

# Устойчивость к карбапенемам: есть ли шанс на успех антибактериальной терапии?

**Сергей Сидоренко**

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней  
Кафедра медицинской микробиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
Санкт-Петербург

# Эволюция резистентности и принципов терапии Грам(-) патогенов

Вызов	Лечение
<i>E. coli</i> и др.	Ампициллин Аминогликозиды Цефалоспорины I
<i>P. aeruginosa</i>	Карбокси-, уреидопенициллины Аминогликозиды Цефалоспорины III
Бета-лактамазы широкого спектра	Цефалоспорины II-IV Фторхинолоны
Бета-лактамазы расширенного спектра	Карбапенемы Защищенные пен. и цефал.?
Карбапенемазы	Полимиксин Тигециклин Фосфомицин Новые ингибиторы

# БЛРС в России

- 1996 г. - Первое сообщение (Сидоренко и соавт.)
  - БЛРС группы CTX M S *typhim*

• 1999

**Появление БЛРС в стационарах России прошло незамеченным**

**Продуценты БЛРС стали эндемичными в ОРИТ**

Kl. spp

93

92

58

61

42

0

Смоленская мед. Академия

8

75

ГБ Екатеринбурга

43

88

# Последствия распространения БЛРС

- При лечении тяжелых госпитальных инфекций, вызванных Грам(-) бактериями практически полностью утратили свое значение
  - Цефалоспорины
  - Защищенные пенициллины и цефалоспорины
  - Фторхинолоны
  - Аминогликозиды
- Место базовых препаратов при лечении тяжелых инфекций заняли карбапенемы

# Механизмы устойчивости к карбапенемам

Гены локализованы преимущественно на хромосомах, ограниченное внутри- и межвидовое распространение

- Нарушение экспрессии и/или структуры пориновых каналов
- Активное выведение
- Гиперэкспрессия хромосомных бета-лактамаз класса C

Гены локализованы на подвижных генетических элементах: быстрое внутри- и межвидовое распространение

- Ферментативная инактивация - карбапенемазы

# Молекулярная классификация бета-лактамаз (Ambler, R. P., 1980)

Классы А, С и D – сериновые бета-лактамазы

- В активном центре фермента аминокислота серин
- Карбапенемазная активность выявляется у классов А и D

Класс В – металло-бета-лактамазы

- В активном центре фермента – атом цинка
- Металло-ферменты широко распространены среди эукариот

Основные различия по:

- Механизму гидролитической активности
- Чувствительности к ингибиторам

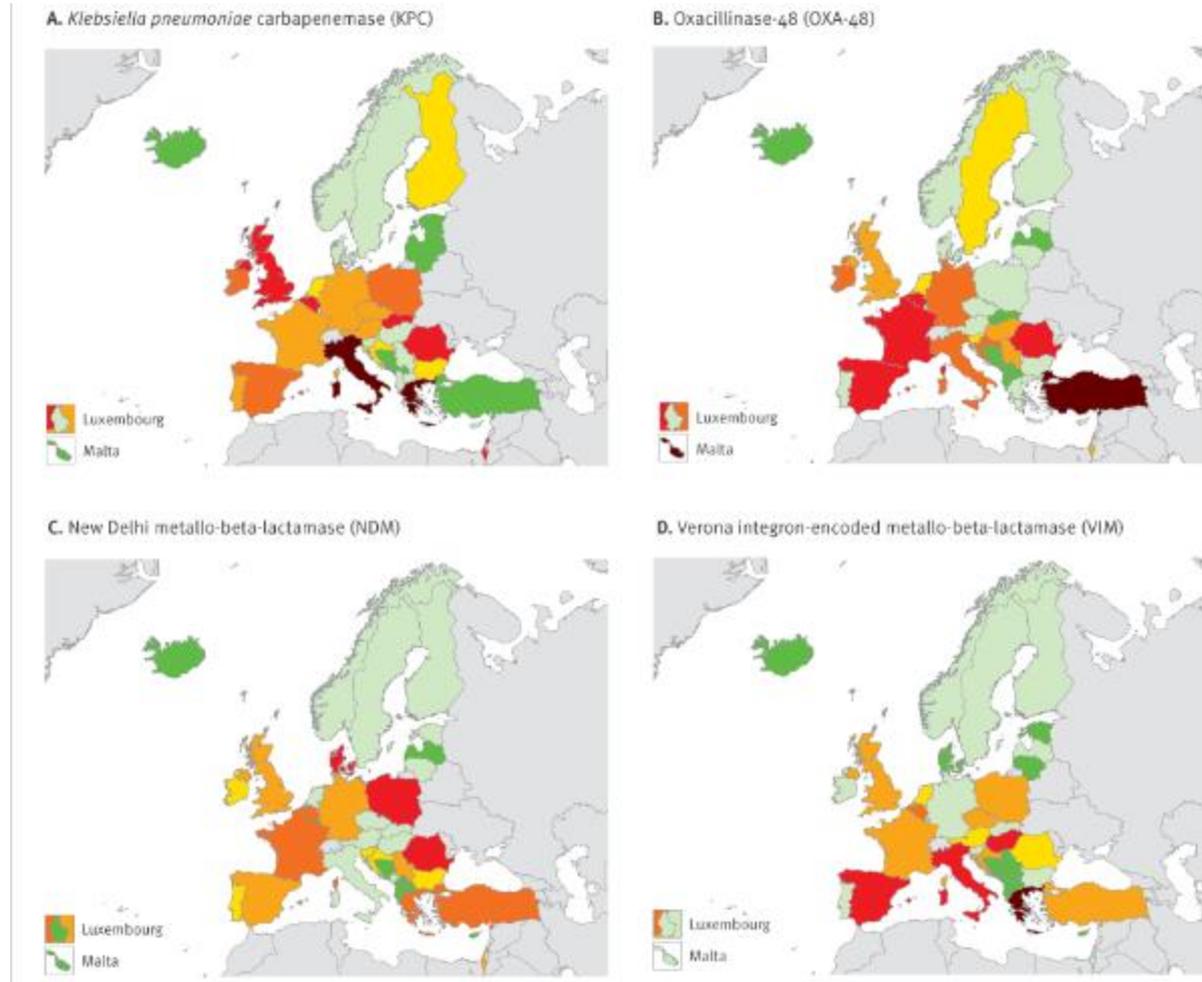
## Основные приобретаемые карбапенемазы у *Enterobacteriaceae* и их вероятные первичные хозяева

Название	Класс	Первое описание	Страна	Первичный хозяин
IMP-тип	B	1988	Япония	Не известен
VIM-тип	B	1997	Италия	Не известен
KPC-тип	A	2001	США	<i>Chromobacterium</i> sp.
OXA-48-тип	D	2004	Турция	<i>Shewanella xiamenensis</i>
NDM-тип	B	2008	Швеция	Не известен

