

М. С. ПОЛЯК

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРОБЛЕМНЫХ ИНФЕКЦИЙ

преодоление резистентности



**Нестор-История
Санкт-Петербург
2015**

УДК 615.33

ББК 52.81

П54

Книга издана при содействии
ООО «Научно-исследовательский центр фармакотерапии» (НИЦФ)

Поляк М.С.

П54 Антибиотикотерапия проблемных инфекций (преодоление резистентности). — СПб. : Нестор-История, 2015. — 488 с.

ISBN 978-5-0000-0000-0

Книга посвящена проблеме антибиотикотерапии инфекций, вызванных множественно устойчивыми штаммами микроорганизмов, в том числе «метициллинрезистентными» стафилококками, ванкомицинустойчивыми энтерококками, представителями семейства *Enterobacteriaceae*, образующими различные широко-спектральные бета-лактамазы, полирезистентными неферментирующими бактериями, включая *Pseudomonas aeruginosa* (палочки сине-зеленого гноя). Устойчивость к антибиотикам возбудителей тяжелых гнойных и гнойно-септических заболеваний вызывает большую тревогу; она неуклонно распространяется, вовлекая все новые виды микроорганизмов на разных континентах земного шара. Отсутствие новых антимикробных препаратов усугубляет драматизм сложившейся ситуации. В этих условиях точный выбор антибиотика, его дозы и способа введения больному играет решающую роль в преодолении антибиотикорезистентности, лимитирует процесс дальнейшего углубления и распространения устойчивости и в конечном итоге определяет эффективность проводимых лечебных мероприятий. Важное место принадлежит лабораторной службе, функции которой должны быть существенно шире, чем это принято в повседневной практике многих лечебных учреждений.

Книга адресована лечащим врачам, клиническим микробиологам и другим специалистам, которых интересуют проблемы антибиотикотерапии заболеваний микробной природы.

ISBN 978-5-0000-0000-0

© Поляк М.С., 2015

© Нестор-История 2015

О ЧЕМ ЭТА КНИГА (ВМЕСТО ПРЕДИСЛОВИЯ)

Книга была написана по меньшей мере по двум причинам. Во-первых (и это главное) сегодня проблема антибиотикотерапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий (назовем их проблемными инфекциями), одна из центральных, наиболее тревожных и пока решаемая без заметного успеха. Неудачные попытки найти новые антимикробные препараты с иным механизмом действия на микробы, отличным от действия их предшественников, т. е. способных преодолеть устойчивость микроорганизмов к существующим антибиотикам, лишь усугубили ситуацию, добавив панических настроений. И реального «света в конце тоннеля» пока не видно. Зато неуклонно увеличивается число полирезистентных штаммов возбудителей гнойных и гнойно-септических заболеваний. Это в конечном итоге влияет на эффективность антибиотикотерапии, существенно ограничивает номенклатуру антимикробных препаратов, пригодных для лечебных целей. К сожалению, фактор резистентности, сложившуюся ситуацию не всегда и не везде учитывают должным образом, когда оценивают результаты лечения тяжелых больных.

Сегодня полирезистентные штаммы бактерий выделяют практически во всех странах и на всех континентах земного шара, где есть человек. Более того, их находят у животных и на объектах внешней среды. Если еще несколько лет назад о таких полирезистентных бактериях говорили как о внутрибольничных (госпитальных) возбудителях инфекций, то сегодня они уверенно «перешагнули» порог стационаров и стали этиологическим фактором амбулаторных заболеваний микробной природы (которые, впрочем, в конечном итоге часто требуют последующей госпитализации заболевших). Естественно, возник очень непростой вопрос, как лечить подобные инфекции, как добиться терапевтического эффекта и не способствовать при этом углублению резистентности и распространению множественно устойчивых штаммов. Вопрос оказался очень и очень непростым, а в отдельных случаях

полноценного ответа на него просто нет. Однако жизнь диктует свое. Больных необходимо лечить. И делать это надо в оптимальном варианте. В книге обобщены те подходы, те решения, которые в данном случае предлагаются.

Второе обстоятельство, которое побудило к написанию книги, это необходимость завершить (пусть не в полной мере) обсуждение тех проблем, которые были подняты автором в двух предшествующих изданиях («Антибиотикотерапия. Теория и практика», 2010 г. и «Лабораторное обеспечение антибиотикотерапии», 2012 г.). В них обсуждались принципы выбора противомикробных лекарственных средств и методология лабораторного обоснования этого выбора. Однако многие существенные вопросы клинической направленности оказались вне обсуждения. Главное — это то, о чем упомянуто выше: какие антимикробные препараты позволяют преодолеть множественную резистентность бактерий, как их применять, причем в особо сложной ситуации при тяжелой патологии, когда от грамотного решения и клинициста, и микробиолога зависит жизнь человека? Что предлагают, о чем спорят. Большая и нужная тема, хотя очень трудная для изложения, просто потому, что мировой опыт противоречив, многие суждения по меньшей мере спорны. И, тем не менее, говорить об этом необходимо. Автор сознательно стремился в этой книге уйти от формата справочника или учебного пособия. Они препятствовали бы изложению широкого спектра мнений, в том числе авторского. Достаточно открыть некоторые так называемые методические руководства ряда стран (*guidance*), в том числе по терапии близких клинических ситуаций, чтобы понять, насколько несовпадающими могут быть эти рекомендации: разные акценты, разные антибиотики и особенно разные их сочетания. В этом случае сочтем допустимым наряду с первоисточниками привести и авторскую позицию на целесообразность применения того или иного антибиотика (сочетания антибиотиков).

Проблема антибиотикотерапии инфекций, вызванных резистентными (в том числе полирезистентными) к антибиотикам бактериями широка, и охватить ее в одном издании невозможно. Да и нецелесообразно. В данной книге уделено внимание четырем группам возбудителей: «метициллинрезистентным» стафилококкам, ванкомицинрезистентным энтерококкам, бактериям семейства кишечных, продуцирующим широкоспектральные бета-лактамазы, которые условно могут быть названы «новыми»,

и т. н. неферментирующим грамотрицательным бактериям, трем их видам, возбудителям тяжелой гнойной патологии. Несмотря на условные обозначения (метициллинрезистентные, ванкомицинрезистентные), и стафилококки, и энтерококки, а также обе группы грамотрицательных бактерий объединяет одно и то же свойство — полирезистентность, устойчивость ко многим антибиотикам, порой к их подавляющему большинству. Это первое, что побудило выбрать данные микроорганизмы. Но это не единственная причина. Все названные бактерии являются возбудителями тяжелых гнойных и гнойно-септических заболеваний, таких процессов, которые, во-первых, часто имеют ряд общих признаков и, во-вторых, для которых антибиотикотерапия является важнейшим элементом лечебных мероприятий, а зачастую и решающим. А это означает, что во всех случаях выбор антимикробного препарата должен быть оптимальным, в меру возможности безупречным. И еще одно существенное обстоятельство. Резистентность бактерий к антибиотикам устанавливают с использованием нескольких методик; они достаточно просты, доступны и, что важно, в той или иной мере стандартизованы. Но когда речь идет о «метициллинрезистентности» стафилококков, ванкомицинрезистентности энтерококков, о ферментообразующих грамотрицательных бактериях, т. н. фенотипические методы (диск-диффузионный метод серийных разведений) часто оказываются неинформативными, не позволяющими выявить истину: микроб чувствителен по результатам исследования, а фактически — устойчив. Во всех таких случаях истину устанавливают по иной методологии. Но для этого нужно, чтобы о такой резистентности помнили и микробиологи, и клиницисты. Обратиться на это внимание читателя автор считал очень важным. И, наконец, что еще очень существенно. Чтобы обеспечить терапевтический эффект при инфекциях, вызванных названными полирезистентными бактериями, нужно уметь пользоваться всем арсеналом антимикробных лекарственных средств, «новых» и «старых», знать все особенности и возможности дозирования каждого из них (особо с учетом повреждающего действия), обоснованно сочетать базовый препарат с другим, потенцирующим его активность антибиотиком. По всем перечисленным вопросам есть определенные суждения, есть опыт их решения (иногда большой, иногда не очень), а это означает, что имеются темы для обсуждения и дискуссии. И они приведены в данном издании.

Антибиотикотерапия инфекций, в происхождении которых решающую роль играют полирезистентные к антимикробным средствам возбудители — стафилококки, энтерококки, распространенные грамотрицательные бактерии семейства кишечных и т. н. неферментирующей группы, требует тесного неформального взаимодействия лечащих врачей и микробиологической службы. По мнению автора, клинический микробиолог должен быть непосредственным участником лечебного процесса. Только у постели тяжелого больного аналитик может определить тот круг лабораторных исследований, который способен обеспечить все необходимые для взвешенной антибиотикотерапии исходные данные. Это могут быть (а зачастую должны быть) отнюдь не только результаты определения чувствительности микроба к антибиотикам, тем более полученные «методом дисков», а информация о его чувствительности к бактерицидному действию препаратов и, что важно, к их сочетаниям, об образовании микробом бета-лактамаз, о принадлежности этих ферментов к определенному типу и др. Естественно, речь не идет о больных, у которых инфекционный процесс протекает, как принято говорить, в «штатном режиме», когда отклик на введение антибиотиков и на весь комплекс лечебных мероприятий очевиден, достаточен. Показанием для тесного содружества клинициста и клинического микробиолога, их совместного участия в принятии решений является тяжелая патология, угрожающая жизни больного или необратимыми поражениями органов и т. п. Полирезистентность к антибиотикам бактерий, возбудителей заболеваний, то негативное влияние, которое она оказывает на эффективность проводимой терапии, весьма способствуют и тяжести патологического процесса, и трагическому исходу, и инвалидизации больного, и серьезным финансовым потерям при проведении лечебных мероприятий (о последнем тоже нельзя забывать). Только полноценное участие микробиологической службы (упомянем еще раз слово «неформальное») способно существенно, порой радикально повлиять на развитие клинической ситуации. Лечить больного должен лечащий врач, обеспечить надежную объективную лабораторную базу для антимикробной терапии должен микробиолог, но делать все это они должны вместе, на основе совместно выработанного мнения. И об этом также в этой книге.

Когда работа над книгой уже была закончена, появился доклад ВОЗ, в котором вновь обращено внимание на глобальную угрозу для человечества — устойчивость микроорганизмов

к антибиотикам, ее распространение по земному шару. Сколько их было, подобных документов, разных авторов и от разных организаций! Но говорить сегодня о какой-то единой, продуманной разносторонней стратегии в этом вопросе было бы большим преувеличением. Ситуация скорее ухудшается, пусть не очень быстро, но неуклонно. А если вспомнить, что антибиотики — это не только лекарство, но и средство защиты от оружия массового поражения, то есть о чем задуматься на любом уровне. Рациональное применение антибиотиков, не декларируемое, а как взвешенная национальная политика, как практика, реализуемая «сверху донизу», — один из важных элементов предупреждения и ограничения развития устойчивости возбудителей заболеваний, преодоления этой резистентности и в конечном итоге достижения клинического эффекта. Автор надеется, что это издание позволит сделать пусть скромный, но полезный шаг в данном направлении.

**Стафилококки. Чувствительность к антибиотикам.
«Метициллинрезистентность»**

«Метициллинрезистентность» стафилококков — проблема, которая вот уже полвека привлекает внимание представителей самых разных дисциплин: врачей, которые не считают этиотропную терапию инфекций, вызванных этими микробами, оптимальной, клинических микробиологов, для которых выявление «метициллинрезистентных» штаммов — вопрос до конца не решенный, наконец, большой группы специалистов (химиков, биотехнологов, фармакологов и др.), занятых в сфере получения и внедрения в клиническую практику новых лекарственных средств, способных «закрыть» тему «метициллинрезистентности». К сожалению, ни те, ни другие похвастаться «закрытием» проблемы не могут, по крайней мере в достаточной степени.

Что же такое «метициллинрезистентность»? Откуда появилось это узкое по смыслу название (термин), которое автор сознательно взял в кавычки. Оно, безусловно, неудачно, это лишь дань истории. Все началось с выявленной устойчивости стафилококка к метициллину. Уже и метициллин фактически исчез из номенклатуры применяемых антибиотиков, а термин «метициллинрезистентность» остался. С ним, с таким названием, придется смириться, поскольку оно прижилось и стало, как принято говорить, расхожим. На самом деле «метициллинрезистентность» стафилококков — это один из вариантов множественной (обратим внимание на это слово) устойчивости микроорганизмов определенной родовой принадлежности, стафилококков, к антибиотикам разных групп. Казалось бы, это в наше время достаточно распространенное явление: разные микроорганизмы, грамположительные и грамотрицательные, аэробные и анаэробные, болезнетворные и непатогенные,

в силу многих причин становятся устойчивыми к ряду самых разных антибиотиков. Но «метициллинрезистентность» стафилококков имеет несколько важных особенностей. Оставим в стороне ее генетические основы и известные факторы механизма этого явления. Об этом будет упомянуто дальше. Подчеркнем те из них, которые непосредственно влияют на лечебный процесс, на выбор antimicrobного препарата. «Метициллинрезистентность» стафилококков на самом деле это всегда множественная устойчивость, но обязательной составляющей является устойчивость к бета-лактамам антибиотикам, причем ко всем без исключения: пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам. «Метициллинрезистентность» стафилококков очень часто, практически как правило, сопровождается устойчивостью к каким-либо еще антибиотикам, не бета-лактамам. Это могут быть макролиды (эритромицин и др.), аминогликозиды (гентамицин и др.), тетрациклины, фторхинолоны (ципрофлоксацин и др.). Но устойчивость к последним может быть, а может и не быть, она возможна в сочетании или только к одной из групп. Она не обязательна, не системна. А вот устойчивость к бета-лактамам, к пенициллинам — цефалоспорином — карбапенемам — это фактор обязательный. Отсюда важнейший практический вывод. Если установлена «метициллинрезистентность» штамма стафилококка, возбудителя заболевания, то бета-лактамы антибиотиков для терапии этого заболевания применять не следует, ни один из их числа, теоретически — без исключения. Какие иные антибиотики других групп пригодны или не пригодны, это скажет микробиолог. А вот о приемлемости каких-либо бета-лактамов речь идти не может. Верно, недавно появились «исключения». Удалось получить цефалоспорины (цефтаролин и цефтобипрол), активные в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков. Но о них разговор особый. Это далее.

Итак, «метициллинрезистентность» стафилококков — это особая форма полирезистентности данной группы бактерий, резко ограничивающая круг антибиотиков, которыми можно лечить больных со стафилококковой инфекцией. При этом из их арсенала исключаются наиболее активные бактерицидные препараты с лимитированным повреждающим потенциалом по действию на человека. Это серьезная и трудновосполнимая потеря (а лучше сказать: потеря пока невосполненная). Но это не единственная, хотя и очень важная причина той тревоги, которую вызывают «метициллинрезистентные» стафилококки. Еще одна заключена

в самом микробе, в той роли, которую он играет в патологии человека (да и животных тоже). Об этом хотя бы кратко стоит вспомнить, поскольку характеристика стафилококков как возбудителей заболеваний во многом объясняет драматизм «метициллинрезистентности».

Прежде всего необходимо вспомнить, что стафилококки — одни из самых частых возбудителей заболеваний человека микробной природы, а если иметь в виду бактериальную патологию, то они безусловные лидеры. При этом стафилококки, как двулик Янус, имеют две ипостаси. С одной стороны, стафилококки комменсалы и, более того, являются составной частью резидентной микрофлоры человека: кожи, кишечника, носоглотки. С другой — они агрессор, способный вызвать и ограниченную, легко протекающую патологию, и тяжелейшие поражения тканей и/или системную инфекцию. И эта множественность проявлений тоже их особенность. Обычно медики (да и не только они) привычно сопоставляют большинство микробов с определенным заболеванием. Когда называют холерный вибрион, то это ассоциируется с холерой. Когда упоминают сальмонеллы, то их привычно связывают с кишечными расстройствами (хотя на самом деле сальмонеллы способны вызывать и сепсис, и поражения мочеполового тракта, и даже костно-суставные заболевания и т. д.). Но есть достаточно ограниченный круг микроорганизмов, для которых «типичная патология» нетипична — стафилококки, цепочковые кокки, дрожжеподобные грибы рода *Candida* и некоторые другие. Несомненным лидером среди них являются стафилококки, самые частые возбудители воспаления любой локализации. Разница сводится только к тому, какие процессы они вызывают чаще, а какие реже, в каких случаях они как этиологический фактор доминируют, а в каких уступают первенство другим микробам. Если составить перечень основных патологий, в возникновении которых стафилококки играют заметную роль, то он бы включал поражения практически всех органов и тканей человека.

Каким же образом стафилококкам это удастся? Прежде чем перейти к ответу, надо сделать одну существенную оговорку. До сих пор, выше, использовалось родовое название микроба — стафилококки (*Staphylococcus*). Его предложил еще в 1880 г. англичанин А. Ogston, впервые рассмотрев в микроскопе собранные в гроздь шаровидные образования. Но стафилококки сегодня — это не единый род, а целый кластер существенно отличающихся друг

от друга видов. Объединяет их в общий род уже не морфология клеток, а куда больше генетическая тождественность. Для медиков главное различие между видами стафилококка — это, безусловно, болезнетворность. Среди двух десятков видов стафилококков (число видов колеблется и в связи с появлением новых, и при переводе некоторых из них из одного рода в другой, но в целом оно меняется мало) есть такие, которые никогда не удастся связать с возникновением той или иной патологии, — это сапрофиты. Есть ряд видов стафилококков, которые нередко являются возбудителями заболеваний человека. Но для этого необходимы определенные условия: подавление иммунитета больного, те или иные повреждения тканей разного генеза и т.п. Т.е. это такие микробы, патогенность которых проявляется при определенных благоприятных для них ситуациях, хотя, надо заметить, выявить такие условия не всегда представляется возможным. К числу подобных стафилококков уже много десятилетий принадлежит т.н. эпидермальный стафилококк, *S. epidermidis*. Представитель резидентной флоры человека, он тем не менее может быть причиной сепсиса, эндокардита, поражений мягких тканей, инфицирования эндопротезов и катетеров и ряда других патологий. Забегая вперед, упомянем, что *S. epidermidis* может быть «метициллинрезистентным» со всеми вытекающими для терапии последствиями. Другой вид, который также уже много лет известен своей способностью при наличии предрасполагающих обстоятельств быть болезнетворным, — это *S. saprophyticus*. Несмотря на столь «миролюбивое» название, он может быть возбудителем инфекционных процессов мочеполового тракта, особенно у взрослеющих девушек. Его, хотя и редко, выделяют при других патологиях. Последнее десятилетие особое внимание привлекли еще два вида стафилококков — *S. haemolyticus* и *S. lugdunensis*. Ранее мало известные, они в наши дни оказались среди возбудителей сепсиса, эндокардита (особенно при протезировании), поражений костной ткани и суставов. Но, как уже подчеркивалось, перечисленные виды не являются наиболее патогенными и частыми возбудителями стафилококковых инфекций. В иерархии патогенных видов особое место принадлежит т.н. золотистому стафилококку, *S. aureus*. О нем следует сказать особо не только как о наиболее болезнетворном виде, но и как о микробе, у которого «метициллинрезистентность» проявляется значительно чаще и в большей степени, чем у других стафилококков. Кроме того, он тот объект, у которого проблема взаимосвязи

между устойчивостью к антибиотикам (в первую очередь «метициллинрезистентностью») и патогенностью изучена в наибольшей степени. Перечислить все заболевания, этиология которых определяется золотистым стафилококком, не просто. По сути дела любая ткань, любой орган человека могут являться местом вегетации этого микроба с возникновением и развитием патологического процесса, от легкого, с которым макроорганизм может справиться сам, до крайне тяжелого, смертельно опасного, требующего массивной противомикробной терапии (и, естественно, не только ее). Понятно, что тяжесть заболевания во многом определяется тем, каков микроб, каковы те биологически активные продукты, которые он может образовывать. Это очень важное обстоятельство, в частности и потому, что существует весьма дискуссионное, но в практическом плане важное мнение о связи между «метициллинрезистентностью» и продукцией стафилококком некоторых соединений, определяющих болезнетворность возбудителя. То, что патогенность любого микроба является функцией ряда синтезируемых им продуктов, сегодня факт, не требующий доказательств. На этом, в частности, базируется серотерапия многих заболеваний (вспомним хотя бы дифтерию или столбняк). Эти микробные продукты обычно называют факторами вирулентности того штамма, который вызвал патологию.

У некоторых микробов вирулентность связана с ограниченным количеством (или даже одним) образуемых ими соединений (токсинами). Иногда их много. Золотистый стафилококк принадлежит к немногочисленной группе микроорганизмов, синтезирующих широкий набор факторов вирулентности, вкуче определяющих его способность вызвать ту или иную патологию той или иной степени тяжести (естественно, при том или ином состоянии системы защиты самого человека или, как его принято называть, «хозяина», но этот вопрос в данном случае не обсуждается). Если использовать армейскую терминологию, высоковирулентные стафилококки имеют весь набор боевых средств для атаки, подавления сопротивления атакуемой стороны и удержания завоеванных позиций. На этом «оружии» следует остановиться, и не только потому, что оно дает важную характеристику стафилококков, включая устойчивых, но и в силу не утихающей ряд лет уже упомянутой выше дискуссии: являются ли «метициллинрезистентные» стафилококки более вирулентными, есть или нет генетическая связь между токсикообразованием и «метициллинрезистентностью» [40в, 415].

Любая атака прежде всего предполагает необходимость достижения позиции противника и проникновения в нее. Золотистый стафилококк обладает набором синтезируемых им компонентов белковой природы, позволяющих ему фиксироваться, прилипнуть к клетке человека, обеспечить тесный контакт между микробом и «атакуемой» тканью. Это дает возможность в дальнейшем перейти к более глубокому в нее проникновению и ее деструкции. Подобные компоненты получили название адгезины (от лат. *adhaesio* — прилипание, склеивание, сращение). Их несколько, не все идентифицированы. Выделяют группу поверхностных факторов адгезии, своего рода передовой отряд разных по своему функциональному назначению белков. Для одних мишенью является коллаген, для других фибриноген, для каких-то фибропектин. Не исключено, что в зависимости от места вегетации микроба он способен синтезировать именно такие адгезины, которые могут выполнять свою функцию в определенной ситуации. Одно дело, если микроб циркулирует в крови, иное — когда он проникает в синовиальную полость, и уже совсем другой вариант, если он прилипает к поверхности протеза. Главное сводится к тому, что адгезины должны именно в данном месте обеспечить фиксацию патогена, а без него болезнь, инфекционный процесс, не возникнет.

Адгезии стафилококков на поверхности клетки могут способствовать и другие синтезируемые микробом белки. В частности, это свойство приписывают лейкоцидину, одному из наиболее мощных стафилококковых токсинов. В мировой литературе он широко известен под именем впервые показавших его роль в патогенезе стафилококковых инфекций авторов — лейкоцидин *Panton-Valentine* (P. Panton, F. Valentine, 1932 г.). На этом белке придется остановиться особо далее, поскольку, по мнению ряда исследователей, «метициллинрезистентность» и синтез токсина взаимосвязаны.

Колонизации стафилококков на слизистой и коже могут способствовать продукты метаболизма некоторых циклических пептидов, продуцируемых стафилококками, ряд других метаболитов, образующихся в процессе жизнедеятельности микроба. Хотя их роль в этиопатогенезе стафилококковых заболеваний изучена недостаточно, эти продукты уверенно относят к факторам вирулентности микроба.

Адгезия микробных клеток на поверхности тканей хозяина — это лишь первый шаг, далее следует проникновение стафилококков через мембраны внутрь клеток человека или через межклеточные

образования в ткани. Этой цели служат образуемые стафилококком протеолитические ферменты. Предполагают, что существуют синтезируемые стафилококками «факторы проникновения», которые позволяют микробу преодолеть оболочки клетки человека — эпителия и эндотелия. Верно об их природе пока мало известно.

«Выполнив» первую часть программы, попав внутрь тканей или проникнув внутрь клетки, обосновавшись на клеточных мембранах или инородных образованиях (катетерах, протезах), стафилококки способны далее обеспечить себе несколько вариантов существования. Они могут уйти в «глубокую защиту», если иммунные механизмы человека полноценны и способны эффективно повлиять на агрессию микроба или если лечебные мероприятия (в том числе антибиотикотерапия) действенны. Эти механизмы защиты известны как факторы переживания, персистенции. К ним может быть отнесено, в частности, образование т. н. малых колоний — популяции физиологически инертных клеток, невосприимчивых к действию противомикробных препаратов и факторов иммунитета человека. Когда действие повреждающих элементов прекращается, персистирующие микробные клетки вновь приобретают все присущие им свойства, в том числе и вирулентность, что позволяет стафилококку реализовать свои болезнетворные функции. Своеобразно, что одним из способов защиты микроба является его способность «прятаться» в клетках человека, в т. ч. в фагоцитах, где «дремлющий» микроб пережидает атаку антибиотиков и факторов иммунитета хозяина.

