

ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО “БГМУ”¹, УЗ “9-ГКБ”²

В статье приведен современный взгляд на проблемы антибиотикотерапии резистентных инфекций.

Ключевые слова: антибиотики, резистентные инфекции, элиминация, лечение

Y.L. Zhuravkov, A.A. Koroleva, A.L. Stanishevskiy

THE PROBLEM OF RESISTENT INFECTIONS ANTIBIOTICOTHERAPY AT PRESENT STAGE

In the article the modern view on problems of resistant infections antibioticotherapy is resulted.

Key words: antibiobiotics, resistant infections, elimination, treatment.

В марте 1942 г. в больнице Нью-Хейвена (Коннектикут, США) от сепсиса, вызванного стрептококковой инфекцией, умирала 33-летняя женщина. Ее лечащие врачи никак не могли элиминировать возбудитель в крови и решили осторожно сделать ей инъекцию недавно открытого лекарственного вещества – пенициллина. После введения повторных доз препарата удалось достичь эрадикации стрептококка в крови, пациентка выздоровела и дожила до глубокой старости [1]. Через 66 лет у мужчины в возрасте 70 лет из Сан-Франциско был описан случай эндокардита, вызванного ванкомицин-резистентным *Enterococcus faecium* (VRE). Несмотря на многодневное лечение наиболее эффективными антибиотиками (АБ), применяемыми для терапии VRE, врачи не смогли элиминировать возбудителя, и больной умер от бактериемии. По сути, в настоящее время медицина находится на этапе, схожем с преантибиотической эрой, – для пациентов, инфицированных микроорганизмами, резистентными ко многим АБ, не существует волшебного способа исцеления.

Сегодня нам сложно представить проведение хирургических процедур, трансплантации, химиотерапии рака или лечения ВИЧ-инфицированных без применения антимикробных препаратов. Бактерии являются победителями эволюции, и несколько микроорганизмов, адаптированных к условиям существования, могут вызвать серьезные изменения в человеческом организме. Среди грамотрицательной флоры наибольшую терапевтическую трудность представляют метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) (рис. 1) и *E. faecium* (рис. 2). Эволюция MRSA является примером генетической адаптации патогена к препаратам антибиотикотерапии. После открытия пенициллина, а позже метициллина у *S. aureus* начала развиваться устойчивость к β -лактамам, и к 2003 г. более 50% штаммов этого микроорганизма, выделяемых в лечебных учреждениях США, уже являлись MRSA.

Затем у MRSA в результате мутации начала развиваться устойчивость к гликопептидам, в частности незначительная резистентность к ванкомицину, обусловленная утолщением стенок клетки патогена. Такие

штаммы были названы VISA (или GISA) – ванкомицин (или гликопептид) умеренно резистентный к *S. aureus*. VISA сложно выявить с помощью лабораторной диагностики, вместе с тем о его наличии свидетельствует неэффективность проводимой терапии гликопептидами. Поскольку степень восприимчивости к ванкомицину изменилась, были предложены скрининговые тесты на выявление VISA.

Со временем у MRSA развился высокий уровень резистентности к ванкомицину (ванкомицин-резистентный *S. aureus* – VRSA). Такая устойчивость стала возможной благодаря приобретению гена *vanA*, который является оригинальным геном энтерококков. К счастью, сообщений о таких штаммах имеется не больше десятка (преимущественно из Мичигана), и их распространение (по крайней мере сегодня) ограничено. VRSA, как и другие штаммы MRSA, устойчивы к различным препаратам – клиндамицину, аминогликозидам, триметоприму/сульфаметоксазолу, рифампицину и фторхинолонам.

В последнее время MRSA является важной причиной внегоспитальных инфекций, а также инфекций кожи и мягких тканей, которые диагностируются в США. Такие штаммы MRSA часто вызывают тяжелые инфекции (некротический фасциит, пневмонию), а также часто продуцируют токсины, например лейкоцидин Пантона-Валентина и цитолитические пептиды. Помимо этого, MRSA приобрел гены, которые повышают его способность к выживанию. Один клон USA300 ответствен за большинство общераспространенных MRSA-инфекций в США [3]. Несмотря на то, что MRSA в целом чувствителен к оральным АБ, таким как клиндамицин, фторхинолоны, триметоприм/сульфаметоксазол, тетрациклины и рифампицин, появляется ряд его полиантибиотикорезистентных штаммов.

Менее вирулентные в сравнении с MRSA энтерококки также представляют давнюю терапевтическую проблему по причине их «толерантности» к пенициллину и ванкомицину. Энтерококки являются третьей из основных причин инфекционного эндокардита.

Уже в 40-х годах прошлого века энтерококки были нечувствительны к пенициллину, который наряду с аминогликозидами являлся рутинным препаратом в лечении этого заболевания. Степень резистентности к аминогликозидам повышается, поэтому синергическая антибактериальная активность комбинации веществ, действующих на стенку бактериальной клетки, и аминогликозидов больше не является эффективной против некоторых штаммов энтерококков при эндокардите.

Большое беспокойство вызывает повышение частоты встречаемости *E. faecium*-инфекции. Большинство штаммов *E. faecium* в отделениях интенсивной терапии США сейчас резистентны к ванкомицину (более чем 90% штаммов *E. faecium* являются VRE) и к ампициллину (почти 100% штаммов). У некоторых из них уже развилась устойчивость к новейшим АБ. На данный момент не существует надлежащей терапии VRE-эндокардита [4], и FDA пока не утвержден ни один препарат для его лечения. Появление полиантибиотикорезистентных *E. faecium* коррелирует с доминированием в мире единой генетической линии этого патогена, штаммы которого приобрели генетические детерминанты для адаптации к больничным условиям, а у некоторых появилась устойчивость практически ко всем известным АБ.

