

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ВИРУЛЕНТНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, СУПЕРПРОДУЦИРУЮЩИХ СИСТЕМУ АКТИВНОГО ВЫБРОСА MEXCD-OPRJ.**

**RESISTANCE AND VIRULENCE OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* CLINICAL STRAINS OVERPRODUCING THE MEXCD-OPRJ EFFLUX PUMP / K. JEANNOT, S. ELSÉN, T. KÖHLER, I. ATTREE, C. VAN DELDEN, P. PLÉSIAT\* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2008; 52: 7: 2455—2462.**

Со времени первого описания, около 20 лет назад, мутантов *Pseudomonas aeruginosa*, суперпродуцирующих систему выброса MexCD-OprJ (названных *nfx*-мутантами), они редко отмечались в условиях клиники. Скрининг около 110 неповторяющихся штаммов с умеренной устойчивостью к ципрофлоксацину (МПК от 0,5 до 4 мкг/мл) выявил только 4 мутанта (3,6%) данного типа, имеющих различные изменения в репрессорном гене *nfxB*. Позитивная регуляция MexCD-OprJ коррелировала с повышенной устойчивостью к ципрофлоксацину, цефепиму и хлорамфениколу у большинства клинических штаммов, сочетающейся с более высокой чувствительностью к тикарциллину, азтреонаму, имипенему и аминогликозидам. Были получены доказательства, что повышенная чувствительность к аминогликозидам является результатом ослабленной активности помпового выброса MexXY-OprM. Более того, было найдено, что положительная регуляция MexCD-OprJ ухудшает рост бактерий, является штаммоспецифической и принимает участие в образовании рамнолипида, эластазы, фосфолипазы С и пиоцианина. Обзор историй болезней пациентов показал, что четыре *nfxB*-мутанта ответственны за подтвержденные случаи инфекции и возникли в процессе продолжительной терапии ципрофлоксацином. В обобщенном виде настоящие данные показали, что в ходе монотерапии фторхинолонами могут быть выделены нечастые среди штаммов *Pseudomonas aeruginosa* с низким уровнем устойчивости к ципрофлоксацину мутанты, суперпродуцирующие MexCD-OprJ, и они могут быть патогенными.

\* Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Jean Minjoz, 25030 Besançon cedex, France.

**ВЫСОКАЯ *IN VITRO* АКТИВНОСТЬ ТОМОПЕНЕМА (CS-023) В ОТНОШЕНИИ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.**

**POTENT *IN VITRO* ACTIVITY OF TOMOPENEM (CS-023) AGAINST METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS***

***AUREUS* AND *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* / T. KOGA\*, N. MASUDA, M. KAKUTA, E. NAMBA, C. SUGIHARA, T. FUKUOKA // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2008; 52: 8: 2849—2854.**

Томопенем (первоначально CS-023) — новый  $\beta$ -метилкарбапенем широкого спектра действия, охватывающего грам+ и грам- патогенные бактерии. Проведено сравнение его антибиотической активности с активностью имипенема и меропенема в отношении европейских клинических штаммов метициллинорезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Pseudomonas aeruginosa*. МПК<sub>90</sub> томопенема в отношении MRSA и *P.aeruginosa* составила 8 и 4 мкг/мл соответственно, что было равно или в 4 раза меньше значений МПК<sub>90</sub> имипенема и меропенема. Антибактериальная активность томопенема в отношении MRSA коррелировала с более высоким сродством с пенициллинсвязывающим белком (ПСБ) 2a. Была протестирована активность томопенема в отношении лабораторных мутантов *P.aeruginosa* с 1) суперпродукцией хромосомальной AmpC  $\beta$ -лактамазы, 2) суперпродукцией мультилекарственного помпового выброса MexAB-OprM, MexCD-OprJ и MexEF-OprN, 3) дефицитом OprD и 4) различными комбинациями суперпродукции AmpC, суперпродукции MexAB-OprM и дефицита OprD. Увеличение МПК томопенема в отношении каждого отдельно взятого мутанта по сравнению со значением МПК родительского штамма достигало 4-кратного значения. Томопенем был активен в отношении всех мутантов при значении МПК от 0,5 до 8 мкг / мл. Эти результаты предполагают, что антибиотическую активность томопенема в отношении клинических штаммов MRSA и *P.aeruginosa* следует приписать высокому аффинитету с ПСБ 2a и его активности в отношении мутантов *P.aeruginosa* соответственно.

\* Biological Research Laboratories IV, Daiichi Sankyo Co., Ltd., 16-13, 1-Chome Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japan.