Мощным фактором сохранения жизнеспособности ряда микробов, в том числе стафилококков, является образование биопленки — сложной полимерной конструкции, в которой возбудитель защищен от воздействия внешних факторов. Биопленка может образовываться на органических (тканевых) и неорганических поверхностях: на слизистой, на кристаллах и конкрементах эндогенной природы, секвестрах, а также, как уже упоминалось, на поверхности тех приспособлений, которые используют при протезировании, пластических операциях, катетеризации. Микробы, вегетирующие в биопленках, не только переживают период неблагоприятного воздействия внешних (для них) факторов, но способны после разрушения биопленки перейти к активным (читай, болезнетворным) действиям, а также поддерживать инфекционный процесс в период своего существования в подобной полимерной структуре. В том числе за счет выбросов в кровь или ткани

физиологически активных клеток или продуктов жизнедеятельности микроба. Но пока речь шла о механизмах защиты стафилококковых клеток «оборонительного» характера. Однако эти микроорганизмы, особенно золотистый стафилококк, могут защищать себя и более агрессивным способом, прежде всего путем подавления иммунных факторов человека. Уже упомянутый выше лейкоцидин является мощным «разрушителем» нейтрофилов; образуя поры в клеточной оболочке, он вызывает лизис самой клетки. Таким же литическим действием на нейтрофилы обладают также фенолрастворимые модуляторы. Еще один продукт, синтезируемый стафилококками, альфа-токсин, вызывает разрушение лимфоцитов и макрофагов также путем деструкции мембран этих клеток (образование пор). Найдено, что некоторые из синтезируемых стафилококками белков способны подавлять активность антител, стимулирующих фагоцитоз (опсопинов), и миграцию фагоцитов к месту вегетации микроба (хемотаксис).

Клинически выраженные проявления инфекции определяются как уже названными факторами вирулентности, так и иными токсичными белками, которые продуцируют стафилококки. Воспалительный процесс, деструкция тканей могут по меньшей мере определяться двумя механизмами: прямым воздействием факторов вирулентности на тканевые структуры хозяина и выбросом из фагоцитов цитокинов, низкомолекулярных белков, в т.ч. так называемых провоспалительных цитокинов. Как известно, их выброс в кровь запускает цепную реакцию синтеза как таких же, так и иных цитокинов, способных радикально влиять на иммунный ответ и воспалительный процесс в организме человека. Повышение концентрации цитокинов в крови проявляется гипертермией, тахикардией, одышкой, мышечными и суставными болями, лейкоцитозом со сдвигом формулы влево, а высокие концентрации некоторых цитокинов в крови (например, фактора некроза опухоли), как показали экспериментальные исследования, приводят к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, коллапсу и гибели подопытных животных. Стафилококки способны продуцировать т.н. суперантигены, полипептиды, вызывающие у больных синдром тяжелого токсикоза с развитием шока. С ними же связывают деструктивные, некротические процессы, в т.ч. стафилококковую деструкцию тканей легких. Уже упомянутый выше лейкоцидин *Panton-Valentine* является мощным индуктором выброса цитокинов. Найдено, что он подавляет функцию митохондрий

клеток человека, а это ведет к быстрому отмиранию клеток (апоптозу). Альфа-токсин стафилококков изменяет морфологию и функцию тромбоцитов человека, следствием этого является внутрисосудистое тромбообразование. Полагают, что при стафилококковом сепсисе подобная коагулопатия может играть существенную роль в патогенезе заболевания. Интересна способность стафилококков подавлять активность эндогенных (тканевых) антимикробных соединений человека. Ткани человека, как известно, способны образовывать антибиотики, защитное действие которых при определенных условиях может быть достаточно выраженным. К числу таких веществ, обладающих антимикробным, в том числе бактерицидным действием, относятся полиамины. Некоторые из метаболитов стафилококков являются ингибиторами этих эндогенных антибиотиков, способствуя сохранению жизнедеятельности микроба в тканях. В частности, подобное свойство выявлено у фрагмента ДНК, кодирующего синтез аргининдезаминазы. Его обозначают аббревиатурой АСМЕ (*arginin catabolic mobile element*). Полагают, что он играет определенную роль в колонизации стафилококков, причем в большей степени у *S. epidermidis*. Впрочем, АСМЕ обнаружен и у золотистого стафилококка.

Приведенный перечень факторов вирулентности стафилококков, в первую очередь золотистого, отнюдь не является исчерпывающим, однако в нем названы те структуры, которые присутствуют у «метициллинрезистентных» штаммов и которые, судя по обширной литературе, присущи им в той же степени, что и другим стафилококкам, не являющимся «метициллинрезистентными». Как уже подчеркивалось, есть мнение, что у «метициллинрезистентных» штаммов вирулентность может быть особенно велика.

Так или иначе, но главный вывод сводится к тому, что патогенность микроба и его устойчивость к антибиотикам по меньшей мере в большинстве случаев не «мешают друг другу».

Для обсуждаемой проблемы (и в этой, и в других главах) особое значение имеет смысл, конкретика, вкладываемые в понятие «резистентность». Устойчивость микроба к антибиотикам (так же, как и чувствительность) очень условна. Устойчивость (чувствительность) возбудителя, вегетирующего в крови, в ткани почек или внутри фиброзной полости, очень различна, поскольку и в этих, и в других тканях, в разных тканевых образованиях антибиотика может быть много (например, в экскреторных органах), или не очень много (например, в крови, ткани легких), или очень мало

(например, в костной ткани). А некоторые гисто-гематические барьеры для ряда антибиотиков просто непроходимы (тот же гемато-энцефалический барьер или гемато-лабиринтный), правда, не для всех, но для многих. С другой стороны, в создании эффективной концентрации антимикробных препаратов в тканях большую роль играет их повреждающий потенциал, а точнее тот, который называют прямым токсическим или органотропным действием. Эти вопросы серьезно обсуждаются в предшествующих работах [8, 9]. Уместно упомянуть, что по опасности прямого токсического действия и степени его влияния на выбор дозы антибиотиков их можно условно разделить на препараты широкого дозирования (пенициллины), ограниченного дозирования (цефалоспорины, фосфомицин) и строгого дозирования (остальные). Максимальная доза первых может быть больше 150 мг/кг веса больного в сутки, вторых в пределах 100–150 мг/кг веса в сутки, а для остальных т. н. среднетерапевтическая доза является единственно возможной или (для некоторых) может быть увеличена не более чем в 2 раза. В частности, дозу аминогликозидов, полимиксинов увеличивать опасно, а суточная доза макролидных антибиотиков в необходимых ситуациях может быть и полуторной или даже двойной (но не более). Поэтому, когда речь идет о «метициллинрезистентности», являющейся запретом на применение ряда антибиотиков, важно представить себе, о какой степени устойчивости идет речь, является ли она преодолимой путем применения больших доз тех же пенициллинов. В этой связи еще раз необходимо подчеркнуть, что «метициллинрезистентность» стафилококков по сути имеет двойную характеристику: это обязательная устойчивость к антибиотикам бета-лактамидам, и это возможная (не обязательная) устойчивость к другим антибиотическим препаратам. Эти два вопроса следует разъединить. Каждый имеет свои особенности и свое клиническое выражение.

Устойчивость стафилококков к бета-лактамам антибиотикам, безусловно, занимает центральное место в проблеме. Возникает несколько вопросов, имеющих сугубо практическое значение: насколько существенна устойчивость, каковы МПК устойчивых штаммов и насколько таких штаммов много; возможно ли преодолеть резистентность путем увеличения дозы антибиотиков (что, как отмечено, вполне реально для пенициллинов и частично для цефалоспоринов); какова универсальность резистентности, в какой степени резистентность к одной группе (например, к пенициллинам)

распространяется на устойчивость к другим бета-лактамым антибиотикам; является (или не является) высокая резистентность к препаратам одной группы характеристикой такой же резистентности к бета-лактамидам другой структуры или даже возможны варианты внутри однотипных соединений. Ответ на эти вопросы важен прежде всего для понимания и прития (или неприятия) одного из бытующих центральных положений, вытекающих из самого понятия «метициллинрезистентность» стафилококков: если она есть, если лабораторный анализ и (или) эпидемическая ситуация говорят о «метициллинрезистентном» возбудителе, выделенном от больного, бета-лактамы антибиотики в лечебных целях применять не следует, иначе — врачебная ошибка. Ответы на эти вопросы важны еще и потому, что они объясняют, почему в ряде случаев при резистентном возбудителе бета-лактамы «срабатывают», дают клинический эффект. Лаборатория говорит о «метициллинрезистентности» стафилококка, а проведенная эмпирическая терапия бета-лактамидом оказалась действенной, обеспечила благополучную динамику инфекционного процесса.

Естественно, что речь далее пойдет о трех группах антибиотиков, имеющих бета-лактамную структуру: пенициллинах, цефалоспоридах, карбапенемах. Четвертая группа бета-лактамов, имеющих клиническое значение, — монобактамы (до клиники дошел азтреонам) — в данном случае не обсуждается, поскольку стафилококки не входят в спектр их противомикробного действия.

Поскольку проблема «метициллинрезистентности» стафилококков сама по себе не нова, накопилось достаточно много результатов разноплановых исследований (в основном 70–80-х годов прошлого века), в которых сравнивали активность то одних, то других антибиотиков бета-лактамной структуры по действию на разные виды микробов, а также чувствительность к антибиотикам самих стафилококков. В основном их разделили на три группы: чувствительные к антибиотикам, пенициллиназообразующие (т. е. устойчивые к пенициллиназочувствительным пенициллинам — бензилпенициллину, ампициллину и т. д.) и «метициллинрезистентные». МПК для каждой из этих групп и были объектом сравнения. Хотя результаты подобных исследований являются достаточно пестрыми, что в данном случае было неизбежно, они позволяют сделать несколько существенных обобщений.

1. Основополагающее заключение уже упомянуто — «метициллинрезистентные» стафилококки резистентны ко всем анти-

биотикам бета-лактамной структуры [21, 163а, 213, 374, 420]. Это означает, что минимальные подавляющие концентрации (МПК) этих препаратов превышают те значения (те табличные данные, те *break-points*), которые характеризуют стафилококки как чувствительные. Утверждение, не требующее доказательств. Однако все не так просто.

2. Величины МПК, определенные методом серийных разведений с использованием стандартной технологии исследования, далеко не всегда информативны. Они могут оказаться большими, подтверждающими устойчивость, но могут оставаться и меньшими, чем показатель резистентности. Последняя (устойчивость) проявится *in vivo*, а вот *in vitro* совсем не обязательно. Диск-диффузионный метод, если используют его стандартный вариант, дает сходные результаты. Вот почему предложены иные методы оценки «метициллинрезистентности» стафилококков, основанные и на иных ориентирах, и на иной методологии (об этом позже). Однако и они не оптимальны. Стафилококки могут располагать потенциалом «метициллинрезистентности», иметь соответствующий ген, но не проявлять эту устойчивость при тестировании *in vitro*, даже если используют специально адаптированную для этой цели методику. Поэтому есть вполне обоснованное мнение, что надо не только определять чувствительность стафилококков к пеницилиназоустойчивым пеницилинам (оксациллину в первую очередь), но и, используя генетические методы исследования, искать у возбудителя ген «метициллинрезистентность» (*mec A*). Не у всех штаммов, но у полирезистентных, поскольку они чаще всего «метициллинрезистентны». В наше время при наличии соответствующих наборов это вполне доступно.

3. Чувствительность или устойчивость стафилококка к оксациллину сегодня является основным показателем того, есть ли «метициллинрезистентность». Альтернативой (в методическом плане) является действие на стафилококк цефокситина. Последнему придают большое значение. Однако резистентность стафилококка к любому пеницилиназоустойчивому бета-лактамному антибиотику должна быть сигналом того, что речь идет о «метициллинрезистентности». Но, подчеркнем это обстоятельство, только когда речь идет об устойчивости к бета-лактаму, не разрушаемому стафилококковой пеницилиназой. Ферментативная резистентность к другим пеницилинам — это совсем иное явление. Штамм может быть пеницилиназообразующим, но

не «метициллинрезистентным», и наоборот. Впрочем, последнее скорее теоретически, поскольку ферментативная резистентность стафилококков сегодня не просто распространенное явление, а носит характер стабильной «пандемии», охватывающей более 90% штаммов. Подчеркнем еще раз, эти два механизма устойчивости независимы друг от друга. Отсюда следует еще одно важное следствие. «Метициллинрезистентность» распространяется не только на все пенициллины (как монопрепараты), но и на их сочетания с ингибиторами бета-лактамаз: устойчивость к ампициллину и его сочетанию с сульбактамом, к амоксициллину и сочетанию его же с клавулановой кислотой, к тикарциллину и сочетанию тикарциллина с клавулановой кислотой, к пиперациллину, одному и с тазобактамом — все это явления одного порядка. Ингибиторы бета-лактамаз на перспективу применения пенициллинов при возбудителях инфекций — «метициллинрезистентных» стафилококках — никак не влияют.

4. Выбор оксациллина и цефокситина как антибиотиков-«маркеров» «метициллинрезистентности» не является случайным. Он продиктован свойствами этих антибиотиков, в частности физико-химического характера, включая стабильность. Но не менее важно другое. Отражение «метициллинрезистентности» по величине МПК (или по размеру зоны подавления роста микроба вокруг диска) как внутри одной группы антибиотиков бета-лактамидов (например, пенициллинов или цефалоспоринов), так и тем более между представителями разных групп в диагностическом отношении неравнозначно. Усредненно у карбапенемов (имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем) это проявляется в меньшей степени. Отсутствует параллелизм в увеличении МПК среди цефалоспоринов и пенициллинов. В частности, по обобщенным (но не очень обширным) данным, МПК цефепима увеличиваются меньше, чем у цефалоспоринов 3-го поколения. Вот почему такой антибиотик, как оксациллин, подавляющие концентрации которого для «метициллинрезистентных» штаммов стафилококка возрастают существенно и стабильно, выглядит как маркер устойчивости более перспективным, чем другие бета-лактамы. Цефокситин признан для этой цели достаточно надежным «заменителем» оксациллина. Его считают даже «информативнее оксациллина». Но, следует повторно подчеркнуть, устойчивость к любому бета-лактамному антибиотику, существенная и не очень, должна служить сигналом или к установлению (подтверждению) «метициллинрезистентности»

или, что выглядит вполне обоснованным, к признанию штамма «метициллинрезистентным» с вытекающим для последующей антибиотикотерапии следствием — отказом от применения всей группы соответствующих препаратов (пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов). Авторская позиция, однако, в данной ситуации заключается в том, что наличие «метициллинрезистентности» стафилококков (возбудителя заболевания) должна быть доказанной. Во всяком случае тогда, когда отказ от бета-лактамов является дорогой ценой и делает неполноценным лечебный процесс.

Механизм «метициллинрезистентности» стафилококков своеобразен, но было бы преувеличением сказать, что он до конца изучен. Упомянуть о нем целесообразно хотя бы для того, чтобы понимать, как пытаются бороться с этим опасным явлением, какие препараты ищут для терапевтических целей. Напомним в этой связи, каким образом действуют бета-лактамы антибиотики на стафилококки (да и не только на них, но и на другие микробы тоже). Бета-лактамы считаются ингибиторами синтеза микробной оболочки, микробной стенки. Именно за этой стенкой, выступающей в роли формообразующей структуры, существуют остальные морфологические элементы микроба. Не будь ригидной микробной оболочки, микроб бы «лопнул» под влиянием внутриклеточного давления. Эта оболочка, если ее тысячекратно увеличить, весьма напоминает плотную рыбацкую сеть. Продольно идут утолщенные (в микробиологическом понимании) нити, и эти нити прочно соединены между собой другими поперечными нитями, которые столь же прочно связаны с продольными и не дают им расползаться друг от друга. Продольные нити в микробной стенке имеют полисахаридную составляющую, и их называют пептидогликанами. А те поперечно расположенные связующие пептидогликаны нити обозначают как пептидные мостики или шивки. Связь эта достаточно прочна, основные пептидогликановые нити плотно прилегают друг к другу, сохраняя внутреннюю структуру микроба. Но это когда все в норме. Теперь представим себе, что в рыбацкой сети кто-то перерезал поперечные нити. Остались только продольные, казалось бы, главные. Но как только исчезла связь между ними, сеть перестает быть сетью и остается лишь набор функционально ни к чему не пригодных плотных нитей. Что-либо удержать они уже не могут. Они расползутся. То же происходит и с клеточной оболочкой, если нити пептидогликана лишит поперечных пептидных мостиков. Пептидогликан уже ничего

удержать не в состоянии. Клетка стафилококка обречена. Именно таков основной механизм летального действия бета-лактамовых антибиотиков на стафилококки — лишить клеточную оболочку целостности. Но действуют они не непосредственно на пептидные поперечно расположенные соединительные мостики, а на те ферменты, которые обеспечивают их образование. Функционируют эти ферменты не в оболочке микроба, а в лежащей под оболочкой цитоплазматической мембране, важнейшей функциональной структуре любой бактериальной клетки. Именно там действуют те ферменты, которые обеспечивают образование микробной стенки. Важнейшим из них, прежде всего транспептидазам, а также карбоксипептидазам, дали общее название — пенициллинсвязывающие белки (ПСБ), в английской транскрипции их часто обозначают как PBP (*penicillin-binding proteins*). Назвали их так именно потому, что антибиотики бета-лактамы образуют с этими ферментами комплекс, но в комплексе фермент своими каталитическими свойствами не обладает. А раз так, то и синтез полноценной микробной оболочки не происходит. Микроорганизм становится нежизнеспособным. Микробы имеют несколько ПСБ, от 3 до 6 (по некоторым авторам, и больше). В синтезе микробной стенки у стафилококков особое значение придают ПСБ2. Природа позволила этому микробу решить проблему подавления фермента. Стафилококки оказались способны синтезировать иную транспептидазу сходной функции. Этот фермент отличается от других важной особенностью — он не образует или образует медленно и в ограниченной степени комплекс со всеми бета-лактамовыми антибиотиками и при этом берет на себя регуляцию каталитических процессов тех транспептидаз, чья активность оказалась подавленной антибиотиками. Но раз фермент не образует (или очень ограниченно образует) комплекс с бета-лактамами (или, как говорят, имеет низкое сродство к бета-лактамовым антибиотикам), то микроб, обладающий ПСБ2' (его еще обозначают как ПСБ2А), будет устойчив к этой группе препаратов. Не так уж и важно пенициллины это, цефалоспорины, карбапенемы — ПСБ2' спасет микробную клетку от противомикробного действия антибиотиков, он окажется к ним устойчив. Так возникает «метициллинрезистентность» стафилококков. Во всяком случае, так принято объяснять механизм их резистентности. Является ли этот механизм универсальным? Наверное, нет; объясняет он не все. У каждого бета-лактамового антибиотика своя мишень (свой ПСБ), и к числу жизненно важных для

микроба ферментов (ПСБ) принадлежит не только ПСБ2. Но пока наиболее достоверной, доказанной представляется версия с образованием ПСБ2' как причиной «метициллинрезистентности» стафилококков. Остальное — скорее предположения.

Естественно, что возникновение «метициллинрезистентности» кодируется на геномном уровне [163, 163а, 213]. Есть несколько предположений, как этот ген попал в стафилококки, вегетирующие у человека. Одна из последних версий утверждает, что источником являются микроорганизмы животных, по другой — коагулазонегативные стафилококки самого человека. Этот ген обозначают как *mec A* или как *SCC mec*; частью последнего и является ген *mec A*. Существует по меньшей мере 5 вариантов гена резистентности. Все это важно подчеркнуть по нескольким причинам. Во-первых, потому что генетический материал (*SCC mec*) может быть передан от одной клетки другой. Очевидно, во-вторых, что явление, которое характеризует термин «метициллинрезистентность», неоднородно, и к этому еще не раз придется вернуться, «метициллинрезистентность» одних стафилококков отличается от нее же других (а это имеет важное клиническое значение, серьезный практический смысл). Присутствие того или иного гена открывает определенные перспективы для диагностики «метициллинрезистентности» стафилококков. Современные методы дают такую возможность, ПЦР в том числе. А это важно и для лечебных целей, и для изучения эпидемиологии процесса. Последнее во многих странах уже повседневная реальность. Геном дает возможность эпидемиологам судить о распространении «метициллинрезистентных» клонов микроба.

Изучение генома стафилококков (того самого, что обозначен как *SCC*, что означает *staphylococcal cassette chromosome* — стафилококковая кассетная хромосома), является важнейшим элементом той очень важной в практическом плане дискуссии, о которой уже упоминалось — что происходит с факторами болезнетворности стафилококков, когда они переходят в ранг «метициллинрезистентных»: микроб становится более патогенным, остается в прежнем качестве или, как это присуще некоторым другим устойчивым микроорганизмам, их вирулентность уменьшается.

Эта проблема заслуживает особого упоминания. К ней еще придется вернуться.

Пока речь шла о резистентности стафилококков к бета-лактамам антибиотикам, все выглядело достаточно однотипно: если

«метициллинрезистентность» есть, то она есть и универсальна для всей группы сходных по структуре препаратов. Но уже отмечалось, что «метициллинрезистентность», как правило, не ограничивается только бета-лактамами. Стафилококки в этом случае очень и очень часто устойчивы к другим антибиотикам. Этих «других» может быть много или всего лишь один или два антибиотика, но они есть, и это еще более ограничивает круг перспективных лечебных препаратов. Только в отдельных регионах (например, Австралии) полирезистентность оказалась ограниченной бета-лактамами [87]. Очень долго полагали, что полирезистентность типична для госпитальных штаммов «метициллинрезистентных» стафилококков. Именно они устойчивы ко многим антибиотикам не бета-лактаманной структуры (макролиды, линкозамиды, тетрациклины, аминогликозиды, фторхинолоны и др.), причем устойчивость распространяется за редким исключением на все препараты каждой группы. Иное дело внегоспитальные штаммы; они считались более «благополучными», менее устойчивыми к антибиотикам не бета-лактамам. И хотя подобный взгляд все еще бытует, тем не менее сегодня приходится говорить о том, что полирезистентность госпитальных и внегоспитальных штаммов стафилококка постепенно становится равнозначной [26]. Естественно, не в пользу внегоспитальных стафилококков, которые по устойчивости все более похожи на госпитальные штаммы. В практическом плане, с точки зрения выбора антибиотика для терапии данное явление выглядит очень тревожным. Его следует рассмотреть особо, обратив внимание прежде всего на параллелизм между устойчивостью к бета-лактамам и к иной определенной группе антибиотиков не бета-лактаманной структуры: насколько эта «другая» устойчивость типична именно при «метициллинрезистентности». Анализ достаточно обширных материалов позволяет сделать несколько заключений [10, 163, 163а, 261, 356, 364а].

1. Прежде всего пока следует согласиться с тем, что госпитальные штаммы все еще более резистентны к широкому кругу антибиотиков не бета-лактаманной структуры, чем внегоспитальные при очевидной тенденции к постепенному исчезновению этого различия.

2. Устойчивость «метициллинрезистентных» штаммов стафилококков к антибиотикам не бета-лактаманной структуры разных групп не является обязательной характеристикой «метициллинрезистентности», она вариабельна, может меняться и поэтому

требует системной бактериологической диагностики. Обычные стандартные методы определения чувствительности микроба к антибиотикам в этом случае достаточно информативны. А само по себе проведение такого тестирования является обязательной процедурой при назначении препарата(-ов) больному со стафилококковой инфекцией, вызванной «метициллинрезистентным» штаммом.

3. Интенсивность применения тех или иных антибиотиков, режим их использования, бактериологический контроль, противоэпидемические мероприятия влияют на появление и распространение «метициллинрезистентных» стафилококков, устойчивых к антимикробным препаратам не бета-лактамой структуры, на доминирование т. н. клонов стафилококка с определенной устойчивостью к не бета-лактамам в том или ином регионе. Наиболее широкое распространение множественная резистентность получила в Северной Америке и Западной Европе, меньшее — в Азии и ограниченное в Австралии.

4. Увеличивается количество групп антибиотиков не бета-лактамой структуры, к которым «метициллинрезистентные» стафилококки также устойчивы. Однако и эта тенденция получила наибольшее распространение в тех регионах, которые названы выше — Северная Америка и Западная Европа.

5. К числу антибиотиков, к которым наиболее часто проявляется устойчивость у «метициллинрезистентных» стафилококков, относятся эритромицин, клиндамицин, тетрациклины, фторхинолоны, фузидиевая кислота, мупирацин, триметоприм и его сочетание с сульфаметоксазолом, аминогликозиды. Устойчивость к антибиотикам отдельных штаммов или их клонов может проявиться в разном сочетании, в том числе быть множественной. Тенденция к расширению числа препаратов, к которым стафилококк устойчив, во многом зависит от интенсивности их применения и комплексного подхода к рациональному назначению антибиотиков.