Несмотря на то что в последнее время значительно снизилось количество исследований АБ, проводимых фармацевтическими компаниями, все же было разработано несколько схем для лечения инфекций, обусловленных грамположительными микроорганизмами. Вместе с тем все применяемые при этом препараты имели существенные ограничения – у них отмечена сравнительно более низкая эффективность при лечении MRSA, чем у ванкомицина: квинупристин/дальфопристин и линезолид обладают выраженным токсичным действием, и к ним выявлена резистентность (в т.ч. у пациентов, которые никогда не получали этот препарат, обнаруживается линезолидрезистентный VRE); даптомицин иногда неэффективен

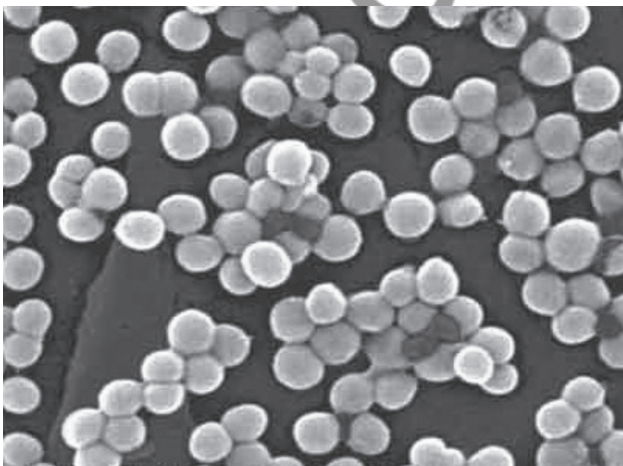


Рис. 1. Электроннограмма MRSA.

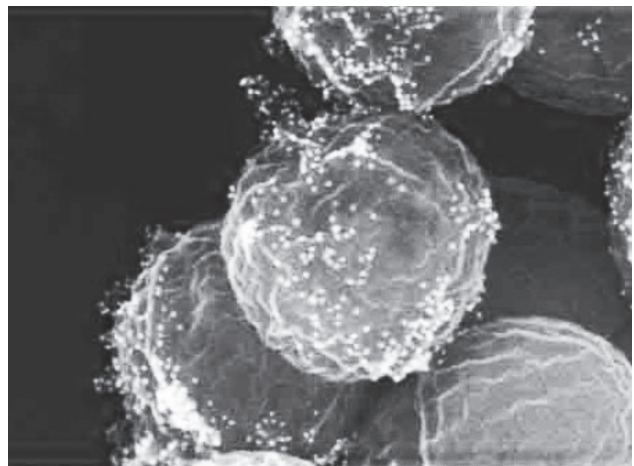


Рис. 2. Электроннограмма *E. faecalis*.

вен против MRSA и энтерококков, устойчивость к нему продолжает расти; тайгецилин согласно некоторым данным эффективен против энтерококков, но его низкая концентрация в крови вызывает сомнения относительно применения этого препарата при бактериемии. Что касается препаратов, эффективных на поздних стадиях заболевания, то новые цефалоспорины (цефтобипрол и цефтаролин) не нашли клинического применения против ампициллин-резистентного *E. faecium*; далбаванцин, телаванцин и оритаванцин имеют значительные ограничения в лечении микроорганизмов, устойчивых к ванкомицину, иклаприм может применяться при MRSA-инфекции, но не эффективен против энтерококков.

С нозокомиальной инфекцией (НКИ), обусловленной грамотрицательной флорой, ситуация еще более удручающая, поскольку против этих полирезистентных микроорганизмов еще не существует новых АБ, которые бы находились на этапе клинических исследований. Несмотря на то что наиболее известными представителями полирезистентной грамотрицательной флоры являются *P. aeruginosa* и ацинетобактер (в частности, полирезистентные штаммы ацинетобактера вызвали значительные поражения у военнослужащих, вернувшихся из Афганистана и Ирака), в настоящее время продолжает развиваться устойчивость представителей семейства *Enterobacteriaceae* к большинству сильнодействующих АБ, в т.ч. у госпитальных штаммов *Klebsiella*, *E. coli* и *Enterobacter*. Также вызывает беспокойство тот факт, что полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы обнаруживаются у здоровых пациентов вне больницы. Так, например, выявляется инфекция мочевыводящей системы, вызванная устойчивой к триметоприму/сульфаметоксазолу и фторхинолонам *E. coli*, которая продуцирует широкий спектр β -лактамаз (ферменты, разрушающие большую часть сильнодействующих цефалоспоринов) [5], а большинство вспышек пищевых отравлений в последнее время вызвано полирезистентными штаммами сальмонелл.

До недавних пор карбапенемы, такие как имипенем, были почти одинаково активны против резистентных грамотрицательных микроорганизмов. Однако в настоящее время у некоторых штаммов развились эффективные механизмы реагирования на эту группу АБ, в частности способность продуцировать β -лактамазы, которые разрушают карбапенемы; изменения белков (поринов) наружной мембраны, что блокирует проникновение этих АБ; активное удаление АБ из клетки с помощью «выкачивающей помпы». Ситуация осложняется еще и тем, что проницаемость клеточного барьера патогена и механизм выкачивания также действуют и относительно АБ других классов (например к фторхинолонам, аминогликозидам и тайгецилину). Более того, расположение генов β -лактамаз у грамотрицательных бактерий в зоне, ответственной за наследственность, свидетельствует о их наследовании и распространении. В результате

лечение инфекций, вызванных грамотрицательной флорой, станет серьезной проблемой в будущем.

Столкнувшись с суровой реальностью, клиницисты XXI века для лечения вынуждены назначать комбинации препаратов, которые применялись десятки лет тому назад, и использовать все, что только может быть эффективным. Американское торакальное общество и Американское общество инфекционных заболеваний рекомендуют в качестве эмпирической терапии использовать ванкомицин или линезолид плюс антисинегнойный цефалоспориин, карбапенем, бета-лактам/бета-лактамазы ингибитор, и/или фторхинолон или аминогликозид. Часто единственной альтернативой в случаях полной резистентности грамотрицательной флоры (преимущественно при инфицировании ацинетобактером) могут стать полимиксины (например колистин с или без рифампицина), хотя их токсичность (преимущественно почечная) все еще представляет собой проблему. В данной статье в качестве альтернативы рассмотрим характеристики семи новых средств, находящихся в клинической разработке или недавно утвержденных, активных в отношении MRSA и *P. aeruginosa*: дорипенем – новый антисинегнойный карбапенем; цефтобипрол и цефтаролин – два цефалоспориина, активных в отношении MRSA; иклаприм – селективный антагонист дигидрофолат редуктазы; три гликопептида – далбаванцин, телаванцин и оритаванцин [6].