# Спектр гидролитической активности основных бета-лактамаз и спектр активности ингибиторов

Класс	Энзимы	Спектр гидролитической активности					Чувствительность к ингибиторам				
		Аминоп ен.	Цеф I	Цеф II	Цеф III - IV	Азтрео нам	Карбап енемы	Клав	Сульб	Тазо	Авибак
C	AmpC	++	++	++	++/-	++	-	-	-	-	+
A	TEM, SHV, широкого спектра	++	+/-	-	-	-	-	+	+	+	+
	TEM, SHV, CTX, расширенного спектра	++	++	++	++	++	-	+/-	+/-	+/-	+
	KPC	++	++	-	++	+	++	+/-	+/-	+/-	+
D	OXA-48	++	++	+/-	+/-	-	+	-	-	-	+/-
	OXA-типы Acinetobacter spp.	++	++	+/-	+/-	-	++	-	-	-	+/-
B	IMP	++	++	++	++	-	++	-	-	-	-
	VIM	++	++	++	++	-	++	-	-	-	-
	NDM	++	++	++	++	-	++	-	-	-	-

# Распространение основных карбапенемаз в Европе



# Карбапенемазы в России

Город	Гены карбапенемаз	Вид бактерий	ST (сиквенс-тип)
Санкт-Петербург	NDM-тип	<i>K. pneumoniae</i>	ST340, ST101, ST395, ST11, ST147, ST292, ST48, ST258
		<i>E. coli</i>	НД*
		<i>A. nosocomialis</i>	НД
	КРС-2, -3	<i>K. pneumoniae</i>	ST258, ST307, ST395, ST273
	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	ST395, ST377
	NDM-тип+ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
	VIM-4	<i>E. cloacae</i>	НД
	ОХА-40-тип	<i>A. baumannii</i>	ST208, ST450, ST1100, ST 348, ST1167, ST944
ОХА-40-тип+ ОХА-23-тип	<i>A. baumannii</i>	ST 348	
Москва	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	ST147
	NDM-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
	NDM-тип+ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
	ОХА-40-тип	<i>A. baumannii</i>	НД
Курган	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
Вологда	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
Красноярск	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
Ижевск	NDM-тип	<i>P. mirabilis</i>	НД
	ОХА-40-тип+ ОХА-23-тип	<i>A. baumannii</i>	НД
Мурманск	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
Пермь	ОХА-40-тип+ ОХА-23-тип	<i>A. baumannii</i>	НД
Екатеринбург	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
Краснодар	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
		<i>S. marcescens</i>	НД
	NDM-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД

# Распространение продуцентов карбапенемаз среди *K. pneumoniae* в стационарах Санкт-Петербурга в 2016-17гг

Год	Всего ИЗОЛЯТОВ	Карб-рез	Карб-за +	Карбапенемазы		
		%	%	Тип	n	%
2016	913	13.5	9.2	NDM	54	5.9
				OXA-48	13	1.4
				NDM+OXA-48	17	1.9
				Всего	84	9.2
2017	4772	28.7	19.5	NDM	43	13.5
				OXA-48	15	4.7
				NDM+OXA-48	4	1.3
				Всего	62	19.5

# Распространение продуцентов карбапенемаз среди *P. aeruginosa* и *A. baumannii* в стационарах Санкт-Петербурга в 2017

---

Микроорганизм	Всего изолятов	Карб-Рез	Карбапенемазы	
		%	Тип	%
<i>A.baumannii</i>	449	74,2	ОХА-40/23	51.2
<i>P.aeruginosa</i>	348	46.5	VIM-тип	26.5

---

## Фенотипы (% устойчивости) продуцентов карбапенемаз (2011 – 2016)

<b>Антибиотик</b>	<b>NDM-1 n=106</b>	<b>KPC n=18</b>	<b>OXA-48 n=67</b>	<b>NDM+OXA n=20</b>	<b>OXA-40 n=17</b>
Цеф 3-4	100	100	96.8	100	100
Амикацин	94.6	57.2	44.8	100	100
Гентамицин	94.5	90	70.6	100	100
Ципрофлоксацин	100	100	97.1	100	100
Меропенем (>8)	84.2	100	69.4	95	100
Эртапенем	100	100	100	100	100
Полимиксин	6.3	42.9	13.8	0	0
Тигециклин	13.9	14.3	7.1	0	0
Пол + Тиге	2.5	14.3	0	0	0

# Можем ли мы контролировать эту проблему?

- Разумно использовать старые (внедрение стратегии контроля антибактериальной терапии)
- Выстроить систему инфекционного контроля
- Разрабатывать новые антибиотики и ингибиторы карбапенемаз

# Возможности терапии

## Различные комбинации

- Карбапенемы – продленные инфузии максимальных доз
- Тигециклин – возможное увеличение суточной дозы до 200 мг
- Полимиксины
- Фосфомицин

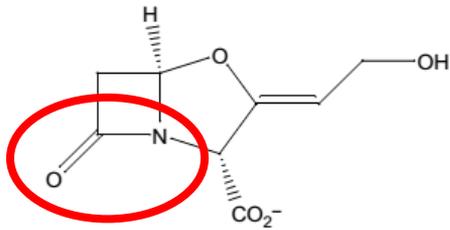
## Монотерапия

- Цефтазидим/авибактам

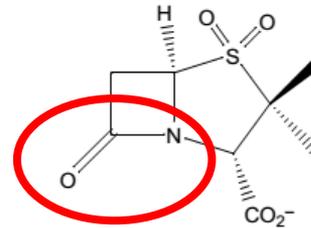
## Комбинация

- Цефтазидим/авибактам + азтреонам

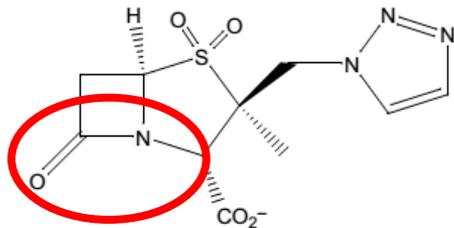
# Клинически доступные ингибиторы бета-лактамаз



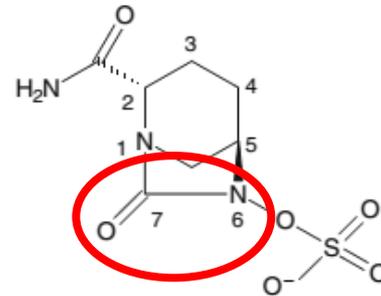
1976 - Клавуланат



1978 - Сульбактам

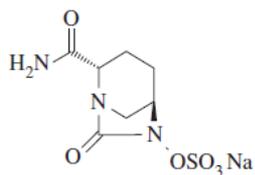


1984 - Тазобактам



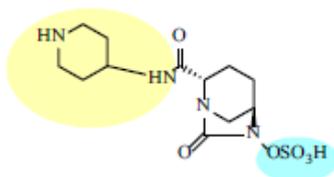
2014 - Авибактам

# Не-бета-лактамыные обратимые ингибиторы – дiazобиклооктаны



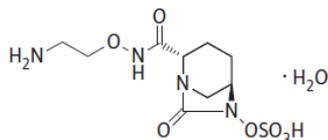
## Авибактам – NXL104

- **Цефтазидим/авибактам – разрешен в РФ в мае 2017**
- Азтреонам/авибактам – I фаза