**СИНЕРГИЗМ *IN VITRO* БЕТАЛАКТАМОВ С ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ И МОКСИФЛОКСАЦИНОМ В ОТНОШЕНИИ ГЕНЕТИЧЕСКИ РАЗЛИЧНЫХ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* С МУЛЬТИЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.**

***IN VITRO* SYNERGISM OF  $\beta$ -LACTAMS WITH CIPROFLOXACIN AND MOXIFLOXACIN AGAINST GENETICALLY DISTINCT MULTIDRUG-RESISTANT ISOLATES OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* / K. KANELAKOPOULOVA, P. SARAFISA, I. GALANIA, H. GIAMARELLOVA, E. J. GIAMARELLOS-BOURBOULIS\* //**

Проведено тестирование *in vitro* активности комбинаций беталактамов с фторхинолонами в отношении *Pseudomonas aeruginosa* с мультилекарственной устойчивостью (MDR). Из 200 штаммов были отобраны 24 генетически различных штамма по данным гель-электрофореза в пульсирующем поле (PFGE). Штаммы инкубировали с имипенемом, меропенемом и цефтазидимом, а также их комбинациями с цiproфлоксацином и моксифлоксацином. Все штаммы были устойчивы ко всем препаратам, взятым в концентрациях, равных среднему уровню в сыворотке. Синергидное действие каждой из проверенных комбинаций было установлено для 10 штаммов (41,7%) после 4 и 6 часовой экспозиции по вторичному росту через 24 ч. Не все испытанные комбинации были активны против одних и тех же штаммов. Самыми активными были комбинации имипенем+ципрофлоксацин, цефтазидим+ципрофлоксацин и имипенем+моксифлоксацин. При повторном определении кривой гибели клеток во времени (time-kill) указанных 10 штаммов при концентрациях, равных максимальному уровню в сыворотке, синергидное действие продлевалось до 24 ч. Полученные данные следует интерпретировать с осторожностью с точки зрения использования их при лечении инфекций, обусловленных MDR *P. aeruginosa*. Они обуславливают потенциальный интерес к явлению синергизма между бета-лактамами и фторхинолонами при появлении MDR-штаммов в условиях больницы.

\* 4th Department of Internal Medicine, University of Athens, Medical School, Athens, Greece.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ДОРИПЕНЕМА *IN VIVO* В ОТНОШЕНИИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* НА МОДЕЛИ, ИМИТИРУЮЩЕЙ ПРИМЕНЕНИЕ У ЧЕЛОВЕКА.**

***IN VIVO* PHARMACODYNAMIC PROFILING OF DORIPENEM AGAINST *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* BY SIMULATING HUMAN EXPOSURES / A. KIM, M. A. BANEVICIUS, D. P. NICOLAU\* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2008; 52: 7: 2497—2502.**

Дорипенем — новый карбапенем широкого спектра, активный в отношении грам(-) патогенных бактерий, включая неферментирующие бактерии, например, *Pseudomonas aeruginosa*. Задачей исследования было оценить в условиях имитации применения дорипенема у человека на модели инфекции бедра нейтропенической мыши, обусловленной одним из 24 клинических штаммов

*P. aeruginosa*, имеющих широкий круг значений МПК. Режимы дозирования планировались таким образом, чтобы время превышения МПК ( $fT > MIC$ ) соответствовало таковому при введении человеку каждые 8 часов 500 мг дорипенема, или 1- или 4-часовой в/в инфузии. Максимальный бактерицидный эффект отмечался при использовании дорипенема, обеспечивающим 40%  $fT > MIC$ , при 20%  $fT > MIC$  наблюдался бактериостатический эффект. На модели 1-часовой инфузии бактерицидный эффект обеспечивался у штаммов с МПК 2 мкг/мл, при МПК от 4 до 8 мкг/мл бактерицидный эффект варьировал, а у штаммов с МПК 16 мкг/мл наблюдался вторичный рост. Режим 4-часовой инфузии показал сходный бактерицидный эффект у штаммов с МПК 2 мкг/мл и повышенную активность в отношении 2 из 4 штаммов с МПК 4 мкг/мл. При МПК 8 мкг/мл время превышения МПК ( $fT > MIC$ ) было незначительным, и в целом наблюдался вторичный рост. При инфузии более 1-часа доз, моделирующих режим 500 мг дорипенема каждые 8 ч, был продемонстрирован бактерицидный эффект в отношении штаммов *P. aeruginosa* с МПК от 0, 125 до 8 мкг/мл. Применение доз, обеспечивающих 40%  $fT \geq MIC$ , имело наиболее выраженный бактерицидный эффект, при 20—30%  $fT > MIC$  этот эффект варьировал. Инфузия таких доз свыше 4 ч усиливала эффективность в отношении некоторых псевдомонадных штаммов с МПК 4 мкг/мл.