Дорипенем – новый парентеральный карбапенем, обладающий бактерицидной активностью в отношении многих Грам-положительных и Грам-отрицательных аэробных микроорганизмов, вызывающих НКИ. Антибактериальная активность *in vitro* дорипенема в отношении Грам-положительных бактерий, включая метициллинчувствительные *S. aureus* (MSSA) и *Streptococcus pneumoniae*, подобна таковой у имипенема, а в отношении большинства Грам-отрицательных патогенов, являющихся возбудителями НКИ, дорипенем обладает схожей *in vitro* активностью с меропенемом. Как и имипенем, дорипенем неактивен в отношении MRSA. Важно отметить высокую бактерицидную активность дорипенема в отношении *P. aeruginosa* и часто сохраняющуюся активность в отношении штаммов, резистентных к имипенему и меропенему. Это объясняется высокой аффинностью дорипенема к ПСБ - 2 и ПСБ - 3 (пенициллинсвязывающим белкам). Дорипенем демонстрирует аналогичную имипенему активность *in vitro* и в отношении "диких штаммов" *Acinetobacter baumannii*. Дорипенем, как и другие карбапенемы, устойчив к действию β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС), продуцируемых *Escherichia coli* и *Klebsiella species*. Кроме того, дорипенем устойчив к β -лактамазам класса AmpC и не ведет к селекции AmpC штаммов индуцибельных групп бактерий, включающих *Enterobacter species*, *Serratia species* и *Citrobacter freundii*, так как препарат подавляет и дерепрессированные штаммы-мутанты. Дорипенем проявляет ак-

тивность и против других инфекционных патогенов, ассоциированных с HCAP, включая не продуцирующие бета-лактамазы класса AmpC Enterobacteriaceae и Haemophilus influenzae. Хотя дорипенем устойчив ко многим b-лактамазам, карбапенемазы, продуцируемые отдельными штаммами Enterobacteriaceae и Acinetobacter, а также металло-b-лактамазы P. aeruginosa проявляют гидролитическую активность и разрушают молекулы дорипенема. Кроме того, наблюдается увеличение значения MIC дорипенема для тех штаммов P. aeruginosa, которые утратили в результате мутации пориновый белок OprD (или произошло снижение его экспрессии). К счастью, резистентность P. aeruginosa к дорипенему требует одновременного присутствия нескольких механизмов резистентности; например – дерепрессия хромосомных бета-лактамаз может сочетаться с продукцией плазмидных и со снижением проницаемости внешней мембраны бактерий или активным выведением антибиотика из микробной клетки (эффлюкс). Риск формирования резистентности P. aeruginosa в результате селекции мутаций у дорипенема ниже по сравнению с другими карбапенемами. Объем распределения дорипенема (в среднем 17 литров) примерно соответствует объему внеклеточной жидкости организма человека. Около 8,9 % дорипенема связывается с белками плазмы, аналогичный показатель для имипенема составляет 20%, для меропенема – 2 %. Дорипенем хорошо распределяется по многим биологическим жидкостям и тканям организма, включая перитонеальную жидкость и желчь; распределение в жидкости эпителиальной выстилки легких неизвестно. Период полувыведения (T_{1/2}) препарата у пациентов с нормальной функцией почек составляет приблизительно 0,95ч и 75% дорипенема в неизменном виде экскретируется с мочой. При нарушении функции почек клиренс препарата снижен, что приводит к увеличению T_{1/2} почти до 9 часов у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, которым еще не проводился диализ. Вследствие этого при назначении дорипенема пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50 мл/мин) необходима коррекция режима дозирования. На модели инфекции бедра у мышей с нейтропенией фармакокинетические/ фармакодинамические параметры (ФК/ФД), которые коррелировали с наибольшей эффективностью дорипенема, определялись периодом времени, при котором концентрация препарата в сыворотке крови превышала минимальную подавляющую концентрацию (MIC) в интервале между приемами лекарственного средства (T > MIC). Оптимальные процентные значения T>MIC b-лактамов можно достигнуть за счет повышения (до известного предела) разовой дозы, уменьшения интервала между выделениями или увеличения продолжительности внутривенной инфузии суточной дозы антибиотика. Моделирование по Monte Carlo позволяет выбрать наиболее важный вид переменной (например, фармакокинетику и MIC) для изуче-

ния зависимости дозы препарата и максимального киллинга бактерий или других конечных результатов, например, профилактики возникновения резистентности. При моделировании внутривенного введения дорипенема в дозе 500 мг каждые 8ч по окончании 1-часового вливания вероятность достижения целевых фармакодинамических показателей (ФК/ФД) превысила 99% (T > MIC > 35%) в отношении бактерий со значениями MIC > 2мг/л. Другим методом оптимизации фармакодинамики является удлинение времени инфузии препарата. Удлинение времени инфузии дорипенема без увеличения его суточной дозы повышает вероятность достижения целевых фармакодинамических показателей (ФК/ФД) в отношении бактерий с более высокими MIC. Из-за низкого сродства к рецепторам гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) по сравнению с другими карбапенемами дорипенем не вызывал судорожной активности у животных в доклинических исследованиях. Однако, эпилептические припадки были зафиксированы у 1,1-1,3% пациентов в клинических испытаниях. При введении дорипенема тяжесть аллергических реакций варьировала от легких (быстропроходящая сыпь и крапивница) до тяжелых (анафилактический шок и тяжелая аллергия). Дорипенем получил одобрение FDA на основе данных клинических испытаний, продемонстрировав равную эффективность с левофлоксацином при терапии осложненных инфекций мочевых путей и с меропенемом при лечении интраабдоминальных инфекций. Кроме того, последние исследования подтвердили эффективность препарата при лечении нозокомиальной пневмонии. В крупномасштабном проспективном рандомизированном открытом исследовании III фазы по оценке эффективности дорипенема по сравнению с пиперациллином/тазобактамом при нозокомиальной пневмонии или ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии (развившейся ранее 5 суток нахождения на ИВЛ) приняли участие 448 пациентов. Пациенты рандомизировались на получение либо дорипенема в/в в течение 1 ч в дозе 500 мг каждые 8 ч, либо пиперациллина/тазобактама в/в в течение 30 мин. в дозе 4,5 г каждые 6 ч. Пациентов могли переводить на терапию левофлоксацином внутрь в дозе 750 мг/сутки по прошествии >72 ч терапии парентеральным препаратом. Максимальная продолжительность антибактериальной терапии в данном исследовании составляла от 7 до 14 дней. Частота клинического излечения в популяции пациентов, пригодных для клинической оценки, составила 81,3 % (109/134) в группе дорипенема и 79,8 % (95/119) в группе пиперациллина/тазобактама. Полное микробиологическое излечение в группе дорипенема составило 84,5%, в группе пиперациллина-тазобактама - 80,7%. В другом рандомизированном открытом исследовании III фазы сравнивалась эффективность дорипенема и имипенема исключительно при вентилятор-ассоциированной пневмонии. Пациенты рандомизировались на получение либо дорипенема 500 мг в/в