## Релебактам – МК 7655

- Имипенем/релебактам – II фаза



## OP0595

- I фаза, обладает собственной антибактериальной активностью за счет связывания с ПСБ2

**Не активны в отношении металло-бета-лактамаз**  
**Авибактам: переменная активность в отношении ОХА-48 группы**

# EUCAST

## Критерии чувствительности к цефтазидиму/авибактаму

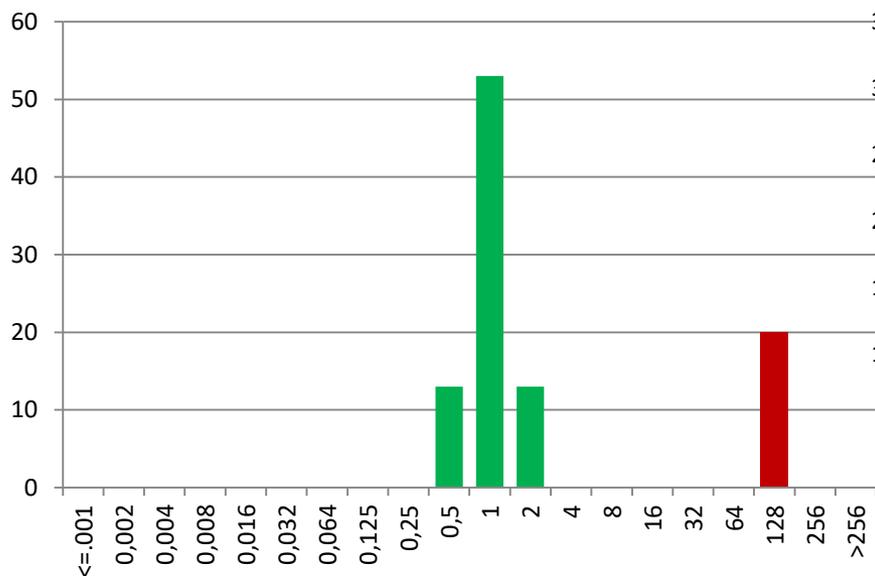
Микроб	МПК, мкг/мл		D, зоны (мм) 10+4 мкг	
	S	R	S	R
Enterobacteriaceae	≤8	>8	≥13	<13
<i>P. aeruginosa</i>	≤8	>8	≥17	<17
<i>Acinetobacter spp</i>	-	-	-	-

**В настоящее время в РФ диски с цефтазидимом/авибактамом отсутствуют**

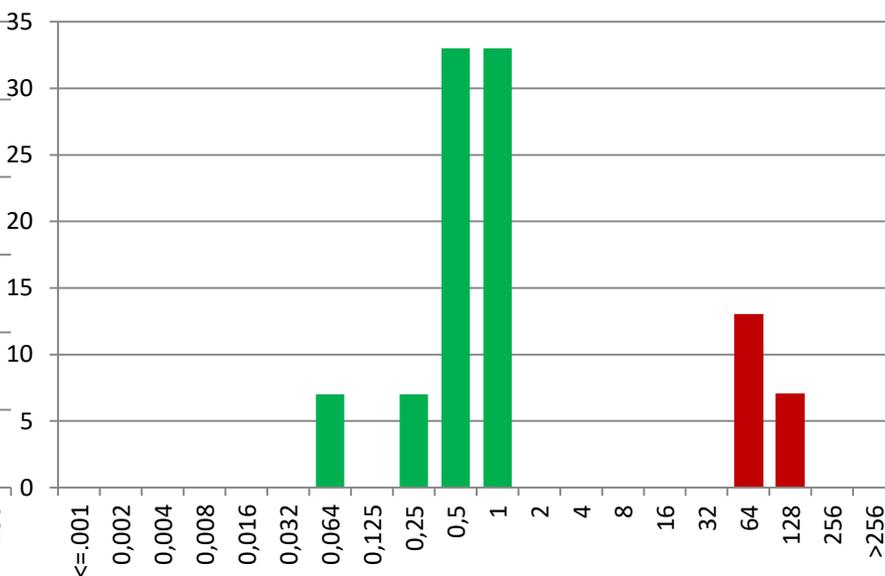
# Чувствительность *K. pneumoniae*, продуцентов карбапенемаз к Цефтазидиму/Авибактаму и Азтреонаму/Авибактаму

