

Новое в фармакодинамике противобактериальных средств на 28-м конгрессе ESCMID

К.Н. Алиева, А.А. Фирсов, д.б.н., проф.

Адрес для переписки: Александр Алексеевич Фирсов, kindyn@gmail.com

Большинство исследований фармакокинетики и фармакодинамики, представленных на 28-м Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (Мадрид, Испания), проводились *in vitro* при непрерывно меняющейся концентрации антибиотиков, моделирующей их фармакокинетику у человека (динамические условия), и при постоянной концентрации, которая не отражает реальных колебаний уровня антибиотиков в крови (статические условия). Отличительная особенность этих работ, независимо от экспериментального подхода, – направленность на оценку эффективности комбинированной антибиотикотерапии. Ряд исследований, проведенных в динамических условиях, был посвящен прогнозированию и предотвращению развития антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных заболеваний. Возможности и ограничения обоих подходов проанализированы в контексте их использования для прогнозирования киллинга чувствительных и резистентных субпопуляций патогенных бактерий.

Ключевые слова: ESCMID, антибактериальные препараты, фармакокинетика, фармакодинамика

С 21 по 24 апреля 2018 г. в Мадриде (Испания) проходил 28-й Европейский конгресс по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID), который организует Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID). В работе конгресса приняло участие

более 12 000 делегатов. Результаты 3800 исследований, отобранных международным комитетом экспертов из 7000 представленных, доклады, бумажные и электронные постеры сохранены в электронной библиотеке ESCMID со свободным доступом по ссылке www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.

Около половины сообщений было посвящено изучению чувствительности и устойчивости бактерий к антибиотикам, экспериментальной и клинической терапии бактериаль-

ных инфекций, в частности путям ее оптимизации по фармакодинамическим данным. Наибольший интерес вызвали работы по фармакодинамике антибиотиков в рамках двух сессий «Доклиническая фармакокинетика и фармакодинамика» и «Комбинации лекарственных препаратов: данные доклинических исследований» в категории «Новые противомикробные препараты и контроль их применения». Анализ этих работ свидетельствует о все большем использовании динамических систем, позволяющем оценить фармакодинамику антибиотиков *in vitro* при моделировании их клинической фармакокинетики. Именно такой подход заметно потеснил классические исследования кинетики гибели бактерий при постоянной концентрации антибиотика (статические исследования) и в значительной мере традиционные исследования фармакодинамики на инфицированных животных. Независимо от методических особенностей в абсолютном большинстве фармакодинамических исследований изучалось комбинированное применение антибиотиков, направленное на борьбу с антибиотикорезистентностью патогенных бактерий.

Исследования фармакодинамики антибиотиков в динамических системах *in vitro*

Методические аспекты использования динамических систем *in vitro* стали предметом исследования, проведенного I. Abbott и соавт. [1]. При моделировании кинетических

кривых изменения концентрации фосфомицина в мочевом пузыре отмечалась пониженная активность антибиотика в отношении энтеробактерий в моче по сравнению с таковой в бульоне Мюллера – Хинтона с глюкозо-6-фосфатом. В общей сложности 16 штаммов энтеробактерий: восемь клинических штаммов *Escherichia coli*, четыре штамма *Enterobacter cloacae* и четыре штамма *Klebsiella pneumoniae* (минимальная подавляющая концентрация (МПК) фосфомицина 0,25–64 мг/л) подверглись воздействию антибиотика (имитация однократного приема внутрь в дозе 3 г). По результатам определения числа колониеобразующих единиц (КОЕ) на протяжении 72 часов установлено ингибирование только восьми штаммов. Остальные демонстрировали вторичный рост, сопровождавшийся резким снижением чувствительности к фосфомицину, – с 12 до 128 мг/л по МПК₅₀ и с 16 до >1024 мг/л по МПК₉₀. При этом для *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae* зависимость площади под кинетической кривой изменения численности клеток бактерии (Area under the Time-Kill Curve – AUBC) КОЕ/мл (интегральный параметр антимикробного эффекта) от отношения площади под фармакокинетической кривой (Area Under the Curve – AUC) к МПК, максимальной концентрации антибиотика в сыворотке крови (C_{max}) к МПК и времени, в течение которого концентрация препарата превышает МПК ($T_{>MPC}$), одинаково хорошо описывались уравнением Хилла. Это позволило рассчитать целевые значения AUC/МПК и C_{max} /МПК. Численность устойчивых мутантных штаммов по отношению к численности чувствительных клеток энтеробактерий авторы связали с AUBC (зависимость описана уравнением Хилла), а не фармакокинетическими параметрами фосфомицина.