каждые 8 ч в течение 4 часов, либо имипенема 500 мг в/в каждые 6 ч или 1000 мг в/в каждые 8 ч в течение 30-60 мин. Продолжительность антибактериальной терапии в данном исследовании составляла от 7 до 14 дней. Клиническое излечение в группе дорипенема оказалось 68,3%, в группе имипенема - 64,2%. Полное микробиологическое излечение в группе дорипенема составило 73,3%, в группе имипенема - 67,3%. Таким образом, дорипенем обладает не меньшей эффективностью при лечении ВАП, чем имипенем. При анализе подгруппы пациентов с *P. aeruginosa* резистентность этого наиболее частого возбудителя ВАП к дорипенему отмечалась реже, чем к имипенему: 5 изолятов из 28 (18%) были исходно устойчивы к дорипенему или приобрели резистентность к нему во время терапии, в то время, как 16 из 25 штаммов (64%) были устойчивы к имипенему ($p=0,001$) [6]. Широкий спектр активности и бактерицидное действие в отношении большинства Грамположительных и Грам-отрицательных, аэробных и анаэробных патогенов, стабильность к гидролизу различными β -лактамазами (включая БЛРС), повышенная активность в отношении неферментирующих бактерий, благоприятные фармакокинетические параметры и профиль безопасности наряду с благоприятными данными клинических испытаний, обуславливают применение дорипенема в комбинации с анти-MRSA средствами в качестве препарата первой линии для эмпирической терапии НКИ. В качестве альтернативы дорипенем может применяться для терапии НСАР, вызванной устойчивыми Грам-отрицательными бактериями, включая *P. aeruginosa*.

Цефтобипрол – цефалоспорин пятого поколения с широким спектром активности в отношении Грамположительных и Грам-отрицательных бактерий. Как и другие β -лактамы, цефтобипрол препятствует формированию клеточной стенки путем связывания и ингибирования пенициллинсвязывающих белков (ПСБ). Вместе с тем, расширение спектра активности цефтобипрола в сравнении с цефалоспорином I-IV поколений достигается за счет значительного повышения аффинности молекулы антибиотика к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ), включая ПСБ-2а. Так как на генетическом уровне метициллинрезистентность обуславливается наличием в составе стафилококковой хромосомной кассеты /*mec*/ так называемого /*mec*/комплекса, одним из основных компонентов которого является /*mecA*/, структурный ген, кодирующий синтез дополнительного пенициллинсвязывающего белка – ПСБ2а и непосредственно отвечающий за развитие метициллинрезистентности, то высокая аффинность цефтобипрола к этому белку обуславливает бактерицидную активность препарата как в отношении метициллинчувствительного, так и в отношении MRSA. Цефтобипрол проявляет также активность *in vitro* как в отношении *S. aureus* с промежуточным уровнем устойчивости к ванкомицину (VISA), так и в отношении ванкомицинрезистентных штаммов

S. aureus (VRSA). Высокая аффинность цефтобипрола к ПСБ-2х обеспечивает препарату повышенную активность в отношении чувствительных и резистентных к пенициллину *S. pneumoniae*, а также других стрептококков. О низкой частоте развития резистентности *S. aureus* к цефтобипролу сообщалось в раннем исследовании *in vitro* однократного пассажа; однако в исследованиях серийных пассажей с высоким значением инокулама бактерий наблюдалась резистентность к цефтобипролу, опосредованная мутациями в ПСБ2а. Роль этой сгенерированной *in vitro* резистентности остается неясной применительно к клиническим условиям. В целом, цефтобипрол демонстрирует высокую активность в отношении Enterobacteriaceae, за исключением *Proteus vulgaris*. Антисинегнойная активность цефтобипрола подобна цефепиму, в исследованиях *in vitro* у обоих препаратов отмечались идентичные MIC 50 и MIC 90, хотя цефепим покрывал на 1,5-5% штаммов больше. В отношении цефтазидимрезистентных штаммов повышенные значения MIC были зафиксированы как для цефтобипрола, так и для цефепима. Цефтобипрол является слабым индуктором выработки бета-лактамаз 1-й группы (группа 1 в функциональной классификации K. Bush, G. Jacoby и A. Medeiros включает ферменты грамотрицательных бактерий, соответствующие молекулярному классу C) и в то же время – слабым субстратом для β -лактамаз, кодируемых генами AmpC и, следовательно, сохраняет активность в отношении бактерий, продуцирующих эти ферменты. Как и другие цефалоспорины, цефтобипрол неактивен в отношении ESBL-продуцирующих штаммов микроорганизмов. Цефтобипрол недостаточно активен в отношении многих неферментирующих бактерий, включая *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia*. В настоящее время нет никаких опубликованных данных относительно развития резистентности *P. aeruginosa* к цефтобипролу. После внутривенного введения пролекарство цефтобипрола медроксил быстро расщепляется плазменными эстеразами до активного цефтобипрола. Экскретируется преимущественно с мочой в неизменном виде, период полувыведения составляет 3-4 ч, при почечной недостаточности требуется коррекция дозировки. Цефтобипрол характеризуется концентрационно независимым бактерицидным действием и основным фармакокинетическим/фармакодинамическим показателем, прогнозирующим клиническую эффективность препарата, является время (T), в течение которого концентрация препарата в сыворотке крови превышает MIC ($T > MIC$). Базирующаяся на моделировании по Monte Carlo стратегия дозирования цефтобипрола (500 мг каждые 12 ч) для терапии осложненных инфекций кожи и мягких тканей имеет высокую вероятность достижения целевых параметров ФК/ФД в отношении потенциальных Грамположительных патогенов, включая MRSA. Параметры показателя $T > MPK$, требуемого для достижения максимальной и поддерживающей бактерицидной