6. Наибольшее распространение получили «метициллинрезистентные» стафилококки, устойчивые к эритромицину и ко всей группе макролидных антибиотиков. Как правило, стафилококки, устойчивые к эритромицину, устойчивы и к кларитромицину, азитромицину, рокситромицину. Различия в МПК не носят принципиального характера и, скорее, являются отражением индивидуальной активности (т. н. «миллиграммовой» активности) каждого вещества. Частота выделения «метициллинрезистентных»

стафилококков, устойчивых к эритромицину, широко варьирует от региона к региону. По метариалам некоторых европейских и американских исследователей почти все «метициллинрезистентные» штаммы оказались устойчивы к эритромицину. В других наблюдениях их число достигало 40–77%. Однако в отдельных случаях частота выделения «метициллинрезистентных» стафилококков, устойчивых к эритромицину, могла быть небольшой. Устойчивость к одному антибиотику-макролиду (обычно тестирование проводили с использованием эритромицина) рассматривается как характеристика для всех антибиотиков группы. Специальные исследования подтверждают справедливость такого подхода [102, 319]. Определенные надежды связывают с внедрением в клиническую практику телитромицина, первого кетолида, антибиотика, представляющего собой производное эритромицина с включением в 14-членное кольцо 3-кетогруппы. Препарат действительно обладает заметно большей активностью, чем эритромицин, и действием на эритромицинустойчивые штаммы стафилококка, чья резистентность кодируема определенными генами (*erm*). Но резистентность к макролидам, в т. ч. к эритромицину, у «метициллинрезистентных» стафилококков телитромицин преодолеть не может, его МПК в данном случае значительно превышают показатели чувствительности (64 мкг/мл и более).

7. К числу достаточно признанных противококковых антибиотиков относятся линкозамиды. Поскольку линкомицин сегодня сам по себе мало применяют в клинической практике, основное внимание исследователей привлекла устойчивость «метициллинрезистентных» стафилококков к клиндамицину (7-хлор-7-дезоксилинкомицину). Основанием для этого послужили данные о возможности как существенного распространения таких штаммов, так и высокой степени устойчивости [102]. Устойчивость может быть и конститутивной, и индуцибельной (вторичной). Впрочем, многое оказалось зависимым от практики использования антибиотиков данной группы, почему в каждом регионе цифры, характеризующие устойчивость к клиндамицину, оказались разными. По данным Н. Huang с соавторами [187], среди госпитальных штаммов «метициллинрезистентных» стафилококков более половины было устойчиво к клиндамицину, в то время как среди внегоспитальных только 14%. С учетом того акцента, который часто делается на определенном параллелизме резистентности к линкозамидам и макролидам, важно отметить, что применительно

к этим микробам такого совпадения проследить не удалось: резистентность к эритромицину была заметно чаще.

В ряде других исследований было показано, что число резистентных к клиндамицину штаммов стафилококков может варьировать в широких пределах. В некоторых случаях их количество не превышало 5–10% [87, 250]. В других, число устойчивых к клиндамицину штаммов было значительно большим, а в некоторых приближалось к 100% [87, 102, 174, 319, 328]. Хотя превалирование полирезистентных госпитальных штаммов, в т. ч. устойчивых к клиндамицину, не всегда удавалось отчетливо проследить, тем не менее, по общему суждению, среди них резистентность выше, чем у негоспитальных штаммов стафилококка.

Разноплановость приведенных данных в определенной степени может быть связана с феноменом, который обозначен как индуцибельная резистентность стафилококков к клиндамицину [230]. Терминология не вполне удачная, поскольку она ограничивает само понятие вторичной устойчивости, но она принята и, что важно, вошла и в стандарт CLSI, и в справочную литературу. Под индуцибельной резистентностью в данном случае понимают вариант множественной устойчивости стафилококков, объединенный единым механизмом ее возникновения. В результате мутации меняется сродство определенного участка рибосомы к антибиотикам макролидной группы, т. е. эритромицину и др. Но одновременно возникает резистентность к линкозамидам (линкомицин, клиндамицин) и стрептограминам группы В (т. е. к квинупристу — антибиотику, который вместе с дальфопристином тоже используют для борьбы с «метициллинрезистентными» стафилококками). По первым буквам названий групп антибиотиков этот тип устойчивости часто обозначают как МЛСБ (или в латинской транскрипции MLSB). Что важно в практическом отношении: вот эта устойчивость МЛСБ стандартными микробиологическими методами определяется только применительно к 14- и 15-членным макролидам (азолидам), т. е. они выявляют резистентность к эритромицину, кларитромицину, азитромицину. А устойчивость к 16-членным макролидам (спирамицин) и линкозамидам (линкомицин, клиндамицин) с их помощью не выявляется. Для выявления резистентных к клиндамицину штаммов стафилококка предложена специальная методика; она регламентирована и вошла в стандарты. Суть методики заключается в том, что устойчивость к клиндамицину проявляется в присутствии эритромицина. По одной из предложенных

и стандартизованных методик используют два диска — с клиндамицином и эритромицином, которые наносят на засеянную исследуемым стафилококком питательную среду. Если микроб устойчив, то зона подавления роста вокруг диска с эритромицином не образуется. Но она есть вокруг диска с клиндамицином. Однако с той стороны, где находится диск с эритромицином, эта зона сплюснена, обрублена, она не округлая. А вот с другой стороны, где нет диска с эритромицином, зона вокруг диска с клиндамицином имеет обычные округлые очертания. Эта сплюсненность зоны вокруг диска с клиндамицином с той стороны, где неподалеку находится диск с эритромицином, и является свидетельством индуцибельной устойчивости штамма к линкозамидам (в т. ч. клиндамицину). «Метод дисков» не единственный. Есть стандартизованный адаптированный метод разведений. Есть и другие модификации. Цель одна — не пропустить устойчивость возбудителя к клиндамицину, которая традиционным способом не улавливается.

8. Устойчивость «метициллинрезистентных» стафилококков к тетрациклинам имеет свои существенные особенности. Необходимо упомянуть, что эта группа антибиотиков включает несколько препаратов, которые не во всем и не всегда тождественны - и по спектру действия, и по активности в отношении резистентных штаммов, и по фармакокинетическим свойствам. Не упоминаемая ряд ушедших или не применяемых в медицине (но сохранивших свое значение в животноводстве) препаратов, следует назвать тетрацилин, доксицилин, миноцилин и тигецилин. Устойчивость к этим антибиотикам «метициллинрезистентных» стафилококков не совпадает. Наиболее часто отмечена устойчивость к тетрацилину. Усредненно, приблизительно для 10–20% штаммов МПК превышают показатель чувствительности, в некоторых случаях существенно — 64 и более мкг/мл [187, 319]. По материалам сравнительных исследований, их количество не увеличивается или даже имеет тенденцию к уменьшению [369]. Число резистентных к тетрацилину культур может оказаться значительным у определенного клона, выделенного у ограниченной группы больных определенного региона [174]. Заметно реже найдены «метициллинрезистентные» стафилококки, устойчивые к доксицилину и миноцилину, их число в ряде исследований не превышает 1% от числа тестированных штаммов [79, 87]. Некоторые штаммы (в пределах 2%) можно отнести к малочувствительным к доксицилину. Наиболее интересные результаты получены при

изучении чувствительности «метициллинрезистентных» стафилококков к тигециклину. Это производное миноциклина обладает активностью в отношении устойчивых к тетрациклинам микроорганизмов, и не только «метициллинрезистентных» стафилококков. Поэтому последние пока резистентны к нему, видимо, исключительно редко. Во всяком случае сравнительные исследования показали, что штаммы «метициллинрезистентных» стафилококков, устойчивые к тетрациклину, чувствительны к тигециклину [66, 328, 396]. Все три тетрациклина (доксициклин, миноциклин и тигециклин) входят в арсенал средств, рекомендуемых для терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками. Но при одном обязательном условии — если лабораторная служба подтверждает чувствительность к ним возбудителя. Впрочем, их значение в терапии тяжелых стафилококковых инфекций невелика (об этом далее). Применение тигециклина даже ставится под сомнение.

9. Проблема резистентности стафилококков к фторхинолонам оказалась и неожиданной, и существенной. Изначально полагали, что именно эта группа препаратов (наряду с гликопептидами) окажется в числе наиболее перспективных средств для преодоления «метициллинрезистентности» [7, 79]. Результат оказался куда менее обнадеживающим. Хотя для «метициллинрезистентных» стафилококков МПК фторхинолонов в разных публикациях колебались в достаточно широких пределах, они были существенно большими, чем МПК для чувствительных к пенициллинам штаммов — в 4–16 и более раз. Это касалось фторхинолонов всех поколений, в том числе последнего (четвертого). Еще в исследованиях, выполненных в девяностых годах прошлого века, было показано, что подавляющие концентрации ципрофлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина могут достигать больших величин $128\text{--}\geq 512$ мкг/мл [7, 79]. Исходно чувствительные штаммы в процессе антибиотикотерапии с использованием фторхинолонов быстро приобретали устойчивость [79]. Накопленные результаты изучения чувствительности «метициллинрезистентных» стафилококков к фторхинолонам позволяют сделать несколько выводов. Во-первых, число устойчивых к ним штаммов может быть значительным, до 50–70%, если речь идет об отдельных регионах или стационарах. Это заставляет увязывать резистентность с интенсивностью использования антибиотиков фторхинолоновой группы и, что доказано достаточно убедительно, с распространением

устойчивых микроорганизмов, эпидемическим процессом [174, 234]. Устойчивые штаммы были выделены как от стационарных, так и от амбулаторных больных. Среди первых количество устойчивых было заметно большим и в некоторых случаях достигало 90% от числа выделенных культур. Было также показано, что устойчивость «метициллинрезистентных» стафилококков к фторхинолонам распространяется на препараты разных поколений, в том числе четвертого. При этом количество устойчивых культур к «новым» хинолонам может быть значительным, как и к их предшественникам, антибиотикам третьего поколения. Есть основание предполагать, что развитие резистентности к нескольким препаратам может идти параллельно [198, 396]. В частности, это прослежено при сравнении МПК ципрофлоксацина, грепафлоксацина, левофлоксацина, офлоксацина, спарфлоксацина, моксифлоксацина, тровафлоксацина. Однако степень превышения МПК этих антибиотиков для «метициллинрезистентных» стафилококков, используемого как порог разделения чувствительных штаммов от промежуточных и резистентных, была различной: значительной у ципрофлоксацина и офлоксацина и менее выраженной — у моксифлоксацина [198].

10. Аминогликозиды составляют особую группу противостафилококковых антибиотиков — в силу быстрого возникновения вторично резистентных к ним культур и недостаточной активности в отношении внутриклеточно вегетирующих стафилококков [79, 262]. Их чаще используют в сочетании с другими препаратами, в том числе с ванкомицином. Последний, как известно, относится к числу основных антибиотиков, используемых при инфекциях, вызванных «метициллинрезистентными» штаммами. Аминогликозиды — это относительно неоднородная группа препаратов, отличающихся не только структурно, но и по активности, фармакокинетике, повреждающему действию на человека. Различают первое поколение аминогликозидов (стрептомицин, неомицин, канамицин и некоторые другие) и второе поколение (гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин). Препараты, входящие в «поколения», также имеют свои отличительные особенности. Одним из таких «особых» свойств является устойчивость «метициллинрезистентных» стафилококков к каждому из антибиотиков данной группы, которая не обязательно является параллельной, совпадающей [6, 10, 296, 396]. Устойчивость к одному аминогликозиду не обязательно обозначает устойчивость к другому, так же

как высокая резистентность к одному препарату не обязательно сопровождается увеличением МПК другого препарата группы. Такое «несовпадение» прежде всего типично при сравнении активности в отношении стафилококков аминогликозидов первого и второго поколения, но оно возможно и при тестировании чувствительности к препаратам, входящим в одну группу. Почему это важно? Для этого есть по меньшей мере две причины. Как подчеркивалось, аминогликозиды являются важными «спарринг-партнерами» для других антибиотиков (причем не только при терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками [8]). Их используют как средство, потенцирующее действие других антибиотиков, в том числе гликопептидов. От совместного применения двух препаратов ожидают получить синергидное (потенцированное) действие, а оно реально только в том случае, если возбудитель чувствителен или умеренно резистентен к антибиотику аминогликозидной группы. Чем выше МПК аминогликозида для стафилококка (и любого другого микроба), тем меньше вероятность достижения синергидного действия с другим препаратом, тем сомнительнее основание для его применения. Отсюда вытекает еще одно важное обстоятельство — необходимость бактериологического контроля, определения чувствительности «метициллинрезистентного» штамма к разным антибиотикам-аминогликозидам.

Устойчивость «метициллинрезистентных» стафилококков к аминогликозидам — явление хорошо известное [296, 369, 396]. Наиболее часто встречаются штаммы, резистентные к «старым» препаратам первого поколения — стрептомицину, канамицину. Их число может достигать 40–90% [296]. Следует, однако, отметить, что такая устойчивость распространяется на все стафилококки, и не только «метициллинрезистентные». Штаммы, устойчивые к гентамицину, тобрамицину, амикацину, нетилмицину, выделяют заметно реже. В некоторых исследованиях их вообще найдено не было [174, 187]. Тем не менее иногда их число может быть существенным. Например, в одной из работ найдено до 56% «метициллинрезистентных» стафилококков, устойчивых к тобрамицину [396]. Как и в других случаях, резистентность среди госпитальных штаммов стафилококка к аминогликозидам отмечена чаще, чем среди выделенных от амбулаторных больных (к которым отнесены и пациенты стационаров в ближайшие сроки после поступления).

Как уже отмечено, величина МПК является критическим показателем возможности сочетанного применения аминогликозидов

с другими антибиотиками. В этой связи важно отметить, что подавляющие концентрации для резистентных к аминогликозидам штаммов могли колебаться в очень широких пределах — от 16 до >512 мкг/мл. Более высокие цифры отмечены при определении чувствительности к канамицину, но и к аминогликозидам второго поколения устойчивость стафилококков могла быть значительной [10, 234, 396].

С эпидемиологической точки зрения важно, что «метициллин-резистентные» стафилококки, устойчивые к аминогликозидам, были обнаружены не только у больных, но и у носителей в носовых ходах [396]. Закономерно, что эти стафилококки принадлежали к одному клону.

11. Говоря об устойчивости «метициллинрезистентных» стафилококков к другим антибиотикам не бета-лактамной структуры и не вошедшим в приведенный выше текст, следует подчеркнуть, что речь шла пока только о тех препаратах, которые сегодня или не применяют, или используют в порядке исключения при инфекциях, вызванных этим микробом. Такие антибиотики, как ванкомицин, его производные, даптомицин, линезолид и другие, заслуживают особого освещения, в том числе и проблема устойчивости к ним «метициллинрезистентных» стафилококков. Об этом ниже и подробнее. В данном разделе обсуждается пока лишь множественная резистентность в целом, те антибиотики не бета-лактамы, к которым эта резистентность возникает параллельно с устойчивостью к препаратам, имеющим в молекуле бета-лактамоное кольцо. Впрочем, упомянем еще раз — возможность их применения для терапевтических целей не только не исключается, но и обсуждается. В частности, помимо названных выше, интерес представляет резистентность стафилококков к рифампицину, фузидиевой кислоте, нитрофуранам, хлорамфениколу (левомицетину). В спектр их противомикробного действия входят и стафилококки, почему они заслуживают определенного внимания и лечащих врачей, и клинических микробиологов.

Возможность резистентности к рифамицинам, рифампицину в первую очередь, привлекает внимание в силу высокой чувствительности стафилококков к некоторым из антибиотиков этой группы. МПК рифампицина для чувствительных штаммов, включая «метициллинрезистентные», обычно составляют сотые или десятые доли мкг [10, 234]. Таких штаммов большинство. Устойчивость к рифампицину «метициллинрезистентных»

стафилококков отмечена редко. В большинстве наблюдений их число составляло около 2%; некоторые авторы устойчивые штаммы не выявили [87, 174, 234]. Как и в исследованиях с другими антибиотиками, найдены устойчивые варианты среди госпитальных стафилококков, но не обнаружены среди внегоспитальных [187]. При всем внешнем благополучии, специальные исследования тем не менее показали, что в силу мутационных процессов устойчивость «метициллинрезистентных» стафилококков к рифамицинам, в том числе к рифампицину, не только может возникнуть, но и достигать высоких значений. Выделены культуры, для которых МПК рифампицина достигали 512–1024 мкг/мл и даже более [356, 417]. Устойчивость таких стафилококков распространялась не только на рифампицин, но и на другие антибиотики этой группы, т. е. носила перекрестный характер. Специальные исследования показали, что частота таких мутаций относительно невелика, но и рифампицин (как и другие рифамицины) при стафилококковых инфекциях используется очень редко. Как известно, он прежде всего в основном применяется при микобактериозах. Поэтому справедливо предположение, что интенсивное применение рифамицинов для терапии стафилококковых заболеваний может привести к более широкому распространению штаммов, устойчивых к этим антибиотикам. Заметим, что и резистентных микобактерий тоже.

«Метициллинрезистентность» породила определенный интерес к фузидиевой кислоте как к одному из тех противостафилококковых антибиотиков, которые до последнего времени занимали относительно скромное место в иерархии препаратов, используемых в терапевтических целях. Для этого были определенные причины, не связанные с антимикробными свойствами фузидиевой кислоты (повреждающий потенциал, фармакокинетика, сложности чисто производственные в работе с молекулой антибиотика). Ограниченное клиническое применение и медленное развитие вторичной резистентности к антибиотику грамположительных бактерий способствовали тому, что чувствительные к нему штаммы стафилококков остаются до сегодняшнего дня преобладающими. Что касается «метициллинрезистентных» штаммов, то в этом случае проблема устойчивости выглядит не столь оптимистично. С одной стороны, некоторые авторы не обнаружили «метициллинрезистентные» стафилококки, устойчивые одновременно к фузидиевой кислоте [10, 370]. Другие исследователи их нашли или

в небольшом количестве (несколько процентов) или в пределах 20% от числа выделенных «метициллинрезистентных» стафилококков [87, 264]. Следует заметить, что проследить связь между применением фузидиевой кислоты в лечебных целях и появлением устойчивых к ней штаммов оказалось не всегда возможным. Генетический анализ показал, что детерминанты устойчивости к фузидиевой кислоте у «метициллинчувствительных» и «метициллинрезистентных» стафилококков не совпадают, да и степень устойчивости (величины МПК) к антибиотику у последних существенно выше. Среди «метициллинрезистентных» стафилококков найдены штаммы, для которых МПК фузидиевой кислоты превышали 128 мкг/мл, в то время как для чувствительных к бета-лактамам (оксациллину) стафилококков резистентность к фузидиевой кислоте по МПК была в 4–8 раз меньше [82]. В этой связи уместно вспомнить, что по предложениям EUCAST чувствительными к фузидиевой кислоте считаются штаммы, для которых МПК антибиотика не превышают 1 мкг/мл.

Устойчивость стафилококков к хлорамфениколу (левомицетину) постепенно снижается, поскольку антибиотик в силу гематотоксичности применяют по ограниченному кругу показаний. Тем не менее она сохраняется у выделяемых от больных культур в пределах 20–30% [10, 319]. Промежуточных по чувствительности (малочувствительных) «метициллинрезистентных» стафилококков может быть еще больше — около половины [234]. Впрочем, отрицательные последствия этого явления тревоги не вызывают, поскольку левомицетин не является противостафилококковым препаратом в буквальном смысле слова. Это же можно сказать и о нитрофуранах. Интерес к ним вновь возник в связи с множественной резистентностью бактерий к антибиотикам [96]. Устойчивость к нитрофурантоину «метициллинрезистентных» стафилококков возможна [396]. Однако нитрофураны для лечения стафилококковых инфекций практически не используют. Для этого есть другие препараты. Сам факт лишь подтверждает то, что «метициллинрезистентность» — это проявление множественной устойчивости бактерий к антибиотикам, только с определенным набором признаков, характерным для стафилококков, золотистого в первую очередь.

Наконец, несколько слов еще об одном антибиотике. До сих пор речь шла о препаратах системного действия, вводимых парентерально или через рот.

Мупироцин относительно мало знаком отечественным врачам, однако устойчивость к нему бактерий, в т.ч. «метициллинрезистентных» стафилококков, привлекает серьезное внимание зарубежных специалистов, поскольку в ряде стран он очень активно используется как препарат для местного применения. Мупироцин образуется в процессе жизнедеятельности особого штамма бактерий рода *Pseudomonas*. Вещество оригинально по своей структуре и механизму действия на микробную клетку. Поэтому резистентность бактерий к антибиотикам иных групп не влияет на чувствительность к мупироцину. Спектр его действия включает грамположительные бактерии, в том числе стафилококки, в том числе «метициллинрезистентные». Природно (коститутивно) они чувствительны к этому антибиотику, что и стало весомой причиной его применения в хирургии и дерматологии [2, 10]. Проблемой явилась вторичная (индуцированная) устойчивость стафилококков к мупироцину, возникающая в процессе его применения.

Количество штаммов «метициллинрезистентных» стафилококков, устойчивых к мупироцину, пока относительно невелико и не превышает, как правило, 10% [197, 370, 396]. Не прослеживается тенденция к увеличению их количества, с годами оно остается приблизительно на одном уровне — от 3 до 10%. Большую тревогу вызывает степень устойчивости «метициллинрезистентных» стафилококков к мупироцину. Тут рост очевиден. Выделены штаммы, для которых МПК мупироцина составляют 512 мкг/мл и более. На момент написания данной работы контрольные цифры чувствительности стафилококков к мупироцину установлены только европейцами (EUCAST). Они своеобразны: для чувствительного штамма МПК 1 мкг/мл (и менее), для резистентного — более 256 мкг/мл. Данные показатели связаны с особенностями применения антибиотика — только местного [130]. Они отражают ту неопределенность, которая существует при установлении «точек отсчета» (*break-points*), разделяющих чувствительные штаммы, промежуточные по чувствительности и устойчивые. Практическое значение устойчивости «метициллинрезистентных» стафилококков к мупироцину велико. Найдено, что она существенно влияет на эффективность применения препарата как для лечебных целей, так и для предупреждения и преодоления носительства «метициллинрезистентных» штаммов стафилококка [79, 87]. Это тем более тревожно, поскольку высокая устойчивость возбудителя к мупироцину возникает быстро даже при ограниченном использовании антибиотика [197].

Методология выявления «метициллинрезистентности» стафилококков

Определение «метициллинрезистентности» стафилококков далеко не узкопрофессиональный вопрос, касающийся клинических микробиологов. Для них он специфичен деталями технологии тестирования, его особенностями. Для широкой медицинской общественности, для лечащих врачей определение (выявление) «метициллинрезистентности» — это, прежде всего, трезвая оценка перспективы при выборе надлежащего лечебного препарата, понимание того, насколько лабораторное исследование надежно, в какой мере оно является информативным. И вот тут все не так просто. Уже обращалось внимание на то, что микроб может обладать *tes A* геном, тем самым, который кодирует образование особого пенициллинсвязывающего белка (ПСБ2'), обеспечивающего устойчивость стафилококков к бета-лактамам антибиотикам. Но само наличие гена еще отнюдь не означает, что он будет функционировать, обеспечит синтез ПСБ2'. Ген может быть, а очевидная, традиционно определяемая резистентность — нет. Когда-то, в процессе антибиотикотерапии, порой очень быстро она проявится и внесет свои коррективы в эффективность лечения. Но это потом. А сегодня резистентность не ловится, ее нет. Оговоримся, если используют для выявления резистентности стандартные (т. н. фенотипические) методы, обычные для баклаборатории. Или другая ситуация. «Метициллинрезистентность» есть, но не у всей популяции стафилококка, а только у ее части, порой малой, очень малой. И эти устойчивые клетки при рутинном анализе просто не ловятся. Такую популяцию называют гетерогенной. Часто прибегают к термину «гетерогенная резистентность». А вот когда культура гомогенна (гомогенная по устойчивости популяция или гомогенная резистентность), тут все проще. Традиционная методология определения чувствительности стафилококков к бета-лактамам (оксациллину в том числе) дает очевидный и адекватный ответ — микроб устойчив. Зато когда популяция неоднородна, как упомянуто выше, может возникнуть проблема, решить которую не всегда просто. Нужны надежные приемы — информативные и доступные. Уже три десятилетия ведется поиск подобной методики, которая удовлетворила бы всех: и ученых, и стандартизаторов и, что очень важно, практикующих микробиологов лечебных учреждений. И тут-то оказалось, что интересы (и взгляды) тех, и других, и третьих далеко не всегда совпадают.