\* Center for Anti-Infective Research and Development, Hartford Hospital, 80 Seymour St., Hartford, CT 06102.

**ОЦЕНКА *IN VITRO* CBR-2092, НОВОГО ГИБРИДНОГО РИФАМИЦИН-ХИНОЛОНОВОГО АНТИБИОТИКА: ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НА *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.**

***IN VITRO* EVALUATION OF CBR-2092, A NOVEL RIFAMYCIN-QUINOLONE HYBRID ANTIBIOTIC: STUDIES OF THE MODE OF ACTION IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* / G. T. ROBERTSON, E. J. BONVENTRE, T. B. DOYLE, QUN DU, L. DUNCAN, T. W. MORRIS, E. D. ROCHE, D. YAN, A. SIMON LYNCH\* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2008; 52: 7: 2313—2323.**

Рифамицины доказали свою эффективность при лечении персистирующих бактериальных инфекций. Но частота, с которой бактерии развивают устойчивость к рифамициновым препаратам, ограничивает их клиническое применение в комбинациях антибиотиков. По программе, направленной на синтез рифамицинов с низкой способностью вызы-

вать развитие устойчивости, была приготовлена серия соединений, полученных ковалентным связыванием рифамицина и хинолонового фармакофора в стабильный гибридный антибиотик. Был описан механизм действия CBR-2092, нового гибрида рифамицина SV и 4Н-4-оксо-хинолизиновых фармакофоров, на *Staphylococcus aureus*. В биохимических исследованиях CBR-2092 проявил активность, сходную с активностью рифампина как ингибитора РНК-полимеразы, был в той же степени активным (сбалансированным) ингибитором ДНК-гиразы и ДНК-топоизомеразы IV и сохранял активность в отношении распространённого хинолоноустойчивого варианта. Исследование макромолекулярного биосинтеза подтвердило, что CBR-2092 оказывал такой же эффект на синтез РНК у рифампиночувствительных штаммов, как рифампин, и такой же эффект на синтез ДНК устойчивыми к рифампину штаммами, как хинолоны. Изучение мутантных штаммов с пониженной чувствительностью к CBR-2092 дало основание утверждать, что первичной мишенью в клетке является РНК-полимераза, а у штаммов с ранее существовавшей устойчивостью к рифампину вторичной и третичной мишенями являются ДНК-гираза и ДНК-топоизомераза IV соответственно. В отличие от хинолоновых препаратов сравнения не было выявлено штаммов с измененной чувствительностью к CBR-2092 и существенными изменениями в системе выброса. Суммированные данные показывают, что CBR-2092 может быть потенциально полезным при монотерапии персистирующих инфекций *S.aureus*.

\*Cumbre Pharmaceuticals Inc., 1502 Viceroy Drive, Dallas, TX 75235-2304.

#### ИНГИБИРОВАНИЕ ОХА-1 $\beta$ -ЛАКТАМАЗЫ ПЕНЕМАМИ.

**INHIBITION OF OXA-1 $\beta$ -LACTAMASE BY PENEMS / C. R. BETHEL, A. M. DISTLER, M. W. RUSZCZYCKY, M. P. CAREY, P. R. CAREY, A. M. HUJER, M. TARACILA, M. S. HELFAND, J. M. THOMSON, M. KALP, V. E. ANDERSON, D. A. LEONARD, K. M. HUJER, T. ABE, A. M. VENKATESAN, T. S. MANSOUR, R. A. BONOMO\* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2008; 52: 9: 3135—3143.**

Сочетание беталактамов с ингибиторами бета-лактамаз является высокоэффективным стратегическим приемом в подавлении устойчивости к беталактамам антибиотикам, опосредованной сериновыми бета-лактамазами (ЕС 3.2.5.6). Были протестированы два новых пенемных ингибитора в отношении ОХА-1 бета-лактамазы класса D, устойчивой к инактивации тазобактамом. Значения  $K_i$  каждого пенемного ингибитора лежали в пре-