Фармакокинетически обусловленную селекцию резистентных мутантов удалось установить К. Alieva и соавт. [2]. В этом исследовании использовались три метициллинорезистентных штамма *Staphylococcus aureus* – два клинических и один коллекционный (Mu50 – ATCC 700699)

с одинаковыми значениями МПК линезолида (2 мг/л), но разными значениями минимальной концентрации, предотвращающей селекцию мутантных штаммов (Mutant Prevention Concentration – MPC), – 5, 6 и 10 мг/л соответственно. Во всех случаях в динамической системе были смоделированы фармакокинетические профили линезолида, соответствующие его пятидневному введению человеку с интервалом в 12 часов. Благодаря 32-кратному диапазону значений AUC/МПК уровень антибиотика был ниже МПК, между МПК и MPC или выше MPC на протяжении большей части интервала дозирования.

Применительно к каждому из изученных штаммов селекция резистентных мутантов зависела от времени, в течение которого концентрация линезолида была выше МПК, но ниже MPC, то есть находилась в пределах «окна резистентности» (Mutant Selection Window – MSW). Чем больше было это время (T_{MSW}), тем выше численность мутантов, резистентных к 4×МПК антибиотика. Тем не менее для каждого штамма *Staphylococcus aureus* графики зависимости площади под кривой изменения численности мутантов во времени (AUBC_M) от AUC/МПК имели форму гистерезиса. Верхняя часть петли гистерезиса соответствовала максимальной концентрации антибиотика, не достигающей MPC ($T_{>MPC} = 0$), а нижняя – уровням, превышающим MPC ($T_{>MPC} > 0$). Установлены штаммонезависимые сигмоидные соотношения «AUBC_M – T_{MSW} » для условия $T_{>MPC} > 0$ или «AUBC_M – $T_{>MPC}$ ». Таким образом, и T_{MSW} при $T_{>MPC} > 0$, и $T_{>MPC}$ можно рассматривать в качестве надежных предикторов развития антибиотикорезистентности *Staphylococcus aureus*. Прогностический потенциал параметра $T_{>MPC}$ продемонстрирован и в другой работе К. Alieva и соавт. [3]. При пятидневном введении линезолида с интервалом в 12 часов селекция мутантов *Enterococcus faecium*, резистентных к 2× и 4×МПК антибиотика, происходила при относительно малых (15 и 30 часов), а не высоких (60 и 120 часов) значениях AUC/МПК. По мере повыше-

ния AUC/МПК соответствующие значения $T_{>MPC}$ систематически возрастали, составив 0, 14, 63 и 100% от интервала дозирования. Результаты этой работы необходимо рассматривать как дальнейшее подтверждение теории MSW.

Резистентность метициллинорезистентного штамма *Staphylococcus aureus* В. Werth (США) изучал, смоделировав фармакокинетику далбаванцина [4]. На протяжении 16 суток после однократного введения антибиотика в количестве, соответствующем дозе 1000 мг для человека, ежедневно оценивалась чувствительность бактерий к далбаванцину, а также ванкомицину и даптомицину. Возрастание значений МПК всех трех антибиотиков отмечено на девятые сутки: для далбаванцина – двукратное, ванкомицина – четырехкратное, даптомицина – 15-кратное. На 14-е сутки наблюдалось дальнейшее снижение чувствительности *Staphylococcus aureus* к далбаванцину – в восемь раз, ванкомицину – в 16, даптомицину – в 512 раз. Таким образом, воздействие остаточных концентраций далбаванцина после однократного введения привело к снижению чувствительности *Staphylococcus aureus* и к далбаванцину, и к ванкомицину, и к даптомицину. К сожалению, использование только одного моделируемого значения AUC/МПК не позволило установить взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами и селекцией резистентных стафилококков.

