

МЕСТО НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ: КЛЮЧЕВЫЕ ПОЗИЦИИ AMS

В.Г. Гусаров

*Гусаров Виталий Геннадьевич – д.м.н.,
заместитель генерального директора по лечебной работе -
главный врач стационара, заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России*

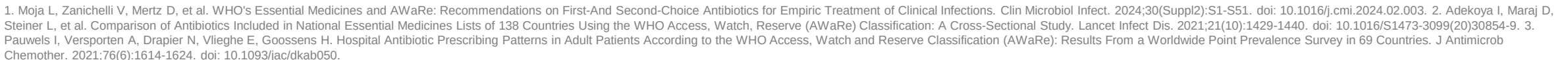


Федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР имени Н.И. ПИРОГОВА»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

НОВЫЕ МАЛЫЕ МОЛЕКУЛЫ, ОДОБРЕННЫЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В 2023-2026 гг.

Год	Препарат	Класс	Страна первичной регистрации	Сфера применения
2023	Sulbactam / Durlobactam	Сульфон + Диазобициклооктан	США	НП/ВАП
2024	Цефтобипрол	ЦС V		ВП, НП, ИК, ИКМТ
2024	Cefepime / Enmetazobactam	Старый ЦС + новый сульфон	США	ИМП (НП/ВАП)
2025	Азтреонам/ авибактам	Монобактам + диазобициклооктан	США	ИАИ (НП/ВАП, ИМП, инфекции с лимитир. опциями терапии)
2025	Gepotidacin	триазааценафтилен	США	НИМП, гонорея
2026	Zoliflodacin	спиропиримидинетрион	США	гонорея

- Новые БЛ±ИБЛ (CAZ-AVI, MER-VAB, цефидерокол, цефтобипрол) отнесены к категории Reserve – антибиотики «последнего резерва», которые должны использоваться только в наиболее тяжёлых ситуациях, когда все альтернативы исчерпаны, под контролем специалиста и с обязательным мониторингом^{1,2}
- АТМ-AVI по аналогии должен быть классифицирован как Reserve в локальном формуляре
- Глобальное потребление Reserve-антибиотиков варьирует от 0,03% (Субсахарская Африка) до 4,7% (Латинская Америка) от всех назначений³





Место цефтобипрола с позиции программ AMS

ЦЕФТОБИПРОЛ: одобренные в РФ показания

- ❖ Нозокомиальная (внутрибольничная) пневмония, за исключением нозокомиальной пневмонии, ассоциированной с ИВЛ
- ❖ Внебольничная пневмония

? ИКМТ

? Инфекции кровотока

? Детский возраст



Прекрасная терапевтическая опция, но “off-label”

ЦЕФТОБИПРОЛ: спектр активності

Species	Antimicrobial	MIC (mg/L)			% Susceptibility*
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC range	
<i>S. aureus</i>	Ceftobiprole	0.5	2	≤0.03-4	99.7
	Ceftaroline	0.25	2	≤0.06-4	98.5
MRSA	Ceftobiprole	1	2	0.25-4	99.3

Staphylococcus spp.

	PBP1	PBP2	PBP2a	PBP3	PBP4
Ceftobiprole	✓	✓	✓	✓	✓
Ceftaroline	✓	✓	✓	✓	✗
Ceftriaxone	✓	✓	✗	✓	✗
Meropenem	✓	✓	✗	✓	✓
Piperacillin	✓	✓	✗	✓	✓

	Ceftaroline	0.12	>32	≤0.015->32	80.4
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftobiprole	2	16	0.12->16	72.7
	Ceftaroline	16	>32	0.25->32	- ^c
<i>H. influenzae</i>	Ceftobiprole	0.06	0.12	0.015->1	92.0
	Ceftaroline	0.015	0.03	0.002-2	92.0
<i>M. catarrhalis</i>	Ceftobiprole	0.12	0.25	≤0.008->1	- ^c
	Ceftaroline	0.12	0.25	0.002-2	- ^c

*EUCAST criteria; ^acoagulase-negative staphylococci; ^bmethicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, ^cbreakpoints have not been established

Факторы риска MRSA и эмпирическое применение

Когда рассматривать эмпирическое анти-MRSA покрытие (цефтобипрол)

Фактор риска	Вес фактора	Источник
Предшествующая колонизация/инфекция MRSA	RR 9,5–13	[1] [2]
В/в антибиотики в предшествующие 90 дней	OR 12,3 для МЛУ-VAP	[3] [4]
Недавняя (90 дней) длительная госпитализация (≥ 5 дней)	Значимо	[2] [4]
Пребывание в ОРИТ, ИВЛ, ЦВК/инвазивные устройства	Значимо	[3] [5] [6]
Гемодиализ, инъекционное употребление наркотиков, пребывание в учреждениях длительного ухода, иммуносупрессия, хронические раны/ожоги	Значимо	[3] [7] [8] [9]
Высокая локальная распространённость MRSA (>20% изолятов <i>S. aureus</i> для НАР; 10–20% для VAP — пороги консенсусные, не валидированные)	Значимо	[4]

1. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, et al. Nature Reviews. Disease Primers. 2018;4:18033. doi:10.1038/nrdp.2018.33. 2. Prediction of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection: do we need rapid diagnostic tests?. Delerue T, Cordel H, Delerue T, et al. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2019;38(7):1319-1326. doi:10.1007/s10096-019-03556-5.3. Hospital-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: A Cross-Sectional Analysis of Risk Factors in South African Tertiary Public Hospitals. Shuping LL, Kuonza L, Musekiwa A, Iyaloo S, Perovic O. PloS One. 2017;12(11):e0188216. doi:10.1371/journal.pone.0188216. 4. 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. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353. 5. Investigation of Hospital-Onset Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Bloodstream Infections at Eight High Burden Acute Care Facilities in the United States, 2016. Ham DC, See I, Novosad S, et al. The Journal of Hospital Infection. 2020;:S0195-6701(20)30182-1. doi:10.1016/j.jhin.2020.04.007. 6. Development and validation of a clinical nomogram for predicting methicillin-resistant Staphylococcus aureus in patients with Staphylococcus aureus bacteremia: a retrospective study. Ao T, Huang Y, Hu M, Zhen P. European Journal of Medical Research. 2026;31(1):227. doi:10.1186/s40001-025-03802-x.7. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Critical Care Medicine. 2021;49(11):e1063-e1143. doi:10.1097/CCM.0000000000005337. 8. Risk Factors for Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Bacteraemia in Patients With or Without Prior MRSA Colonisation. Tang YW, Wu JE, Aung AH, et al. The Journal of Hospital Infection. 2026;172:62-71. doi:10.1016/j.jhin.2026.03.009. 9. Management of Staphylococcus aureus Bacteremia: A Review. Tong SYC, Fowler VG, Skalla L, Holland TL. JAMA. 2025;334(9):798-808. doi:10.1001/jama.2025.4288.

Ниша цефтобипрола в программе AMS

- **≥1 фактор риска MRSA И синдром с доказанной эффективностью (CAP, HAP без VAP, бактериемия *S. aureus*, ИКМТ),** когда одновременно требуется грам(–) покрытие, но ESBL/карбапенемазо-продуценты не подозреваются ^{1,2}
- **Целенаправленная терапия резистентных грамположительных инфекций.** Как единственный цефалоспорин с одобрением FDA для бактериемии *S. aureus* (включая правосторонний ИЭ) — ценная опция при непереносимости/неэффективности ванкомицина или даптомицина, при снижении чувствительности к ванкомицину/даптомицину, а также как формирующаяся ниша при инфекциях *E. faecalis* ³⁻⁶

Низкий «сопутствующий ущерб». Цефтобипрол не стимулирует рост и токсинообразование *C. difficile* в моделях, не определяется в фекалиях (почечная элиминация, сохранение анаэробной флоры) и обладает низкой склонностью к селекции резистентности (≤2–4-кратный рост МПК при серийных пассажах) ⁷⁻⁹

1. Current Role of Ceftobiprole in the Treatment of Hospital-Acquired and Community-Acquired Pneumonia: Expert Opinion Based on Literature and Real-Life Experiences. Gentile I, Giuliano S, Corcione S, et al. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2025 Feb-Apr;23(2-4):217-225. doi:10.1080/14787210.2025.2461552. 2. Ceftobiprole: Drug Evaluation and Place in Therapy. Giacobbe DR, De Rosa FG, Del Bono V, et al. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2019;17(9):689-698. doi:10.1080/14787210.2019.1667229. 3. Ceftobiprole Activity Against Multidrug-Resistant Staphylococcus Aureus Clinical Isolates Collected in the United States From 2016 Through 2022. Sader HS, Smart JI, Mendes RE, Castanheira M. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2025;69(2):e0140224. doi:10.1128/aac.01402-24. 4. Time-Kill and Synergism Studies of Ceftobiprole Against Enterococcus Faecalis, Including Beta-Lactamase-Producing and Vancomycin-Resistant Isolates. Arias CA, Singh KV, Panesso D, Murray BE. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007;51(6):2043-7. doi:10.1128/AAC.00131-07. 5. Ceftobiprole Alone Versus Ampicillin-Ceftriaxone Against Borderline-Penicillin-Resistant, Ampicillin-Susceptible, and Vancomycin-Resistant Enterococcus Faecalis Isolates. Funk OG, Li J, Khan I, Cusumano JA. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2025;e0105025. doi:10.1128/aac.01050-25. 6. Management of Staphylococcus aureus Bacteremia: A Review. Tong SYC, Fowler VG, Skalla L, Holland TL. JAMA. 2025;334(9):798-808. doi:10.1001/jama.2025.4288. 7. Pharmacokinetics and Dosing of Ceftobiprole Medocaril for the Treatment of Hospital- and Community-Acquired Pneumonia in Different Patient Populations. Torres A, Mouton JW, Pea F. Clinical Pharmacokinetics. 2016;55(12):1507-1520. doi:10.1007/s40262-016-0418-z. 8. Ceftobiprole Medocaril: A Review of Its Use in Patients with Hospital- or Community-Acquired Pneumonia. Syed YY. Drugs. 2014;74(13):1523-42. doi:10.1007/s40265-014-0273-x. 9. Effect of Ceftobiprole Treatment on Growth of and Toxin Production by Clostridium Difficile in Cecal Contents of Mice. Nerandzic MM, Donskey CJ. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011;55(5):2174-7. doi:10.1128/AAC.01612-10.