Условно можно разделить все предложенные методические подходы на две группы: те из них, которые выявляют в микробной клетке структуры, ответственные за «метициллинрезистентность» стафилококков, и те, что определяют саму устойчивость, ее внешние проявления [66, 100, 156]. Современные технологии позволяют выявлять в микробной клетке ген *mec A* или сам пенициллинсвязывающий белок (фермент транспептидазу) ПСБ2'. Если они есть, то «метициллинрезистентность» очевидна, даже если она не проявляется в виде редуцированного размера зоны подавления роста микроба вокруг диска с оксациллином или, наоборот, возросшей МПК. Недаром метод определения *mec A* с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) называют «золотым стандартом». Реже, но так же торжественно, именуют ПЦР для определения ПСБ2'. С этой же целью используют ДНК-гибридизацию. Метод используют ограниченно, но он в целом признан приемлемым. Широкое распространение получила латексная агглютинация также для выявления пенициллинсвязывающего белка. Надежность перечисленных методик в целом не вызывает сомнений, хотя они не оптимальны. Существует ряд исследований, которые свидетельствуют о том, что гена *mec A* может не быть, а резистентность в ее фенотипических проявлениях присутствует. Почему это так — на этот счет взгляды разнятся. Допускают, что механизмы резистентности, иные, чем образование ПСБ2', существуют. Они редки, но могут вносить свои поправки и в результаты тестирования чувствительности стафилококков к антибиотикам, и в терапевтический потенциал выбираемых на основе тестирования препаратов. Тем не менее, еще раз подчеркнем, сегодня определение генными и иммунологическими методами (особенно первыми) наличия в микробе гена «метициллинрезистентности» и/или белка 2' признано самым надежным. Но очевидно и другое. Эти методологии непросты, требуют специальной подготовки микробиологов-аналитиков; они затратны, в том числе и по занятости персонала. Их исполнение требует постоянных поставок расходных материалов, причем по нескольким причинам одного и того же производителя. И в зарубежной, и в отечественной практике к таким методикам прибегает ограниченное число лабораторий. Да и надобности в этом нет. Т.н. фенотипические методы исследования, выполненные с соблюдением определенных требований, в значительной части случаев (хотя и не всегда) дают необходимые сведения о принадлежности стафилококков к «метициллинрезистентным».

На них следует остановиться особо. А тех исследователей, кто заинтересован и готов использовать ПЦР для определения гена *tes A* или *RVP2'*, отсылаем к отечественным методическим рекомендациям [4].

Итак, наиболее доступные, наиболее используемые методы выявления «метициллинрезистентных» стафилококков. Внешне все достаточно традиционно. Их несколько: метод серийных разведений в жидкой питательной среде, метод серийных разведений в плотной питательной среде, Е-тест, диск-диффузионный метод и, наконец, т. н. скрининговый метод (посев на плотную среду, содержащую пенициллиназоустойчивый пенициллин) [100, 374]. В последнем случае фиксируют наличие роста микроба в присутствии антибиотика (а на это способен только устойчивый штамм), в остальных ориентиром является или большая МПК, или малая зона подавления роста вокруг диска. Действительно, все очень привычно. На самом же деле это не совсем так. Уже подчеркивалось, фенотипические методы далеко не всегда способны продемонстрировать «метициллинрезистентность». И МПК мала, и диаметр зоны подавления роста достаточно велик; вроде бы никакой устойчивости, но это может оказаться совсем не истиной. Просто традиционно проведенный анализ оказался неинформативен, не выявил настоящее положение дел. Все заключается в том, что не были внесены в проведение исследования необходимые коррективы. Вот о них, и не только, стоит вспомнить.

Начнем с замечания, которое вроде бы и не имеет прямого отношения к методологии определения «метициллинрезистентности». Работая со стафилококками, микробиолог всегда должен быть настороже: штамм может оказаться резистентным к пенициллиназоустойчивым пенициллинам (оксациллину, метициллину, клоксациллинам, нафциллину) без проявления этой устойчивости в аналитическом процессе. Но косвенным,стораживающим отражением такой возможности является его полирезистентность. Если микроб чувствителен к оксациллину (или другим аналогичным препаратам), однако резистентен к нескольким не бета-лактамным антибиотикам (например, аминогликозидам, макролидам, фторхинолонам и т. д.), вероятность «метициллинрезистентности» очень велика. Следует нацелиться на ее выявление. Нужно повторное целенаправленное тестирование стафилококка с использованием всех доступных методических приемов.

Второе замечание. Казалось бы, есть несколько пенициллиноустойчивых пенициллинов, есть цефалоспорины, они тоже не разрушаются стафилококковой пенициллиназой; наконец, есть карбапенемы. Широкий выбор препаратов, устойчивость к которым стафилококков могла бы быть сигналом о «метициллинрезистентности». Увы, это не так. Начнем с того, что метициллин, давший название самому явлению, оказался для этой цели мало пригодным. И не только он. Напомним, что процесс зонообразования вокруг диска с антибиотиком сложен. Он зависит и от свойств тестируемой культуры, и от физико-химических характеристик антимикробного соединения, и от качественных показателей того геля (питательной среды), в котором идут и биологические, и химические процессы. В совокупности, все они, вместе взятые, должны обеспечить читаемые, воспроизводимые из опыта в опыт зоны подавления роста микроба. Аналогичным образом должен идти процесс при определении МПК: все три «участника» анализа также должны обеспечить один и тот же результат, одну и ту же МПК, если исследования повторяют с соблюдением стандартных условий. Оказалось, что далеко не все антибиотики в этом отношении пригодны, что одни из них надежны, другие нет. Многое зависит от их стабильности в растворе (как принято говорить — в водной фазе), от их чувствительности к инактивирующему действию микробных метаболитов, от диффузионных свойств самих препаратов и влияния на них состава и свойств геля, которые в процессе роста культуры способны меняться. И когда были проведены сравнительные исследования, оказалось, что некоторые антибиотики вообще непригодны для определения чувствительности стафилококков (например, флоксациллины — флоксациллин, диклоксациллин, флюклоксациллины); ненадежен метициллин, он легко разрушается в растворах. Самым приемлемым среди препаратов данной группы оказался оксациллин. Он более стабилен в водной фазе, он равномерно диффундирует из диска в гель, правда, если качество среды Мюллера-Хилтон отвечает всем требованиям. А это бывает не всегда. Оксациллин был и долго оставался препаратом, рекомендованным для определения «метициллинрезистентности» стафилококков. Сейчас у него появился серьезный конкурент.

Изучение цефалоспоринов, как уже упомянуто выше, позволило присовокупить к оксациллину еще один антибиотик, пригодный для выявления «метициллинрезистентных» стафилококков. Им оказался цефокситин. Подчеркнем, он был выбран не для

определения чувствительности стафилококков к цефокситину (что, впрочем, совсем не исключается, но это другая тема), а для определения именно «метициллинрезистентности», для параллельных исследований с использованием оксациллина или даже для замены оксациллина. Этот вопрос длительно изучался и многократно дискутировался. У цефокситина достаточно сторонников, считающих, что он более надежен при установлении «метициллинрезистентности», чем оксациллин. Многократно повторенные исследования [64, 66, 139, 190, 411] действительно свидетельствуют о некотором преимуществе дисков с цефокситином, когда определяют чувствительность *S. lugdunensis* и некоторых других коагулазонегативных стафилококков. Но это преимущество теряется, если используют метод серийных разведений. Впрочем, и эти тезисы оспариваются. Главное сводится к тому, что для выявления «метициллинрезистентных» стафилококков используют два бета-лактамных антибиотика: оксациллин и цефокситин. Перспектива использования других или отвергается, или нуждается в изучении.

Еще одно, уже третье замечание. Оно тесно связано со вторым. Достаточно ли для достижения результата просто использовать в исследовании два названных антибиотика, чтобы установить «метициллинрезистентность»? Оказалось, что нет. Во всяком случае далеко не всегда. Для выявления «метициллинрезистентности» нужны не только антибиотики, способные стабильно, воспроизводимо выявлять этот феномен, но культуру, тестируемую на устойчивость, необходимо заставить вегетировать в условиях, отличных от стандартных. Почему это так, пока не очень ясно. Полагают, что именно в данном случае ген резистентности переходит в активное состояние, дерепрессируется. Предлагаются и другие ответы, разные по убедительности. Нововведения, которые в такой ситуации предлагали и предлагают, не сложны: это включение в состав питательной среды хлорида натрия (от 2% до 6%), это продление инкубации (от нескольких часов до суток), это использование не самого оптимального режима инкубации (от 30 до 35 °С, но не 37 °С). Были и иные рекомендации, но прижились только названные. Более того, как будет показано далее, они частично вошли в распорядительную документацию некоторых стран.

Наконец, еще одно замечание, на которое автор хотел бы обратить особое внимание читателя. И мировой опыт, и индивидуальные наблюдения говорят о том, что простые, доступные фенотипические методы исследования не являются по надежности

оптимальными. Просчеты, ошибки возможны. Это очень хорошо показали многие авторы и при использовании оксациллина, и в исследованиях с цефокситином. При этом ни «метод дисков», ни серийные разведения, ни E-тест или скрининговый тест не избавляют исследователя от такой возможности [64, 156, 411]. Но, что важно, «неудача» не является универсальной. Один метод может не обеспечить получение надежной информации, а другой окажется вполне приемлемым. Это касается не только методов исследования, но и антибиотиков: при работе с одним «метициллин-резистентность» может не проявиться, но с другим — окажется очевидной. Вот почему следует согласиться (и настойчиво согласиться) с теми микробиологами, которые дублируют определение чувствительности стафилококка к оксациллину или цефокситину с использованием двух методов анализа. И если хоть в одном варианте исследования будут получены указания на «метициллин-резистентность», это должно быть конечным результатом вне зависимости от того, что продемонстрирует параллельное тестирование.

Попробуем теперь оценить те методики определения «метициллин-резистентности», которые нашли признание и даже вошли в стандарты. Естественно, что привычные методы — серийных разведений и диск-диффузионный — получили наибольшее признание как их основа. Сложившуюся ситуацию в определенной мере характеризуют данные, приведенные в таблице 1. Они демонстративны по нескольким причинам. Процесс стандартизации исследований пока не завершен: критерии чувствительности в ряде случаев отсутствуют. Особенно это относится к тестированию коагулазообразующих стафилококков. Диск-диффузионный метод возможен только при использовании диска с цефокситином. В отличие от практики предшествующих лет, произошло существенное сближение показателей чувствительности (резистентности) стафилококков к антибиотикам в стандарте CLSI (США) и документе EUCAST (Европа) [87а, 130, 259]. Ранее совпадение было частичным. Перечисленным отнюдь не ограничиваются те недоговоренности, неясности, которые присутствуют в документах, изданных даже одним и тем же органом стандартизации. Читатель это легко почувствует, если вчитается в соответствующие методические издания. Вот почему представляется целесообразным остановиться на последовательности действий, которые целесообразны при установлении «метициллин-резистентности» стафилококков, взяв за основу американский и европейский стандарты.

**Показатели чувствительности — устойчивости стафилококков
к пенициллиназоустойчивым бета-лактамам**

Анти-биотик	Метод тестирования	По CLSI			По EUCAST		
		Вид микроба			Вид микроба		
		S. aureus	S. lugdunensis	КНС*	S. aureus	S. lugdunensis	КНС*
Оксациллин	Диски 1 мкг (диаметр зон в мм)	—	—	—	—	—	—
	Серий-ные разведения (МПК в мкг/мл)	≤2→4	≤2→4	≥0,25– ≥0,5	≤2→2	≤2→2	≤0,25– >0,25
Цефокситин	Диски 30 мкг (диаметр зон в мм)	≥22– ≤21	≥22– ≤21	≥25– ≤24	≥22– <22	≥22– <22	≥25– <25
	Серий-ные разведения (МПК в мкг/мл)	≤4→8	≤4→8	—	≤4→4	≤4→4	—

* КНС — коагулазонегативные стафилококки.

Авторская точка зрения оговаривается особо, как и комментарии ряда других авторов.

Более как дань традиции (чем по степени информативности), начнем с диск-диффузионного метода определения «метициллин-резистентности» стафилококков. Для этого используют два варианта дисков: диск с оксациллином, содержащим 1 мкг антибиотика, и диск с цефокситином — 30 мкг. Повторим уже высказанное выше замечание: и тот, и другой предназначены для одной и той же цели («метициллинрезистентность»), они подменяют друг друга. У диска с цефокситином больше сторонников, его предпочитают как дающий наиболее надежную, воспроизводимую информацию. Но это не исключает возможность использования «по старинке» диска с 1 мкг оксациллина. А еще лучше (такова и авторская позиция) применять их параллельно. В данном случае два результата лучше, чем один.

Чувствительность стафилококков к пенициллиназоустойчивым пенициллинам (оксациллину, метициллину и др.) имеет выраженные видовые особенности. К «метициллинрезистентности» это относится в полной мере. Вопрос пока изучен далеко не в оптимальной степени. Особенно применительно к т.н. коагулазонегативным видам стафилококка. Тем не менее некоторая градация уже имеется. Разделяют *S. aureus*, *S. lugdunensis* (он пока идет

в связке с золотистым стафилококком) и прочие, которые весьма условно (и не очень точно) относят к коагулазонегативным. Критерии чувствительности (в том числе величины диаметров зон подавления роста) для первых двух видов совпадают, а для последней суборной группы предложены свои показатели.

Не будем останавливаться на том, как хранить диски и как их готовить к применению: тут технология обычная, принятая для всех случаев использования дисков (и не только с оксациллином или цефокситином). Нет надобности возвращаться к этому вопросу и далее.

Следующий важный элемент исследования — питательная среда. После многих лет различий в мнениях — какую питательную среду использовать, и американские, и европейские исследователи (CLSI, EUCAST) сошлись в том, что это должна быть плотная среда Мюллера-Хинтон (агар Мюллера-Хинтон, МХА). Объект тоже хорошо знакомый отечественным микробиологам. Разночтение существует в ином: нужна или нет солевая добавка к МХА. Долгое время бытовало мнение, что при определении «метициллинрезистентности» в любой питательной среде должен присутствовать хлорид натрия. Назывались разные его концентрации — от 2 до 6%. Собственно говоря, такая точка зрения сохранилась до сегодняшнего дня, кроме той, что касается МХА для диск-диффузионного метода. По мнению ряда исследователей, в данном случае солевая добавка не нужна, она мало что прибавляет (подчеркнем, только когда речь идет о диск-диффузионном методе). Это утверждение реализовано в некоторых стандартах, например CLSI, США. Однако подобных взглядов придерживаются не все. Автор и его коллеги, которым длительное время довелось контролировать диагностические системы для выявления «метициллинрезистентности», имели возможность убедиться в том, что присутствие в питательной среде хлорида натрия в достаточно большой концентрации (от 4 до 6%) способствует выявлению устойчивости, делает зону подавления роста демонстративной не только по диаметру, но и по четкости края зоны («читаемости»). При этом диск мог быть не только с 1 мкг оксациллина, но и с большей концентрацией антибиотика. Напомним, что ранее в диске с оксациллином его было 10 мкг. Сказанное может быть учтено во всех случаях, когда результат исследования неопределен, пограничен. А такая возможность — не исключение.

Далее — приготовление инокулюма и инокуляция. В этом случае каких-либо особых требований нет. Исследовать надо

суточную культуру, выросшую на питательной среде без селективных добавок (т. е. на среде, которую принято очень условно называть «мясо-пептонной»), и не забывать о правиле 15 минут: инокулюм использовать в течение 15 мин. после приготовления, диски наносить на поверхность среды не позднее 15 мин. после инокуляции и, наконец, инкубацию начинать тоже в течение 15 мин. после наложения дисков. А вот дальше первое важное уточнение: температура инкубации не должна быть выше 35 °С. Есть авторы, которые вообще предпочитают 30 °С. В стандарт CLSI вошло требование 33–35 °С с категорическим утверждением: при температуре выше 35 °С «метициллинрезистентность» золотистого стафилококка не улавливается. И еще одно замечание, которое признается не всеми: инкубация должна продолжаться сутки. С этим не все согласны. Одни считают, что достаточно 16–18 часов, другие больше. Стандарт CLSI продолжительной инкубации не требует, достаточно 18 час. Европейский стандарт предлагает 20-часовую инкубацию. Наконец, есть авторы, читающие результат через сутки (автор считает практику последних вполне обоснованной; суточная инкубация более демонстративна — край зоны лучше контурирован).

Свои особенности есть и при оценке зоны подавления роста вокруг дисков с оксациллином (1 мкг) и цефокситином (30 мкг). В основном это касается диска с оксациллином. Есть две «опасности», подстерегающие микробиолога при оценке зоны подавления роста стафилококка. Первая — наличие слабого роста культуры в той части, что примыкает к краю отчетливо видимой зоны. Этот рост нельзя пропустить, он уменьшает диаметр зоны, и этот фактор учитывают — размер зоны определяют по краю полного подавления роста. Второй момент — наличие роста плохо различимых колоний внутри зоны. Их тоже учитывают, они — показатель «метициллинрезистентности». Чтобы различить и край зоны, образуемый слабым ростом культуры, и рост внутри самой зоны, необходимо просматривать зону и в отраженном, и в проходящем свете. Последнее особенно полезно для выявления мелких прозрачных колоний внутри зоны.

Определенные разночтения есть в том, какой размер зоны подавления роста вокруг диска считать указанием на «метициллинрезистентность». Есть трактовка, приведенная в некоторых зарубежных стандартах, есть вполне обоснованная практика отдельных авторов. Когда речь идет о диаметре зоны подавления роста вокруг

диска с цефокситином 30 мкг, микроб должен считаться «метициллинрезистентным», если он не более 21 мм. В этом случае ген устойчивости присутствует. Если диаметр 22 мм или более, то стафилококк чувствителен. Он не содержит ген *tes A*, не является устойчивым к оксациллину и другим пенициллиназоустойчивым пенициллинам. Менее определена точка зрения на результаты замера диаметра зоны подавления роста стафилококка вокруг диска с оксациллином 1 мкг (заметим, что в свое время такая концентрация антибиотика в диске была выбрана главным образом и именно для упрощения выявления «метициллинрезистентности»). Признавая устойчивость культуры при диаметре 10 мм или малочувствительность (промежуточную чувствительность) при диаметре 11–12 мм, авторы некоторых документов как бы уходят от ответа — это «метициллинрезистентность» или нет. И есть, и нет. Надо согласиться с тем, что малочувствительность или тем более устойчивость являются прямым указанием на возможную «метициллинрезистентность». И тут уместно напомнить об авторской позиции, приведенной выше: «метициллинрезистентность» стафилококка целесообразно проверять двумя параллельно используемыми методическими приемами.

Метод серийных разведений в жидкой и плотной питательных средах также нашел применение для установления «метициллинрезистентности» стафилококков. Некоторые варианты исследований вошли в распорядительные документы. В частности, предложено использовать разведения цефокситина в жидкой питательной среде для установления МПК; в стандарт вошел вариант микроразведений. Объектом изучения могут быть *S. aureus* и *S. lugdunensis*, но не другие виды стафилококка, поскольку для них не установлены критерии чувствительности. Вариант микроразведений не является обязательным. Если исследователь предпочитает макроразведения — за ним право выбора. Главное, чтобы и в том, и в другом случае тестирование стафилококка на чувствительность к цефокситину было выполнено с соблюдением всех требований. А это означает, что должна быть использована жидкая питательная среда Мюллера-Хинтон со сбалансированным катионным составом. Напомним, что речь идет о содержании в бульоне катионов кальция и магния. Их должно быть соответственно 20–25 мг/л и 10–12,5 мг/л. Отечественные методические указания по определению чувствительности бактерий к антибиотикам приводят методику контроля этих характеристик, доступную любой

микробиологической лаборатории. Но, во-первых, такую питательную среду можно затребовать у производителя, располагающего приборами физико-химического исследования элементарного состава питательных сред. Кроме того, следует отметить, что катионный состав МХА и МХБ существенно влияет на зонообразование или МПК таких антибиотиков, как аминогликозиды и тетрациклины, причем чаще всего по их действию на *P. aeruginosa*. Цефалоспорины в этом отношении менее уязвимы. Главное заключается в том, чтобы и плотная, и жидкая питательные среды в целом были качественными. А это не всегда легко достижимо с учетом того, что все компоненты среды не являются строго стандартизуемыми.

Приготовление инокулюма, основного и рабочих разведений антибиотика, инокуляция выполняются по стандартной методике, как это изложено в отечественных методических указаниях. А вот инкубация имеет свои особенности. Прежде всего, речь идет о температурном режиме. Считается, что если превысить 35 °С, то «метициллинрезистентность» стафилококков не улавливается или выявляется значительно хуже, чем при более низких температурах. Есть несколько рекомендаций: 33–35 °С, 30–32 °С, 30–35 °С. Трудно заметить существенное влияние на результат температуры инкубации, если она варьирует в пределах 30–35 °С. Главное — не превысить 35 °С. Далее — продолжительность инкубации. Она обычная, около 20 часов. Наконец, конечная манипуляция — определение первой пробирки (лунки) ряда с отсутствием роста, т. е. МПК. Как показано в таблице, до 4 мкг/мл включительно микроб признается чувствительным к цефокситину, а следовательно, и к оксациллину. Стафилококк не относится к «метициллинрезистентным». Но если МПК 8 мкг/мл (т. е. рост есть в пробирке с 4 мкг/мл), то стафилококк устойчив и эта устойчивость, скорее всего, определяется геном, кодирующим «метициллинрезистентность» (*tes A*). Правда, дотошный читатель может заметить, что устойчивость к оксациллину — цефокситину — может иметь иную природу, но это исключение, редкость. В практическом плане разумно считать штамм «метициллинрезистентным». Кроме того, не следует забывать о целесообразности двойного анализа, двух параллельных исследований.

В этой связи хотелось бы отметить как весьма целесообразный и по простоте, и по информативности т. н. «скрининговый» метод определения «метициллинрезистентности» стафилококков.

Формально его относят к методу серийных разведений в плотной питательной среде (при желании исследователя он и может быть таким). Но фактически используют только одно разведение — 6 мкг/мл оксациллина в плотной среде и по наличию или отсутствию роста судят о результате. Последовательность действий следующая. В агар Мюллера-Хинтон добавляют 4% хлорида натрия (некоторые авторы берут 5–6%, но необходимость в этом не выглядит убедительной, хотя и испортить соль не может) и оксациллин из расчета 6 мкг/мл. В качестве контроля готовят еще одну чашку с МХА, но добавляют только 4% хлорида натрия; антибиотик не вносят. Далее приготавливают инокулюм суточной культуры исследуемого штамма стафилококка по стандарту 0,5McFarland в изотоническом растворе хлорида натрия. Затем посев. На поверхность среды с оксациллином и контрольного варианта (без оксациллина) наносят «пятно» взвеси диаметром около 1,5 см. Это можно сделать пипеткой (достаточно 0,1 мл взвеси), ватным тампоном, петлей. Целесообразно, чтобы было нанесено по меньшей мере два «пятна» на поверхность среды в одной чашке или использованы две чашки с посевом одной и той же культуры. Возможность уловить в этом случае «метициллинустойчивые» клетки стафилококка существенно возрастает. Далее инкубация (внимание!) при температуре не выше 35 °С, но и не ниже 30 °С. Продолжительность инкубации — 24 часа, полные сутки. Теперь можно читать результат. На среде с хлоридом натрия и без оксациллина (контрольная чашка) должен быть типичным рост исследуемого штамма золотистого стафилококка. Если его нет, исследование прекращается, была допущена какая-то ошибка, природу которой необходимо выяснить. Если на контрольной чашке рост есть, причем надлежащий, то переходят к оценке чашки с опытной (содержащей антибиотик) средой. Поскольку рост может быть в виде мелких, прозрачных колоний, посеvy просматривают и в отраженном, и в проходящем свете. Если роста нет ни в одном из «пятен», ответ очевиден: культура чувствительна к оксациллину, «метициллинрезистентность» отсутствует. Если в пятне присутствуют колонии стафилококка, ответ также лежит на поверхности: стафилококк устойчив — «метициллинрезистентен». Но если выросло несколько — 1–2–3 колонии в одном из посевов («пятен»)? Как трактовать результат? Некоторые исследователи считают, что даже одна колония стафилококка — это свидетельство наличия устойчивости. Были и более «либеральные» мнения. Сошлись на том (и

это внесено в стандарт CLSI), что если число колоний более одной, то штамм признается «метициллинрезистентным». Условно, натянуто — несомненно! Но так решили. Тут важен еще один момент, о котором не упомянуто в стандартах, — следует убедиться в том, что выросшие колонии (или иные признаки чуть наметившегося роста) действительно принадлежат исследуемому стафилококку, что это не контаминирующая микрофлора. Это обычная микробиологическая процедура, не требующая обсуждения.

Е-тест также нашел применение для выявления «метициллинрезистентности» стафилококков как метод, позволяющий определить МПК, по ней и судят — есть или нет устойчивость. Т.о. речь идет о варианте метода серийных разведений [66, 374]. Е-тест пока не вошел в распорядительную документацию, но опыт выявления «метициллинрезистентности» стафилококков позволяет считать, что для Е-теста предпочтительно использовать агар Мюллера-Хинтон с добавлением 2% хлорида натрия. После инокуляции взвесью стафилококка в изотоническом растворе хлорида натрия (плотность по стандарту 0,5 McFarland; некоторые авторы используют стандарт 1,0 McFarland) инкубацию осуществляют при температуре не выше 35 °С в течение суток. Далее учитывают результат: МПК оксациллина 4 мкг/мл или более является указанием на «метициллинрезистентность». Е-тест рассматривают как вполне приемлемый дополнительный метод определения чувствительности стафилококков к оксациллину, подтверждающий (или не подтверждающий) результат, полученный стандартизованными методами.