В сравнительном исследовании на двух клинических штаммах *Pseudomonas aeruginosa*, различающихся по чувствительности к амикацину (МПК 2 и 64 мг/л), А. Heffernan и соавт. смоделировали фармакокинетические профили антибиотика в жидкости эпителиальной выстилки легких человека при ежедневном однократном и двукратном ингаляционном введении в одинаковой суточной дозе в течение семи дней [5]. Несмотря на практически одинаковую скорость киллинга обоих штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, которая не зависела от режима дозирования, возобновление роста бактерий начиналось раньше и было выраженнее для резистент-

ного штамма. Вторичный рост был обусловлен селекцией устойчивых мутантов: в процессе эксперимента значения МПК амикацина увеличивались не менее чем в два раза. Авторы отметили необходимость проведения дальнейших исследований, охватывающих более широкий диапазон концентраций амикацина и высокое число клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, для возможной коррекции режимов дозирования амикацина в аэрозольной лекарственной форме.

М. Golikova и соавт. сравнили «антимутантную» эффективность амоксициллина и азитромицина в отношении трех штаммов *Streptococcus pneumoniae*. На протяжении трех – пяти суток моделировались моноэкспоненциальное снижение концентрации амоксициллина в плазме крови (имитация введения человеку в дозах 500 и 1000 мг (1,67-часовая инфузия) с интервалом в восемь часов) и биэкспоненциальное снижение концентрации азитромицина (имитация введения раз в сутки в дозах 500 и 1000 мг путем двухчасовой инфузии) [6]. В процессе введения азитромицина, но не амоксициллина происходило обогащение популяции *Streptococcus pneumoniae* резистентными мутантами. Селекция мутантов, резистентных к азитромицину, обусловлена тем, что его уровни попадают в MSW на протяжении большей части интервала дозирования. В отличие от азитромицина уровни амоксициллина были значительно выше MPC при обоих режимах дозирования, что определяет его преимущества перед азитромицином при инфекциях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*.

I. Abbott и соавт. изучили эффективность фосфомицина при однократном и двукратном введении с интервалом в 24 и 48 часов в динамическую систему, моделирующую фармакокинетику антибиотиков в мочевом пузыре [7]. В системе с бульоном Мюллера – Хинтона, обогащенным глюкозо-6-фосфатом, воспроизвели меняющиеся уровни фосфомицина в моче человека (имитация приема внутрь в дозе 3 г). Однократное введение фосфомицина приводило к возобновлению

роста каждого из восьми клинических штаммов энтеробактерий: двух штаммов *Escherichia coli*, трех штаммов *Enterobacter cloacae* и трех штаммов *Klebsiella pneumoniae* (исходно МПК 2–64 мг/л). После повторного введения фосфомицина через 24 часа киллинг отмечался только для двух штаммов *Klebsiella pneumoniae* (исходно МПК 2 и 4 мг/л). Первоначальное снижение численности третьего штамма *Klebsiella pneumoniae* (МПК 4 мг/л) и всех штаммов *Enterobacter cloacae* (исходно МПК 32–64 мг/л), кроме *Escherichia coli*, сопровождалось вторичным ростом. При повторном введении фосфомицина через 48 часов происходил киллинг штаммов *Escherichia coli* (исходно МПК 16 и 64 мг/л), но у всех исследуемых штаммов *Enterobacter cloacae* и *Klebsiella pneumoniae*, за исключением *Escherichia coli*, наблюдался вторичный рост. По мнению авторов, неэффективность изученных режимов дозирования фосфомицина может быть связана с селекцией резистентных мутантов. Однако это предположение не подкреплялось фактическими данными – кинетика изменения численности резистентных мутантов не оценивалась.

Ряд работ, выполненных с использованием динамических систем *in vitro*, был посвящен комбинированному применению антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз. В частности, В.Д. Vanscoy и соавт. изучали фармакодинамику комбинации цефепима с VNRX-5133, новым ингибитором бета-лактамаз широкого спектра, в отношении устойчивых к карбапенемам энтеробактерий и *Pseudomonas aeruginosa* [8]. Киллинг трех штаммов энтеробактерий и двух штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующих ряд сериновых и металло-бета-лактамаз (NDM-1, VIM-2, CTX-M-15, KPC-3, TEM-1 и SHV-11), изучали на протяжении суток после введения цефепима с VNRX-5133. Путем варьирования интервала дозирования или изменения доз цефепима и VNRX-5133, вводимых с одинаковым интервалом, был получен набор кинетических кривых изменения числа КОЕ. Это позволило описать

уравнением Хилла зависимость числа КОЕ/мл в различные моменты времени после начала введения цефепима и VNRX-5133 от потенциальных предикторов антимикробного эффекта. Установлено, что прогностические потенциалы параметров AUC/МПК и времени, в течение которого концентрация антибиотика превышает пороговое значение, равное 0,3 мг/л (выбор этого значения не обоснован), выше, чем параметра $C_{max}/\text{МПК}$ (значение МПК цефепима в присутствии фиксированной концентрации VNRX-5133). Тем не менее ввиду значительной вариабельности соотношения «предиктор – эффект» (значения r^2 не превосходили 0,8) утверждение авторов об установленных ими пороговых значениях AUC/МПК и $T_{>\text{МПК}}$ следует воспринимать с известной осторожностью.