делах наномолярных концентраций ( $K_i$  пенема 1  $1,45\pm 6$  нМ,  $K_i$  пенема 2  $2,12\pm 2$  нМ). Константа скорости первого порядка для фермента и комплекса с пенемами 1 и 2 для ОХА-1 бета-лактамазы были равны соответственно  $0,13\pm 0,01$  сек<sup>-1</sup> и  $0,11\pm 0,01$  сек<sup>-1</sup>. При соотношении ингибитор-фермент 1:1 полная инактивация происходила за 900 сек, и через 24 часа активность ОХА-1 бета-лактамазы не обнаруживалась. Ковалентное связывание пенемами 1 и 2 (изменения молекулярных масс  $+306\pm 3$  и  $+321\pm 3$  Да соответственно) идентифицировали электрораспылительной ионизационной масс-спектрометрией (ESI-MS). После гидролиза трипсином инактивированной пенемами 1 и 2 ОХА-1 бета-лактамазы методами ESI-MS и matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight MS (времяпролетной масс-спектрометрии с лазерной десорбцией и ионизацией с применением матрицы) были идентифицированы аддукты  $306\pm 3$  и  $321\pm 3$  Да, присоединённые к пептиду, содержащему активный сайт Ser67. Результаты щелочного гидролиза пенема 2, мониторируемого серийными анализами <sup>1</sup>Н ЯМР, предполагают образование из пенема 2 линейных иминов, которые подвергаются 7-эндо-триг(защелкивающей)-циклизации с конечным образованием циклического энамина, производного 1,4-тиазепина. Тестирование чувствительности показало, что пенемные ингибиторы в концентрации 4 мг/л эффективно восстанавливали чувствительность к пиперациллину. Пенемные ингибиторы бета-лактамазы, проявившие высокий аффинитет и образующие долгоживущие ацильные промежуточные продукты, могут быть очень полезны против широкого круга устойчивых к ингибиторам сериновых бета-лактамаз, присутствующих в грамотрицательных бактериях.

\* Infectious Diseases Section, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, 10701 East Blvd., Cleveland, OH 44106.

#### ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* К БЕТАЛАКТАМАМ: СРАВНЕНИЕ ШТАММОВ, КЛЕТОК И АНТИБИОТИКОВ.

**RESTORATION OF SUSCEPTIBILITY OF INTRACELLULAR METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* TO  $\beta$ -LACTAMS: COMPARISON OF STRAINS, CELLS AND ANTIBIOTICS / S. LEMAIRE, A. OLIVIER, F. VAN BAMBEKE, P. M. TULKENS\*, P. C. APPELBAUM, Y. GLUPCZYNSKI // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2008; 52: 8: 2797—2805.**

*Staphylococcus aureus* проникает внутрь эукариотных клеток. Показано, что при фагоцитозе мети-

циллиноустойчивого *S. aureus* (MRSA) ТНР-1 макрофагами человека происходит полное восстановление чувствительности к клоксациллину и меропенему, и штамм становится неотличимым от MSSA ATCC 25923 благодаря кислому рН в фаголизосомах. В ходе исследования было проверено, распространяется ли этот феномен на 1) современные штаммы, представляющие клинический и эпидемиологический интерес (3 штамма приобретенных устойчивости нозокомиально, HA-MRSA; 2) внебольничных MRSA, CA-MRSA, 1 HA-MRSA с ванкомициноустойчивым фенотипом и 1 MRSA, выделенный от свиньи), 2) активированные ТНР-1 клетки и нетипичными фагоцитами (кератиноциты, Calu-3 эпителиальные клетки бронхов) и 3) другие беталактамы (имипенем, оксациллин, цефуроксим, цефепим). Все штаммы показали 1) заметное снижение МПК при определении в бульоне при рН 5,5 по сравнению с МПК при рН 7,4 и 2) сигмоидальные кривые зависимости от дозы клоксациллина (0,01—100×МПК, 24-часовая инкубация) после фагоцитоза ТНР-1 макрофагами, которые не отличались друг от друга и от кривой дозозависимости штамма MSSA ATCC 25923 (относительная активность (50% эффект), 6,09×МПК (95%ДИ, 4,50—8,25); относительная эффективность (изменение количества клеток выше исходного инокулюма при бесконечно большой концентрации клоксациллина, или максимальном эффекте), -0,69 log КОЕ (95%ДИ, от -0,79 до -0,58)). Подобные кривые дозозависимости наблюдались с MSSA ATCC 25923 и MRSA ATCC 33591 после фагоцитоза активированными ТНР-1 макрофагами, кератиноцитами и клетками Calu-3. В противоположность этому уровень восстановления чувствительности MRSA ATCC 33591 к цефуроксиму и цефепиму после фагоцитоза ТНР-1 макрофагами был ниже, даже когда данные были нормализованы с учётом различий в значениях МПК. Авторы заключают, что степень восстановления чувствительности MRSA к беталактам после фагоцитоза не зависит от штамма и типа клеток, но варьирует для различных беталактамов.

\* Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université Catholique de Louvain, UCL 7370 Avenue E. Mounier 73, Brussels B 1200, Belgium.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МПК ВАНКОМИЦИНА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ НЕУДАЧЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С БАКТЕРИЕМИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВЫМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, И ЛЕЧЕННЫХ ВАНКОМИЦИНОМ.**

**RELATIONSHIP BETWEEN VANCOMYCIN MIC AND FAILURE AMONG PATIENTS WITH METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BACTEREMIA**

**TREATED WITH VANCOMYCIN / T. P. LODISE\*, J. GRAVES, A. EVANS, E. GRAFFUNDER, M. HELMECKE, B. M. LOMAESTRO, K. STELLRECHT // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2008; 52; 9; 3315—3320.**

Всё большее беспокойство вызывает снижение активности ванкомицина в отношении инфекций, вызванных метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA), значение МПК которых находятся в верхней части шкалы CLSI. Однако клинические данные, подтверждающие эту точку зрения, ограничены. Для выяснения этого вопроса было выполнено ретроспективное когортное исследование среди больных MRSA-инфекциями кровотока, получавших лечение ванкомицином в период с января 2005 г. по май 2007 г. Критериями включения были следующие: возраст не менее 18 лет, отсутствие нейтропении, культура MSRA отвечала критериям CDC для инфекций кровотока, больные получали терапию ванкомицином в пределах 48 часов индексирования культуры крови, выживаемость после приема ванкомицина более 24 час. Неблагоприятным исходом считали летальность в течение 30 дней, бактериемию при 10-дневной терапии ванкомицином или повторную MRSA-бактериемию в течение 60 дней после прекращения терапии ванкомицином. Классификацией и регрессивным анализом (CART) идентифицировали ассоциативную связь между пограничными значениями МПК ванкомицина и повышенной вероятностью терапевтической неудачи. В исследуемом периоде согласно критериям включения было отобрано 92 больных. Погораничным значением МПК по CART было 1,5 мг/л. У 66 больных, имеющих бактериальную культуру с МПК 1,5 мг/л, вероятность неблагоприятного исхода увеличивалась в 2,4 раза по сравнению с больными, имеющими показатель МПК 1 мг/л (36,4% против 15,4%,  $p=0,049$ ). Согласно регрессии Пуассона МПК ванкомицина 1,5 мг/л независимо ассоциируется с неблагоприятным исходом (скорректированное отношение рисков, 2,6; 95%ДИ 1,3—5,4;  $p=0,01$ ). Полученные данные предполагают слабый отклик на лечение ванкомицином больных с MRSA-инфекцией кровотока и МПК ванкомицина 1,5 мг/л. Для таких больных следует рассматривать альтернативную MRSA-терапию.

\* Albany College of Pharmacy, Department of Pharmacy Practice, 106 New Scotland Avenue, NY 12208-3492, USA

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ФАРМАКОДИНАМИКА ЛИНЕЗОЛИДА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С РИФАМПИЦИНОМ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЭНДОКАРДИТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО**

**МЕТИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫМ STAPHYLOCOCCUS AUREUS.**

**EFFICACY AND PHARMACODYNAMICS OF LINEZOLID, ALONE AND IN COMBINATION WITH RIFAMPICIN, IN A EXPERIMENTAL MODEL OF METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS ENDOCARDITIS / T. TSAGANOS\*, I. SKIADAS, P. KOUTOUKAS, T. ADAMIS, N. BAXEVANOS, I. TZEPI, A. PELEKANOU, E. J. GIAMARELLOS-BOURBOULIS, H. GIAMARELLOU, K. KANELAKOPOULOU // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2008; 62: 2: 381—383.**

Оценку эффективности линезолида, одного или в комбинации с рифампицином, в сравнении с ванкомицином, в присутствии или без рифамицина, при вегетациях на клапане и вторичной локализации инфекции проводили на экспериментальной модели эндокардита, вызванного MRSA. Группы лечения представляли: контроль ( $n=16$ ), линезолид ( $n=15$ ), ванкомицин ( $n=15$ ), линезолид и рифампицин ( $n=15$ ), ванкомицин и рифампицин ( $n=13$ ), рецидив инфекции в случае линезолида ( $n=11$ ), рецидив в случае ванкомицина ( $n=9$ ). Продолжительность терапии составила во всех группах 5 дней, выживание в группах с рецидивами оценивали в течение дополнительных 5 дней. Концентрацию линезолида определяли в пробах крови, образцы вегетаций на клапане, почках, печени, легких и селезенке отбирали для высева культуры. Выживание во всех группах было выше, чем в контроле, бактериальная нагрузка на клапане была снижена при всех режимах лечения; линезолид проявил бактерицидное действие. Бактерицидная активность линезолида была отмечена во всех случаях вторичной локализации инфекции, за исключением легких, где бактерицидный эффект наблюдался только с комбинацией линезолида и рифампицина. Таким образом, линезолид эффективно ограничивал рост бактерий в местах вторичной локализации при эндокардите. Совместное введение его с рифампицином оказывало положительное действие на подавление роста бактерий в легких.