концентрации зависят в том числе и от вида возбудителя, а оптимальные процентные значения $T > \text{МПК}$ β -лактамов можно достигнуть за счет увеличения продолжительности внутривенной инфузии антибиотика. Так, введение цефтобипрола в дозировке 500 мг каждые 8 ч (инфузия в течение 2 ч) для лечения пневмонии позволяет достигнуть целевых параметров для большинства *Enterobacteriaceae*, однако, вероятность достижения бактериостатического и бактерицидного эффекта была существенно ниже для ESBL-, AmpC-продуцирующих бактерий и *P. aeruginosa*. В клинических исследованиях цефтобипрол показал хорошую переносимость и безопасность. Наиболее часто побочные реакции включали нарушение вкуса, тошноту, рвоту. В двух рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности цефтобипрола. В первом исследовании ($n=784$) проводилось сравнение цефтобипрола (500 мг каждые 12 ч в/в в виде инфузии в течение 60 минут) с ванкомицином (1000 мг каждые 12 ч в/в в виде инфузии в течение 60 минут) у пациентов с осложнёнными инфекциями кожи и мягких тканей. Во втором ($n=828$) цефтобипрол (500 мг каждые 8 ч в виде инфузии в течение 120 минут) сравнивался с комбинацией ванкомицина (1000 мг каждые 12 ч в/в в виде инфузии в течение 60 минут) с цефтазидимом (1000 мг каждые 8 ч в/в в виде инфузии в течение 120 минут) при лечении осложнённых инфекций кожи и мягких тканей, включая пациентов с инфицированной диабетической стопой без сопутствующего остеомиелита. В этих двух исследованиях цефтобипрол показал не меньшую клиническую и микробиологическую эффективность по сравнению с препаратами контроля. Применение цефтобипрола в дозировке 500 мг каждые 8 ч в виде инфузии в течение 120 минут по эффективности было сопоставимо с цефтриаксоном \pm линезолидом для терапии внебольничной пневмонии у пациентов, требующих госпитализации. Частота клинического излечения в популяции пациентов с умеренно-тяжелым течением заболевания, пригодных для клинической оценки составила 87 % в группе цефтобипрола и 88 % (95/119) в группе цефтриаксона \pm линезолидом [6]. В недавно завершённом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность цефтобипрола с комбинацией цефтазидима с линезолидом при нозокомиальной пневмонии. Пациенты рандомизировались на получение либо цефтобипрола каждые 8 ч в виде инфузии в течение 120 минут, либо комбинации цефтазидима с линезолидом. Продолжительность антибактериальной терапии в данном исследовании составляла от 7 до 14 дней. Первичным конечным критерием оценки была частота клинического излечения, которая составила 69% в группе цефтобипрола и 72% - в группе комбинированной терапии. Результаты исследования свидетельствуют о не меньшей эффективности цефтобипрола по сравнению с препаратами контроля при лечении нозокомиальной пневмонии.

Это исследование включало в анализ и подгруппу пациентов с ВАП, в которой частота клинического излечения была ниже в группе цефтобипрола; дальнейший анализ этой подгруппы пациентов продолжается. По сравнению с цефепимом цефтобипрол имеет расширенный антимикробный спектр за счет более выраженной активности в отношении Грамположительных микроорганизмов, включая MRSA, но сходен с цефепимом в активности в отношении Грамотрицательных бактерий. Таким образом, широкий спектр антимикробной активности цефтобипрола, охватывающий Грамположительные (включая MRSA) и Грамотрицательные бактерии, делает цефтобипрол препаратом первого ряда для проведения эмпирической монотерапии НКИ [6].

Цефтаролин – другой цефалоспорин широкого спектра действия с активностью в отношении MRSA. Как и цефтобипрол, цефтаролин препятствует формированию клеточной стенки путем связывания и ингибирования пенициллинсвязывающих белков (ПСБ). Вместе с тем, цефтаролин обладает способностью связываться с пенициллинсвязывающим белком (ПСБ) 2a (MRSA-специфический ПСБ со сниженной аффинностью ко многим другим β -лактамным антибиотикам). ПСБ2a кодируется геном *mecA*, входящим в состав подвижного генетического элемента «стафилококковой хромосомной кассеты *mec*» (*staphylococcal cassette chromosome mec* - SCC*mec*). Высокое сродство цефтаролина к ПСБ2a (средняя подавляющая концентрация 0.90 $\mu\text{g}/\text{mL}$) хорошо коррелирует с его низкой минимальной ингибирующей концентрацией в отношении MRSA. Цефтаролин обладает мощной бактерицидной активностью в отношении многих стафилококков, включая MSSA и MRSA. Кроме того, цефтаролин сохраняет активность в отношении гетерогенно малочувствительных к ванкомицину изолятов *S. aureus* (hVISA) и VISA (*S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину). Цефтаролин активен в отношении *S. pneumoniae*, включая пенициллинрезистентные штаммы и штаммы с промежуточной чувствительностью к пенициллину. Цефтаролин проявляет активность в отношении многих распространенных Грамотрицательных респираторных патогенов, включая *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*. Важно отметить, что цефтаролин не обладает активностью в отношении *P. aeruginosa* и демонстрирует пониженную активность в отношении *E. cloacae*, *P. vulgaris* и *Providencia* spp. по сравнению с цефтобипролом. В отличие цефепима и цефтобипрола, цефтаролин уязвим для хромосомных бета-лактамаз класса AmpC, ESBLs и к некоторым пенициллиназам. Это, наряду с инокулум - эффектом (значительное (в 4 раза и выше) увеличение МПК при повышении плотности бактериальной популяции в 100 раз), ограничивает применение цефтаролина для лечения НКИ, возбудителем которой выступают многие Грамотрицательные бактерии. При проведении однократ-