Критерии деэскалации анти-MRSA компонента

- Культуры без роста MRSA либо выделен возбудитель вне спектра, требующий смены агента¹
- Отрицательный назальный MRSA-скрининг (наиболее актуально для CAP/HCAP, менее - VAP и SSTI)²⁻⁸
- Клиническое улучшение/стабильность⁹
- Отсутствие иммуносупрессии и глубоких очагов, повышающих риск MRSA⁹

1. Novel Drug Approvals for 2024. Food and Drug Administration. 2024. 2. A Phase 3 Randomized Double-Blind Comparison of Ceftobiprole Medocaril Versus Ceftazidime Plus Linezolid for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, et al. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014;59(1):51-61. doi:10.1093/cid/ciu219. 3. 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. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353. 4. Current and Future Considerations for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. Montravers P, Harpan A, Guivarch E. Advances in Therapy. 2016;33(2):151-66. doi:10.1007/s12325-016-0293-x. 5. A Randomised, Double-Blind Trial Comparing Ceftobiprole Medocaril With Ceftriaxone With or Without Linezolid for the Treatment of Patients With Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalisation. Nicholson SC, Welte T, File TM, et al. International Journal of Antimicrobial Agents. 2012;39(3):240-6. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.11.005. 6. Ceftobiprole versus ceftriaxone ± linezolid in Community-Acquired Bacterial Pneumonia (CABP): Re-analysis of a randomized, phase 3 study using 2020 FDA guidance. Shorr AF, Jones ME, Friedmann S, et al. PloS One. 2025;20(6):e0326758. doi:10.1371/journal.pone.0326758. 7. Ceftobiprole Compared With Vancomycin Plus Aztreonam in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial (TARGET). Overcash JS, Kim C, Keech R, et al. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2021;73(7):e1507-e1517. doi:10.1093/cid/ciaa974. 8. Ceftobiprole Mono-Therapy Versus Combination or Non-Combination Regimen of Standard Antibiotics for the Treatment of Complicated Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. Jame W, Basgut B, Abdi A. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2024;109(3):116263. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2024.116263. 9. Ceftobiprole: A Review of a Broad-Spectrum and Anti-Mrsa Cephalosporin. Zhanel GG, Lam A, Schweizer F, et al. American Journal of Clinical Dermatology. 2008;9(4):245-54. doi:10.2165/00128071-200809040-00004.

Ограничения для цефтобипрола

- Не заменяет карбапенемы и другие анти-грам(-) агенты при подозрении на ESBL/AmpC/карбапенемазы
- Не применять эмпирически при VAP
- Не активен против *E. faecium*
- Требуется осторожности и/или комбинации у пациентов с высоким риском МЛУ *P. aeruginosa* или ESBL

**Общие подходы к применению
азтреонама-авибактама (АТМ-АВИ)
в рамках AMS**

Азтреонам-авибактам

Показания к применению (взрослые с 18 лет)

- ✓ Осложненные интраабдоминальные инфекции (оИАИ);
- ✓ Госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- ✓ Осложненные инфекции мочевыводящих путей (оИМВП), включая пиелонефрит.
- ✓ Лечение инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами у взрослых пациентов с ограниченным выбором терапевтических опций

Азтреонам-авибактам

на настоящий момент лучшая, а во многих случаях – безальтернативная опция лечения инфекций, вызванных MBL-продуцирующими Enterobacterales



- Апрель 2024 г. – регистрация в ЕС
- Июнь 2024 г. – регистрация в Великобритании



- Февраль 2025 г. – регистрация в США



- Август 2025 г. – регистрация в РФ

Когда рассматривать АТМ-АВИ в эмпирических схемах

Факторы риска MBL-инфекций со стороны пациента

Фактор риска пациента	ОШ (95% ДИ)	Источник
Предшествующее применение карбапенемов	8,4	[1]
Предшествующее применение β-лактамов	3,21 (1,74-5,93)	[2]
Предшествующее применение фторхинолонов	3,50 (1,46-8,37)	[2]
Пребывание в ОРИТ	4,01 (1,15-14,01)	[2]
ЦВК	4,8-7,4	[1], [3]
Мочевой катетер	5,99	[3]
ИВЛ	3,46	[3]
Высокий индекс коморбидности Charlson	1,59 за каждый балл (p=0,005)	[4]
Почечная недостаточность	2,29 (1,13-4,65)	[2]
Неврологические заболевания	3,00 (1,61-5,58)	[2]
Длительная госпитализация (>14 дней)	Значимо	[4], [5]

1. Falcone M, Tiseo G, Carbonara S, et al. Mortality Attributable to Bloodstream Infections Caused by Different Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results From a Nationwide Study in Italy (ALARICO Network). Clin Infect Dis. 2023;76(12):2059-2069. doi: 10.1093/cid/ciad100. 2. Kanj SS, Kantecki M, Arhin FF, Gheorghe M. Epidemiology and Outcomes Associated With MBL-producing Enterobacterales: A Systematic Literature Review. Int J Antimicrob Agents. 2025;65(4):107449. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2025.107449. 3. He F, Zhang X, Ye H, Luo J, Wang Y. Aztreonam-Avibactam for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections: Mechanisms, Clinical Efficacy, the Challenge of Resistance and Susceptibility Testing. Int J Antimicrob Agents. 2026;67(9):107861. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2026.107861. 4. Al Musawa M, Bleick CR, Herbin SR, et al. Aztreonam-Avibactam: The Dynamic Duo Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. Pharmacother. 2024;44(12):927-938. doi: 10.1002/phar.4629. 5. Sangiorgio G, Calvo M, Stefani S. Aztreonam and Avibactam Combination Therapy for Metallo-B-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria: A Narrative Review. Clin Microbiol Infect. 2025;31(6):971-978. doi: 10.1016/j.cmi.2024.11.006.