Те же авторы с использованием той же динамической системы и аналогичного плана эксперимента сопоставили прогностические потенциалы указанных выше параметров применительно к фармакодинамике комбинации меропенема с ингибитором бета-лактамаз накубактамом (OP0595, RG6080, активен в отношении устойчивых энтеробактерий) [9]. Объединение данных, полученных при использовании шести штаммов энтеробактерий (МПК меропенема в присутствии накубактама в соотношении 1:1 1–64 мг/л), показало более высокую надежность $T_{>\text{МПК}}$ как межвидового предиктора эффективности комбинации «меропенем + накубактам» по сравнению с AUC/МПК и особенно $C_{max}/\text{МПК}$. Тем не менее это могло быть результатом некорректного объединения значений AUC/МПК, отмеченных при разной кратности дозирования. С помощью E_{max} модели оценивались пороговые значения $T_{>\text{МПК}}$ требуемые для 100-кратного снижения исходной численности бактерий.

Исследования фармакодинамики антибиотиков в статических условиях *in vitro*

S. Paukner и соавт. изучали кинетику киллинга двух коллекционных и восьми клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* при

постоянной концентрации лефамулина – первого антибиотика из класса плевомутилинов [10]. После восьмичасовой инкубации в среде с лефамулином (4×МПК) число КОЕ/мл снижалось более чем в 1000 раз для девяти из десяти штаммов *Streptococcus pneumoniae*, а при концентрации лефамулина, равной 8× и 16×МПК, – для всех штаммов. Авторы отмечают, что концентрация лефамулина, необходимая для проявления бактерицидного действия через восемь часов, значительно ниже уровней антибиотика в плазме и эпителиальной жидкости при клинических схемах введения (150 мг внутривенно или 600 мг перорально). Этот вывод некорректен, поскольку основан на сопоставлении постоянной (статические условия *in vitro*) и переменной (динамические условия *in vivo*) концентрации антибиотика. Некорректен и вывод о возможности использования AUC/МПК в качестве основного предиктора эффективности лефамулина, поскольку он не подтвержден экспериментальными данными.

Е. Sampranile и соавт. установили высокую активность далбаванцина в отношении 124 штаммов *Staphylococcus aureus*, включая штаммы с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (hVISA), устойчивые к даптомицину (DNS) и рифампицину (RIF-R), а также референс-штаммы с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA) Mu50 и NRS402, hVISA Mu3 и NRS22, устойчивый к ванкомицину (VRS) и чувствительный к метициллину (MSSA) ATCC 29213 [11]. Для большинства тестируемых штаммов значения МПК далбаванцина находились в диапазоне ≤0,007–0,125 мг/л, что свидетельствует о высокой активности препарата. Вместе с тем выявлено несколько устойчивых штаммов: HA-MRSA/VSSA, принадлежащий к клону USA500 (МПК 0,25 мг/л), DNS/VISA (МПК 2 мг/л) и 11 штаммов RIF-R. Изучалась кинетика киллинга штаммов RIF-R (нечувствительный к далбаванцину) и DNS при постоянной концентрации далбаванцина.

Киллинг клинических штаммов *Acinetobacter baumannii* с множес-

твенной антибиотикоустойчивостью под действием ситафлоксацина (МПК 2–8 мг/л) в концентрации 1×МПК исследовали Т. Raiboonvong и соавт. [12]. При постоянной концентрации ситафлоксацина, равной МПК, снижение числа КОЕ/мл более чем в 1000 раз происходило через четыре часа для штаммов с МПК ≤4 мг/л и через 12 часов для штамма с МПК 8 мг/л. При более низких концентрациях препарата (0,25× и 0,5×МПК) наблюдалось менее выраженное снижение числа жизнеспособных клеток или его отсутствие с дальнейшим вторичным ростом.