ОХА-48

## Ceftazidime/Avibactam



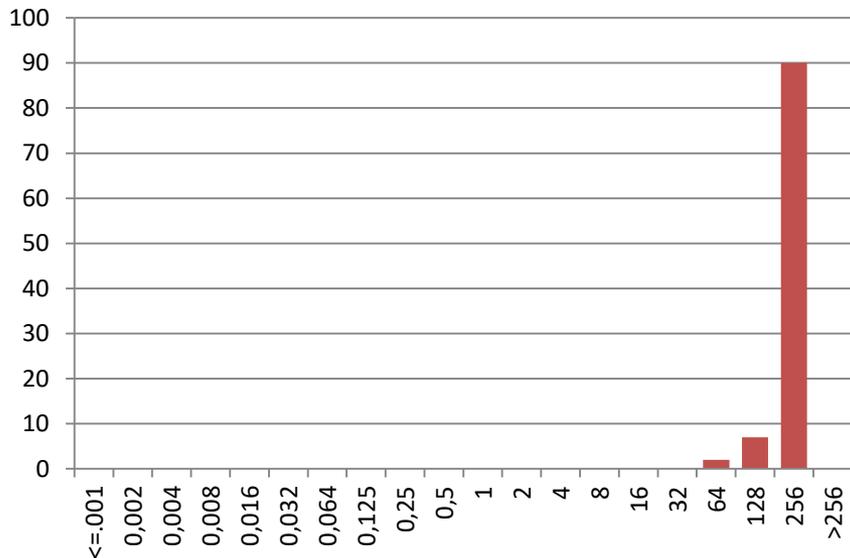
## Aztreonam/Avibactam



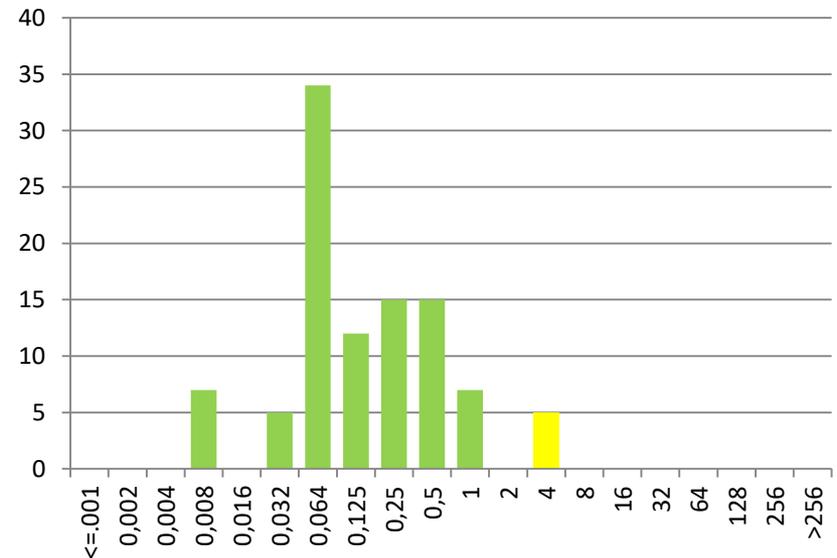
# Чувствительность *K.pneumoniae*, продуцентов карбапенемаз к Цефтазидиму/Авибактаму и Азтреонаму/Авибактаму