ных и серийных пассажей в присутствии цефтаролина не было зафиксировано селекции резистентных мутантов у стафилококков, пневмококков и *H. Influenzae*. В плазме крови человека пролекарство цефтаролина ацетат быстро гидролизует фосфатазами в активный цефтаролин. Степень связывания с белками плазмы низкая (1-19%), препарат хорошо проникает в ткань легких (> 40%). Главный путь элиминации цефтаролина - почечная экскреция, период полувыведения ($T_{1/2}$) в среднем составляет 2,6 часа. У пациентов с легкой формой почечной недостаточности коррекция дозы цефтаролина не требуется. Фармакокинетический/фармакодинамический профиль цефтаролина подобен таковому у цефтобипрола и других цефалоспоринов. Максимальная эффективность препарата в отношении большинства бактерий, наблюдалось при дозировке цефтаролина 600 мг каждые 12 часов (эта дозировка применяется у людей). Таким образом, эта дозировка цефтаролина одобрена для применения в дальнейших исследованиях препарата. В настоящее время имеются ограниченные данные клинических испытаний цефтаролина. В фазе II исследования препарата 100 пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей были рандомизированы на 2 группы. Пациенты первой группы были пролечены цефтаролином в дозировке 600 мг внутривенно каждые 12 ч в течение 7-14 дней; пациенты второй группы получали внутривенно ванкомицин 1 г каждые 12 ч с добавлением или без внутривенного азтреонама в дозировке 1 г каждые 8 ч в течение 7-14 дней (стандартная терапия). Показатель клинического излечения у пациентов, принимавших цефтаролин составил 96,7%, у принимавших контрольные препараты – 88,9%. Побочные эффекты в обеих группах были сходными и незначительными. В фазе III испытания препарата 702 пациента с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей были рандомизированы на 2 группы. Пациенты первой группы были пролечены цефтаролином в дозировке 600 мг внутривенно каждые 12 ч в течение 5-14 дней; пациенты второй группы получали ванкомицин плюс азтреонам. Оба препарата вводились внутривенно по 1 г каждые 12 ч в течение 5-14 дней. Цефтаролин продемонстрировал равную эффективность в сравнении с комбинацией ванкомицина и азтреонама при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей, возбудителями которых выступают Грам-положительные и Грам-отрицательные патогены. Побочные эффекты в обеих группах были сходными и незначительными. В целом, цефтаролин хорошо переносился пациентами [6]. Фаза III исследований по применению цефтаролина для лечения внебольничной пневмонии и осложненных инфекций кожи и мягких тканей в настоящее время идет полным ходом. Фармакокинетические исследования на животных свидетельствуют о хорошем проникновении цефтаролина в ткань легких и результаты продолжающихся клинических испытаний дадут ответ на вопрос, возможно ли применение цефтаролина в качестве монотерапии тяжелой внебольничной или НКИ, при кото-

рых MRSA является потенциальным возбудителем. Недостаточная активность цефтаролина в отношении *P. aeruginosa*, ESBLs и AmpC-продуцирующих штаммов Enterobacteriaceae ограничивает применение препарата для эмпирической терапии НКИ.

Иклаприм – синтетический диаминопиримидин, представляет собой селективный ингибитор фермента дигидрофолатредуктазы (DHFR). Являясь рацемической смесью двух энантиомеров со сходной антимикробной активностью, иклаприм нарушает синтез тетрагидрофолиевой кислоты, прерывая бактериальный биосинтетический путь, а как специфический и селективный ингибитор DHFR, иклаприм избирательно препятствует синтезу бактериальной ДНК и РНК. In vitro иклаприм обладает активностью в отношении *S. aureus*, включая метициллинрезистентные штаммы, а также – в отношении отдельных ванкомицинрезистентных штаммов. Иклаприм демонстрирует более высокую активность в отношении пенициллинчувствительных и пенициллинрезистентных пневмококков, чем триметоприм. Иклаприм также активен в отношении стафилококков и пневмококков, резистентных к триметоприму. Иклаприм проявляет активность и в отношении респираторных патогенов – *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. В отличие от триметоприма, иклаприм обнаруживает активность в отношении внутриклеточного патогена – *C. pneumoniae*. Кроме того, иклаприм активен и в отношении атипичного патогена – *Legionella pneumophila*. Активность иклаприма в отношении Enterobacteriaceae в целом сопоставима с триметопримом. Иклаприм неактивен в отношении *P. aeruginosa* и проявляет переменную активность в отношении *Acinetobacter* spp. и *S. maltophilia*. Несмотря на то, что иклаприм демонстрирует in vitro значительный синергизм с сульфаниламидами, в настоящее время он разрабатывается в качестве препарата для проведения монотерапии в силу своей высокой антибактериальной активности. По сравнению с триметопримом, вероятность развития резистентности *S. aureus* к иклаприму более низкая. Экспериментальные исследования серийных пассажей наводят на мысль об изменчивом механизме развития резистентности к иклаприму по сравнению с триметопримом, резистентность к которому связана с мутацией гена, кодирующего дигидрофолатредуктазу. Иклаприм имеет линейную фармакокинетику. Связывание с белками плазмы составляет 92-94%, период полувыведения – 2 - 4 часа. При исследовании распределения препарата в легких концентрация иклаприма в жидкости эпителиальной выстилки легких, альвеолярных макрофагах и слизистой оболочке бронхов превышала MIC 90 в отношении MRSA, *S. pneumoniae*, и *C. pneumoniae* в течение 7 часов, что свидетельствует о том, что иклаприм достигает нужных респираторных концентраций, необходимых для эффективного лечения пневмонии. Недавно завершилась I фаза клинических исследований лекарственных форм иклаприма для перорального применения. В этих исследованиях биодоступность иклаприма со-

ставила приблизительно 40% как для жидкой, так и для капсулированной лекарственных форм. До настоящего времени нет никаких опубликованных отчетов, анализирующих фармакодинамику иклаприма. В заявке на регистрацию нового препарата иклаприм, как препарат для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, был представлен на рассмотрение FDA на основании данных двух исследований III фазы (ASSIST-1 и -2), в которых эффективность иклаприма в дозировке 0,8 мг/кг каждые 12 часов была сопоставима с линезолидом. В настоящее время начинается набор пациентов для многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого сравнительного исследования эффективности и безопасности иклаприма и ванкомицина, вводимых внутривенно пациентам с нозокомиальной инфекцией (НКИ).