Сравнение кинетики киллинга клинических штаммов *Staphylococcus aureus* под действием тедизолида и линезолида (уровни антибиотиков соответствовали их максимальной концентрации в крови человека) выполнили М. Roch и соавт. [13]. После 24-часовой экспозиции снижение исходной численности жизнеспособных клеток в среде, содержащей тедизолид, было более выраженным, чем в присутствии линезолида (на 4 порядка против 1 порядка).

Предметом ряда статических исследований стали комбинации антибиотиков. Так, С. Garcia-de-la-Maria и соавт. сравнили кинетику киллинга шести штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных у больных с бактериальным эндокардитом, под действием комбинаций даптомицина с цефтаролином, флуксациллином и фосфомицином [14]. Как при стандартной (10^5 – 10^6 КОЕ/мл), так и при повышенной (10^8 КОЕ/мл – имитация обсемененности очага эндокардита) бактериальной нагрузке численность жизнеспособных клеток после 24-часовой экспозиции с комбинациями антибиотиков была ниже отмеченной для каждого из них в отдельности. По мнению авторов, полученные результаты отражают синергизм в действии комбинаций даптомицина с цефтаролином, флуксациллином и фосфомицином на *Staphylococcus aureus*.

М.М. Montero и соавт. изучили кинетику киллинга шести клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa* с расширенной антибиотикоустойчивостью (XDR, клоны

ST175, ST111, ST235) при постоянной концентрации антибиотиков, применяемых в моно- и комбинированной терапии синегнойных инфекций [15]. Пять штаммов были чувствительны к колистину (МПК 1–2 мг/л), два – к амифлоксацину (МПК 4 мг/л) и один – к цефтолозану/тазобактаму (МПК 2 и 4 мг/л). Два штамма обладали промежуточной чувствительностью к азтреонаму (МПК 8–16 мг/л) и один – к амифлоксацину (МПК 16 мг/л). Все штаммы оказались устойчивыми к меропенему (МПК от 16 до >32 мг/л) и цефтазидиму (МПК от 16 до >64 мг/л). Несмотря на нечувствительность бактерий к меропенему, его комбинация с колистином продемонстрировала синергизм в отношении всех штаммов *Pseudomonas aeruginosa*.

А. Oliva и соавт. сравнили действие N-ацетилцистеина и его комбинаций с меропенемом, ампициллином/сульбактамом, колистином, рифампицином и тигециклином на восьми клинических штаммах *Acinetobacter baumannii*, устойчивых к карбапенемам [16]. По результатам изучения кинетики киллинга при 24-часовой экспозиции отмечено синергидное действие в отношении *Acinetobacter baumannii* комбинаций N-ацетилцистеина с меропенемом, ампициллином/сульбактамом и рифампицином.

Киллинг карбапенемоустойчивых энтеробактерий (пять штаммов *Klebsiella pneumoniae*, три штамма *Enterobacter cloacae* и два штамма *Enterobacter aerogenes*) под воздействием фосфомицина и его комбинаций с различными антибиотиками оценили Т.Р. Lim и соавт. [17]. В инокулят, содержащий 10^5 КОЕ/мл бактериальных клеток, добавили следующие препараты в «клинически реализуемых» концентрациях: амикацин (65 мг/л), азтреонам (24 мг/л), левофлоксацин (8 мг/л), цефепим (50 мг/л), полимиксин В (2 мг/л), рифампицин (4 мг/л), тигециклин (2 мг/л), эртапенем (15 мг/л), имипенем (12,5 мг/л), меропенем (20 мг/л), дорипенем (26 мг/л), пиперацillin/тазобактам (35/7 мг/л). Вторичный рост всех бактерий наблюдался после 24-часовой инкубации с фос-