NDM

## Ceftazidime/Avibactam



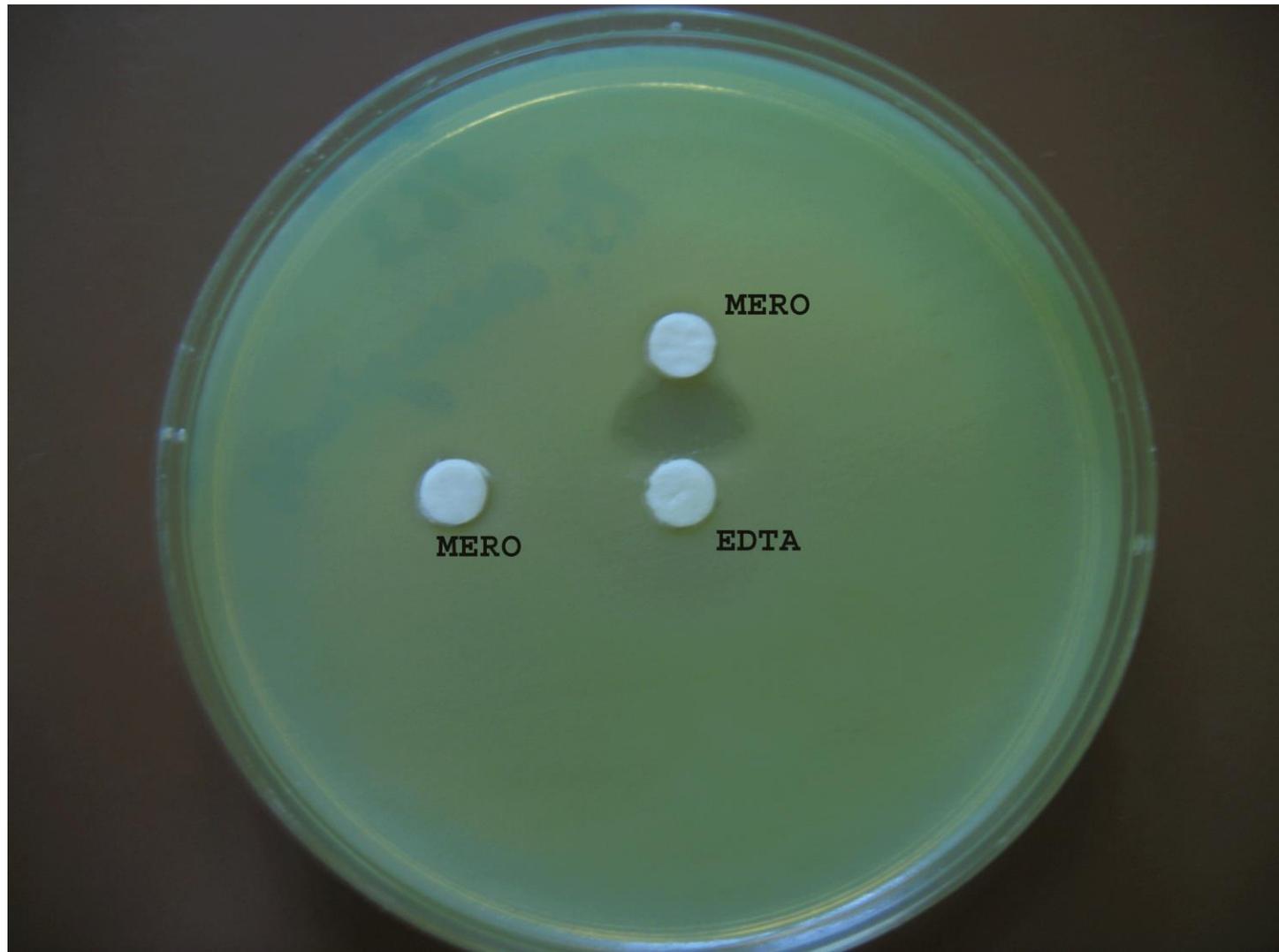
## Aztreonam/Avibactam



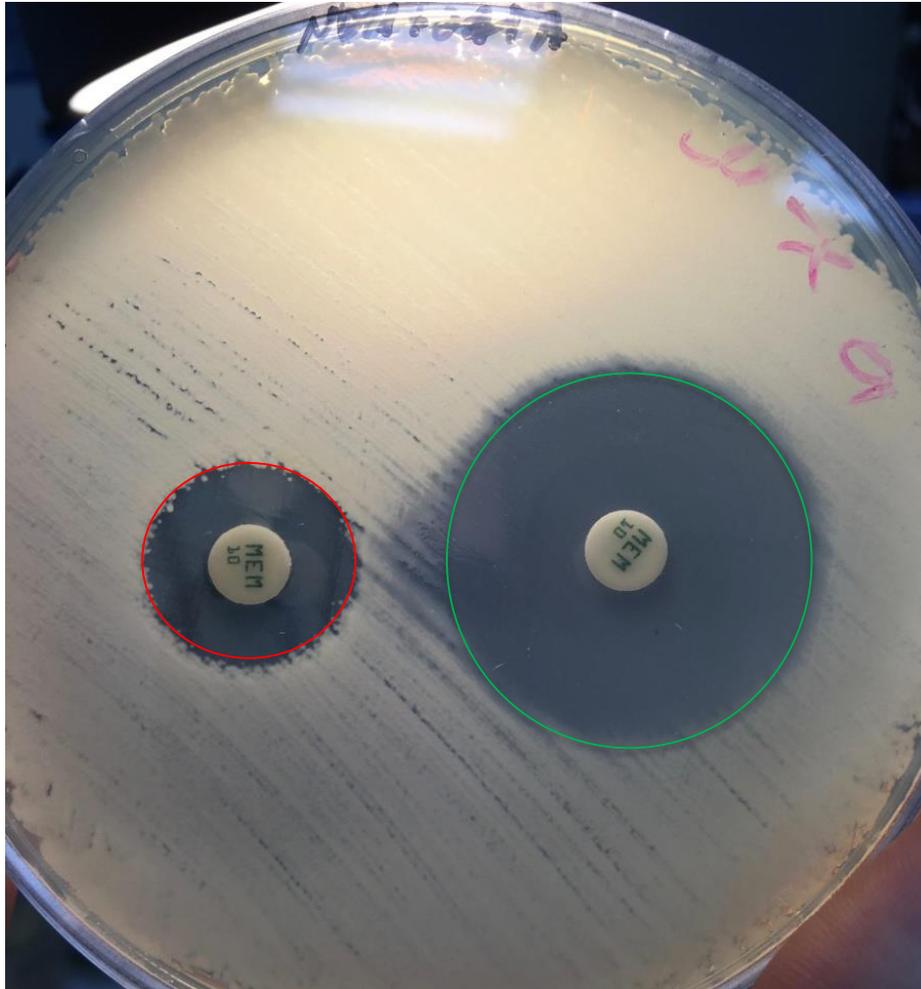
# Когда применять цефтазидим/авибактам?

- При устойчивости к цефалоспорином III – IV поколений
- При устойчивости к карбапенемам
  - Исключить металло-бета-лактамазы

# Тест с ЭДТА



# Тест с ЭДТА



	ДДМ, мм	
	MEM	MEM+ЭДТ А
ND	11	31
M		

**Приготовление раствора ЭДТА (0.25 М).** Приготовить навеску 9,31 г вещества, суспендировать в 80 мл дистиллированной воды и добавляя по каплям концентрированный раствор NaOH довести до pH 8,0. После полного растворения ЭДТА объем жидкости довести до 100 мл дистиллированной водой. Полученный раствор ЭДТА можно хранить в холодильнике при температуре 2-8°C не менее месяца.

## Формирование устойчивости к цефтазидиму/авибактаму на фоне лечения

- 38 пациентов с инфекциями, вызванными карбапенем-резистентными энтеробактериями, преимущественно КРС-продуцентами
- 10 пациентов – неудача лечения
- 3 пациента – выделены патогены устойчивые к цефтазидиму/авибактаму

# Механизм устойчивости к цефтазидиму/авибактаму

Изоляты/генотип	Антибиотики, МПК, мкг/мл			
	CAZ-AVI	CAZ	Mero	FEP
КРС-3 дикий тип	2-4	256-512	32-128	>128
КРС-3, D179Y, T243M	256	> 512	0.25 – 0.5	16
КРС-3, D179Y	64-256	> 512	0.125 - 4	4 - 16
КРС-3, V240G	32	512	8	> 128

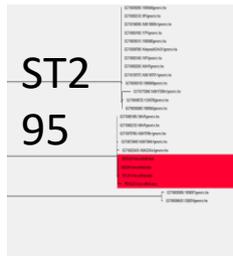
Shields, RK, et al. AAC,  
2016

# Цефтазидим/авибактам + азтреонам

## Обоснование

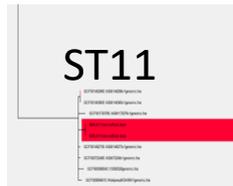
- Металло-бета-лактамазы (МБЛ) не разрушают азтреонам
- Продуценты МБЛ обычно несут гены 2 – 6 других бета-лактамаз, в том числе БЛРС, разрушающих азтреонам
- Для того, чтобы азтреонам проявил активность в отношении продуцента МБЛ, его надо защитить от БЛРС  
– Цефтазидим/авибактам

# Множественность бета-лактамаз у продуцентов NDM карбапенемаз



## Великобритания, Норвегия, Бразилия

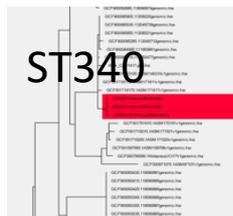
	IncHI1B	IncFIB(Mar)	IncR		ColRNAI				
	IncHI1B	IncFIB(Mar)	IncR						
	IncHI1B		IncR	IncFII(K)	IncFIB(pQil)	ColRNAI			
IncFIA(HI1)	IncHI1B	IncFIB(Mar)	IncR				IncL/M(pOXA-48)		
	<b>blaSHV-11</b>	<b>blaOXA-1</b>		<b>blaTEM-1B</b>			aac(6')Ib-cr	oqxA	oqxB QnrS1
<b>blaCTX-M-15</b>	<b>blaSHV-11</b>	<b>blaOXA-1</b>		<b>blaTEM-1B</b>			aac(6')Ib-cr	oqxA	oqxB QnrS1
<b>blaCTX-M-15</b>	<b>blaSHV-11</b>	<b>blaOXA-1</b>	<b>blaOXA-9</b>	<b>blaTEM-1B</b>			aac(6')Ib-cr	oqxA	oqxB
	<b>blaSHV-11</b>	<b>blaOXA-1</b>			<b>blaOXA-48</b>		aac(6')Ib-cr	oqxA	oqxB



## Норвегия, США

	IncHI1B	IncFIB(Mar)	IncFIB(K)	IncFII(K)
IncFIA(HI1)	IncHI1B	IncFIB(Mar)	IncFIB(K)	IncR
				IncFII(K)

***blaCTX-M-15; blaSHV-11; blaOXA-1; blaDHA-1; aac(6')Ib-cr; oqxA; oqxB; QnrB58***



## Норвегия, США, Колумбия

	IncFIB(K)	IncFII(K)	ColRNAI	IncA/C2
IncFIA(HI1)	IncFIB(K)	IncFII(K)		IncA/C2
	<b>blaSHV-11</b>	<b>blaOXA-1</b>		aac(6')Ib-cr oqxA oqxB QnrB1
	<b>blaSHV-11</b>	<b>blaOXA-1</b>	<b>blaOXA-9</b>	aac(6')Ib-cr oqxA oqxB
<b>blaCTX-M-15</b>	<b>blaSHV-11</b>	<b>blaOXA-1</b>		aac(6')Ib-cr oqxA oqxB QnrB1

# Полимиксины - Полимиксин В, полимиксин Е (колистин)

## EUCAST -колистин

Микроб	МПК, мкг/мл		D, зоны (мм)	
	S	R	S	R
Enterobacteriaceae	≤2	>2	Метод нет рекомендован	
<i>P. aeruginosa</i>	≤2	>2	Метод не рекомендован	
<i>Acinetobacter spp</i>	≤2	>2	Метод не рекомендован	