Заслуживает внимания метод определения ПСБ2' с помощью моноклональных антител, иммобилизованных на латексной матрице (латексных частицах) [66, 406]. Он позволяет в течение 10 мин провести тестирование. Наличие специфического пенициллинсвязывающего белка свидетельствует о «метициллинрезистентности» стафилококка с высокой специфичностью. Метод достаточно чувствителен и при наличии соответствующего набора необходимых компонентов для анализа (они выпускаются несколькими фирмами) технически доступен для использования в микробиологических лабораториях лечебных учреждений. Тем не менее существует ряд требований, которые позволяют (или не позволяют) использовать метод в повседневной практике. Например, к условиям роста культуры, выделения белка, индукции его образования и др. Это предполагает необходимость определенного опыта

у исполнителя. Впрочем, о необходимости дублирования тестирования на «метициллинрезистентность» автор упоминал уже не раз, и использование весьма полезного метода агглютинации (часто его называют «латексной агглютинацией») — дополнительное тому подтверждение.

Завершая краткий экскурс в методологию определения «метициллинрезистентности» стафилококков, необходимо еще раз обратить внимание на высокую клиническую, чисто лечебную значимость подобных исследований. От точного, разностороннего исполнения тестирования зависит выбор антимикробного средства, которое может быть оптимальным, с наибольшим терапевтическим потенциалом (речь, естественно, идет о бета-лактамах) или препаратом резерва, второго ряда, менее эффективным и более опасным для человека.

Антимикробные препараты для лечения заболеваний, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками

Вопрос о том, чем лечить инфекции, вызванные «метициллинрезистентными» стафилококками, в конечном итоге является главным. «Метициллинрезистентность» исключает из лечебной практики целую группу наиболее активных и относительно безопасных для больного препаратов бета-лактамной структуры. Их надо заменить, желательно равноценными и по лечебному потенциалу, и по переносимости антимикробными средствами. Но сразу же становится очевидным — такая равноценная замена невозможна. Препараты есть, о них далее и пойдет речь, но в полной мере восполнить потерю бета-лактамных антибиотиков для лечения стафилококковых инфекций они не могут. Иерархия антимикробных лекарственных средств, приемлемых для терапии заболеваний, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, по структуре несложна. Конечно, существует определенная градация антибиотиков в зависимости от того, какова патология, где она локализована, идет ли речь о госпитальной или внегоспитальной инфекции, каков сам микроб — его вид, вирулентность, чувствительность к антибиотикам (иных, не бета-лактамной структуры). И, тем не менее, «набор» таких противомикробных лекарственных средств лимитирован, а показания к применению некоторых

из них не очевидны. Безусловно, сегодня на вершине пирамиды антибиотиков, используемых для терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, прочно обосновался ванкомицин — достаточно «старый» антибиотический препарат, по сути вернувшийся в практику именно благодаря необходимости замены по разным причинам бета-лактамов, в том числе и в первую очередь из-за «метициллинрезистентности» стафилококков. А вот дальше идет перечень других антимикробных соединений, которые могли бы заменить ванкомицин (см. таблицу 2). Их очередность трактуется по-разному, но, пожалуй, «вторым в очереди» обычно называют даптомицин, который применяют и при стафилококковых, и энтерококковых инфекциях, если ванкомицин по каким-либо причинам оказывается неприемлемым. На многих из перечисленных в таблице антибиотиках необходимо остановиться, чтобы трезво оценить перспективу их применения при патологии, вызванной «метициллинрезистентными» стафилококками.

Нет надобности сколь-нибудь детально характеризовать ванкомицин, он достаточно хорошо известен отечественным врачам. Остановимся только на некоторых характеристиках, определяющих его приоритетное положение в лечении инфекций, при которых по каким-либо обстоятельствам нельзя применять бета-лактамы антибиотики (включая «метициллинрезистентность»).

1. Ванкомицин активен только в отношении грамположительных бактерий. В плане обсуждаемой проблемы его можно назвать типичным противостафилококковым антибиотиком.

2. Имея оригинальную структуру и обладая присущим ему механизмом действия на микроб, ванкомицин активен в отношении стафилококков, устойчивых к другим антибиотикам иной структуры и иного механизма действия. Поэтому «метициллинрезистентные» стафилококки изначально чувствительны к ванкомицину. О перекрестной устойчивости можно говорить, только если речь идет о других антибиотиках группы (гликопептидах), к которой принадлежит ванкомицин (да и то ее оспаривают). Но другие гликопептиды в России пока практически не применяются.

3. Центральным вопросом, во многом определившим поиск новых, иных, чем ванкомицин, препаратов, — это ванкомицинрезистентность стафилококков. Многие годы создавалось впечатление, что подобная устойчивость маловероятна, что такой проблемы нет. Действительно, вторичная, индуцированная резистентность

стафилококков к ванкомицину — явление редкое, и развивается она длительно. Но сегодня — это уже реальность. Чуда не произошло. И важно понимать, чем это грозит лечебному процессу сейчас и в будущем, как диагностировать устойчивость и что делать, чтобы ее лимитировать. И вот тут мы подходим к еще одному важному и болезненному вопросу. Какова достоверность той информации, которую обеспечивают методы определения чувствительности стафилококков к ванкомицину (да и к другим гликопептидам тоже).

4. Об условности существующих критериев чувствительности (резистентности) микроорганизмов к антибиотикам, т. н. «табличных показателей», автор не раз говорил в предшествующих работах [8]. Но, пожалуй, наибольшие сомнения вызывали и вызывают те *break-points*, которые установлены для ванкомицина. Это уже привело к тому, что диск-диффузионный метод был исключен из числа информативных и, соответственно, размер (диаметр) зон подавления роста стафилококка вокруг диска не может быть использован при трактовке чувствительности. На такой позиции стоят и CLSI, и EUCAST. И хотя проблема использования «метода дисков» с ванкомицином не выглядит безнадежной (она решаемая), на сегодняшний день сам по себе отказ от дисков выглядит наиболее приемлемым. Что касается метода серийных разведений, то и здесь все непросто. И связано это с уже описанным выше явлением — неоднородностью (гетерогенностью) популяции, которая может содержать как чувствительные к ванкомицину клетки (а их количество бывает преобладающим), так и малочувствительные (промежуточные по чувствительности) и даже устойчивые. Если две последние группы обеспечивают рост, потенциал ванкомицина очевиден, если нет, нужной информации получить не удастся. Поэтому предлагают использовать еще и так называемый «скрининговый» тест — посев культуры стафилококка на питательный агар, содержащий 6 мкг/мл ванкомицина. Напомним, что 4–8 мкг/мл — это промежуточная чувствительность золотистого стафилококка к ванкомицину (или, пользуясь «старой» терминологией, малочувствительность). Впрочем, и тут приходится делать существенные оговорки. По стандарту CLSI, все так, как написано выше, а вот по европейским критериям такого понятия, как промежуточная чувствительность стафилококков к ванкомицину, нет. Есть чувствительные — МПК ≤ 2 мкг/мл и устойчивые — >2 мкг/мл (т. е. ≥ 4 мкг/мл). И еще одно важное обстоятельство: и названные критерии

CLSI, и EUCAST относятся только к *S. aureus*; для коагулазонегативных стафилококков они другие. У первых ≤ 4 мкг/мл (чувствительные), 8–16 (промежуточные), ≥ 32 (устойчивые). По европейским критериям, цифр только две — ≤ 4 мкг/мл (чувствительные) и > 4 (устойчивые). Если к этому добавить, что и критерии чувствительности тоже менялись (причем в сторону ужесточения показателей), то становится очевидно — вопрос о тестировании на ванкомицинрезистентность остается до конца не решенным и требует не просто внимания от микробиолога, а дублирования исследования. Выбор, к сожалению, у аналитика узок: метод серийных разведений в жидкой питательной среде и «скрининг», который часто называют методом разведений в плотной питательной среде (хотя используют только одну концентрацию ванкомицина — 6 мкг/мл). Но, как говорится, чем богаты, тем и рады — надо пользоваться.

5. Сказанное выше — это преамбула к тому, что называют устойчивостью стафилококков, в том числе и прежде всего «метициллинрезистентных». О каких МПК идет речь? Примем за истину те критерии, которые приведены выше: других у нас пока нет, и селекция, основанная на все более ужесточающихся требованиях к показателям, дает право на оптимизм.

Так вот, опираясь именно на такие критерии, прежде всего следует еще раз подчеркнуть — ванкомицинрезистентность стафилококков пока явление нечастое. А что касается того, что вызывает тревогу, что касается устойчивости к ванкомицину, то уместно разделить проблему на две неравные части. Одна заключается в том, что найдены штаммы стафилококков действительно высокоустойчивые к ванкомицину, для них МПК антибиотика превышает 32 мкг/мл и достигает 128–256 мкг/мл и более [275, 346, 365]. Очень часто речь идет о «метициллинрезистентных» штаммах: именно у них ванкомицинустойчивость проявляется чаще [286, 318, 346, 378]. Но подобная высокая устойчивость — явление редкое. Значительно чаще (почему и возникла серьезная тревога по поводу будущего терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками) проявляется редуцированная чувствительность к ванкомицину. Это еще не устойчивые штаммы, они промежуточны по чувствительности. Но они встречаются нередко, или составляя часть популяции (гетерогенность по чувствительности), или делая культуру гомогенно малочувствительной [186, 256, 286, 345]. МПК для таких культур колеблется в пределах 4–16 мкг/мл. А ведь это серьезная проблема. Ванкомицин

не относится к числу антибиотиков широкого дозирования, его повреждающий потенциал не позволяет увеличением дозы повысить соответственно концентрацию антибиотика в крови и тканях, чтобы таким образом преодолеть пограничную чувствительность (малочувствительность) к нему возбудителя. Получается, что ванкомицин даже при ограниченной резистентности, не полной устойчивости к нему клеток микроба становится ненадежным. Лечить им тяжелые инфекции, вызываемые «метициллинрезистентными» стафилококками, опасно. По справедливому мнению многих — недопустимо.

6. Вопрос о резерве для ванкомицина при стафилококковых инфекциях, вызванных «метициллинрезистентными» штаммами, прежде всего и в основном определяется ванкомицинрезистентностью. Это так. Но при этом не следует забывать и о повреждающем потенциале гликопептидов, ванкомицина в первую очередь. Особенностью антибиотика является то, что основной путь его введения в организм внутрисосудистый. Орально он может использоваться только как препарат, действующий в кишечнике (из которого он не всасывается). Внутримышечно ванкомицин вводить не следует из-за раздражающего действия. Необходимость внутривенного введения способствует максимальному проявлению его прямого токсического (органотропного) действия. Ванкомицин нельзя назвать высокотоксичным препаратом, но он далеко не безопасен. По прямому токсическому действию не идет в сравнение с теми, кого он заменяет — бета-лактамами (естественно, не в пользу ванкомицина). Ванкомицин нефротоксичен и ототоксичен. И хотя поражения почек и слухового анализатора обратимы, они требуют постоянного контроля в процессе лечения, а в запущенных случаях становятся фатальными для больного. При введении ванкомицина в сосудистое русло могут наблюдаться тахикардия, гипертермия, тошнота, рвота, зуд, гиперемия кожных покровов, обмороки, головные боли и ряд других симптомов. Многие осложнения встречаются редко, но нефротоксическое действие в том или ином виде достаточно частое явление. Более того, существует рекомендация (очень обоснованная) контролировать содержание ванкомицина в крови после его внутривенного введения, не допуская превышения 40 мкг/мл, поскольку 60 мкг/мл — это уже опасно для больного.

Этот маленький, далеко не полный экскурс в повреждающее действие ванкомицина, приведенные характеристики в целом

**Антимикробные лекарственные средства, применяемые
для терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными»
стафилококками**

Группа	Основное назначение	Препараты
1.	Терапия наиболее тяжелых инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, в т. ч. сепсиса, эндокардита, обширных процессов в тканях и т. п.	1. Ванкомицин 2. Даптомицин 3. Линезолид 4. Квинупристин-дальфопристин (хинупристин-дальфопристин)
2.	Терапия менее тяжелых инфекционных процессов, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками.	1. Ванкомицин 2. Даптомицин 3. Линезолид 4. Клиндамицин 5. Триметоприм-сульфаметоксазол 6. Квинупристин-дальфопристин (хинупристин-дальфопристин)
3.	Препараты, чей лечебный потенциал при терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, оценивается достаточно высоко. Но их активность и переносимость требуют дополнительного изучения.	1. Телаванцин 2. Далбаванцин 3. Оритаванцин 4. Цефтаролин 5. Цефтобипрол
4.	Препараты, чаще используемые в сочетании с антибиотиками 1-й группы при тяжелых процессах. Как монопрепараты назначаются редко по особым (индивидуальным) показаниям.	1. Рифампицин 2. Фузидиевая кислота 3. Гентамицин
5.	Препараты, предназначенные для подавления «метициллинрезистентных» стафилококков в патологическом очаге (для местного применения), а также для санации слизистой при бактерионосительстве (носовые ходы, горло).	1. Мупирицин 2. Бацитрацин 3. Хлоргексидин 4. Фузидиевая кислота.

служат еще одним показанием к поиску резерва для ванкомицина и дают дополнительную информацию о том, какой он должен быть, чтобы иметь право заменить ванкомицин в борьбе с «метициллинрезистентными» стафилококками.

К вопросу о ванкомицинрезистентности стафилококков еще придется вернуться, поскольку он все более становится проблемным, самостоятельным. Уже сегодня он важен в чисто клиническом плане, завтра он может приобрести не менее тревожные черты, чем «метициллинрезистентность». Судя по весьма ограниченной эффективности поиска новых противостафилококковых

препаратов, говорить о достаточном понимании этого явления пока не приходится.

Итак, препараты для лечения инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками. Их перечень приведен в таблице. Он дан с учетом особенностей патологии, ее тяжести и того места, которое занимает тот или иной препарат в лечебных мероприятиях, направленных на подавление возбудителя.

Некоторые препараты заслуживают отдельного разговора.

Даптомицин

Первым антимикробным препаратом резерва для терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, устойчивыми к ванкомицину, с полным основанием может быть назван даптомицин. Подчеркнем — препаратом резерва, т. е. тем антибиотиком, который должен заменить ванкомицин, если последний по каким-либо причинам не может быть использован. У этих двух антибиотиков, ванкомицина и даптомицина, действительно есть что-то общее: оба активны только в отношении грамположительных микробов, оба не всасываются из желудочно-кишечного тракта и системное действие могут оказать только при внутривенном введении, оба принадлежат к антибиотикам строгого дозирования и, хотя их нельзя назвать высокотоксичными, тем не менее обладают очевидным повреждающим действием, ограничивающим возможность варьировать их дозы. Но на этом общность кончается. И по структуре, и по механизму действия на микробную клетку ванкомицин и даптомицин — это два совершенно разных антибиотика, что, собственно говоря, и обеспечило возможность замены одного препарата на другой.

Судьба даптомицина достаточно любопытна и драматична. Он был впервые получен еще в 60-е годы как продукт жизнедеятельности микроба — стрептомицета (*Streptomyces roseoporus*), т. е. как биосинтетический препарат. Даптомицин (тогда LY 146032) был изучен и даже дошел до клиники, но был признан токсичным в силу повреждающего действия на скелетные мышцы (и не только) и по сути «положен на полку». Лишь 20 лет спустя интерес к нему возродился, что объяснено было более тщательной очисткой препарата от примесей и, тем самым, снижением его повреждающего потенциала. В какой-то степени это действительно так, но не совсем. Вспомним, что 60–70-е годы — это период бурного

внедрения в клиническую практику полусинтетических антибиотиков — пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, тетрациклинов, макролидов. Разные по спектру противомикробного действия, способу введения в макроорганизм, переносимости, они решали на тот момент самые актуальные задачи терапии бактериальных инфекций. А такие антибиотики, как даптомицин и даже ванкомицин, были просто не нужны. Интерес сначала к ванкомицину, а затем к даптомицину (а это 90-е годы и еще в большей степени начало XXI века) возник тогда, когда встал вопрос о необходимости терапии ряда проблемных инфекций, главным образом вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками и полирезистентными энтерококками. Даптомицин — это прежде всего и главным образом «порождение» проблемы преодоления ванкомицинустойчивости стафилококков и энтерококков. Других весомых показаний к его применению, других проблем, которые без даптомицина решить было бы сложно, попросту нет. Но этого было достаточно для возрождения антибиотика, его возвращения в клинику.

Каковы основные свойства даптомицина? Рассмотрим их главным образом с точки зрения его лечебного потенциала при стафилококковых инфекциях.

Первое, что необходимо выделить, это спектр противомикробного действия: антибиотик активен только в отношении грамположительных бактерий. На грамотрицательные бактерии, микобактерии, грибы, микоплазмы и пр. он не действует. Даптомицин иногда называют антибиотиком широкого спектра, широкоспектральным. С этим нельзя согласиться. Нет таких антимикробных препаратов, которые бы действовали только на микробы одного рода или вида. Они могут действовать только на группу грамположительных или грамотрицательных бактерий, на те и другие или к тому же на т. н. «безоболочечные» микробы, а также на риккетсии, хламидии. Последние — это явно широкоспектральные препараты, первые два — узкоспектральные. Иначе подобные понятия — узкоспектральные, широкоспектральные — теряют смысл.

Итак, спектр действия даптомицина. Какие же бактерии к нему природно (конститутивно) чувствительны? Прежде всего должны быть названы стафилококки. Это и золотистый стафилококк (*S. aureus*), и так называемые коагулазонегативные стафилококки, включая *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* и др. виды, способные вызвать патологию у человека. По данным достаточно

многочисленных исследований, МПК даптомицина для стафилококков не превышают 1 мкг/мл, а чаще колеблются в пределах 0,125–0,5 мкг/мл [38, 77, 368, 375]. Заметим, что 1 мкг/мл — это та контрольная концентрация, при которой стафилококк считается чувствительным к даптомицину. Но главный вопрос, который определяет смысл клинической значимости даптомицина, — насколько он активен в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков, золотистого особенно. По очевидной причине этот вид был объектом особого внимания. Ответ на такой вопрос можно разделить на две составляющих. Во-первых, «метициллинрезистентные» стафилококки чувствительны к даптомицину. Но, с другой стороны, сравнение усредненных МПК даптомицина для чувствительных штаммов и таких же для «метициллинрезистентных» говорит о тенденции к увеличению подавляющих концентраций антибиотика для последних [38, 95, 176]. А этостораживающий факт. Однако главное все же заключается в том, что даптомицин активен в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков. К антибиотик чувствительны энтерококки, в т. ч. *E. faecalis* и *E. faecium*, два основных вида, патогенных для человека. Контрольная величина даптомицина, отделяющая чувствительные штаммы энтерококка от резистентных, — 4 мкг/мл. По результатам исследований ряда авторов, выполненных как с ванкомицинчувствительными, так и ванкомицинрезистентными штаммами, МПК даптомицина укладывались в эти пределы почти в 100% наблюдений [176, 342]. Отдельные резистентные штаммы (обычно *E. faecium*) — достаточно обыденное явление для энтерококков применительно ко всем антибиотикам, действующим на эти микроорганизмы. Подчеркнем в этой связи главное: к даптомицину чувствительны энтерококки, устойчивые к ванкомицину.

К даптомицину чувствительны другие цепочковые кокки, в том числе стрептококки группы А (т. е. *S. pyogenes*, наиболее патогенный вид), а также остальные виды стрептококков. Даптомицин активен в отношении пневмококков (*Streptococcus pneumoniae*). Однако показана возможность устойчивости отдельных штаммов к антибиотик с МПК 2 мкг/мл. Листерии и дифтероиды оказались резистентны к даптомицину, хотя принадлежат к грамположительным бактериям.

Вторая характеристика даптомицина, которую следует подчеркнуть в связи с ролью антибиотика в лечении стафилококковых инфекций, — это его бактерицидность, способность не только

влиять на репродукцию бактерий, но и оказывать летальное действие на микробную клетку. Как уже подчеркивалось, даптомицин обладает необычным механизмом действия на бактерии. Ни один другой антибиотик так не действует. Его мишенью является цитоплазматическая мембрана микроба, объект воздействия многих антибиотиков (в том числе бета-лактамов). Но действует даптомицин совсем не так, как другие препараты. Он как бы внедряется в структуру мембраны, меняет ее «электрический» потенциал, вызывает структурную перестройку мембраны с образованием своего рода «проходов», ионных каналов, пор. Когда число таких каналов достигает критической величины, важнейший функциональный орган клетки, цитоплазматическая мембрана, оказывается не в состоянии выполнять свои многочисленные функции — и микроб гибнет. Судя по витральным экспериментам, этот летальный процесс идет быстро и носит необратимый для микробной клетки характер: по некоторым данным, уже в течение часа количество живых клеток может уменьшиться в 1000 и более раз. Чем больше антибиотика, чем значительнее его концентрация, тем выраженнее летальное действие [19, 36, 77, 342]. Но и это не все. Есть еще одна уникальная особенность бактерицидности даптомицина. Существует прямая зависимость между способностью многих антибиотиков подавлять размножение микробной клетки, убивать ее и физиологической активностью микроба. Чем более активно протекают жизненные процессы в микробной клетке, тем она более восприимчива к действию антибиотика. То же можно было бы сказать и о даптомицине, но с одним очень важным дополнением: к антибиотику чувствительны не только физиологически активные, но и инертные клетки, в том числе и к его бактерицидному действию. Во всяком случае, микробная популяция, прошедшая фазы активного роста и перешедшая в стационарную фазу (т.е. в фазу затухания всех процессов в бактериальных клетках, в том числе репродуктивных), оказалась высокочувствительна к летальному действию даптомицина: клетки погибали практически так же, как если бы они были физиологически активны. Как уже подчеркивалось, это редкое, но очень перспективное для терапии стафилококковых инфекций свойство.

Однако ничто не бывает абсолютным. И бактерицидное действие даптомицина тоже имеет свои ограничения. Они связаны с его фармакокинетическими свойствами. На них следует остановиться особо.

Итак, третий, важный аспект, характеризующий даптомицин, — фармакокинетика антибиотика. Она имеет существенные особенности. Фармакокинетика даптомицина в основном исследована только при одном способе его введения в организм человека — внутривенном. И это закономерно, поскольку антибиотик не всасывается из желудочно-кишечного тракта. При оральном пути его введения в организм рассчитывать на системное действие не приходится. Внутримышечные инъекции также не нашли применения из-за повреждающего действия антибиотика на ткани. Таким образом, с учетом существующих признанных показаний для назначения даптомицина единственный реальный путь его введения больному — внутривенный.

Выше уже говорилось о том, какие концентрации даптомицина являются подавляющими для стафилококков, в том числе «метициллинрезистентных». Примем как максимально значимые для перспективы достижения лечебного эффекта 2 мкг/мл. Возникает вопрос, а какие концентрации достижимы в крови больного при внутривенном введении антибиотика в принятой дозе 4–6 мг/кг веса больного один раз в день. О принципах дозирования разговор еще впереди, но названная величина общепризнанна, она эффективна в лечебном плане и — с оговорками — безопасна для больного. Итак, внутривенное введение. Антибиотик вводят и инфузионно — в течение 30 минут, и, хотя очень редко, инъекционно — в течение нескольких минут. Первый способ, капельный, считается предпочтительным, основным, поскольку местнораздражающее действие в этом случае проявляется в значительно меньшей степени. Оказалось, что и при инфузионном, и при инъекционном способах введения концентрации антибиотика в крови мало, чем отличаются друг от друга. При дозе 4 мг/кг наибольшая концентрация усредненно около 50 мкг/мл, при дозе 6 мг/кг — около 70–80 мкг/мл [70, 78, 210]. Впрочем, эти цифры могут колебаться в сравнительно широких пределах. Но это на момент введения. А дальше происходит относительно быстрое снижение концентрации антибиотика в крови, и в течение одного-двух часов она уменьшается приблизительно в два раза. Затем уже в течение суток происходит постепенное снижение содержания даптомицина в крови до 1–4 мкг/мл на момент нового введения препарата. Следует заметить, что подобное поведение антибиотика с изначально быстрым и затем постепенным снижением концентрации в крови довольно обычно для большинства из них. Тот и другой периоды даже

получили специальное название — альфа- и бета-фазы. А теперь можно сопоставить МПК и те количества даптомицина, которые обнаруживают в крови после его внутривенного введения. Последние по меньшей мере достаточны для подавления стафилококков, в том числе «метициллинрезистентных». И хотя те и другие цифры не являются, строго говоря, пропорциональными (динамичная система крови человека и статичная в питательной среде — вещи мало сопоставимые), тем не менее можно утверждать с большой долей вероятности, что в крови больного при внутривенном введении ему даптомицина в дозе 4–6 мг/кг один раз в сутки вполне можно создать концентрации, которые способны подавить репродукцию микроба и даже оказать бактерицидное (летальное) действие. Но это в крови. Сказанное справедливо, если микроб вегетируют именно в этом субстрате. Однако «метициллинрезистентные» стафилококки — частые возбудители воспалительных процессов в коже, мягких тканях, костях и суставах. Эта патология считается безусловным показанием для применения даптомицина, если «метициллинрезистентный» стафилококк к тому же малочувствителен или устойчив к ванкомицину. Поэтому закономерен следующий вопрос: какие концентрации антибиотика можно обнаружить в тканях? Он, естественно, тоже был объектом изучения. Установлено несколько интересных фактов. Концентрация антибиотика в интерстициальной жидкости оказалась приблизительно в два раза меньше, чем в крови [210, 359, 422]. Наибольшее количество антибиотика в субстрате обнаружено через 2–3 часа после введения, и выводился он из тканей на 4–5 часов дольше, чем из крови. По некоторым данным [210], в диализате из тканей количество даптомицина соответствовало его концентрации в плазме в не связанной белками форме. А это всего лишь около 10%. Не менее важное (а может быть, и более) обстоятельство, которое выявлено при изучении фармакокинетики даптомицина, заключается в том, что его концентрации во внеклеточном пространстве (в тканевой жидкости) и внутри клеток существенно различаются не в пользу последних. Как говорят в этом случае фармакологи, у даптомицина «низкий объем распределения» [359]. И это далеко не формальная характеристика. Даптомицин значительно менее активен при внутриклеточной локализации возбудителя, чем при воздействии на микроб вне клеток тканей человека [36, 118]. Специальные исследования показали, что в первом случае, чтобы даптомицин проявил свои антимикробные свойства, требовалось его сочетание

с другим антибиотиком, а при внеклеточной локализации микробных клеток антибиотик был достаточен сам по себе, т. е. как монопрепарат. Определенное значение имеет и другой фактор; речь идет о связывании даптомицина белками крови. Оно значительно, более чем на 90%. Только около 10% антибиотика циркулирует в крови в свободном состоянии. И хотя связывание даптомицина белками крови обратимо, это не может не влиять на проникновение его через тканевые мембраны. В частности, даптомицин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, его обнаружили в ликворе в количестве, составляющем менее 5% от концентрации в крови. Эффект связывания оказался роковым для даптомицина как средства терапии легочной патологии (а пневмония — одно из частых заболеваний, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, прежде всего госпитальными штаммами). Было установлено, что липидно-белковый комплекс, являющийся компонентом эпителиальной жидкости дыхательных путей и обычно именуемый сурфактантом, связывает даптомицин, что приводит к подавлению его антимикробного действия [367]. В результате при экспериментальной пневмококковой пневмонии эффективность антибиотика оказалась редуцированной. В дальнейшем этот фактор был учтен при определении круга показаний для клинического применения даптомицина: пневмония не вошла в их число. Хотя в сам эпителиальный секрет и альвеолярные макрофаги антибиотик проникает достаточно активно.