Когда рассматривать АТМ-АВИ в эмпирических схемах

Эпидемиологические и институциональные факторы

- **Колонизация или предшествующая инфекция** MBL-продуцирующими микроорганизмами — **основной триггер** для эмпирической эскалации согласно ECIL-10¹
- **Локальная эпидемиология** стационара: высокая распространённость MBL по данным локальной антибиотикограммы²
- **Географический контекст:** NDM — Индийский субконтинент, Ближний Восток, Балканы; VIM — Южная Европа (Греция), Россия/СНГ; IMP — Азия, Австралия³
- **Контакт с системой здравоохранения** в эндемичных регионах⁴

**Обоснование включения
азтреонама-авибактама (АТМ-AVI)
в локальные протоколы
антимикробной терапии**

Ключевой пробел для выбора эмпирического анти-MBL-покрытия

- Ни одно опубликованное руководство, решающая модель или анализ экономической эффективности не определяет конкретного порогового значения распространённости MBL (например, 10%, 15%, 20% среди CRE или среди всех грамотрицательных изолятов), при котором эмпирическое включение анти-MBL-агентов (ATM-AVI или CAZ-AVI + ATM) в протоколы эАМТ становится обоснованным.

Необходимо формальное моделирование

Предлагаемые пороговые значения (экспертная экстраполяция)

Доля MBL-CRE среди ГОБ-изолятов
для конкретной локализации
инфекции

Рекомендация

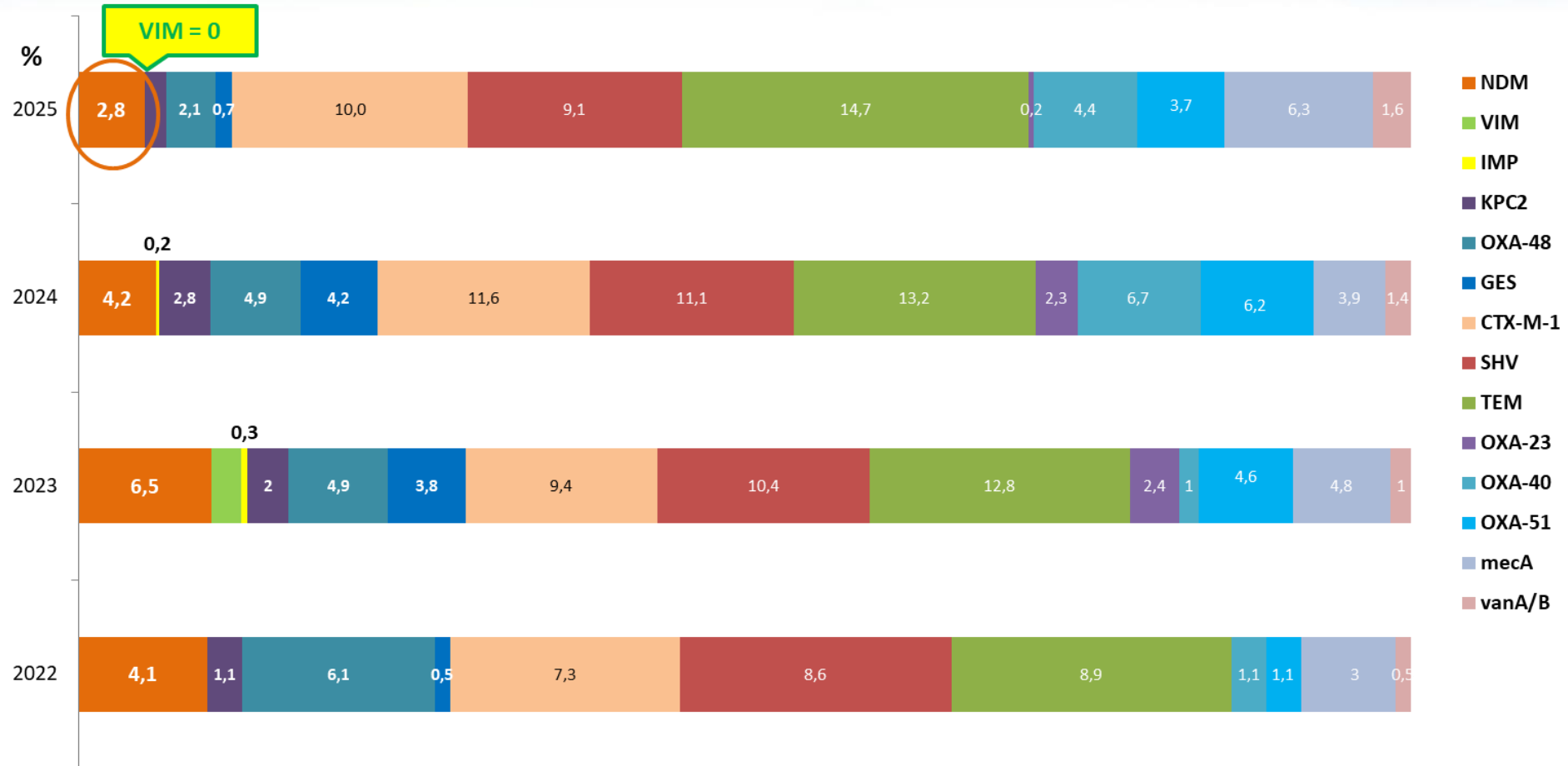
Обоснование

<5%	Анти-MBL-покрытие не показано эмпирически; только для целенаправленной терапии	Покрывтие стандартной схемой >95%
5-10%	Анти-MBL-покрытие рассмотреть у пациентов с дополнительными факторами риска (колонизация MBL, септический шок)	Покрывтие 90-95%; персонифицированный подход
>10%	Анти-MBL-покрытие включить в стандартную эмпирическую схему для пациентов ОРИТ	Покрывтие <90%; аналогия с порогом IDSA/ATS для двойного ГОБ-покрытия

