

### Нові лікарські засоби проти мульти-резистентних грам-негативних організмів: час для стратегії раціонального застосування антибіотиків

Jean SS et al. *Drugs*. 2019 Apr 10. doi: 10.1007/s40265-019-01112-1. [Epub ahead of print]

Поступове зростання тенденцій стійкості до лікарських засобів серед грам-негативних мікроорганізмів, особливо ентеробактерій (CRE) та *Pseudomonas aeruginosa*, резистентних до карбапенему (CR), та *Acinetobacter baumannii* з широкою лікарською стійкістю (XDR), становить величезну загрозу для систем охорони здоров'я в усьому світі. Протягом останнього десятиліття багато фармацевтичних компаній витратили величезні кошти для розробки нових високоефективних і сильнодіючих антибіотиків проти грам-негативних патогенів з XDR, зокрема CRE. Деякі з цих інноваційних антибіотиків проти CRE-штамів являють собою комбінації інгібітора β-лактаму/β-лактамази, тоді як інші належать до класу не-β-лактамів. Більшість з цих антибіотиків демонструють хорошу активність *in vitro* проти продуцентів β-лактамази класу A, C і D за схемою Амблера, хоча авібактам та ваборбактам не є активними *in vitro* проти метало-β-лактамазних (MβL) ферментів. Тим не менш, ефективність *in vitro* проти продуцентів деяких або всіх ферментів класу B (New Delhi MβL, Verona integron-encoded MβL, тощо) була показана для цефепіму-зидебактаму, азтреонаму-авібактаму, VNRX-5133, цефідероколу, плазоміцину та еравацикліну.

Станом на лютий 2019 року лікарські засоби, схвалені для лікування деяких CRE-пов'язаних інфекцій Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) США, включали цефтазидим-авібактам, меропенем-ваборбактам, плазоміцин та еравациклін. Незважаючи на активність проти ентеробактерій розширеного спектру та ентеробактерій-продуцентів AmpC β-лактамази, делафлоксацин не виявляє *in vitro* активності проти CRE. Показано, що мурепавадін є специфічно активним проти штамів *P. aeruginosa*, резистентних до карбапенему (CR) та колістину. Незважаючи на успішний розвиток інноваційних антибіотиків, сувора реалізація політики раціонального застосування антибіотиків у поєднанні з використанням загальноновизнаних фенотипових аналізів та інноваційних мультиплексних методів ПЛР для виявлення найбільш поширених β-лактамаз/карбапенемаз у лікарнях є важливою для призначення ефективних антибіотиків проти CRE і зменшення тягаря резистентності через CRE.

### New Drugs for Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship

Jean SS et al. *Drugs*. 2019 Apr 10. doi: 10.1007/s40265-019-01112-1. [Epub ahead of print]

A gradual rise in drug-resistant trends among Gram-negative organisms, especially carbapenem-resistant (CR) Enterobacteriaceae (CRE), CR-*Pseudomonas aeruginosa*, and extensively-drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii*, poses an enormous threat to healthcare systems worldwide. In the last decade, many pharmaceutical companies have devoted enormous resources to the development of new potent antibiotics against XDR Gram-negative pathogens, particularly CRE. Some of these novel antibiotics against CRE strains are β-lactam/β-lactamase-inhibitor combination agents, while others belong to the non-β-lactam class. Most of these antibiotics display good *in vitro* activity against the producers of Ambler class A, C, and D β-lactamase, although avibactam and vaborbactam are not active *in vitro* against metallo-β-lactamase (MβL) enzymes. Nevertheless, *in vitro* efficacy against the producers of some or all class B enzymes (New Delhi MβL, Verona integron-encoded MβL, etc) has been shown with ceftazidime-avibactam, aztreonam-avibactam, VNRX-5133, cefiderocol, plazomicin, and eravacycline. As of February 2019, drugs approved for treatment of some CRE-related infections by the US Food and Drug Administration included ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, plazomicin, and eravacycline. Although active against extended-spectrum and AmpC β-lactamase-producing Enterobacteriaceae, delafloxacin does not show *in vitro* activity against CRE. Murepavadin is shown to be specifically active against CR- and colistin-resistant *P. aeruginosa* strains. Despite successful development of novel antibiotics, strict implementation of an antibiotic stewardship policy in combination with the use of well-established phenotypic tests and novel multiplex PCR methods for detection of the most commonly encountered β-lactamases/carbapenemases in hospitals is important for prescribing effective antibiotics against CRE and decreasing the resistance burden due to CRE.