Еще один интересный и важный в клиническом отношении факт, характеризующий фармакокинетические свойства даптомицина, — его проникновение в биопленки [359]. Образование биопленок — это механизм, благодаря которому микроб может пережить неблагоприятные условия существования, в том числе антибиотическую атаку [229]. Таким свойством — образовывать биопленку — в полной мере обладают стафилококки, в том числе «метициллинрезистентные» штаммы [409, 416]. Скрытые в глубине полимерной матрицы, отличаясь редуцированной физиологической активностью, микробы становятся менее достижимыми для антибиотиков и ограниченно чувствительными к противомикробным препаратам. В то же время они остаются не только живыми, но и сохраняют вирулентность, а биопленка тем самым превращается в депо, из которого в кровяное русло могут поступать клетки возбудителя, поддерживая инфекционный процесс [55, 409]. Биопленки способны образовываться на органических (природных)

и искусственно имплантированных (введенных) поверхностях, в том числе протезах, сосудистых катетерах и т.п. Катетеры являются достаточно частым местом локализации биопленок с вегетирующими в них «метициллинрезистентными» стафилококками, как золотистыми, так и иных видов. Подавить жизнеспособность микроорганизмов в биопленках — задача сложная. Попытки использовать для этой цели антибиотики делались неоднократно с переменным и не очень предсказуемым успехом. Это объяснимо, поскольку формирование биопленки — процесс многостадийный, а структура меняющейся во времени биопленки очень разная: от образования микробной колонии и адгезии клеток к какой-либо поверхности через постепенное формирование сложной и ригидной пленки, существенно изолирующей микроб от внешнего мира, до распада биопленки с высвобождением микробной биомассы. Естественно, что контакт возбудителя с антимикробным средством на разной стадии будет различным — от полного до весьма ограниченного.

Даптамицин оказался в числе немногих антибиотиков, способных воздействовать на «метициллинрезистентные» штаммы стафилококка при их вегетации в биопленках. Экспериментальные данные выявили две возможности — подавление антибиотиком микроба на стадии формирования пленки и в уже сформированной полимерной структуре [55, 323, 409, 416]. Последнее более важно, но пока это только экспериментальные и не всегда достаточно убедительные наблюдения. Безусловно, введение антибиотика в полость катетера, особенно в сочетании с антикоагулянтами, — более надежный способ и профилактики образования биопленки, и воздействия на стафилококк. Даптамицин, как это было экспериментально доказано, может быть отнесен в этой связи к числу наиболее перспективных антимикробных средств, в том числе и в первую очередь по действию на «метициллинрезистентные» стафилококки. Естественно, что в данном случае (речь идет о внутрисосудистом катетере) итогом является предупреждение развития и эффективность терапии сепсиса (бактериемии).

Однако в свете сказанного следует вновь упомянуть проблему устойчивости «метициллинрезистентных» стафилококков к даптомицину. Уже обращалось внимание на то, что малочувствительные или устойчивые к ванкомицину штаммы отличались тем, что усредненно МПК даптомицина для них были большими [95, 201, 255]. Более того, найдено, что и в процессе терапии, и путем

селекции в эксперименте можно выделить штаммы стафилококка, устойчивые к даптомицину, МПК для которых были 2–4 и более мкг/мл [58, 201, 368]. Это и фенотипически, и генотипически обусловленное явление, хотя пока редкое.

Вернемся к проблемам фармакокинетики даптомицина. Почки играют основную роль в выведении даптомицина [118]. По меньшей мере до 70% антибиотика обнаруживают в моче, причем 50% в активной форме. В кале найдено около 5–7% даптомицина. Естественный вопрос, как меняется фармакокинетика препарата при патологии, в том числе при заболевании почек с нарушением их функции. От этого зависит доза препарата. Оказалось, что только при уменьшении функции почек на 70% (при остаточном клиренсе креатинина около 30% или менее) целесообразно увеличить интервал между введениями с 24 часов до 48 часов (т.е. одно введение за двое суток). Такова рекомендация. Но, скорее всего, она будет уточняться. Патологии иных внутренних органов, диабет, ожирение мало влияют на фармакокинетику даптомицина. Однако при тяжелых ожогах, сопровождающихся почечной дисфункцией, может уменьшиться интенсивность выведения антибиотика с закономерным увеличением концентрации его в крови. Соответственно, потребуется корректировка дозы (с ориентиром на функцию почек). И тут целесообразно упомянуть очень важное предложение. Оно имеет значение и для дозирования антибиотика.

Почечное выведение антибиотика в силу его возможного повреждающего (прямого токсического) действия делает целесообразным определение концентрации даптомицина в крови, естественно, когда к этому есть показания: при нарушении функции почек, при отсутствии должного эффекта от введения препарата, при наличии осложнений, механизм которых неясен и др. Достаточно обоснованно использование для этих целей высокоразрешающей жидкостной хроматографии [400], которая позволяет определять в крови и других жидких субстратах от нескольких мкг антибиотика до его долей. Менее ясна перспектива микробиологического метода определения даптомицина. Он пока не разработан.

Важный, но требующий дальнейшего накопления экспериментальных и особенно клинических данных вопрос о повреждающем действии даптомицина. Как известно, повреждающее действие антибиотиков можно с долей условности разделить на прямое токсическое (органотропное), аллергенное и биологическое (побочное). Наименее очевидным приходится признать

возможность последнего, обычным проявлением которого является дисбиоз, суперинфекция. Только внутривенное введение даптомицина, часто относительно короткий курс терапии, малое содержание препарата в кишечнике, узкий спектр противобактериального действия являются факторами, ограничивающими вероятность развития дисбиотических явлений, хотя исключить такую патологию нельзя. Их признают, обсуждают и даже внесли в распорядительную документацию. Особенно если речь идет об инфицировании мочевыводящих путей грамотрицательными бактериями или грибами. Это осложнение декларируется, но убедительного подтверждения все-таки пока не нашло. Литературные данные в этой области скудны и не очень подтверждены экспериментально и в клинике. Куда реальнее прямое токсическое действие. Длинный список возможных неблагоприятных реакций, возникающих при введении больным даптомицина, который приводят в ряде инструктивных материалов, безусловно, подлежит селекции. Какие из них являются истинным отражением повреждающего действия антибиотика, насколько опасны, как они связаны с состоянием больного и пр.

Повреждающее действие даптомицина проявляется приблизительно у 20% больных. Эту цифру называют практически все, кто анализировал осложнения, возникающие при введении антибиотика. Различия в трактовке в основном проявляются при попытке выделить те осложнения, которые можно назвать частыми или, наоборот, редкими [47, 94, 119, 176]. Обычно к числу наиболее вероятных относят расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, головную боль, повышение содержания в крови креатинфосфокиназы как отражение миопатии. Но возможна и другая патология. Так группа японских исследователей, анализируя результаты лечения даптомицином инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, нашла, что наиболее часто на введение антибиотика реагирует печень: у 7% больных они наблюдали повышение содержания в крови аспаргат- и аланин-аминотрансфераз и только у 2% повышение концентрации в крови креатинфосфокиназы, диарею и др. осложнения, которые можно было связать с антибиотикотерапией. В то же время в работе, принадлежащей другим авторам, к числу наиболее частых проявлений повреждающего потенциала антибиотика отнесены неврологические симптомы: у 9,2% больных были обнаружены признаки поражения периферических нервов, проявляющиеся как парестезии

и дизестезии; их наблюдали в 6 раз чаще, чем у контрольных групп больных с иной антибиотикотерапией. Как известно, прямое токсическое действие антибиотиков дозозависимо, избирательно, имеет достаточно четкое выражение в виде определенных симптомов [8]. Если вспомнить, почему даптомицин был в свое время практически исключен из числа применяемых антибиотиков, если принять во внимание потенциальную опасность для здоровья и даже жизни больного возможные осложнения при терапии этим антимикробным средством, то прежде всего следует упомянуть миопатии. В свое время их наблюдали достаточно часто, более чем у трети больных, которым внутривенно вводили даптомицин дважды в день. Сегодня, после того как антибиотик очистили от примесных соединений и перешли на одноразовое (в сутки) внутривенное капельное введение в течение 30–60 минут, число подобных осложнений существенно сократилось. По одним данным, те или иные проявления поражения мышц можно наблюдать у 2–2,5% больных, другие авторы называют большие цифры (до 15–16%), некоторые вообще не наблюдали подобных осложнений [70, 78, 142]. Много зависит от того, какие его проявления принимались в расчет. В значительной части случаев фиксировали повышение уровня в крови креатинфосфокиназы (креатинкиназы). Скелетная мускулатура богата этим ферментом (ММ-изоферментом). При патологии мышечной ткани его концентрация в крови повышается. Чем более выражено поражение мышечных клеток, тем выше активность креатинфосфокиназы крови. Сопоставление двух факторов: терапия даптомицином и повышение содержания фермента в крови — дает основание предположить возможность дальнейшего развития токсического поражения мышц [279]. Это не обязательно, все может ограничиться только активностью фермента. Что чаще всего и бывает. Но процесс способен оказаться куда более неблагоприятным. Другие проявления миопатии, более заметные и серьезные, могут возникнуть и параллельно с повышением содержания креатинфосфокиназы и как следующий шаг в развитии осложнения. Это боли в мышцах, мышечная слабость, отечность. К ним присоединяются проявления артралгии. Наиболее тяжелая форма миопатии, которая возможна при терапии даптомицином, — рабдомиолиз (рабдомиолизис) [119, 303]. Он сопровождается разрушением мышечных волокон, что приводит в свою очередь к образованию миоглобина. Последний накапливается в почках, функция которых в результате блокируется. Развивается

острая почечная недостаточность. При лекарственном рабдомиолизисе сценарий может быть разным, от умеренного, с относительно благополучным течением осложнения, до крайне тяжелого, опасного для жизни. Многие определяется своевременным прекращением введения антибиотика (как и других лекарств, способных вызвать эту патологию, а их немало), лечебными мероприятиями, состоянием больного. Вот почему при терапии даптомицином рекомендуют систематически проверять концентрацию креатинфосфокиназы крови; не реже 1–2 раз в неделю [303, 359]. Важно следить за динамикой нарастания содержания фермента в крови. Оно может быть быстрым и существенным и в совокупности с проявлениями и интенсивностью других симптомов служить основанием для прекращения терапии даптомицином. Интересна рекомендация отслеживать содержание антибиотика в крови, которое, по мнению исследователей, к моменту нового введения не должно превышать 20–24 мкг/мл [47]. Впрочем, эта цифра признана сугубо ориентировочной. Еще одним тревожным показателем тяжести осложнения является уровень миоглобина в моче. Если он достигает 30000 нг/мл, это свидетельствует о неблагоприятном развитии заболевания с реальной опасностью для функционального состояния почек.

Важным вопросом является связь между дозой препарата и развитием миопатий. Уже подчеркивалось, что, по мнению практически всех исследователей, значение имеет не столько разовая доза даптомицина, сколько повторность его введения в течение суток. Оптимальным признано одноразовое введение [298]. Было найдено, что при таком режиме даже доза 12 мг/кг не приводит к развитию осложнения. Однако эти исследования были выполнены на добровольцах, практически здоровых людях. Даптомицин обычно назначают больным с тяжелой патологией. Т. е. может быть много факторов, способствующих проявлению повреждающего действия антибиотика. Анализ проводимых в литературе наблюдений рабдомиолиза у больных, получавших даптомицин, свидетельствует о наличии у них не только тяжелых заболеваний, органопатологий, но и о предшествующей интенсивной фармакотерапии, в том числе препаратами с существенным повреждающим потенциалом. Среди них были и такие, что также способны вызвать миопатии (амфотерицин В, глюкокортикоиды, статины). Учет анамнестических данных в этой связи может дать врачу полезную и настоятельную информацию [94, 205, 303].

При внутривенном введении даптомицина нередко развиваются осложнения со стороны нервной системы. Наиболее часто это головные боли, а также головокружение, бессонница и чувство беспокойства [94, 359]. Серьезное внимание привлекают периферические нейропатии, которые, по разным данным, наблюдают у 2–9% больных [94]. Они проявляются как различного рода нарушения чувствительности: извращенной чувствительностью (дисестезия) или как парестезии. В большинстве случаев симптомы осложнения умеренно выражены и исчезают в течение одной-двух недель после прекращения терапии антибиотиком.

К числу наиболее частых проявлений повреждающего действия даптомицина после его внутривенных инфузий, как уже упоминалось, относятся нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, запор или, наоборот, диарея. Природа этой патологии остается неясной. Она может быть как проявлением прямого токсического действия антибиотика, так и биологического (побочного) действия, т. е. дисбиоза, что, впрочем, представляется маловероятным.

Среди привлекающих внимание тяжелых осложнений аллергической природы при лечении даптомицином следует назвать эозинофильную пневмонию (легочную эозинофилию). Хотя ее считают сравнительно редким проявлением повреждающего действия лекарств, сообщения об эозинофильной пневмонии на введение даптомицина (и не только его) появляются систематически [218, 274]. Существует даже такое понятие, как лекарственная эозинофилия легких, причиной которой могут быть многие препараты, в том числе антимикробные: пенициллины, сульфаниламиды, нитрофураны и др. Судя по публикациям, это осложнение в последние годы встречается все чаще, что, возможно, связано с совершенствованием диагностики заболевания. Эозинофильная пневмония может развиваться очень быстро, в течение первых суток от начала применения препарата. Но в большинстве описаний этого осложнения при терапии даптомицином для этого требовалось не менее двух недель, а иногда и больше. Поражение проявляется ухудшением самочувствия больного, появлением одышки, сухого кашля, повышением температуры, ознобами. В случае продолжения курса даптомицина все симптомы нарастают. При рентгенологическом обследовании наблюдают очаговые или обширные затемнения в легких. Возможно появление плеврального выпота. В отделяемом бронхов (при бронхоскопии — в бронхиальной жидкости),

а также в плевральном экссудате обнаруживают большое количество эозинофилов.

Течение осложнения, его исход во многом определяются своевременным прекращением антибиотикотерапии, тяжестью той патологии, которая явилась причиной назначения даптомицина, наличием сопутствующих заболеваний. При благоприятном варианте осложнение разрешается самостоятельно. При тяжелой форме требуется терапия стероидными препаратами.

Среди других проявлений аллергенного действия даптомицина называют высыпания на коже и слизистых, отеки (в том числе гортани), допускается возможность тяжелой анафилактической реакции [94].

В заключение раздела возвращаясь к показаниям для клинического применения даптомицина, следует выделить те из них, что являются признанными, «узаконенными» разрешительной документацией, и те, что представляют собой попытку, как правило, логичную, испытать лечебные свойства антибиотика при инфекциях, вызванных чувствительной к нему микрофлорой. К первым, как уже было упомянуто, принадлежат вызванные золотистым стафилококком (не только «метициллинрезистентным») бактериемия (сепсис) и эндокардит (правосторонний). Другая группа показаний — это инфекции кожи и мягких тканей, в этиологии которых основными являются золотистый стафилококк, пиогенный стрептококк, стрептококки группы В (*S. agalactiae*) и стрептококки группы С (*S. dysgalactiae subsp. equisimilis*), а также *Enterococcus faecalis*. Заметим, что и в данном случае речь идет о стафилококках, которые могут быть «метициллинрезистентными». Что касается показаний, которые пока не вошли в число достаточно проверенных клиническими исследованиями, то их в первую очередь объединяет (что логично) чувствительность к даптомицину возбудителя [42, 142, 204а]. В плане обсуждаемой проблемы важно, что среди этих микроорганизмов доминируют «метициллинрезистентные» стафилококки. Именно «метициллинрезистентность» в приведенных исследованиях являлась главной побудительной причиной для назначения даптомицина. Наряду с ней важен был еще один момент — тяжесть течения заболевания. Среди тех патологий, которые явились показанием для выбора антибиотика, наиболее частыми были гнойные поражения костей (остеомиелит) и суставов. Даптомицин был найден достаточно перспективным и не уступающим по своему лечебному потенциалу ванкомицину.

Среди других — абдоминальная патология, заболевания органов малого таза, профилактика инфекций при тяжелой травме и обширных оперативных пособиях. Однако малое число наблюдений в этих случаях не позволяет делать какие-либо далекоидущие выводы и лишь говорит о необходимости и целесообразности продолжения накопления клинических данных. Более того, читатель найдет в специальной литературе упоминания (и довольно уверенные) о возможности использования даптомицина при патологии легких, в том числе при тяжелой форме пневмонии. Это логично, если учесть, что именно при деструктивных процессах в легких состав и сама продукция сурфактанта могут меняться. А ведь именно он инактивирует антибиотик. Каких-либо объективных критериев, позволяющих судить о том, сохранится или нет активность даптомицина при терапии той или иной патологии дыхательных путей, не существует. Поэтому применение в данных случаях даптомицина представляется не вполне оправданным, рискованным.

Лечебный потенциал даптомицина рассматривается в разделах, посвященных терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками. Однако некоторые существенные моменты заслуживают упоминания как базовые. Прежде всего вернемся к показаниям для применения даптомицина. На момент написания данной работы они достаточно ограничены. Это связано как со свойствами антибиотика, так и с чисто формальными причинами. К первым прежде всего относятся спектр противомикробного действия даптомицина и ограниченная возможность его введения в организм больного. Речь идет об его активности только в отношении грамположительных бактерий, да и то не всех, а практически лишь стафилококков и цепочковых кокков. Кроме того, единственный реальный путь его введения в организм больного, при котором антибиотик может оказать системное действие, — внутривенный. Свою лепту в ограничение перечня показаний к клиническому применению даптомицина вносят повреждающее действие на человека, переносимость (впрочем, они не играют очень большой роли) и экономическая целесообразность: антибиотик не дешев. Наконец, сам по себе ограниченный опыт использования даптомицина для лечебных целей служит лимитирующим фактором, что немаловажно, особенно в тех странах, где получение разрешения на клиническое применение лекарства — процесс многоступенчатый и длительный. Отсюда и вытекают те показания к назначению антибиотика, которые реальны и формализованы (разрешены соответствующими

инстанциями, в частности FDA). Еще раз назовем их. Это осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными к даптомицину бактериями: стафилококками, в том числе «метициллинрезистентными», стрептококками и энтерококками, но только *E. faecalis*. Еще одним «узаконенным» показанием является эндокардит, причем только правосторонний, — достаточно убедительных данных о его активности при левостороннем процессе просто не накоплено. Наконец, это бактериемии стафилококковой природы (в том числе вызванные «метициллинрезистентными» штаммами). Некоторые авторы в число показаний к применению даптомицина включают гнойную инфекцию костей и суставов, естественно, если возбудителем является чувствительный к антибиотике микроорганизм. Впрочем, как известно, стафилококк играет ведущую роль в этиологии этих заболеваний.

Естественно, что в этот «узаконенный» перечень не попали поражения легких, поскольку, как отмечено выше, даптомицин инактивируется белково-липидным комплексом бронхоальвеолярной жидкости (сурфактантом).

Не будем останавливаться на некоторых попытках расширить список, поскольку пока иные показания к применению даптомицина не нашли официального признания (об этом говорилось выше). Хотя нетрудно предположить, что с дальнейшим ростом значимости «метициллинрезистентных» стафилококков в происхождении заболеваний человека (что весьма вероятно) применение антибиотика будет идти по возрастающей.

Приведенные выше показания к клиническому использованию даптомицина позволяют сделать несколько заключений. Очевидно, что этот препарат предназначен для терапии достаточно серьезных, осложненных, жизненно опасных инфекций. Необходимость внутривенных инфузий ограничивает возможность его использования вне стен стационаров; это препарат для терапии госпитализированных больных. Правда, в тех странах, в которых активно внедряется практика пролонгированного (капельного) внутривенного введения лекарств в амбулаторных условиях, применение подобных препаратов «на дому» уже не редкость. Но, тем не менее, пока даптомицин — это антибиотик для внутрибольничной утилизации. В сформулированных показаниях подчеркивается целесообразность назначения даптомицина при любом варианте стафилококковых инфекций. «Метициллинрезистентность» этого микроба не главный признак для применения лекарственного средства,

а одна из возможных характеристик возбудителя. С этим трудно спорить, и все-таки... Возникает естественный вопрос: нужен ли даптомицин, если можно использовать ванкомицин, т. е. если возбудитель, «метициллинрезистентный» стафилококк, чувствителен к ванкомицину? Нужно ли тем более прибегать к даптомицину, если стафилококк не «метициллинрезистентен»? А это оговаривается, антибиотик по инструктивным материалам может назначаться, если стафилококк чувствителен к пенициллиназоустойчивым пенициллинам и другим бета-лактамам, ведь именно так характеризуется не «метициллинрезистентный» стафилококк. А это уже спорно и очень спорно. Исключаем те случаи, когда больной не переносит все бета-лактаменные антибиотики, и пенициллины, и цефалоспорины, и карбапенемы. Вариант не частый, хотя возможный. Устойчивые к бета-лактамазам, бактерицидные, дающие широкую возможность варьировать дозу и выбрать путь введения в организм больного, доступные и экономичные, многие бета-лактамы обладают несомненным преимуществом перед другими антибиотиками. Даптомицин не исключение. Да, применить его в этой ситуации можно, но зачем? Ответа нет и не может быть. Труднее ответить на другой вопрос. Нужен ли даптомицин, если стафилококк чувствителен к ванкомицину? Вопрос далеко не риторический, он обсуждался и обсуждается в научной литературе. Уже отмечалось, что оба антибиотика имеют много общего — и по спектру противомикробного действия, и по способу введения человеку, и, что важно, по показаниям к применению. Спор же о том, чей повреждающий (для макроорганизма) потенциал больший, так и не нашел окончательного решения. У ванкомицина есть одно существенное преимущество — опыт его клинического использования значительно больший: и у взрослых, и у детей, и у стариков, и у беременных. Информация о даптомицине, как он лечит, чем он опасен, значительно скромнее. Важную роль играет экономика. Информации о том, сколько будет стоить курс даптомицина в нашей стране, будет ли цена сопоставима с расходами на курс лечения ванкомицином, пока нет. Поэтому не вызывает сомнений такое показание для применения даптомицина, как ванкомицинустойчивость стафилококков (и не только их, но любого микроба, резистентного к бета-лактамам и ванкомицину). В остальных случаях вопрос о том, кто «лучше» — ванкомицин или даптомицин — придется решать по всему набору характеристик препаратов с явным акцентом на экономическую составляющую.

Даптомицин вводят внутривенно; это единственный реальный путь его утилизации в лечебных целях. Теоретически возможно его местное применение, но это экономически нецелесообразно. Для местного использования, в том числе при инфекции, вызванной стафилококками, есть другие, более доступные антибиотики (например, мупироцин, бацитрацин, аминогликозиды и мн. др.). Он может вводиться через рот, но показания для такого способа применения антибиотика маловероятны. Да и экономически это тоже нецелесообразно. Остается только внутривенный путь введения. Из-за возможности местной реакции (в месте введения) — отек, покраснение, боль, в том числе по ходу вены, рекомендовано инфузионное введение антибиотика (одной дозы) в течение 20–30 минут, капельно. Однако считается допустимым и медленное, струйное введение в течение 2 минут. На фармакокинетику препарата выбор того или другого способа введения не влияет.

