции костей, суставов, кожи и мягких тканей

Для возобновления регистрации производителю необходимо предоставить в Минздрав России корректные документы, подтверждающие соответствие препарата всем требованиям.

- CRE-инфекции представляют собой **серьезную угрозу глобальному общественному здравоохранению** и часто поражают наиболее уязвимых пациентов.
- При использовании традиционных подходов, чаще всего режимов на основе полимиксинов, исходы были **плохими с высокой смертностью**.
- В настоящее время доступны **несколько новых препаратов** для лечения CRE-инфекций.
- Из них **цефтазидим-авибактам, меропенем-ваборбактам и имипенем-циластатин-релебактам** являются **предпочтительными вариантами для эмпирического лечения CRE-инфекций** вне мочевыделительной системы в географических районах с низкой распространенностью МБЛ-продукции, когда результаты определения чувствительности еще неизвестны.
- **Меропенем-ваборбактам** **слегка предпочтительнее цефтазидима-авибактама** при чувствительных инфекциях, а данные, подтверждающие использование имипенема-циластатина-релебактама при CRE-инфекциях, ограничены.
- Эти три препарата были связаны с **более низкой смертностью** по сравнению с режимами на основе полимиксинов и, как правило, **хорошо переносятся**.
- Для инфекций, вызванных **МБЛ-продуцирующими CRE**, **предпочтительными вариантами являются цефтазидим-авибактам плюс азтреонам или цефидерокол**, а для других CRE-инфекций **цефидерокол остается альтернативным вариантом**, когда другие варианты лечения ограничены.
- Новые соединения **таниборбактам, зидебактам и накубактам**, а также комбинация **азтреонама и авибактама** проходят оценку в клинических испытаниях фазы 3. Однако уже описана резистентность к некоторым из этих разрабатываемых препаратов.

## Ведение тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной и карбапенем резистентностью

- Грамотрицательные бактерии с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к карбапенемам создают серьезные проблемы в антибиотикотерапии.
- Понимание основных механизмов антибиотикорезистентности жизненно важно для эффективного лечения этих инфекций.
- Новые комбинации  $\beta$ -лактамов/ингибиторов  $\beta$ -лактамаз эффективны против Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы *Klebsiella pneumoniae* (KPC) и OXA-48-подобные ферменты. Комбинация цефтазидима-авибактама и азтреонама является вариантом для Enterobacterales, продуцирующих металло- $\beta$ -лактамазы (MBLs).
- Цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авибактам и имипенем-релебактам нацелены на *Pseudomonas aeruginosa*, трудно поддающиеся лечению.
- Сульбактам-дурлобактам (в РФ не зарегистрирован) предпочтителен для лечения *Acinetobacter baumannii*, устойчивого к карбапенемам.
- Цефидерокол (в РФ не зарегистрирован) является альтернативой для грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло- $\beta$ -лактамазы.

Таким образом, сохраняется острая необходимость в разработке лекарств, направленных на борьбу с антибиотикорезистентностью, для решения этой глобальной угрозы здоровью.





Спасибо за внимание!