\* 4th Department of Internal Medicine, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

**ДОБАВЛЕНИЕ РИФАМПИНА К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВРОЖДЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА КЛАПАНОВ, ВЫЗВАННОГО STAPHYLOCOCCUS AUREUS.**

**ADDITION OF RIFAMPIN TO STANDARD THERAPY FOR TREATMENT OF NATIVE VALVE INFECTIVE ENDOCARDITIS CAUSED BY STAPHYLOCOCCUS AUREUS / D. J. RIEDEL\*, E. WEEKES, G. N. FORREST //**

**ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2008; 52: 7: 2463—2467.**

*Staphylococcus aureus* — обычный возбудитель врождённого инфекционного эндокардита (ИЭ) клапанов. Рифампин часто добавляется к традиционной терапии при лечении тяжёлых инфекций, обусловленных *S.aureus*. Отсутствуют крупные проспективные исследования, документирующие безопасность и эффективность вспомогательной терапии с рифампином при врождённом *S.aureus*-ИЭ клапанов. Были изучены все случаи врожденного *S.aureus*-ИЭ, подтверждённого модифицированным критерием Duke, имевшие место в крупной городской больнице с 1 января 2004 г. по 31 декабря 2005 г. Для оценки роли добавления рифампина к стандартной терапии был использован ретроспективный когортный анализ. Всего было проанализировано 42 случая *S.aureus*-ИЭ и 42 контрольных случая. В среднем рифампин назначался на 20 дней (от 14 до 48 дней). В 9 случаях при назначении рифампина до ликвидации бактериемии (56%) развились устойчивые к рифампину штаммы *S.aureus*, при этом наблюдался значительный рост уровня трансаминаз печени, т. к. у всех 9 больных был гепатит С. Часто наблюдались не установленные существенные лекарственные взаимодействия (52%). В этих случаях бактериемия была более продолжительной (5,2 дня против 2,1 дня,  $p<0,001$ ), показатель выживаемости был ниже (79% против 95%,  $p=0,048$ ) по сравнению с контролем. Согласно полученным результатам потенциальная гепатотоксичность, лекарственные взаимодействия и вероятность появления устойчивых к рифампину штаммов *S.aureus* требуют тщательной взвешенной оценки перед добавлением рифампина к стандартной антибиотикотерапии врожденного *S.aureus*-ИЭ до выполнения необходимых клинических исследований.

\* Institute of Human Virology and Division of Infectious Diseases, University of Maryland, 725 W. Lombard St., N560, Baltimore, MD 21201, USA.

**ИНФЕКЦИИ КРОВотоКА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ESCHERICHIA COLI, ОБРАЗУЮЩЕЙ  $\beta$ -ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА: ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ НЕАДЕКВАТНОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ.**

**BLOODSTREAM INFECTIONS CAUSED BY EXTENDED-SPECTRUM- $\beta$ -LACTAMASE-PRODUCING ESCHERICHIA COLI: RISK FACTORS FOR INADEQUATE INITIAL ANTIMICROBIAL THERAPY / M. TUMBARELLO\*, M. SALI, E. M. TRECARICHI, F. LEONE, M. ROSSI, B. FIORI, G. DE PASCALE, T. D'INZEO, M. SANGUINETTI,**

Штаммы *Escherichia coli*, образующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL), являются важными возбудителями инфекций кровотока (ИК) как у госпитализированных, так и не госпитализированных больных. Ранее было показано, что снижение эффективной антибиотикотерапии ИК, обусловленных ESBL-продуцентами, существенно повышает показатель летальности. Целью ретроспективного анализа 7-летних данных было идентифицировать факторы риска при неадекватной эмпирической антибиотикотерапии (НЭТ) (т. е. эмпирическая терапия препаратом, к которому возбудитель устойчив *in vitro*) больных с ИК, вызванными ESBL-продуцирующими штаммами *E.coli*. Из 129 проанализированных больных 56 (43,4%) получали НЭТ в течение 48—120 часов (в среднем 72 ч). Независимыми факторами риска при НЭТ были: неустановленный источник ИК (OR 4,86; 95% ДИ 1,98—11,91;  $p=0,001$ ); штамм, одновременно устойчивый к 3 антибиотикам (OR 3,33; 95% ДИ 1,58—8,83;  $p=0,003$ ); госпитализация в течение 12 месяцев, предшествующих выявлению ИК (OR 3,33; 95% ДИ 1,42—7,79;  $p=0,005$ ); антибиотикотерапия в течение 3 месяцев, предшествующих выявлению ИК (OR 2,65; 95% ДИ 1,11—6,29;  $p=0,02$ ). НЭТ была самым важным фактором риска летального исхода в 21-дневный период и значительно продлевала срок госпитализации после выявления ИК. Полученные результаты подчеркивают необходимость системного подхода к лечению больных с тяжелыми инфекциями, вызванными ESBL-продуцирующими штаммами *E.coli*. Этот подход должен базироваться на надежном обоснованном знании местной (локальной) эпидемиологии «инфекция — заболевание», детальном анализе истории болезни пациента с особым вниманием к последним контактам в учреждениях здравоохранения и активном выявлении локализации инфекции, которая может стать источником ИК.