Следующий важный вопрос — дозирование. Существует три рекомендации: две общепризнанных и одна для особых ситуаций. При инфекции менее тяжелой, а это в основном поражения кожи и мягких тканей, достаточна доза препарата 4 мг/кг веса больного, вводимого один раз в сутки. При более тяжелых процессах, в том числе при сепсисе, эндокардите, осложненных поражениях мягких тканей, костей и суставов, дозу увеличивают до 6 мг/кг также для одноразового введения (в сутки). Наконец, есть сторонники и большей дозы: 8 и даже 10–12 мг/кг для одноразового введения в течение суток. К такой дозе советуют прибегать при крайне тяжелой инфекции, требующей быстрого достижения бактерицидного эффекта. Как правило, это генерализованные процессы, или заболевания с обширным поражением тканей, в силу каких-либо причин не позволяющие осуществить должное хирургическое вмешательство, или иные осложненные поражения, представляющие серьезную угрозу жизни больного. Как уже отмечено ранее, опыт введения даптомицина в больших дозах (по крайней мере коротким курсом) позволяет рассчитывать на благополучный исход без проявлений повреждающего действия антибиотика.

Пока речь шла о разовой (она же суточная) дозе антибиотика. Но даптомицин вводят многократно, курсом. Какова его возможная курсовая доза, что говорит накопленный опыт? С учетом того повреждающего потенциала, о котором говорилось выше, было бы естественно ограничить число внутривенных введений даптомицина. Однако такая постановка вопроса вступает в противоречие

с двумя обстоятельствами. Даптомицин назначают при достаточно тяжелой патологии, в частности при сепсисе и эндокардите, а она требует продолжительного лечения. В то же время, как уже упоминалось, его часто используют в качестве антибиотика резерва, и, что будет показано далее, найти ему достойную замену порой не представляется возможным. Может возникнуть ситуация, когда реально приемлемым препаратом для эффективной терапии инфекции, вызванной метициллин- и ванкомицинрезистентным стафилококком, останется даптомицин. И, следовательно, длительное курсовое введение окажется единственно возможным выходом из положения. Что и реализуется на практике. Помимо обычного, традиционного курса введения 7–10 суток, при тяжелой инфекционной патологии даптомицин вводят и в течение трех недель, и месяца, и 6 недель (при септических процессах). Опасно это или нет? При всей противоречивости суждений разных авторов, тем не менее приходится исходить из того, что чем больше доза, в том числе и особенно курсовая, тем более настороженным должен быть лечащий врач, контролируя состояние больного на предмет возможного прямого токсического и аллергенного действия даптомицина. Необходимо отслеживать признаки миопатий, нейропатий, неинфекционной пневмонии и иных осложнений, вызываемых этим антибиотиком. Они приведены выше.

Квинупристин-дальфопристин (хинупристин-дальфопристин)

Начать, видимо, следует с терминологии. Читатель, знакомый с отечественной литературой, в которой упоминается этот антибиотик, вероятно, обратил внимание на то, что первая половина его названия пишется (и, соответственно, произносится) как или хинупристин, или квинапристин. В англо- и франкоговорящих странах, откуда и пришла эта фонетическая разногласица, есть антибиотик *Quinupristin-Dalfopristin*. Вторая половина названия, дальфопристин, не вызвала в нашей литературе каких-либо разночтений. А как писать и произносить по-русски *Quinupristin*, действительно не очевидно. Автор не видит в этом какой-либо серьезной проблемы: многие названия лекарств в нашей стране произносятся и пишутся совсем не так, как в тех странах, где они нашли свое рождение (и название). В России не говорят в соответствии с английской фонетикой «стрептомайсин» или «эритромайсин», а стрептомицин и эритромицин. И так со многими, многими

другими названиями лекарств. В нашей стране есть традиция называть лекарства, симптомы, болезни в соответствии с латинским написанием и произносить эти названия так, как принято в русском языке артикулировать латинские буквы. Поэтому в данном частном случае остановимся на слове «квинупристин», отнюдь не претендуя на то, что это единственный и наиболее приемлемый термин. Итак, квинупристин-дальфопристин. Редчайший случай, когда название фиксирует наличие двух компонентов, двух антибиотиков одной группы, стрептограминов, структурно достаточно разных, но, что главное, обязательных в сочетании. При этом они должны не просто быть вместе, но и в определенном соотношении — 30:70. Именно в таком сочетании в наибольшей степени проявляется их антимикробное действие, такая антибиотическая активность, которая необходима для терапии тяжелых инфекций (в том числе вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками). Это очень важное условие их стандартизации.

Квинупристин-дальфопристин — полусинтетические антибиотики, получаемые из природных стрептограминов — пристицицинов IA и IIА. Препарат известен также под патентованным названием «Синергид». Он получил разрешение на клиническое применение в США и ряде стран Европы по строго определенным и достаточно ограниченным показаниям.

Остановимся на основных свойствах этого антибиотика. Прежде всего следует подчеркнуть, что его можно отнести к числу узкоспектральных препаратов. Квинупристин-дальфопристин активен прежде всего и главным образом в отношении грамположительных бактерий: стафилококков и цепочковых кокков. Этот момент следует подчеркнуть еще и потому, что его применяют именно при инфекциях, вызванных этими бактериями. К антибиотику чувствительны стафилококки, как чувствительные к пенициллиназоустойчивым пенициллинам (оксациллину и др.), так и устойчивые, т. е. «метициллинрезистентные» штаммы. В соответствии с современными критериями, чувствительными к квинупристину-дальфопристину считаются стафилококки, МПК для которых составляют 1 мкг/мл или менее. По стандарту CLSI, при МПК 2 мкг/мл микроб считается промежуточным по чувствительности, при 4 мкг/мл или более — устойчивым. По требованиям EUCAST, при МПК 2 мкг/мл стафилококк устойчив. В ряде исследований разных лет было показано, что штаммы золотистого стафилококка и стафилококков иных видов чувствительны к антибиотику, МПК не превышали

1 мкг/мл [121, 122, 123, 192]. Их число составляло 99% от числа изученных. Однако уже среди этих стафилококков были отдельные штаммы, МПК для которых достигали 2–4 мкг/мл. Принципиальным моментом было установленное число чувствительных культур к квинупрестину-дальфопрестину золотистого и иных видов стафилококка, принадлежащих к «метициллинрезистентным»: в некоторых исследованиях их количество не отличалось или мало отличалось от числа чувствительных среди стафилококков, не принадлежавших к «метициллинрезистентным» [122, 198]. Однако уже в начале нынешнего века были получены и иные результаты. Группой китайских исследователей показано, что, если среди не «метициллинрезистентных» стафилококков число чувствительных к квинупрестину-дальфопрестину составляет 100%, то среди «метициллинрезистентных» штаммов золотистого стафилококка их всего 69%, а 30% — это промежуточные по чувствительности штаммы (МПК — 2 мкг/мл), один штамм оказался устойчив (МПК — 4 мкг/мл). Среди остальных видов стафилококка число малочувствительных и резистентных штаммов оказалось 16% [249]. Заметим, что какой-либо связи между антибиотикотерапией и лимитированной чувствительностью авторами прослежено не было.

К антибиотику чувствительны стрептококки, включая стрептококки группы А, а также зеленящие и пневмококки. Необычна чувствительность к квинупрестину-дальфопрестину энтерококков. Как правило, среди видов энтерококка, являющихся болезнетворными, наиболее резистентным к антимикробным препаратам является *E. faecium*, а более чувствительным — *E. faecalis*. Применительно к квинупрестину-дальфопрестину все наоборот: штаммы *E. faecium* обычно к нему чувствительны (МПК до 1 мкг/мл), а среди *E. faecalis* многие штаммы оказались малочувствительными или резистентными (МПК 4–32 мкг/мл) [184]. Своеобразно, что этот феномен связан только с устойчивостью к одному из двух антибиотиков — дальфопрестину.

В витральных исследованиях к квинупрестину-дальфопрестину чувствительны некоторые грамположительные облигатно-анаэробные бактерии, в том числе актиномицеты, пропионибактерии, некоторые виды кластридий (в т.ч. *C. sordellii*, *C. bifermentans*). Однако среди штаммов *C. perfringens* половина оказалась малочувствительна или устойчива к антибиотику [162]. *C. difficile* к нему устойчива. Анаэробные грамположительные кокки как

чувствительны, так и устойчивы к квинупристину-дальфопристину.

Существуют указания на возможную чувствительность к антибиотикам легионелл, микоплазм и хламидий, однако должного подтверждения эти данные пока не получили. Во всяком случае возможность его клинического применения при соответствующих инфекциях пока не установлена.

С учетом показаний для клинического использования большое значение имеет оценка бактерицидности квинупристина-дальфопристина. Изучение дало неоднозначные результаты. В отношении энтерококков антибиотик обладает скорее бактериостатическим действием. Однако по действию на стафилококки и стрептококки (включая пневмококки) он может быть отнесен к числу бактерицидных [122, 152]. Найдено, что бактерицидность проявляется в отношении половины штаммов *S. aureus*, в том числе устойчивых к эритромицину, но не клиндамицину. По летальному действию на стафилококки квинупристин-дальфопристин по меньшей мере не уступал ванкомицину. «Метициллинрезистентность» стафилококков мало влияла на бактерицидную активность этого антибиотика, и в этом случае не уступавшего по эффективности ванкомицину.

Важным вопросом является возможность развития в процессе антибиотикотерапии вторичной (индуцированной) резистентности микроорганизмов к квинупристину-дальфопристину, в том числе среди стафилококков (об устойчивости энтерококков речь пойдет в соответствующем разделе). Как показано выше, среди стафилококков есть определенное количество штаммов со сниженной чувствительностью к этому антибиотику (мало-чувствительных). Очень небольшое их количество может быть резистентно. Пока проблема не является острой в силу ограниченного применения антибиотика. Тем не менее она может возникнуть [249]. Обнаружены генетически обусловленные предпосылки к возникновению устойчивости к стрептограминам, в том числе среди штаммов со сниженной чувствительностью к гликопептидам. Т.о. показана возможность возникновения критической ситуации, когда для терапии инфекции, вызванной «метициллинрезистентным» стафилококком, выбор лечебного средства окажется весьма проблематичным. Проблема резистентности стафилококков, в том числе к квинупристину-дальфопристину (и ряд других причин, о чем далее), заставили обратить внимание

на перспективу применения сочетаний антибиотиков. В частности, была исследована возможность сочетанного применения квинупристина-дальфопристина с ванкомицином, которая оказалась неприемлемой в силу конкурентного действия этих двух препаратов — бактерицидность ванкомицина оказалась сниженной [106]. Более перспективны сочетания квинупристина-дальфопристина с аминогликозидами, в частности с гентамицином. В этом случае антагонистическое действие оказалось по меньшей мере маловероятным.

К числу положительных свойств квинупристина-дальфопристина следует отнести его способность подавлять стафилококки, вегетирующие внутриклеточно [39]. В разделе, посвященном даптомицину, уже подчеркивалось, что таким свойством обладают далеко не все антибиотики, например многие бета-лактамы. В то же время данное свойство присуще ряду препаратов, способных накапливаться в клетках млекопитающих (например, тетрациклинам, рифампицину и др.). Квинупристин-дальфопристин оказался в числе активных, способных подавлять стафилококки, в том числе «метициллинрезистентные», локализованных в фагоцитах. Естественно, что эффективность антибиотика была выше при внеклеточной локализации микроба, тем не менее его активность по отношению к внутриклеточно расположенной культуре стафилококка оказалась достаточно высокой. Чем чувствительнее был штамм, тем более высокой была активность квинупристина-дальфопристина.

Следующая важная характеристика квинупристина-дальфопристина — его фармакокинетика. Ее изучение — задача не из простых, ведь речь идет о необходимости количественного определения в биосубстратах сразу двух антибиотиков, вводимых больному одновременно. А это сложно. Кроме того, в подобной ситуации практически невозможно использовать микробиологический метод изучения фармакокинетики препарата (а автор считает биологический метод не только информативным, но и необходимым, по меньшей мере как контрольный). При изучении квинупристина-дальфопристина использовали методы высокоэффективной жидкостной хроматографии, сцинтилляционный, спектрофотометрический; применительно к антибиотикам они не являются прямыми, поскольку не дают представления о содержании активного компонента, того вещества, которое обладает антимикробным действием.

Тем не менее накоплены определенные данные о фармакокинетике как квинупристина, так и дальфопристина [40а, 82а, 194]. Антибиотик вводят человеку только внутривенно. Это единственный путь введения, обеспечивающий возможность его системного действия. Из кишечника препарат практически не всасывается. Кроме того, его фармакокинетические показатели определяются необходимостью длительного капельного введения, инфузия препарата длится около часа. Наконец, помимо фармакокинетики двух составляющих этого антибиотика, параллельно протекает процесс распределения и выведения метаболита дальфопристина-пристинамицина ПА, который сам по себе обладает противомикробным действием. Все эти факторы приходится учитывать по меньшей мере по двум причинам. Во-первых, важно установить, насколько внутривенное капельное введение квинупристина-дальфопристина в выбранной дозе обеспечивает концентрации, достаточные для достижения лечебного действия; во-вторых, является ли фармакокинетика обоих компонентов антибиотика настолько сходной, совпадающей, чтобы могло проявиться их синергидное действие на микроб. Ведь именно синергизм обеспечивает лечебный потенциал сочетанного антибиотика. Если фармакокинетика двух препаратов различна, если необходимые концентрации антибиотиков в биосубстратах не совпадают по времени их достижения, то потенцированного антимикробного действия взятых вместе двух лекарственных средств не будет.

Итак, прежде всего о концентрации квинупристина и дальфопристина в крови при внутривенном капельном введении в дозе (суммарной, обоих антибиотиков) 7,5 мг/кг. Наибольшая концентрация первого антибиотика сразу после введения (т.е. приблизительно через 40–60 минут) не превышает 3 мкг/мл, а обычно колеблется в пределах 2,0–2,5 мкг/мл. Вслед за этим происходит быстрое, в течение получаса, снижение содержания антибиотика в крови до 0,5 мкг/мл с последующим уже постепенным, в течение 4–5 часов, уменьшением концентраций до следовых количеств. Повторные введения квинупристина увеличивают его уровень в крови, но не более чем на 20%. Максимальное содержание дальфопристина в крови 6–8 мкг/мл в течение первого часа от момента введения препарата. Вслед за этим также происходит быстрое уменьшение концентрации антибиотика в крови, и через 30–40 минут она не превышает 1–1,5 мкг/мл. Далее постепенно, в течение 3–4 часов, содержание дальфопристина в крови достигает

следовых количеств. При повторных введениях его концентрации в крови увеличивается на 11–20%.

Распределение антибиотиков, изученное в эксперименте, показало, что после инфузии в наибольшей концентрации они определяются в ткани печени, желчного пузыря и в желчи, что естественно, поскольку печень является основным органом, выводящим с желчью и квинупристин, и дальфопристин. Далее — почки, которые также принимают участие в экскреции обоих составляющих препарата. Большие количества квинупристина-дальфопристина обнаружены в стенке тонкого (но не толстого) кишечника и, что достаточно неожиданно, в простате. В этих субстратах концентрации в 3–50 раз превышают концентрации антибиотиков в крови. В большинстве тканей они составляют лишь около 30–70% от концентраций в крови. Наименьшие количества обоих антибиотиков найдены в мышечной ткани, костном мозге, ликворе и ткани мозга, где их менее 10% от содержания в крови. Через 5 часов после введения концентрации квинупристина и дальфопристина малы, и только в желчи их количество остается большим или даже нарастает. Резко, в 40 раз, уменьшается концентрация квинупристина в предстательной железе, количество дальфопристина уменьшается в этом органе в 8–10 раз. Следует отметить, что в большинстве органов и тканей концентрации обоих антибиотиков близки к минимальным подавляющим для стафилококков, но редко их существенно превышают. Сохраняются такие «лечебные» концентрации не более 6 часов.

Оба препарата на 80% выводятся печенью с желчью. Остальная часть — почками с мочой. Патологии, перитонеальный и гемодиализ мало влияют на фармакокинетику квинупристина-дальфопристина. Поскольку почечная экскреция играет ограниченную роль в выведении антибиотиков, при недостаточности функции почек дозу не меняют. При печеночной недостаточности почки частично берут на себя функцию экскреторного органа, что обычно бывает достаточно для элиминации препаратов. Тем не менее полагают, что число введений препарата в этом случае можно уменьшить с трех до двух. Однако определенных критериев для принятия подобного решения нет. Ориентиром (относительным) может служить концентрация обоих (или хотя бы одного) антибиотика в крови. Максимальные их количества в крови названы выше.

Еще один момент, который необходимо подчеркнуть при переходе к следующей теме, — это линейная (прямая) зависимость

концентрации квинупристина и дальфопристина в крови и тканях от дозы препарата. А, как известно, прямое токсическое действие любого антибиотика проявляется тем чаще и интенсивнее, чем больше доза (читай, концентрации в биосубстратах) препарата. Оно дозозависимо.

Квинупристин-дальфопристин не относится к числу токсичных лекарственных средств, но и малотоксичным (по прямому повреждающему действию) его не назовешь. Это препарат строгого дозирования.

Перечень проявлений повреждающего действия квинупристина-дальфопристина при внутривенном капельном введении в дозе 7,5 мг/кг (разовая доза) два-три раза в сутки относительно не велик [122, 194, 339, 383]. Однако в нем упоминаются осложнения, имеющие различную природу и клинико-лабораторные проявления. Наиболее часто, особенно в первые годы использования антибиотика, отмечали местнораздражающее действие: в месте традиционного внутривенного введения препарата отмечали покраснение, отек, боль (в месте инъекции и достаточно часто по ходу вены). Тромбофлебит был обычным явлением. Подобное осложнение, по некоторым данным, возникало более чем у половины больных. Отказ от введения в периферическую вену и переход на часовую инфузию через центральный венозный катетер позволили существенно сократить число осложнений (тромбофлебита).

Наиболее типичным проявлением прямого токсического (органотропного) действия квинупристина-дальфопристина можно считать возникновение миалгий и артралгий [194, 299, 383]. Данные о частоте возникновения подобных осложнений достаточно противоречивы — разные авторы наблюдали их у 2–17% больных. Называют и большую цифру (47%) [299]. Интенсивность болей в мышцах и суставах может быть различной: легкой, периодической, не требующей каких-либо дополнительных мероприятий, более тяжелой, ограничивающей движения, не дающей больному спать, требующей приема обезболивающих средств и/или уменьшения дозы антибиотика. В редких случаях осложнение приобретает тяжелую форму, с не прекращающимися интенсивными болями, которые не удается купировать с помощью обезболивающих средств. В такой ситуации снижение дозы мало что дает и антибиотикотерапию этим препаратом приходится отменять.

Мышечные боли и боли в суставах могут проявляться отдельно или вместе, параллельно. Какой-либо зависимости возникновения

осложнения от пола и возраста больных, сопутствующих заболеваний, иной фармакотерапии отмечено не было. Высказано предположение, что снижение дозы антибиотика с 7,5 мг/кг до 5 мг/кг или двукратное введение (вместо трехкратного) способно ограничить его повреждающий потенциал без ущерба для терапии инфекций, которые явились показанием для назначения квинупристина-дальфопристина. Но обсуждение такой возможности не завершено.

Высокие концентрации антибиотика в печени, ее роль в выведении препарата и его метаболитов предсказуемо определили возможность реакции органа на повторное введение квинупристина-дальфопристина. Ее наблюдают у 6% больных. В основном осложнение проявляется достоверным увеличением (более чем в 4 раза) свободного и связанного билирубина в крови, а также повышением уровня аспартат- и аланинаминотрансфераз. С прекращением антибиотикотерапии содержание билирубина и ферментов крови нормализуется. Других убедительных данных о поражении печени после введения квинупристина-дальфопристина обнаружить не удалось, хотя в инструктивных материалах такая возможность не исключается. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдают в среднем у 3% больных: тошнота, рвота, жидкий стул, боли в животе. У 2% больных возникает тромбоцитопения.

Аллергические реакции на антибиотик были отмечены у 2–3% больных. Как правило, это были кожные высыпания.

Поскольку квинупристин-дальфопристин с желчью попадает в просвет кишечника, это может привести к подавлению вегетирующей в нем чувствительной микрофлоры: анаэробных бактерий, энтерококков, с замещением ее устойчивыми бактериями, в том числе грамотрицательными бактериями (кишечная палочка, протей и др.). Такая возможность была подтверждена в специальных исследованиях. Более того, показано, что возникшую в кишечнике «микробную нишу» могут заместить устойчивые к квинупристину и дальфопристину энтерококки.

Важным, по сути дела центральным вопросом являются показания к применению квинупристина-дальфопристина. Когда он бывает нужен? Может ли он быть антибиотиком первого ряда или является только резервным? Если резервным, то каким в «очереди»? Последние, резервные антимикробные препараты тоже имеют свою иерархию. Все это спорные вопросы, ответы на которые можно разделить на те, что даны в регламентирующих (скажем

так — «официальных») документах, и на те, что отражают субъективное мнение исследователей. Естественно, что в плане обсуждаемой в данной главе проблемы, терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, это роль квинупристина-дальфопристина в этом случае. Если попытаться суммировать высказанные суждения разных авторов [57, 92, 270], то приходится признать, что антибиотик всеми рассматривается как препарат резерва; для его назначения основной причиной должна быть невозможность применения иных, более апробированных, более «привычных» антибиотиков. И первым основанием в этой связи является устойчивость возбудителя к таким препаратам и его чувствительность к квинупристину-дальфопристину. Недаром признанным и первоочередным показанием для назначения квинупристина-дальфопристина, вошедшим в утвержденные распорядительные документы некоторых стран, явились инфекции, вызванные *Enterococcus faecium*, устойчивым к ванкомицину. Следующим шагом было разрешение на применение антибиотика при тяжелых инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных пиогенными стрептококками (группы А) и золотистыми стафилококками, чувствительными (обратим на это внимание) к пенициллиназоустойчивым пенициллинам, т. е. не «метициллинрезистентными» штаммами. Высокая чувствительность стрептококков группы А к бензилпеницилину, многим другим пенициллинам и цефалоспорином и чувствительность стафилококков к пенициллиназоустойчивым пенициллинам (оксациллин и др.) и цефалоспорином (особенно 1–2 поколений), а также бактерицидность и низкая токсичность бета-лактамов делают преимущество последних при стафилококковых и стрептококковых инфекциях, вызванных чувствительными штаммами, очевидным. Пенициллины и цефалоспорины — это в данном случае препараты первого ряда, которые оставляют другим антибиотикам, включая квинупристин-дальфопристин, роль резервных препаратов, необходимых, в частности, при сенсбилизации больных к бета-лактамидам или при иных каких-то исключительных обстоятельствах. И только.

Квинупристин-дальфопристин был с положительным результатом использован для терапии тяжелых форм легочной патологии (пневмония, абсцесс легких). В Европейских странах эти показания для его применения являются признанными. Вопрос о роли антибиотика при лечении инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» штаммами, не является окончательно решенным

в силу недостаточности накопленных клинических данных. Тем не менее его лечебный потенциал в таком случае особых сомнений не вызывает. Он активен при стафилококковых инфекциях, к нему чувствительны «метициллинрезистентные» штаммы, антибиотик часто бактерициден по действию на стафилококки, вторичная резистентность грамположительных бактерий к квинупристин-дальфопристину пока остается редкой. Отсюда мнение о целесообразности, обоснованности его применения как антибиотика резерва при инфекционной патологии, обусловленной «метициллинрезистентными» стафилококками [57, 92, 270]. Такой опыт уже существует, и он положителен. В частности квинупристин-дальфопристин рассматривается как возможная замена ванкомицина при септических процессах (сепсис, эндокардит), если стафилококк окажется устойчивым к ванкомицину или в иных случаях, если терапия антибиотиком первого ряда окажется противопоказанной.

Общепризнанной разовой дозой антимикробного лекарственного средства является 7,5 мг/кг, его вводят инфузионно (внутривенно), капельно, в течение 1–1,5 часов, 2–3 раза в сутки. А вот продолжительность курса пока не установлена. Но при тяжелых инфекциях двухнедельное введение — это тот минимум, который в принципе возможен. Опробовано и месячное введение антибиотика без существенных осложнений со стороны больного.