фомицином. Бактерицидное действие комбинации фосфомицина с полимиксином В отмечено у трех штаммов *Klebsiella pneumoniae*, с дорипенемом, имипенемом, меропенемом – у четырех, с тигециклином – у пяти. Бактерицидное действие фосфомицина в комбинации с теми же антибиотиками отмечалось и в отношении четырех из пяти штаммов энтеробактерий. Взаимосвязи между бактерицидным действием комбинаций и механизмами устойчивости не обнаружено. E. Wenzler и соавт. изучили кинетику киллинга коллекционных штаммов *Escherichia coli* ATCC-25922, *Escherichia coli* ATCC-BAA-2326 (ESBL-CTX-M-15), *Proteus mirabilis* ATCC-35659, *Klebsiella pneumoniae* ATCC-33495 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC-700603 (ESBL-SHV-18) *ex vivo* в моче здоровых добровольцев, собранной через 24 часа после пятидневного приема фосфомицина триметамина (ежедневно в дозе 3 г) [18]. Фосфомицин проявлял бактерицидное действие (численность жизнеспособных клеток снизилась на 99,9% ($> 3 \log_{10}$) по сравнению с плотностью инокулята) в отношении всех штаммов, за исключением *Proteus mirabilis* ATCC-35659 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC-700603, которые продемонстрировали вторичный рост, сопровождаемый увеличением МПК более чем в восемь раз. С целью выяснения влияния связывания белками на активность антибиотиков L. Xie и соавт. в статических экспериментах с миноциклином сравнили киллинг *Acinetobacter baumannii* в плазме крови мышей и бульоне Мюллера – Хинтона [19]. Независимо от среды численность жизнеспособных клеток через шесть часов после экспозиции зависела от концентрации миноциклина, одна-

ко интенсивность киллинга в плазме была гораздо ниже, чем в бульоне Мюллера – Хинтона. Так, уровни миноциклина в плазме и бульоне Мюллера – Хинтона, обеспечивающие одинаковое снижение значений КОЕ/мл, различались в 500 раз. По мнению авторов, эта разница обусловлена фактором связывания антибиотика компонентами плазмы. Между тем этим фактором (степень связывания миноциклина составляет 75%) можно объяснить только 125-кратное различие в значениях эквивалентной концентрации антибиотика. По-видимому, различие в антибактериальной активности миноциклина в плазме и бульоне Мюллера – Хинтона вызвано иными факторами.

Предпринимались отдельные попытки повышения прогностической ценности статических исследований путем использования значений концентрации антибиотиков *in vitro*, которые соответствуют максимальным уровням в плазме крови человека [13, 17], плазмы или мочи вместо питательного бульона [18, 19] и т.п. Однако изучение киллинга при постоянной концентрации антибиотика, которая не отражает непрерывные изменения его уровней *in vivo*, в принципе не может заменить исследование в динамических системах – только оно позволяет оценить эффективность антибиотиков в клинической практике.

Исследования фармакодинамики антибиотиков *in vivo*

В работе M. Roch и соавт., которая уже рассматривалась, эффективность тедизолида, линезолида и ванкомицина сравнивали на модели стафилококковой пневмонии у мышей [13]. Для инфицирования животных использовались

два штамма *Staphylococcus aureus*, выделенные у больных муковисцидозом. Обсемененность очага инфекции после терапии тедизолидом (2,6–3,4 log КОЕ/г) была значительно ниже, чем после применения линезолида (4,5–7,2 log КОЕ/г) или ванкомицина (5,2–5,7 log КОЕ/г).

A. Louie и соавт. изучали фармакодинамику комбинации меропенема с накубактамом в отношении *Enterobacteriaceae in vivo* в модели нейтропенической инфекции мягких тканей бедра мышей, зараженных энтеробактериями – продуцентами карбапенемаз [20]. Для того чтобы уровни антибиотиков у животных соизмерялись с таковыми у человека, ускоренную элиминацию препаратов у мышей компенсировали дроблением суточной дозы. Установлены связи между снижением численности жизнеспособных бактерий и временем, в течение которого концентрация меропенема и накубактама была выше критической.

Несмотря на попытки приблизить фармакокинетические профили у инфицированных животных к реализуемым у человека, этот подход не решает проблему межвидовой экстраполяции фармакокинетических данных. Таким образом, результаты экспериментальных химиотерапевтических исследований можно рассматривать только как ориентир для дальнейших клинических испытаний.

Заключение

Анализ работ по фармакодинамике, представленных на 28-м конгрессе ESCMID, свидетельствует о заметном сокращении роли исследований *in vivo* по сравнению с исследованиями *in vitro*, а также о растущем числе работ с использованием динамических систем. 🌐

Литература

- Abbott I., Wijma R.A., Broos N. et al. Impact of urine on fosfomycin PK/PD activity in a dynamic bladder infection in vitro model. Abstract O0729 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
- Alieva K., Strukova E., Golikova M. et al. Alternative predictors of staphylococcal resistance to linezolid. Abstract P0253 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
- Alieva K., Golikova M., Strukova E. et al. Testing the mutant selection window hypothesis with *Enterococcus faecium* exposed to linezolid in an in vitro dynamic model. Abstract P0252 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
- Werth B. Simulated dalbavancin exposures select for dalbavancin-nonsusceptible, vancomycin-intermediate (VISA) strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic models. Abstract P0264 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.