NB! Эти пороговые значения не валидированы проспективно и представляют экспертную экстраполяцию. Но формальное моделирование с учётом локальной эпидемиологии, стоимости терапии и рисков избыточного назначения является необходимым

Пример Пироговского центра

Структура генов антибиотикорезистентности, выделенных из нативного биоматериала



Место анти-MBL в схемах эАМТ

Факторы риска	1 ТИП	2 ТИП	3а ТИП	3b ТИП	4 ТИП
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска БЛРС	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ИК
Факторы риска ПРВ	Без факторов риска продуцентов БЛРС	Наличие факторов риска продуцентов БЛРС, устойчивой к ФХ урогенитальной <i>E. coli</i> , полирезистентного <i>S. pneumoniae</i> (дети, посещающие школьные учреждения и проживающие с ними взрослые)	Наличие факторов риска продуцентов БЛРС, без факторов риска Carb-R Грам(-) бактерий	Наличие факторов риска Carb-R Грам(-) бактерий. Дополнительные факторы риска: CRE, MRSA, Carb-R <i>P.aeruginosa</i>	Пациенты 3b типа с лихорадкой >38,0° С более 96 часов , сохраняющейся на фоне адекватной АБТ при наличии следующих факторов: 1. Распространенная (2 и более нестерильных локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> ; 2. Наличие двух и более факторов риска ИК: - ЦВК; - лапаротомия; - полное парентеральное питание; - применение ГКС или иммуносупрессантов, - перитонеальный или гемодиализ - панкреонекроз
Обращение за медицинской помощью или госпитализация	Не было госпитализаций >2 дней в течение последних 3 месяцев	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, лечение гемодиализом, нахождение в учреждениях длительного ухода) или госпитализация >2 дней в предшествующие 3 месяца	Длительность текущей госпитализации (вне ОРИТ) <10 дней (в ОРИТ <7 дней)	Длительность текущей госпитализации >10 дней (в ОРИТ ≥7 дней)	
АМТ-терапия >1 суток	Не было АМТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АМТ в последние 90 дней, особенно ФХ, ЦС III-IV поколения, бета-лактамы в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз	Не получал АМТ или получал АБП не >24 часов в стационаре в текущую госпитализацию	Предшествующая АМТ в последние 90 дней карбапенемами, ФХ	
Вероятные ПРВ или грибы <i>Candida spp.</i>	Нет	Энтеробактерии – продуценты БЛРС и/или устойчивые к ФХ или DRSP	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС и карбапенемаз, MRSA, НФГОБ с множественной устойчивостью	Те же бактерии (3b тип) + <i>Candida spp.</i>



Пример Пироговского центра

Место CAZ-AVI в протоколах эАМТ. Инфекции нижних дыхательных путей

ИНДП III б ТИП (N-61)

Возбудители	Доля, %	% чувствительности к антибиотикам	
		MNN	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N-6)	9,8	ceftazidime/avibactam (6) levofloxacin (6) cefepime (6) ceftazidime (6) meropenem (6)	100,00 100,00 83,33 83,33 50,00
<i>Acinetobacter baumannii</i> (N-5)	8,2	meropenem (3)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (N-4)	6,6	ceftazidime/avibactam (3) meropenem (2)	66,67 50,00
<i>Escherichia coli</i> (N-4)	6,6	ertapenem (3) piperacillin/tazobactam (4)	100,00 100,00
<i>Staphylococcus aureus</i> (N-4)	6,6	cefoxitin (4) cefoxitin (4)	100,00 100,00

Основная схема

Цефтазидим/авибактам + полимиксин В + ампициллин/сульбактам



Пример Пироговского центра

Место CAZ-AVI в протоколах эАМТ. Интраабдоминальные инфекции

ИАИ III б ТИП (N-40)

Возбудители	Доля, %	% чувствительности к антибиотикам	
		MNN	%
<i>Escherichia coli</i> (N-15)	37,50	ceftazidime/avibactam (3)	100,00
		ertapenem (15)	100,00
		meropenem (15)	100,00
<i>Enterococcus spp</i> (N-8)	20,00	linezolid (7)	100,00
		ampicillin (6)	33,33
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (N-5)	12,50	ceftazidime/avibactam (2)	100,00
		meropenem (4)	50,00

Основная схема

Цефтазидим/авибактам + линезолид



Пример Пироговского центра

Место CAZ-AVI в протоколах эАМТ. Инфекции мочевыводящих путей

ИМВП III б ТИП (N-30)

Возбудители	Доля, %	% чувствительности к антибиотикам	
		MNN	%
<i>Escherichia coli</i> (N-8)	26,70	ertapenem (8)	100,00
		meropenem (8)	100,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (N-7)	23,30	ceftazidime/avibactam (4)	50,00
		meropenem (4)	50,00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N-6)	20,00	amikacin (5)	80,00
		meropenem (5)	40,00
		ceftazidime/avibactam (3)	0,00
<i>Enterococcus faecalis</i> (N-5)	16,70	ampicillin (4)	100,00