# Полимиксин – спектр активності

Rule no.	Organisms	Ampicillin	Amoxicillin-clavulanate	Ticarcillin	Piperacillin	Cefazolin	Cefoxitin	Cefamandole	Cefuroxime	Aminoglycosides	Tetracyclines/tigecycline	Polymyxin B/Colistin	Nitrofurantoin
1.1	<i>Citrobacter koseri</i>	R		R	R								
1.2	<i>Citrobacter freundii</i>	R	R			R	R						
1.3	<i>Enterobacter cloacae</i>	R	R			R	R						
1.4	<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R			R	R						
1.5	<i>Escherichia hermannii</i>	R		R	R								
1.6	<i>Hafnia alvei</i>	R	R			R	R						
1.7	<i>Klebsiella</i> spp.	R		R	R								
1.8	<i>Morganella morganii</i>	R	R			R			R		R	R	R
1.9	<i>Proteus mirabilis</i>										R	R	R
1.10	<i>Proteus vulgaris</i>	R				R		R	R		R	R	R
1.11	<i>Proteus penneri</i>	R				R		R	R		R	R	R
1.12	<i>Providencia rettgeri</i>	R	R			R				R <sup>1</sup>		R	R
1.13	<i>Providencia stuartii</i>	R	R			R				R <sup>1</sup>		R	R
1.14	<i>Serratia marcescens</i>	R	R			R		R	R	R <sup>1</sup>		R	R
1.15	<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	R	R	R	R					
1.16	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>											R	

Rule no.	Organisms	Ampicillin	Amoxicillin-clavulanate	Ticarcillin	Ticarcillin-clavulanate	Piperacillin	Piperacillin-tazobactam	Cefazolin	Cefotaxime	Ceftriaxone	Ceftazidime	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacin	Chloramphenicol	Aminoglycosides	Trimethoprim	Fosfomycin	Tetracyclines/ Tigecycline	Polymyxin B/Colistin		
2.1	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>					R	R	R		R						R	R				
2.2	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	R						R	R	R		R											
2.3	<i>Burkholderia cepacia</i> complex <sup>2</sup>	R	R	R	R			R				R	R		R	R	R <sup>2</sup>	R	R			R	
2.4	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	R		R	R			R	R	R	R	R	R	R								R	
2.5	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R											
2.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R					R	R	R	R	R				R	Note <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>			R		
2.7	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R		R	R	R	R	R	R <sup>5</sup>	R	R	R			R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R				

# Устойчивость к полимиксину

- Полная утрата ЛПС
- Мутации в генах *pmr* – кодирует двухкомпонентную сигнальную систему
  - Сенсорная киназа (*pmrA*)
  - Регулятор транскрипции (*pmrB*)
    - Контроль этаноламинтрансферазы
      - Добавление этаноламина к молекуле липида А – изменение заряда внешней мембраны

# Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study



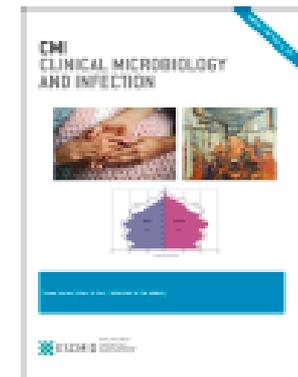
Yi-Yun Liu\*, Yang Wang\*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

## Ген *mcr-1* кодирует фермент фосфоэтаноламин трансферазу

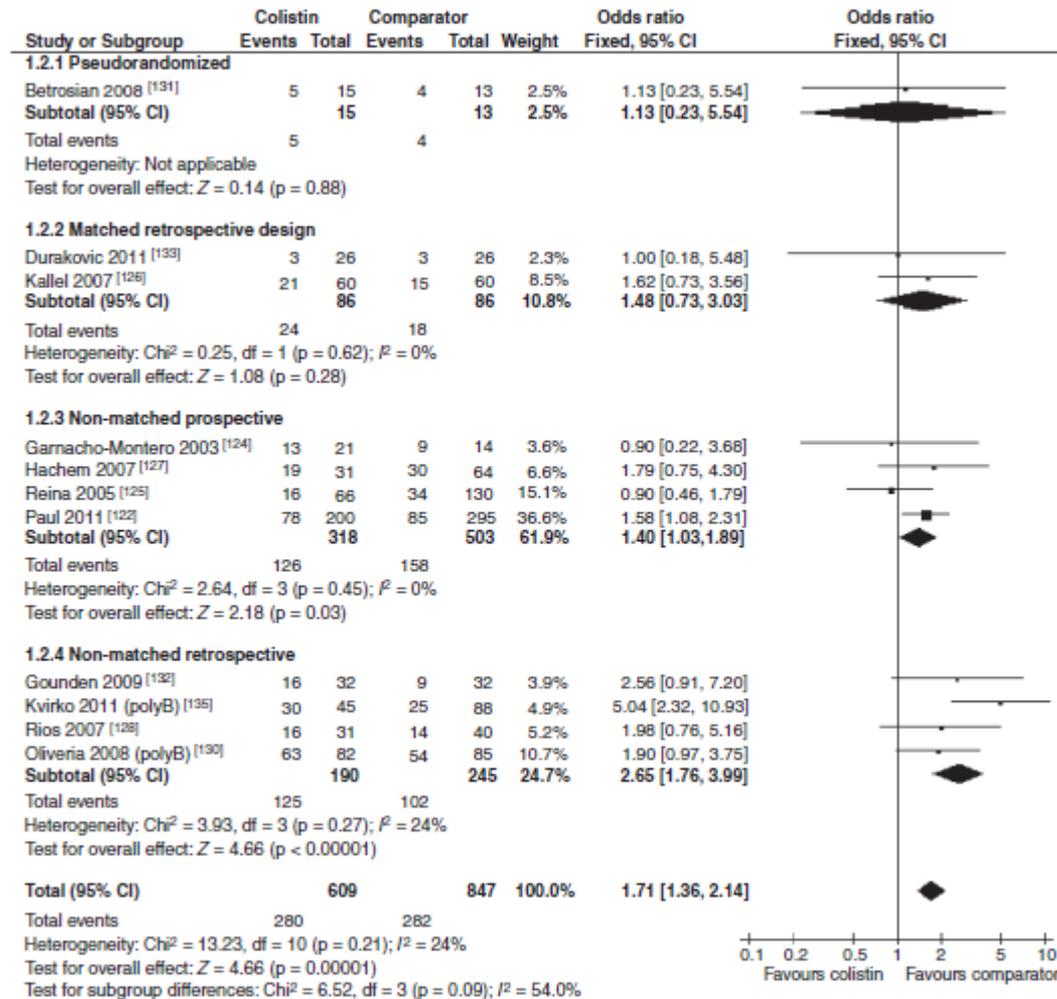
### Accepted Manuscript

*mcr-1* is borne by highly diverse *Escherichia coli* isolates since 2004 in food-producing animals in Europe