5. *Heffernan A., Sime F.B., Naicker S. et al.* Pharmacodynamics of once- versus twice-daily dosing regimens of aerosolized amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*. A hollow-fibre infection model study. Abstract P0266 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
6. *Golikova M., Strukova E., Alieva K. et al.* Comparative resistance studies using in vitro dynamic model: amoxicillin versus azithromycin against *Streptococcus pneumoniae*. Abstract P0251 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
7. *Abbott I., Wijma R.A., Meletiadis J. et al.* Efficacy of 48-hour and 24-hour repeat dosing of fosfomycin in a dynamic bladder infection in vitro model. Abstract P0256 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
8. *Vanscoy B.D., Mccauley J., Lakota E.A. et al.* Pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) of VNRX-5133, a broadspectrum novel beta-lactamase inhibitor (BS-BLI), in combination with cefepime in a one-compartment in vitro infection model. Abstract P1537 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
9. *Vanscoy B.D., Bissantz C., Haldimann A. et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamics of nacubactam in combination with meropenem in a one-compartment PK-PD in vitro infection model. Abstract P1035 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
10. *Paukner S., Gassner G., Gruss A.* In vitro bactericidal activity of lefamulin against *Streptococcus pneumoniae* isolates. Abstract P0250 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
11. *Campanile F., Bongiorno D., Rizzo M., Stefani S.* In vitro antibacterial and bactericidal activity of dalbavancin against bacterial multidrug resistant (MDR) *Staphylococcus aureus* strains. Abstract P2061 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
12. *Paiboonvong T., Montakantiku P., Khuntayaporn P. et al.* In vitro time kill study of sitafloxacin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Abstract P0259 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
13. *Roch M., Taglialegna A., Varela M.C. et al.* Tedizolid (TZD) a promising therapeutic option for cystic fibrosis MRSA infections including strains with reduced activity. Abstract P2071 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
14. *Garcia-de-la-Maria C., García-González J., Duss F.R. et al.* The in vitro combination of ceftaroline (CFT) plus daptomycin (DAP) shows the same bactericidal activity as daptomycin plus cloxacillin (CLO) or fosfomycin (FOM) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. Abstract P1691 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
15. *Montero M.M., Ochoa S.D., Causape C.L. et al.* In vitro synergistic effects of colistin plus meropenem combination on extensively drug-resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. Abstract O0128 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
16. *Oliva A., De Angelis M., Costantini S. et al.* High activity of N-acetylcysteine in combination with beta-lactam antibiotics against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Abstract P2495 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
17. *Lim T.P., Chua J., Neo V. et al.* In vitro pharmacodynamics of fosfomycin-based combinations against clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter* species. Abstract O0730 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
18. *Wenzler E., Meyer K., Bleasdale S. et al.* Ex vivo urinary pharmacodynamics of fosfomycin against 5 typical uropathogens after 5 daily doses. Abstract O0726 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
19. *Xie L., Zhou J., Chang K.T., Tam V.* The impact of serum protein binding on bacterial killing: implications for dosing strategy. Abstract P0268 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
20. *Louie A., Drusano G., Bradley K. et al.* Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) of Nacubactam (RG6080, OP0595) in combination with meropenem in neutropenic mice thigh infection model. Abstract P2422 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.

УРОЛОГИЯ

New Insights in the Pharmacodynamics of Antimicrobials: Review of Presentations at the 28th ECCMID

K.N. Alieva, A.A. Firsov, DBSci, Prof.

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow

Contact person: Alexander Alekseyevich Firsov, kindyn@gmail.com

Most pharmacokinetics/pharmacodynamics studies with antimicrobials presented at the 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Madrid, Spain) were performed in vitro at continuously changing antibiotic concentrations that simulate human pharmacokinetics (dynamic conditions) and at constant concentrations that ignore antibiotic pharmacokinetics (static conditions). A distinctive feature of both types was special emphasis on antibiotic combinations; some of the dynamic studies were also focused on the prediction and prevention of bacterial resistance. Pros and cons of both methods are discussed in the context of their abilities to predict antibiotic-induced killing of susceptible and resistant subpopulations of the pathogen bacteria.

Key words: ECCMID, antibiotics, pharmacokinetics, pharmacodynamics