Основная схема

Цефтазидим/авибактам + азтреонам + колистин



Пример расчета

Выборка: 30 микроорганизмов из первичных посевов биоматериала от пациентов **III b типа** с ИМВП, из них 23 ГОБ

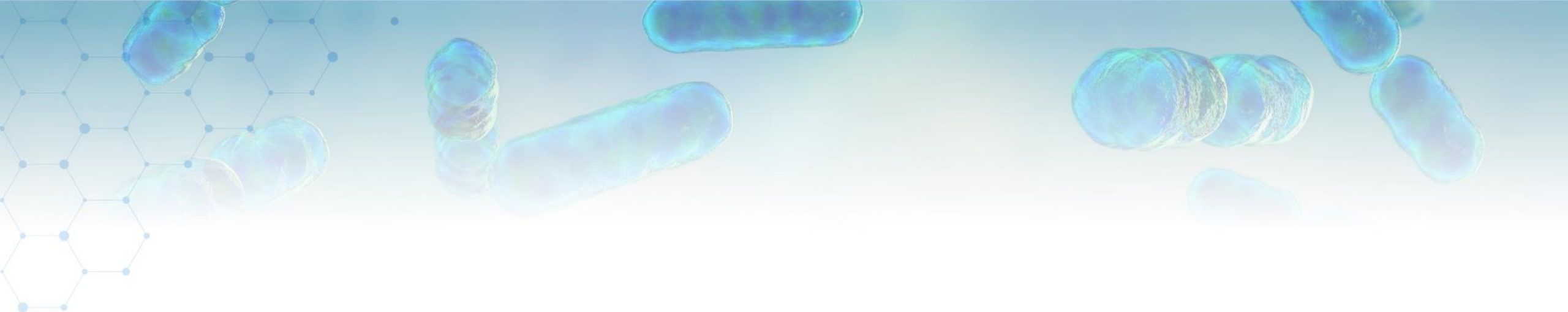
Шаг 1: определить долю CRE среди всех ГОБ-изолятов: $8/23 \times 100\% = 34,8\%$

Шаг 2: рассчитать долю MBL-CRE среди всех ГОБ: $5/23 \times 100\% = 21,75\%$

Шаг 3: применить пороговые значения: *покрытие меропенемом <70%, покрытие CAZ-AVI <80%*

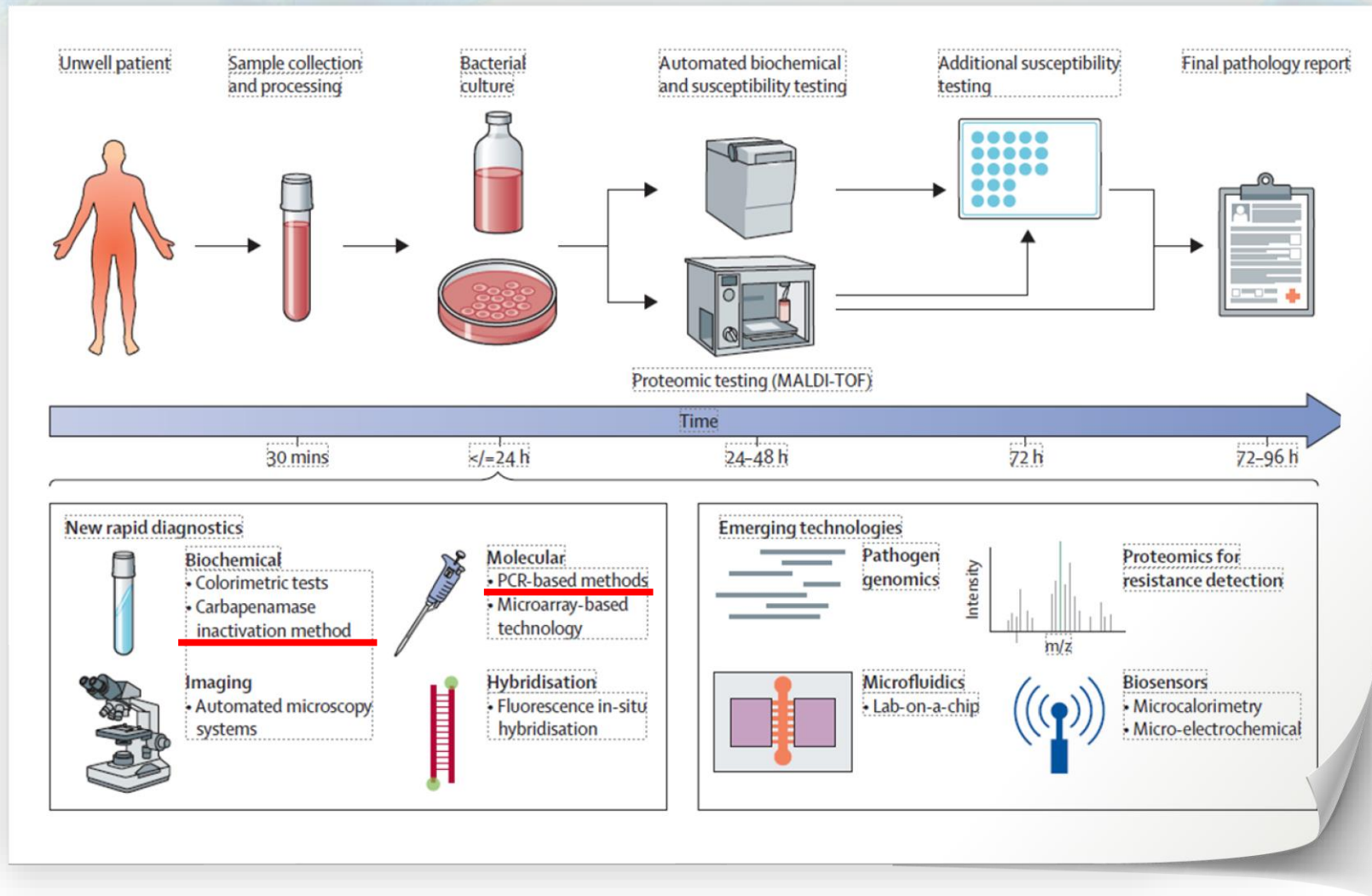
Необходимо анти-MBL-покрытие!