\* Istituto Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo A. Gemelli 8, 00168 Rome, Italy.

#### **ВАЖНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВА ИССЛЕДОВАНИЙ ПО НАДЗОРУ ЗА АНТИБИОТИКАМИ.**

**THE IMPORTANCE AND FUTURE OF ANTIMICROBIAL SURVEILLANCE STUDIES / R. MASTERTON // CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2008; 47: S21—S31.**

Надзорные исследования обеспечивают важную информацию, позволяющую выявлять тенденции по частоте встречаемости патогенов и устойчивос-

ти к антибиотикам, включая идентификацию появляющихся патогенов, на национальном и глобальном уровнях. Рутинный надзор принципиален для разработки и совершенствования способов контроля за антибиотикоустойчивостью и для принятия решений относительно адекватного лечения в клиниках. Традиционный подход заключался в отслеживании чувствительности патогенов к антибиотикам, согласно которому были выполнены многочисленные крупные исследования. Особенно полезны долгосрочные исследования, т. к. важная информация может быть получена из сравнительных данных во времени. Другой подход состоит в мониторинге применения антибиотиков и может помочь в определении тенденций дозирования, чтобы избежать развития устойчивости. Данный подход включён в несколько исследований, и в крупных и в небольших исследованиях была сделана попытка найти корреляцию между данными о применении антибиотиков и данными об устойчивости к ним. В целом, внимание должно быть обращено на координацию программ для оптимального использования ресурсов, чтобы избежать дублирования усилий.

\* Ayrshire and Arran National Health Service Board, The Ayr Hospital, Dalmellington Rd., Ayr KA6DX.

#### **РОЛЬ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ У ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ В ЭМПИРИЧЕСКОЙ И ОБОСНОВАННОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ.**

**IMPACT OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN GRAM-NEGATIVE BACILLI ON EMPIRICAL AND DEFINITIVE ANTIBIOTIC THERAPY / D. L. PATERSON // CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2008; 47: S14—S20.**

Тяжелые инфекции, обусловленные грамотрицательными патогенными бактериями, продолжают ассоциировать с высокой летальностью. Растущая устойчивость к антибиотикам у *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* затрудняет выбор антибиотиков, предписываемых при данных инфекциях. Оптимизация терапии в отношении указанных патогенов начинается с эмпирического выбора антибиотика. Решение может быть принято на основе надзорных данных и антибиограмм данной больницы или отделения, хотя более важным может быть индивидуализация первоначального режима на основе знаний о предшествующем применении антибиотиков и выделении устойчивых патогенов. Часто комбинации антибиотиков назначаются эмпирически, и для этого может быть необходимо разрабатывать «комбинации антибиограмм». По пред-

варительным данным, продление времени инфузии антипсевдомонадного беталактаманного антибиотика может улучшить клинический исход, но это требует подтверждения в рандомизированных испытаниях. Исследуется также роль прямого тестирования чувствительности с целью более быстрого начала адекватной антибиотикотерапии. Когда выполнены идентификация и тестирование чувствительности, режим антибиотикотерапии в отношении грамотрицательных патогенов может стать «тонко настроен». В некоторых случаях такая тонкая настройка делает необходимым введение антибиотиков, таких как колистин или тигецилин, в других случаях делает необходимым деэскалацию и сокращение сроков терапии. Недостаток в выборе новых антибиотиков против грамотрицательных патогенов подчеркивает необходимость оптимизации современной терапии и предотвращения распространения данных микроорганизмов.

\* Ste. 3A, Falk Medical Bldg., 3601 Fifth Ave., Pittsburg PA 15213, USA.

#### **ACINETOBACTER BAUMANNII: ОБЩАЯ УГРОЗА ЗДРАВООХРАНЕНИЮ?**

**ACINETOBACTER BAUMANNII: A UNIVERSAL THREAT TO PUBLIC HEALTH? REVIEW.** / H. GIAMARELLOU\*, A. ANTONIADOUA, K. KANELAKOPOULOVA // **INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS** 2008; 32: 2: 106—119.