Далбаванцин – липогликопептид, является полусинтетическим производным тейкопланина-подобного природного гликопептида. Далбаванцин обладает повышенным сродством к концевым аминокислотным остаткам D-alanyl-D-alanine субъединиц пептидогликана – основного компонента клеточной стенки, связывается с концевыми остатками D-alanyl-D-alanine пентапептидной цепи и препятствует отсоединению субъединиц от переносчика, нарушая их объединение в макромолекулу пептидогликана. Однако, в отличие от ванкомицина и тейкопланина, липофильная боковая цепь далбаванцина фиксирует его молекулу к бактериальной мембране. Эта взаимосвязь теоретически объясняет повышенное сродство далбаванцина к концевым аминокислотным остаткам D-ala-D-ala и вытекающую отсюда мощную антимикробную активность. Действие далбаванцина направлено исключительно в отношении Грам-положительных патогенов. Далбаванцин проявляет медленную бактерицидную активность как в отношении метициллинчувствительных, так и в отношении метициллинрезистентных штаммов *S. aureus*. В отношении штаммов *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину и линезолиду далбаванцин, как правило, сохраняет активность, однако значения MIC при этом увеличены. Увеличение эффективности далбаванцина в отношении стафилококков, особенно коагулазоотрицательных, связано с наличием моноамидного заместителя в карбоксигруппе пептида. По сравнению с другими гликопептидами у далбаванцина наблюдается низкий риск развития резистентности к стафилококку *in vitro*. Прямая одноступенчатая селекция высокоустойчивых штаммов к далбаванцину не была зафиксирована во время экспериментов *in vitro*. В исследованиях серийных пассажей минимальные подавляющие концентрации далбаванцина в отношении *S. aureus* увеличились в 2 раза; у ванкомицина и тейкопланина – в 4 и 8 раз соответственно. Отличительное свойство далбаванцина – длительный период полувыведения 123 - 210 час, который позволяет вводить данный препарат один раз в неделю. Равновесные концентрации, как правило, достигаются через 2 - 3 дня после назначения далбаванцина. Однократные

дозы препарата > 500мг обеспечивают плазменные концентрации выше минимального бактерицидного уровня в отношении MRSA в течение, по крайней мере, 7 дней. Около трети далбаванцина экскретируется в неизменном виде с мочой, что свидетельствует о внепочечном пути элиминации препарата. У пациентов с легкой и умеренной формами почечной недостаточности коррекция дозировки не требуется, однако у пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности может потребоваться корректировка дозировки во избежание увеличения лекарственного воздействия препарата на пациента. В клинических исследованиях далбаванцин показал хороший профиль безопасности и хорошо переносился пациентами. Побочные эффекты включали симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, головную боль, пирексию. Слуховой и вестибулярной токсичности, а также синдрома «красной шеи» у субъектов исследования не наблюдалось, также не отмечалось отрицательного воздействия на кишечную микрофлору. Как показали результаты рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования III фазы, введение далбаванцина внутривенно один раз в неделю является таким же эффективным методом терапии осложненных инфекций кожи и мягких тканей, как и использование линезолида два раза в сутки на протяжении 14 дней.

Телаванцин – другой испытуемый липогликопептид, являющийся полусинтетическим производным ванкомицина, связывается с концевым дипептидом D-Ala-D-Ala, входящим в состав дисахарид-пентапептида - предшественника пептидогликана - основного компонента клеточной стенки микроорганизмов. В результате такого связывания происходит блокада последних стадий синтеза пептидогликана - включения предшественника в растущую цепь этого полимера и образования поперечных сшивок. Считается, что у телаванцина имеется еще один механизм действия. Он предполагает деполаризацию бактериальной мембраны, которая приводит к нарушению ее целостности. Возможно этот механизм действия обуславливается взаимодействием липофильной (decylaminoethyl) боковой цепи телаванцина с биослоем липидной мембраны бактериальной клетки. Двойной механизм действия объясняет более высокую активность телаванцина по сравнению с ванкомицином в отношении Грам-положительных бактерий. Телаванцин обладает высокой активностью *in vitro* в отношении MSSA и MRSA, и time-kill (активность по времени гибели) испытание демонстрирует быструю концентрационно-зависимую бактерицидную активность в отношении стафилококков. В отношении *S. aureus* со сниженной чувствительностью к гликопептидам телаванцин сохраняет некоторую активность, но с повышенными значениями MICs. Телаванцин активен и в отношении *S. pneumoniae*, независимо от чувствительности к пенициллину последнего. Селекции спонтанных мутантов, резистентных к высоким уровням телаванцина, в тестировании *in vitro* не отмечалось. Кроме того, серийные пассажи в присутствии телаванцина

не дали каких-либо резистентных мутантов *S. aureus*. Телаванцин обладает почти линейной фармакокинетикой, обеспечивающей применение препарата один раз в день. Степень связывания с белками плазмы человека у телаванцина высокая и составляет 93%. Основным путем элиминации - почечный, период полувыведения составляет 8 - 9 часов. Предполагается, что у пациентов с умеренной и тяжелой формами почечной недостаточности потребуются коррекция дозировки. В отличие от других гликопептидов, телаванцин показывает концентрационно-зависимую активность. В рамках двух исследований III фазы (ATLAS-I и -II) была продемонстрирована ни в чем не уступающая ванкомицину эффективность телаванцина при лечении осложнённых инфекций кожи и мягких тканей. Кроме того, закончены два многоцентровых многонациональных двойных слепых рандомизированных испытания (ATTAIN 1 и ATTAIN 2) III фазы по применению телаванцина для лечения нозокомиальных пневмоний (включая связанные с ИВЛ), возбудителями которых выступали Грам-положительные бактерии, в том числе MRSA. В целом, в обоих испытаниях приняли участие 1 503 пациента с нозокомиальной пневмонией, вызванной Грам-положительными патогенами, из них у 464 человек был выделен MRSA. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1 группа получала телаванцин в дозировке 10мг/кг каждые 24ч, 2 группа – ванкомицин в дозировке 1г каждые 12 часов на протяжении 7 - 21 суток. Пациентам с полимикробной инфекцией дополнительно назначались азтреонам, пиперациллин-тазобактам и/или метронидазол. Показатель клинической эффективности суммарно в обоих испытаниях в группе телаванцина составил – 82,7%, в группе ванкомицина – 80,9%. У пациентов с инфекциями MRSA частота излечения составила 82% в группе телаванцина против 74% в группе ванкомицина. При анализе подгруппы пациентов с ВАП частота клинического излечения была более высокой в группе телаванцина (80,3) по сравнению с группой ванкомицина (67,8) [6]. Таким образом, по результатам двух испытаний эффективность телаванцина была сопоставима с эффективностью ванкомицина при лечении нозокомиальных пневмоний (включая связанные с ИВЛ), возбудителями которых выступали Грам-положительные бактерии, в том числе MRSA. Высокая активность телаванцина в отношении Грам-положительных бактерий, включая MRSA, в дополнение к предварительным результатам клинических испытаний в терапии нозокомиальных пневмоний, вызванных Грам-положительными бактериями, позволяет надеяться на многообещающие результаты терапии данным препаратом. Оритаванцин - третий гликопептид, проходящий клинические испытания в настоящее время. Наряду с блокадой последних стадий синтеза пептидогликана, препарат, подвергаясь димеризации, может также связываться с цитоплазматической мембраной, изменяя ее свойства, вследствие чего происходит нарушение мембранного потенциала и проницаемости, приводящих к гибели бактерий. Сочетание этих двух механизмов действия