Farid El Garch, Marlène Sauget, Didier Hocquet, David Lechaudee, Frédérique Woehrle, Xavier Bertrand



# Колистин – полимиксин мета-анализ



# Грамотрицательные бактерии

## ТИГЕЦИКЛИН

Бактерии	Тетрациклин		Доксициклин		Тигециклин	
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Campylobacter jejuni</i>	0.8	> 25	0.4	12.5	0.03	0.06
<i>Enterobacter</i> spp.	3.1	25	25	> 25	0.5	4
<i>Escherichia coli</i>	12.5	> 25	12.5	> 25	0.5	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 25	> 25	> 25	> 25	0.5	2
<i>Proteus mirabilis</i>	> 25	> 25	> 25	> 25	8	16
<i>Proteus</i> spp. (indole +)	> 25	> 25	> 25	> 25	4	8
<i>Shigella</i> spp.	3.1	> 25			0.25	0.25
<i>Haemophilus influenzae</i>	6.3	12.5	1.6	3.1	0.25	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.8	6.3	0.4	6.3	0.5	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.8	3.1	1.6	6.3	0.03	0.06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 25	> 25	> 25	> 25	8	> 16
<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	1.6	3.1				
<i>Acinetobacter</i>					0.5	4

# Пограничные концентрации для тигециклина (EUCAST)

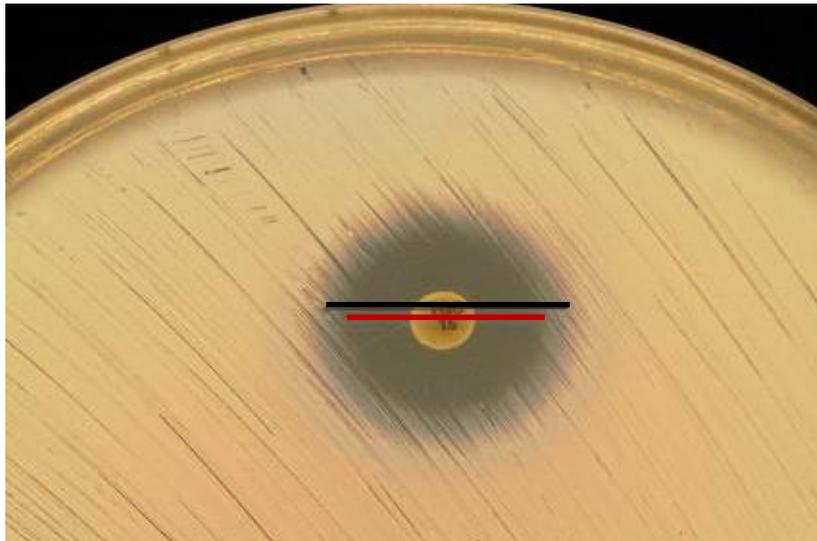
МПК (mg/L)			
Species	Sensitive	Intermediate	Resistant
<i>Staphylococci</i>	≤0.50	–	>0.50
<i>Enterococci</i>	≤0.25	0.50	>0.50
<i>Streptococci</i> ABCG	≤0.25	0.50	>0.50
<b>Enterics*</b>	<b>≤1</b>	<b>2</b>	<b>&gt;2</b>
Non-species-related	≤0.25	0.50	>0.50

\*Tigecycline has decreased activity against *Proteus*, *Providencia* and *Morganella*

Зоны задержки роста (mm)			
Species	Sensitive	Intermediate	Resistant
<i>Staphylococci</i>	≥18	–	<18
<i>Enterococci</i>	≥18	17–15	<15
<i>Streptococci</i> ABCG	≥19	18–16	<16
<b><i>E. coli</i></b>	<b>≥18</b>	<b>17–15</b>	<b>&lt;15</b>

# Диско-диффузионный метод

- Методы EUCAST и CLSI
- Диск 15  $\mu\text{g}$

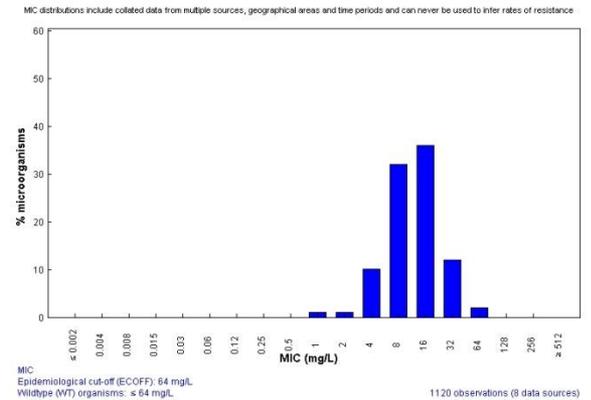
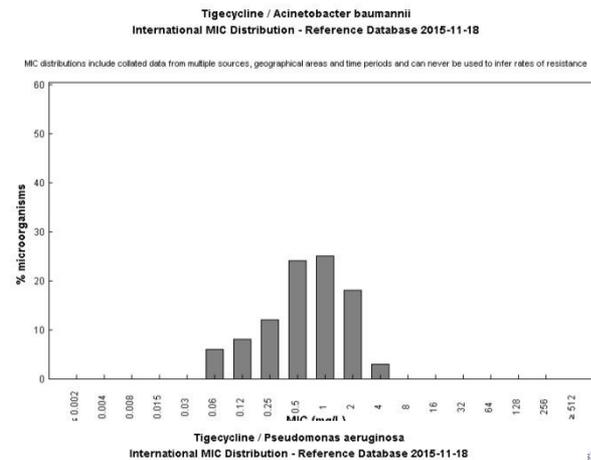
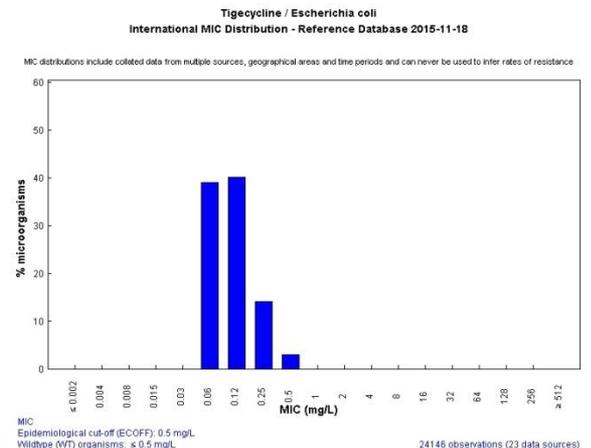


**Учитывать по красному диаметру**

# Бактерии в отношении которых недостаточно данных об эффективности

- *Acinetobacter baumannii*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- Viridans group streptococci
- *Neisseria* spp.