*Acinetobacter* spp. являются неферментирующими, строго аэробными, грамотрицательными микроорганизмами с неясной таксономией. Комплекс *Acinetobacter baumannii* — *Acinetobacter calcoaceticus* представляет собой вид, наиболее часто выделяемый в клинических образцах. Он повсеместно встречается в природе и является частью нормальной кожной, глоточной и ректальной флоры, а также найден в пище и на вшах. Он колонизирует больных ОИТ и поверхности предметов и оборудования в больницах, а также раны, в т. ч. военные ранения. Так как *Acinetobacter* встречается часто как колонизирующий микроорганизм, он может вызывать тяжелые, иногда летальные инфекции, большей частью внутрибольничные, преимущественно при вентилятор-ассоциированной пневмонии. Бактериальные инфекции редки, но может развиваться септический шок. *Acinetobacter* также может вызывать нозокомиальные вспышки и характеризуется растущей мультирезистентностью к антибиотикам. Применение антибиотиков, особенно карбапенемов и цефалоспоринов 3-го поколения, является самым важным фактором

риска развития мультирезистентности. Описанные механизмы резистентности включают гидролиз бета-лактамазами, нарушения белков внешней мембраны и пенициллинсвязывающих белков, повышенная активность помпового выброса. В настоящее время устойчивость *Acinetobacter* к карбапенемам, аминогликозидам и фторхинолонам представляет проблему для клиницистов. Современным терапевтическим подходом, который ассоциируется с удовлетворительной эффективностью, является применение сульбактама, тигецилина и колистина.

\* 4th Department of Internal Medicine, University General Hospital ATTIKON, 1 Rimini Street, 12462 Athens, Greece.

#### **КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ОТНОШЕНИИ ACINETOBACTER BAUMANNII С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.**

**QUANTITATIVE ASSESSMENT OF COMBINATION  
ANTIMICROBIAL THERAPY AGAINST MULTIDRUG-  
RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII / T-P. LIM,  
K. R. LEDESMA, K-T. CHANG, J-G. HOU, A. L. KWA,  
M. NICOLAOU, J. P. QUINN, R. A. PRINCE, V. H. TAM\* //  
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY** 2008;  
52: 8: 2898—2904.

Лечение инфекций, вызванных бактериями с мультилекарственной устойчивостью, представляет проблему для клиницистов, и комбинированная терапия видится единственным выбором при таких инфекциях. Был разработан количественный метод оценки комбинированной бактерицидной активности антибиотиков. Исследования кривых гибели бактерий во времени (time-kill studies, TKS) были выполнены с клиническим мультирезистентным штаммом *Acinetobacter baumannii*, с использованием повышающихся концентраций цефепима (0—512 мг/л), амикацина (0—256 мг/л) и левофлоксацина (0—64 мг/л). Для обеспечения объективных данных при сравнении различных комбинаций антибиотиков были математически смоделированы значения бактериальной нагрузки при TKS на 24 часа как индивидуальных антибиотиков, так и их комбинаций (двух или трех антибиотиков в терапевтических концентрациях). Синергизм и антагонизм определяли интерактивными индексами (ИИ) <1 и >1 соответственно. Для избирательного подтверждения количественной оценки комбинированного бактерицидного эффекта была использована модель с полыми волокнами (HFIM), имитирующая различные клинические (флуктуацию концентраций во времени) режимы дози-

рования. Пригодность модели во всех ТКС индивидуальных антибиотиков была удовлетворительной ( $r^2 > 0,97$ ). Во всех комбинациях цефепим-амикацин (ИИ 0,698; 95% ДИ 0,675—0,722) и цефепим-левофлоксацин (ИИ 0,929; 95% ДИ 0,903—0,956) наблюдался повышенный комбинированный бактерицидный эффект. Существенных отличий сочетанного бактерицидного эффекта комбинации левофлоксацин-амикацин (ИИ 0,994; 95% ДИ 0,982—1,005) не было. Эти данные согласовывались с валидационными данными, полученными на модели НГМ. Предложенный метод может быть использован

для объективной оценки комбинированного бактерицидного эффекта двух антибиотиков в отношении мультирезистентного штамма *Acinetobacter baumannii*. Метод может дать лучшее представление об эффективности различных комбинаций антибиотиков и нуждается в дальнейшем изучении.

\* University of Houston, College of Pharmacy, 1441 Moursund Street, Houston, TX 77030.

**Материал подготовлен  
Бондаревой Н. С.**