обеспечивают препарату высокую активность в отношении широкого спектра Грам-положительных возбудителей. Оритаванцин демонстрирует активность как в отношении метициллинчувствительных, так и в отношении метициллинрезистентных штаммов стафилококка. Важно отметить активность оритававанцина в отношении VISA и VRSA штаммов. Оритаванцин обладает бактерицидной активностью и в отношении пневмококков (независимо от степени их чувствительности к пенициллину). Исследования резистентности с ванкомицинчувствительными и нечувствительными штаммами *S. aureus* позволяют предположить потенциально низкую резистентность к оритававанцину. Распределение оритававанцина лучше всего описывается фармакокинетической моделью с тремя камерами, которая предполагает быстрое накопление тканями и длительное удержание препарата. Оритаванцин медленно распределяется в эпителиальной выстилке и альвеолярных макрофагах; в жидкости эпителиальной выстилки (ELF) концентрации препарата подобны таковым у ванкомицина. Около 87% оритававанцина связывается с белками плазмы крови, препарат имеет низкую почечную элиминацию, период полувыведения составляет предположительно 195 часов. In vitro отмечалась высокая внутриклеточная аккумуляция оритававанцина, что может, как показали исследования на культуре клеток, индуцировать отложение жиров на модели животных. Однако клиническое значение этого факта для людей неизвестно. Другие побочные эффекты включали: транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз и различные реакции в местах инъекций. Во II фазе исследования оритававанцин продемонстрировал равную клиническую эффективность с ванкомицином у больных с бактериемией, вызванной *S. aureus*, и обнаружил одинаковую эффективность с ванкомицином/цефалексином у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей. Хотя преклинические исследования продемонстрировали хорошее распределение оритававанцина в ткани легких, сопоставимое с ванкомицином, исследования по оценке безопасности и эффективности препарата при лечении пневмонии не проводились. Активность в отношении MRSA и *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину наряду с высокими внутрилегочными концентрациями препарата подтверждают необходимость дополнительных исследований оритававанцина для лечения пневмонии.

С учетом приведенных результатов дальнейшее определение оптимальной роли каждого антибиотика для лечения НКИ является очень важным. Обладая широким спектром антимикробной активности и благоприятными результатами клинических испытаний, дорипенем, скорее всего, станет препаратом первого ряда для лечения НКИ. Оптимальные дозировки и роль препарата для эмпирической или радикальной терапии инфекций, возбудителями которых выступают резистентные штаммы Грам-отрицательных бактерий, пока являются спорными. Цефтобипрол – первый цефалоспорин, обладающий активностью в отношении MRSA, что наряду с антисинегнойной активностью

делает его препаратом выбора для эмпирической монотерапии НКИ. Клинические испытания препарата для лечения нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмонии были завершены недавно и полная публикация полученных результатов, включая детали анализа подгруппы пациентов с ВАП, ожидается с нетерпением. Хотя цефтаролин и обладает анти-MRSA активностью, ограниченный спектр в отношении Грам-отрицательных бактерий и отсутствие активности в отношении *P. aeruginosa* существенно ограничат его использование. Икларим в настоящее время проходит исследования для терапии нозокомиальной пневмонии, ВАП и НКИ благодаря своей активности *in vitro* в отношении Грам-положительных патогенов, включая MRSA, и хорошему фармакокинетическому профилю. Эти ранние клинические исследования помогут определить безопасность, эффективность препарата и его роль в будущем. Многие вопросы, касающиеся проникновения в ткань легкого, безопасности и эффективности длительно действующего далбаванцина пока остаются без ответа и в настоящее время невозможно сделать какие-либо выводы относительно его роли для лечения НКИ. Телаванцин является липогликопептидом с более перспективной возможностью для лечения НКИ. Мощная активность и данные клинических испытаний о равной эффективности его с препаратами

контроля свидетельствуют о том, что телаванцин потенциально может выступить в качестве альтернативы ванкомицину или линезолиду в эмпирической терапии НКИ, вызванной Грам-положительными возбудителями. Оритаванцин с хорошим распределением в тканях легких и высокой активностью в отношении MRSA является перспективным объектом для будущих исследований его применения в терапии инфекций дыхательных путей.

Литература

1. Lax, E. The mold on Dr. Florey's coat: the story of the penicillin miracle// New York: Henry Holt, 2004.
2. Schwartz, B.S., Ngo P.D., Guglielmo B.J. Daptomycin treatment failure for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infective endocarditis: impact of protein binding?//Ann. Pharmacother.- 2008.-V.42.-P. 289-290.
3. Diep, B.A., Gill S.R., Chang R.F. et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*//Lancet.- 2006.-V. 367.-P. 731-739.
4. Arias, C.A., Murray B.E. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections//Expert Rev. Anti Infect. Ther.-2008.-V. 6.-P. 637-655.
5. Pitout, J.D., Laupland K.B. Extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern.// Lancet Infect. Dis.-2008.-V. 8.-P. 159-166.
6. Neuner, E.A., Ritchie D.J., Micek S.T. New Antibiotics for Healthcare-Associated Pneumonia// Semin.Respir.Crit.Care Med.-2009-V.30(1)-P.92-101.