Возможности таргетной антимикробной терапии

Новая парадигма диагностики



Важность быстрых методов диагностики при CRE-инфекциях

Временной порог до получения результата чувствительности	Эффект	Популяция	Источник
48 часов	ОШ 0,48 для летальности	MBL- <i>Enterobacterales</i> , все локализации	[1]
24 часа (ПЦР vs культура)	30-дневная летальность 24% vs 47% (ОШ 0,37)	CRE-бактериемия	[2]
Каждый день задержки	ОШ 1,19/день	MBL-бактериемия	[3]
>48 часов от посева	ОШ 1,76 (95% ДИ: 1,27-2,44)	<i>K. pneumoniae</i> / <i>E. coli</i> BSI	[4]
Инкрементальная задержка	Медиана LOS: 8, 9, 10, 13 дней при 0, 1-2, 3-4, ≥5 дней задержки	CR-GN BSI	[5]

Медиана времени до получения результатов чувствительности для карбапенем-нечувствительных *Enterobacterales* составляет 64 часа (vs 48 ч для чувствительных)⁶. Без эмпирического покрытия или быстрой диагностики пациенты с MBL-инфекциями систематически получают отсроченную адекватную терапию.

1. Kalil AC, Metersky ML, 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-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353. 2. Macesic N, Uhlemann AC, Peleg AY. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. Lancet (London, England). 2025;405(10474):257-272. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02081-6. 3. Metersky ML, Kalil AC. New Guidelines for Nosocomial Pneumonia. Curr Opin Pulm Med. 2017;23(3):211-217. doi: 10.1097/MCP.0000000000000367. 4. Sader HS, Carvalhaes CG, Kimbrough JH, Mendes RE, Castanheira M. Activity of Aztreonam-Avibactam Against Enterobacterales Resistant to Recently Approved Beta-Lactamase Inhibitor Combinations Collected in Europe, Latin America, and the Asia-Pacific Region (2020-2022). Int J Antimicrob Agents. 2024;63(4):107113. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107113. 5. Ansari UA, Campbell D, Brandenburg JM, et al. Increase in blaNDM Among Carbapenemase-Producing, Carbapenem-Resistant Enterobacterales, United States, 2016-2023. Emerg Infect Dis. 2026;32(6):1028-1030. doi: 10.3201/eid3206.251404. 6. Riccobene T, Ye G, Lock J, et al. Outcomes of Inadequate Empiric Therapy and Timing of Newer Antibacterial Therapy in Hospitalized Adults With Culture-Positive Enterobacterales and Pseudomonas Aeruginosa: A Multicenter Analysis. BMC Infect Dis. 2024;24(1):810. doi: 10.1186/s12879-024-09700-7.

Технология быстрой молекулярной диагностики

Нативный биоматериал – ПЦР Real-Time

Время выполнения ~4 часа

Грам(-)

- видовая диагностика
- NDM, VIM, IMP
- OXA-23, 40, 48, 51
- KPC
- GES
- БЛРС: CTX-M-1, SHV, TEM

Грам(+)

- видовая диагностика
- mecA
- vanA/B



Исследование нативного биоматериала и чистой культуры



Протокол эАМТ Пироговского центра

Реализация алгоритма таргетной АМТ

Основная схема для пациентов III b типа

Антибиотик 1 + Антибиотик 2 + Антибиотик 3

При назначении III b схемы необходимо выполнить ПЦР-исследование нативного материала из очага инфекции

Если гены АБР отрицательные – перевести на/продолжить **меропенем**

Если выделены гены NDM, VIM, IMP – оставить/назначить **цефтазидим/авибактам + азтреонам**

Если выделены гены OXA-48, KPC, GES – **убрать азтреонам, оставить/назначить цефтазидим/авибактам**

Если выделены гены OXA-40, OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-51 – препараты выбора: полимиксин В + сульбактам
принятие решения о коррекции терапии совместно с группой сдерживания АБР