EUCAST V 5.0.



# Сложные случаи - *Acinetobacter baumannii*

## EUCAST break points<sup>2</sup>

- Imipenem
- Meropenem
- Doripenem
- Colistin
- Trimethoprim-sulfamethoxazole
- Amikacin
- Gentamicin
- Tobramycin
- Netilmicin
- Ciprofloxacin
- Levofloxacin

## Additional CLSI break points<sup>1</sup>

- Ampicillin-sulbactam
- Ticarcillin-clavulanate
- Piperacillin-tazobactam
- Ceftazidime
- Cefepime
- Cefotaxime
- Ceftriaxone
- Tetracycline
- Doxycycline
- Minocycline

Cefoperazone – sulbactam ?

# Методы серийных разведений в агаре или бульоне

При хранении среды в аэробных условиях при комнатной температуре или 4°C

- МПК повышается в 2 – 8 раз

Необходимо использовать свежеприготовленную среду

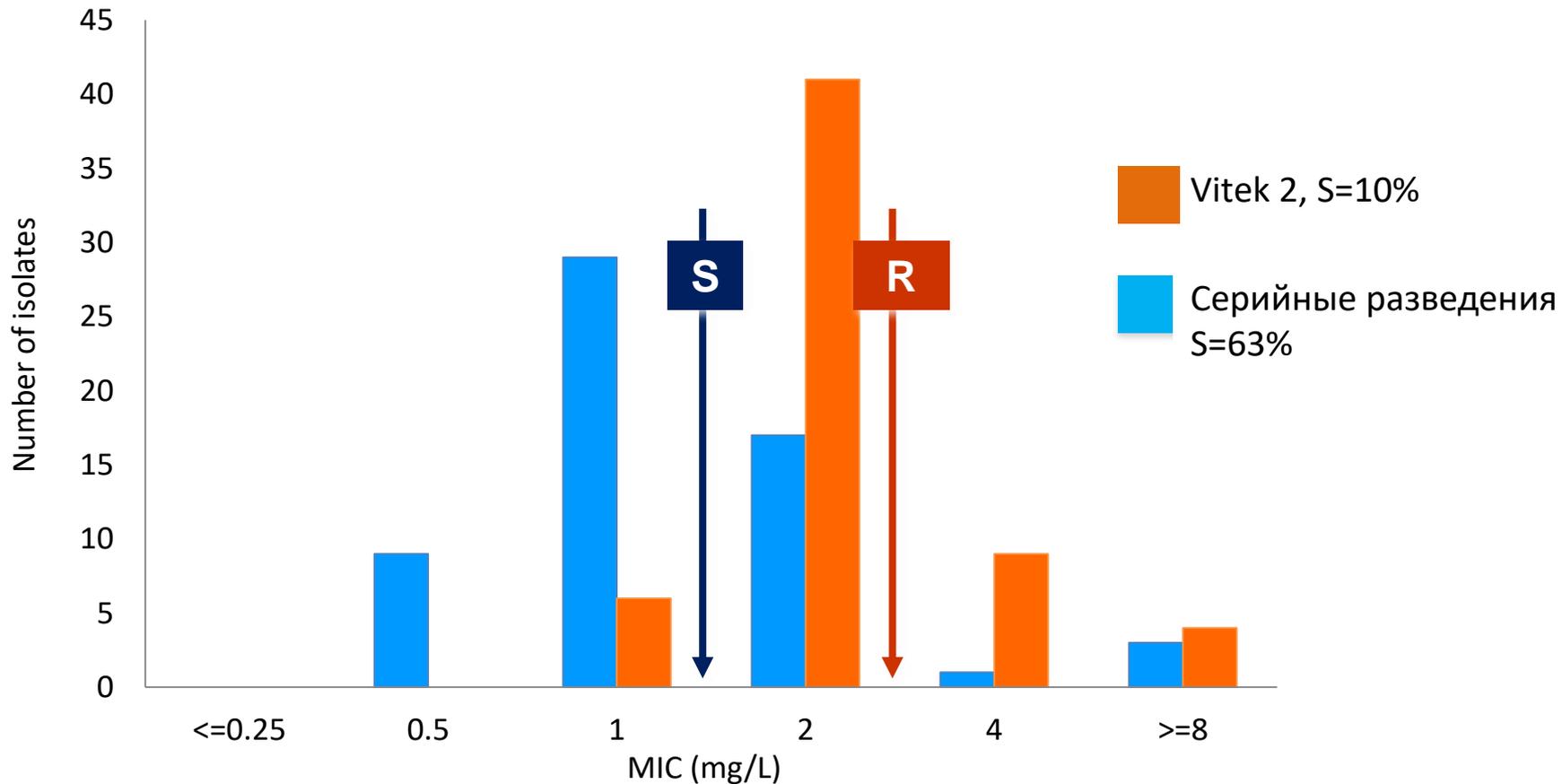
- Хранить <12 часов
- Хранить в замороженном виде
- Хранить в анаэробных условиях

# Зависимость МПК тигециклина от метода

Vitek 2 и Etest в сравнении с референтным методом серийных разведений в отношении 241 MDR Грам - (ESBL, CRE, CRA)

- Vitek 2 завышает МПК (26% больших ошибок и 47% малых ошибок)
- Etest незначительно завышает МПК (1% больших ошибок и 34% малых ошибок)
- При оценке чувствительности к тигециклину результаты Vitek 2 нуждаются в подтверждении

# Тигециклин и КРС + *K. pneumoniae*



These data were obtained in the FIBIM Lab – Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, as part of the isolates for the 2011 Italian countrywide survey (Giani, et al. Eurosurveillance 2013)

# Заключение

- Оценка чувствительности к антибиотикам, применяемым для лечения тяжелых инфекций связана с рядом технологических сложностей и недостатком
- В ряде случаев при обосновании выбора средств этиотропной терапии необходимо ориентироваться на косвенные показатели

# Этиотропная терапия тяжелых инфекций

## Эмпирическая терапия

- Режимы, основанные на карбапенемах +/- анти-MRSA препараты
- Альтернативные режимы при риске устойчивости к карбапенемам (локальные данные), отсутствии лабораторного подтверждения
  - *K. pneumoniae*: цефтазидим/авибактам + азтреонам
  - *P. aeruginosa*: комбинации на основе полимиксинов, цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам
  - *Acinetobacter* spp.: комбинации на основе полимиксинов, тигециклина, цефоперазон/сульбактам
- При верификации механизма:
  - *K. pneumoniae* МБЛ: цефтазидим/авибактам + азтреонам,
  - *K. pneumoniae* сериновые: цефтазидим/авибактам,
  - *K. pneumoniae* другие механизмы: цефтазидим/авибактам,