Если выделены гены mecA – добавить анти-Грам(+)-антибиотик



Качество таргетной АМТ на основе ПЦР Real-Time



Данные Пироговского центра



Таргетная терапия: место АТМ-AVI

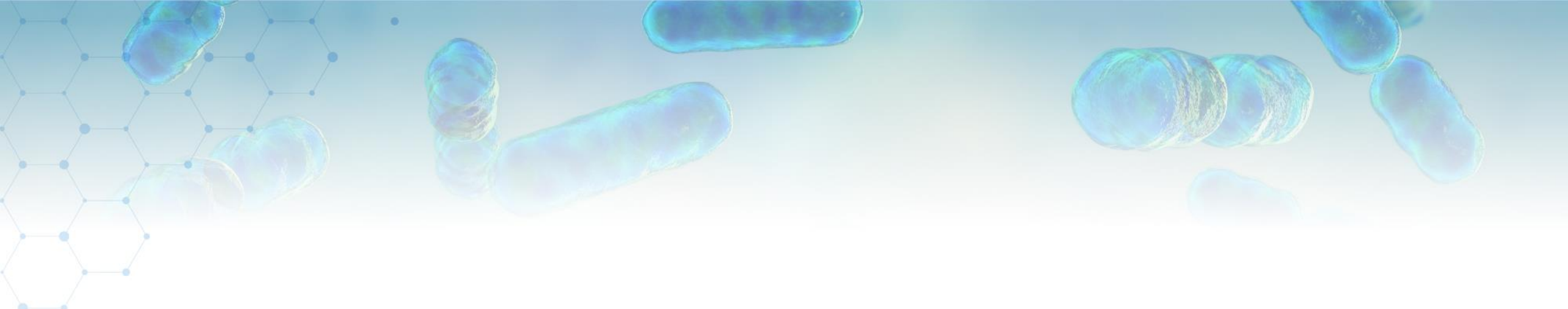
Результат быстрой диагностики
нативного материала

Действие

Препарат

КРС обнаружен	Продолжить/переключить на CAZ-AVI	2,5 г в/в q8h, инфузия 2-3 ч
ОХА-48 обнаружен	Продолжить/переключить на CAZ-AVI	2,5 г в/в q8h
NDM/VIM/IMP обнаружен	Переключить на АТМ-AVI или CAZ-AVI + АТМ	АТМ-AVI: НД 2,67 г → 2 г q6h, инфузия 3 ч
Карбапенемаза не обнаружена	Деэскалация до стандартной схемы	Меропенем или пиперациллин-тазобактам
Тип неизвестен (CRE подтверждены)	Покрывание всех классов	АТМ-AVI или CAZ-AVI + АТМ (наиболее широкое покрытие)



The background of the slide features a microscopic image of various bacteria, including rod-shaped and spherical forms, some with visible internal structures. In the top-left corner, there is a stylized hexagonal molecular or crystal lattice structure. The overall color palette is light blue and white.

Ограничительные стратегии AMS в отношении цефтобипрола и АТМ-AVI

Руководство IDSA/SHEA по стратегиям ограничения

Руководство IDSA/SHEA 2016 определяет две основные стратегии контроля назначений как **ядро AMS-программы** (сильная рекомендация, умеренное качество доказательств)¹

Стратегия	Преимущества	Недостатки	Применение к группе Reserve
Преавторизация (PRA)	Предотвращает нецелевое назначение; контролирует дорогостоящие агенты; быстрая реакция на дефицит	Влияет только на ограниченные препараты; может задерживать терапию; ресурсоёмкость в реальном времени	Контроль инициации и эмпирического использования
Проспективный аудит и обратная связь (PAF)	Коллегиальные отношения; больше клинических данных; автономия назначающего	Добровольное соблюдение; трудоёмкость; более медленный эффект	Дезэскалация, длительность, оптимизация на 2-3 сутки

Оптимальная модель для группы Reserve – гибридная (PRA + PAF)

Преавторизация при инициации + проспективный аудит на 48-72 часа. Обновлённое руководство SHEA/IDSA/PIDS/SIDP 2026 по компетенциям лидеров AMS эксплицитно рекомендует преавторизацию «отдельных широкоспектральных, новых или дорогостоящих антимикробных препаратов в первые 24 часа терапии или после определённого числа дней»^{2,3}

Реавторизация на 3-й день: ключевой элемент контроля

Обязательная реавторизация на 3-й день (Day-3 Re-authorization)



значимое снижение длительности терапии антибиотиками **Reserve** – медиана DOT снизилась с 5 до 4 дней ($p < 0,001$)



доля пациентов, получавших антибиотики **Reserve**, >4 дней – с 57,8 до 30,1% ($p < 0,001$)



длительность госпитализации – с 8 до 6 дней ($p = 0,005$) без влияния на летальность¹

Пример протокола реавторизации ATM-AVI на 3 сутки

Вопрос	Действие при «Да»	Действие при «Нет»
Получены результаты посева?	Оценить чувствительность → деэскалация?	Продлить ATM-AVI ещё на 48 ч; ускорить диагностику
Идентифицирована карбапенемаза?	Скорректировать терапию по типу карбапенемазы	Продлить ATM-AVI; запросить молекулярную диагностику
Клиническое улучшение?	Рассмотреть деэскалацию/монотерапию	Оценить адекватность контроля источника; рассмотреть комбинацию
MBL подтверждена?	Продолжить ATM-AVI (целенаправленно)	Деэскалировать на CAZ-AVI (KPC/OXA-48) или карбапенем
Чувствительность к более узкому спектру?	Деэскалировать	Продолжить ATM-AVI

1. Eljaaly K, Elarabi S, Alshehri S, Nix DE. Impact of Requiring Re-Authorization of Restricted Antibiotics on Day 3 of Therapy. J Antimicrob Chemother. 2018;73(2):527-530. doi: 10.1093/jac/dkx384.



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР имени Н.И. ПИРОГОВА»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Благодарю за внимание!

e-mail: gusarovvg@pirogov-center.ru

сайт ИУВ: <https://www.pirogov-center.ru/education/institute/>