Новые цефалоспорины: цефтаролин и цефтобипрол

Среди антибиотиков бета-лактамидов самая большая группа — это цефалоспорины. Они нашли широкое применение при инфекционной патологии человека. Можно без преувеличения сказать, что вместе с пенициллинами и карбапенемами (тоже бета-лактамной структуры) они составляют доминирующую группу противомикробных препаратов; и это повсеместно. Цефалоспорины привлекают рядом важных для лечебных целей свойств. Среди них — возможность выбора препарата с преимущественной активностью в отношении определенных групп микроорганизмов: например, грамположительных бактерий (цефалоспорины 1-го поколения) или грамотрицательных (цефалоспорины 3-го поколения) или тех и других (4-е поколение). Это и наличие в распоряжении врача лекарственных форм антибиотиков для любого варианта применения (внутривенно, внутримышечно, через рот). Напомним в этой связи антибиотики, о которых говорилось выше — их

можно применять только внутривенно, а это не всегда возможно и целесообразно. Далее, цефалоспорины по их органотропному действию можно отнести к сравнительно малотоксичным препаратам. Прямое токсическое действие менее выражено только у пенициллинов, зато аллергенность последних заметно большая, чем у цефалоспоринов. Но раз прямое токсическое действие (органотропное) проявляется нечасто и, как правило, не носит фатального характера, цефалоспорины дают возможность их назначения в широком диапазоне доз; некоторые можно назначать в суточной дозе 100 и даже 150 мг/кг (автор называет цефалоспорины антибиотиками ограниченного дозирования, в отличие от пенициллинов широкого дозирования и большинства других — строгого дозирования). Все это так. Но в этой главе обсуждается проблема преодоления «метициллинрезистентности» стафилококков. И, как уже неоднократно подчеркивалось, этот тип устойчивости сделал цефалоспорины неэффективными настолько, насколько получили распространение «метициллинрезистентные» стафилококки. Ни один из «старых» бета-лактамов (пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов) для лечения инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» штаммами стафилококка, применяться не должен. Не очень приемлемый термин «старые» бета-лактамы используем только для того, чтобы подчеркнуть — сегодня появились новые бета-лактамные антибиотики, это тоже цефалоспорины — цефтаролин и цефтобипрол, которые предназначены главным образом именно для того, чтобы преодолеть «метициллинрезистентность» стафилококков. Пока сведения о них далеко не так подробны, как о других цефалоспоридах, и нельзя с полной убежденностью говорить об идентичности всех положительных свойств цефалоспоринов «старых» и новых. Но то, что известно, позволяет с определенным оптимизмом смотреть на будущее подобных соединений. Как знать, может быть это важный шаг на пути преодоления антибиотикорезистентности бактерий путем синтеза новых или модификации хорошо известных и наиболее перспективных групп антимикробных лекарственных средств, бета-лактамов прежде всего.

В чем же принципиальная особенность цефтаролина и цефтобипрола? Для этого кратко вспомним еще раз, что же такое «метициллинрезистентность» стафилококков. Механизм ее внешне достаточно прост (хотя это очень сложное, генетически обусловленное явление). Цефалоспорины ингибируют активность ряда

ферментов, образуемых цитоплазматической мембраной микробной клетки. Их, эти ферменты, называют пенициллинсвязывающими белками. В результате нарушается синтез клеточной оболочки и микроб, лишаясь своего основного каркаса, гибнет. Стафилококки, многие штаммы, хотя и не все, «решили» для себя эту проблему, синтезируя еще один пенициллинсвязывающий белок, обозначаемый как ПСБ2А или ПСБ2'. Его особенность заключается в том, что он не образует комплекса с бета-лактамами антибиотиками, он для их действия недоступен. Есть бета-лактамы, нет их, ПСБ 2А будет функционировать, взяв на себя функцию тех ферментов, активность которых оказалась подавлена бета-лактамами. Как уже говорилось выше, подобное объяснение «метициллинрезистентности» не универсально, но оно, безусловно, приемлемо. А раз так, то возникает естественное предположение — если какое-то химическое соединение будет иметь сродство к ПСБ 2А, сможет образовывать с ним комплекс и тем самым блокировать функцию этого ПСБ 2А, то «метициллинрезистентность» стафилококков может быть преодолена. Поиск подобных соединений среди бета-лактамов, для которых пенициллинсвязывающие белки — естественная мишень, и привел к синтезу названных выше новых цефалоспоринов. Их главное качество, их основная характеристика, определяющая целесообразность клинического использования, — способность ингибировать активность пенициллинсвязывающих белков стафилококков, включая (что главное) ПСБ 2А (ПСБ 2'). А раз ПСБ 2А перестает выполнять свою функцию, то и «метициллинрезистентность» уже не резистентность (но только для новых препаратов). Таких новых бета-лактамов антибиотиков, обладающих сродством к ПСБ 2А стафилококков и прошедших клинические испытания с положительным результатом, пока только два: это уже названные цефалоспорины цефтаролин и цефтобипрол. О них и пойдет речь.

Цефтаролин

Как и у всех цефалоспоринов, в молекуле цефтаролина центральное место занимают бета-лактамовое и дигидротиазиновое кольца. Боковые же цепи в 3 и 7 положениях определяют структурные особенности молекулы антибиотика и специфичность его противомикробного действия. Но это в целом. А вот за сродство с ПСБ 2А, т.е. за активность в отношении «метициллинрезистентных»

штаммов стафилококка, ответственен небольшой фрагмент, 1,3-тиазольное кольцо в составе боковой цепи от C₃.

Цефтаролин является ингибитором нескольких ферментов, образуемых цитоплазматической мембраной микробов; это транс-пептидазы, обозначаемые как ПСБ 1, 2 и 3. По некоторым данным, еще и ПСБ 4 (карбоксипептидаза). Но так действуют многие цефалоспорины. Цефтаролин же, кроме того, подавляет еще и ПСБ 2А (ПСБ 2'). В целом, это и определяет спектр его противомикробного действия. Если попробовать сравнить антимикробный спектр цефтаролина с действием *in vitro* других цефалоспоринов, нетрудно заметить, что по этой характеристике он похож на некоторые цефалоспорины 2-го поколения, например цефамандол. Отличие же заключается главным образом в подавляющем действии на «метициллинрезистентные» стафилококки. Оно, как уже подчеркивалось, присуще только цефтаролину.

Итак, спектр его противомикробного действия. К цефтаролину чувствительны стафилококки всех видов, включая *S. aureus* и т. н. коагулазонегативные стафилококки. В частности, к нему чувствительны *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. hominis*, *S. hemolyticus*. И тут еще раз важно подчеркнуть, чувствительны и те штаммы, которые называют «метициллинрезистентными» [149, 328, 343, 344]. Правда, некоторая тенденция к увеличению МПК цефтаролина у последних прослеживается. Если для стафилококков, чувствительных к оксациллину, МПК этого антибиотика, как правило, не превышают 0,25 мкг/мл, то для «метициллинрезистентных» МПК могут достигать 1 мкг/мл. Такая же тенденция отмечена и применительно к штаммам, малочувствительным к ванкомицину. Подавляющее их большинство чувствительно к цефтаролину, более 90%. Но для отдельных культур МПК могут достигать 2–4 мкг/мл [343, 344]. Отмечено, что цефтаролин активен в отношении штаммов, малочувствительных или устойчивых к даптомицину, квинупристину-дальфопристину и линезолиду.

К цефтаролину чувствительны стрептококки, в том числе *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*. МПК, как правило, не превышают 0,12 мкг/мл, а для многих штаммов измеряются сотыми долями мкг. Это касается в том числе и штаммов, резистентных к другим антибиотикам, они остаются чувствительными к цефтаролину. Иное дело, энтерококки. *E. faecium* может считаться нечувствительным к цефтаролину. Лишь для части культур *E. faecalis* МПК цефтаролина могут быть признаны небольшими (в пределах 2 мкг/

мл). Таких штаммов не более 50 %. Следует отметить, что подобная активность в отношении энтерококков типична для цефалоспоринов в целом. Это же можно сказать и о чувствительности к цефтаролину грамотрицательных бактерий. Значительная часть культур эшерихий, клебсиелл, бактерий рода *Citrobacter* (до 80 %) могут считаться чувствительными к антибиотику. Но если штамм образует бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL), то он становится высокоустойчивым к цефтаролину [344]. К антибиотику чувствительна большая часть культур *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, а также гемофильных палочек, включая *H. influenzae*. Как правило, к цефтаролину резистентны т. н. неферментирующие бактерии. На это следует обратить внимание, поскольку в некоторых инструктивных изданиях утверждается, что цефтаролин активен в отношении *P. aeruginosa*. К такой точке зрения следует относиться критически.

In vitro к цефтаролину чувствительны некоторые грамположительные облигатно анаэробные бактерии (клостридии, анаэробные кокки). Бактероиды и превотеллы к антибиотику резистентны.

Фармакокинетика цефтаролина изучена при его внутривенном введении [221, 353]. Антибиотик вводили в дозах от 50 до 1000 мг, капельно (инфузионно), однократно и в разовых дозах от 300 до 800 мг курсом в течение 7–14 дней один-два раза в сутки. Концентрация антибиотика в крови зависела от разовой дозы препарата, а вот повторное его введение на фармакокинетические показатели влияло мало. Максимальные концентрации цефтаролина в крови достигали клинически значимых величин (более 15 мкг/мл) при внутривенном введении 500 мг антибиотика или большей дозы. Однако, как и многие цефалоспорины, цефтаролин довольно быстро выводится из организма человека. Найдено, что его $t_{1/2}$ при дозах 500 мг и более не превышает 2,5–3 часов, причем как при однократном введении, так и при двукратном в течение суток, в том числе курсом — до 14 суток; величина времени полувыведения оставалась в названных пределах. Таким образом, опасность кумулятивного действия антибиотика не выявлена. Основной экскреторный орган — почки. Они выводят до 60–65 % цефтаролина в активной форме. Лишь небольшая часть антибиотика метаболизирует в печени до неактивного продукта. Поэтому печень не играет заметной роли в экскреции цефтаролина. Патология этого органа на выведение антибиотика не влияет. Зато обсуждается проблема, как дозировать цефтаролин при нарушении

функции почек. Некоторые авторы полагают, что при клиренсе эндогенного креатинина до 30 мл/мин дозу можно не менять. Другие считают, что контрольной должна быть величина 50 мл/мин, после чего число введений антибиотика должно быть уменьшено на одно или до 400 мг на введение (400 мг 2 раза в сутки). Изучение фармакокинетики цефтаролина явилось обоснованием для его применения в дозе 600 мг внутривенно, капельно в течение часа, два раза в сутки. Рассматривается возможность и целесообразность применения антибиотика внутримышечно. Показано, что концентрации его в крови в этом случае заметно ниже (в 2–2,5 раза), но могут быть достаточны для подавления чувствительных штаммов грамположительных бактерий [350].

Клиническим испытаниям цефтаролина традиционно предшествовали исследования *in vivo* на модельных инфекциях, вызванных стафилококками, пневмококками, эшерихиями [221, 430]. Использовались модели поражения мягких тканей, костей, легких, сердца. В эксперименты были взяты в качестве возбудителей штаммы, устойчивые к ряду других антибиотиков, в т. ч. пеницилинам, макролидам, гликопептидам, аминогликозидам, но главное — среди них были «метициллинрезистентные» стафилококки. В этих исследованиях была подтверждена потенциальная эффективность цефтаролина при инфекционной патологии, установлен *in vivo* бактерицидный характер действия антибиотика, в том числе на «метициллинрезистентные» стафилококки, прослежена зависимость между дозой (т. е. концентрацией в крови) препарата и его лечебным действием. Сравнительные исследования показали, что цефтаролин не уступает по эффективности ряду других антибиотиков, в т. ч. линезолиду, ванкомицину, иным цефалоспорином, или даже превосходит их. Последнее, впрочем, определялось чувствительностью штамма к каждому из сравниваемых препаратов: преимущество цефтаролина было тем очевиднее, чем менее был чувствителен микроб, возбудитель экспериментальной инфекции, к антибиотику сравнения.

Цефтаролин прошел клинические испытания, они дали положительный результат, и это явилось основанием для его рекомендации как лечебного препарата в ряде стран Европы и Америки [143, 221, 248, 418]. Показания к его применению можно условно разделить на две группы: те из них, которые вошли в распорядительную документацию (в том числе в инструктивные материалы), и те, что являются пока только результатом клинической

апробации, но еще ждут своего формального признания. С учетом объема и завершенности исследований первые, естественно, представляют наибольший интерес. На момент написания данного издания это две группы заболеваний: осложненные инфекции кожи и мягких тканей, и внебольничные пневмонии. Полученные результаты являются итогом не только многоцентрового, но и международного изучения эффективности цефтаролина, причем выполненного с использованием для сравнения иных антимикробных лекарственных средств, уже доказавших свою терапевтическую ценность при той и другой патологии. Во всех случаях цефтаролин использовали в виде соли с фосфоновой группировкой в боковой цепи C_7 (т.е. как N-фосфоновое пролекарство), что обеспечивает лучшую растворимость препарата и, соответственно, возможность его парентерального введения. В организме под влиянием тканевых фосфатаз высвобождается активный цефтаролин; он и является действующим антимикробным средством.

Оценивая результаты клинических испытаний, особо следует обратить внимание на эффективность цефтаролина при осложненной инфекционной патологии кожи и мягких тканей [389, 418]. Именно в этих наблюдениях преобладали как возбудители стафилококки (они найдены в 84% случаев), не менее трети среди которых были «метициллинрезистентные» штаммы. Кроме того, достаточно частым возбудителем был пиогенный стрептококк (стрептококк группы А) — до 14% наблюдений, а также стрептококки иных видов и энтерококки. Среди грамотрицательных бактерий как возбудителей были палочки сине-зеленого гноя (у 5% больных), кишечные палочки (у 5%), а также клебсиеллы, протеи, морганеллы. Характер микрофлоры при поражениях кожи и мягких тканей серьезно повлиял на выбор препаратов сравнения. Цефтаролин, как цефалоспорин, активен в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры. Наиболее часто используемый для подавления «метициллинрезистентных» стафилококков ванкомицин на грамотрицательные бактерии не действует, так же как многие другие препараты резерва (даптомицин, квинупристин-дальфопристин, телаванцин и др.). Поэтому как антибиотики сравнения при клинических испытаниях цефтаролина были использованы ванкомицин и азтреонам, взятые в сочетании: первый для подавления грамположительных бактерий, второй — грамотрицательных. Антибиотики назначали больным с достаточно тяжелой инфекцией кожи и мягких тканей. Это прежде всего абсцессы

большого размера, обширные диффузные гнойные поражения мягких тканей (флегмона, целлулит), инфицированные раны с обильным гноеотделением, трофические язвы с некрозом и воспалительной реакцией и др. Группы больных, леченных цефтаролином и сочетанием ванкомицина и азтреонама, были приблизительно равны по демографическим признакам и по особенностям патологических процессов (диагноз, осложнения). Использовали следующие схемы лечения. Цефтаролин вводили в дозе 600 мг два раза в день внутривенно, капельно в течение одного часа. Ванкомицин и азтреонам также вводили внутривенно, капельно в дозах по 1 грамму каждого, два раза в сутки. Курс в обоих случаях продолжался от 7 до 14 дней в зависимости от динамики заболевания. Об эффективности терапии судили по симптомам заболевания и микробиологическим данным (динамике микрофлоры). Естественно, во всех ситуациях, если это было необходимо, прибегали к оперативному пособию; антибиотикотерапия не заменяла (и не могла заменить) хирургического вмешательства, когда оно было показано.

Результаты клинического изучения цефтаролина при осложненных заболеваниях кожи и мягких тканей были оценены положительно; об этом свидетельствовали как клиничко-лабораторные, так и микробиологические данные. Излечение было получено у 92% больных, в том числе у 91% с инфекционной патологией, вызванной «метициллинрезистентными» штаммами стафилококка. Однако антибиотики сравнения дали такой же эффект, т. е. цефтаролин в суточной дозе 1200 мг (600 мг 2 раза в день) влиял на течение и исход заболевания в той же мере, в какой были эффективны ванкомицин и азтреонам в суточной дозе (суммарно) 4 г (по 1 г 2 раза в сутки каждого). Цефтаролин активно подавлял рост практически всех микроорганизмов, чувствительных к нему: стафилококков, стрептококков, эшерихий, клебсиелл и др. В то же время он был лишь частично активен по микробиологическим критериям, если в месте инфекции вегетировали энтерококки, палочки синезеленого гноя, протеи и в случае полимикробной грамотрицательной микрофлоры. Азтреонам в контрольной группе в этом отношении был несколько более активен, хотя тоже не всегда обеспечивал полное подавление некоторых видов грамотрицательных бактерий. Правда, при этом следует учитывать, что само течение раневого процесса, наличие гноя и его характеристики, особенности грануляционной ткани, состояние тканевого иммунитета весьма

ограничивают возможность сравнения результатов микробиологических исследований в первые недели заболевания, а в последующем по мере заживления делают его часто просто неосуществимым. Тем не менее можно считать, что микробиологическая эффективность цефтаролина вполне коррелирует со спектром его противомикробного действия.

Несколько иным был результат сравнительного изучения эффективности цефтаролина и препарата сравнения цефтриаксона у второй группы больных с внебольничной пневмонией. Подчеркивается, что у всех заболевших процесс протекал достаточно тяжело и требовал госпитализации. Среди возбудителей пневмонии доминирующим был пневмококк. Значительным был удельный вес и грамотрицательных бактерий, в том числе *Haemophilis influenzae* и *H. parainfluenzae*. Стафилококки как возбудители в данном случае занимали минорную позицию. Важно подчеркнуть, что из клинических испытаний были исключены больные, у которых выделяли микроорганизмы, не входящие в спектр действия антибиотиков цефалоспориновой группы.

Антибиотики вводили внутривенно: цефтаролин инфузионно в дозе 600 мг два раза в сутки, цефтриаксон в дозе 1 г один раз в сутки капельно. Продолжительность курса терапии была до 7 суток. О результатах лечения судили традиционно: по динамике клинических и лабораторных данных, результатам рентгенологического и в доступных случаях микробиологического исследования.

В итоге оказалось, что цефтаролин в выбранном режиме терапии был несколько эффективнее цефтриаксона. Особенно это проявилось в тех наблюдениях, когда возбудителем процесса был *S. pneumoniae* (пневмококк). Клиническое излечение при терапии цефтаролином наблюдали у 83% больных, в то время как в контрольной группе, леченной цефтриаксоном, у 70% больных. Это различие рассматривается как результат большей активности цефтаролина, МПК которого для пневмококков заметно меньше, чем МПК цефтриаксона. Цефтаролин применяли при ряде других заболеваний бактериальной природы. В частности, его использовали для лечения эндокардита, остеомиелита, септического артрита, эмпиемы плевры и др. инфекций [235]. Возбудителем патологий в большинстве наблюдений был «метициллинрезистентный» стафилококк. В целом, результат оценен как положительный, хотя полного эффекта в нескольких случаях достичь не удалось — цефтаролин излечения не обеспечил. Эти наблюдения можно

рассматривать лишь как предварительные, дающие основание для дальнейшего изучения цефтаролина как противомикробного лекарственного средства с целью определения того круга заболеваний, при котором антибиотик может быть использован.

Ограниченные данные, накопленные в период клинических испытаний цефтаролина, свидетельствуют о достаточно хорошей переносимости этого антибиотика. Его повреждающее действие не имеет существенных отличий от повреждающего действия других цефалоспоринов [221, 235, 353, 430]. Наиболее часто отмечали тошноту, головную боль, диарею. Эти осложнения были отмечены у 4–5% больных. Кроме того, в отдельных случаях наблюдали аллергические реакции — сыпь, кожный зуд, эозинофилию. Отмечено также расстройство стула, вызванное *Clostridium difficile*. В то же время найдено, что цефтаролин мало влияет на микрофлору кишечника [301]. В контрольных группах частота аналогичных осложнений была сходной. Важно отметить, что пока не приводится наблюдений нефротоксического действия цефтаролина. В частности, введение большой группе здоровых добровольцев цефтаролина внутривенно в дозе 1,5 г не привело к возникновению каких-либо осложнений [327], в том числе со стороны почек.

Все перечисленное свидетельствует о принципиальной возможности применения цефтаролина при инфекционной патологии, вызванной «метициллинрезистентными» стафилококками и иной, чувствительной к нему микрофлорой.

Цефтобипрол

Молекула антибиотика типична для цефалоспоринов: она включает бета-лактамное кольцо, дигидротиазиновое кольцо и две боковые цепи от C₃ и C₇. Именно последние определяют своеобразие структуры цефтобипрола, его отличие от других цефалоспоринов, в том числе от цефтаролина. Механизм действия цефтобипрола на микробную клетку также типичен для цефалоспоринов. Он является ингибитором ферментов, катализирующих синтез пептидогликана, основного компонента микробной стенки, — транспептидаз и карбоксипептидаз, которые принято называть пенициллин связывающими белками, ПСБ. Антибиотик имеет высокое сродство к ПСБ 1, ПСБ 2, ПСБ 3 и ПСБ 4, но главное — это его способность подавлять функцию ПСБ 2А (ПСБ 2'), т. е. той

транспептидазы, которая делает стафилококк невосприимчивым к действию бета-лактамовых антибиотиков, «метициллинрезистентным». Полагают, что в молекуле цефтобипрола за это действие ответственна боковая цепь от C₃. Естественно, что сродство цефтобипрола и ПСБ касается не только ферментов стафилококка, но и других микроорганизмов: эшерихий, стрептококков, включая пневмококки, и прочих, т. е. тех, что входят в спектр действия антибиотика.

Характеризуя свойства цефтобипрола, приходится повторять многое, что говорилось о цефтаролине. Прежде всего, это активность в отношении стафилококков: как золотистый стафилококк, так и другие виды этого микроба чувствительны к цефтобипролу [101, 348]. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотика, как правило, не превышают 1 мкг/мл, по меньшей мере для 60–70% штаммов. В ряде случаев МПК менее этой величины. Сказанное касается стафилококков, выделенных из разных источников, разной степени вирулентности, образующих и не образующих пенициллиназы. Главное, однако, в плане обсуждаемой проблемы заключается в способности антибиотика подавлять «метициллинрезистентные» штаммы и золотистого стафилококка, и т. н. коагулаzoneобразующих видов этого микроорганизма [24, 101, 366]. МПК для «метициллинрезистентных» штаммов несколько выше, чем для чувствительных, приблизительно в 2 раза, но, за редким исключением, пока микроб остается чувствительным к антибиотику (т. е. к той условной величине до 4 мкг/мл, которая принята как пороговая, *break-point*, для чувствительных вариантов) [335]. Устойчивыми к цефтобипролу найдено менее 1% стафилококков. Антибиотик активен в отношении штаммов, резистентных или малочувствительных к другим антибиотикам, в том числе к ванкомицину, тейкопланину, линезолиду [53, 335].

Как и все цефалоспорины, цефтобипрол способен оказывать не только бактериостатическое (подавляющее) действие, но и бактерицидное. Селекция резистентных к нему клеток стафилококка происходит достаточно редко. Но, тем не менее, она возможна.

К цефтобипролу высокочувствительны многие штаммы стрептококков, в т. ч. *S. pyogenes*. МПК для бета-гемолитических стрептококков, как правило, не превышают 0,1 мкг/мл. Культуры *S. pneumoniae* также высокочувствительны к цефтобипролу, МПК менее 0,1 мкг/мл. Однако для штаммов, малочувствительных или

резистентных к пенициллину, требуется в 8–10 раз бóльшая подавляющая концентрация антибиотика. Но и она не превышает 1 мкг/мл.

Существует заметное различие в чувствительности к цефтобипролу двух основных болезнетворных видов энтерококка. *E. faecium*, безусловно, резистентен к антибиотику; как правило, МПК его превышают 16 мкг/мл. Иначе обстоит дело с подавлением цефтобипролом культур *E. faecalis*. При всей противоречивости приводимых результатов исследований чувствительности этого вида энтерококков [24, 366], можно считать, что для многих штаммов *in vitro* подавляющее действие антибиотика реально (МПК в пределах 1 мкг/мл). Только надо подчеркнуть, что *in vivo* возможность такого эффекта не изучена.

Как и положено цефалоспорины, спектр противомикробного действия цефтобипрола включает ряд грамтрицательных бактерий [24, 335, 366]. Но активность антибиотика в отношении этих микроорганизмов очень различна, даже в пределах одного семейства *Enterobacteriaceae*. К цефтобипролу чувствительны эшерихии, причем МПК для них достаточно малы (для многих штаммов менее 0,1 мкг/мл), клебсиеллы, в т. ч. *K. pneumoniae*, бактерии родов *Citrobacter*, *Morganella*, *Providencia*, а также *Enterobacter cloceae*, но не *E. aerogenes*. Антибиотик активен в отношении *Haemophilus influenzae*, причем МПК для значительной части штаммов малы (менее 0,1 мкг/мл). В спектр действия цефтобипрола входят моракселлы. Однако при этом следует особо подчеркнуть возможность вторичной резистентности грамтрицательных бактерий к цефтобипролу. Все штаммы, образующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL), устойчивы к антибиотику, причем МПК могут достигать очень больших значений — десятков и сотен мкг/мл. Сказанное относится, в частности, и к кишечным палочкам, и к клебсиеллам, и к другим бактериям семейства *Enterobacteriaceae*. Большое число резистентных штаммов найдено среди бактерий рода *Enterobacter*. *Proteus mirabilis*, как правило, чувствителен к цефтобипролу, а *P. vulgaris* — резистентен. Устойчивы к антибиотику бактерии родов *Stenotrophomonas*, *Burkholderia* и значительная часть штаммов палочек сине-зеленого гноя.

Грамотрицательные облигатно анаэробные бактерии, в том числе бактероиды и превотеллы, высокоустойчивы к цефтобипролу. К нему чувствительны *Clostridium perfringens*

и грамположительные анаэробные кокки. Микоплазмы, хламидии, грибы к антибиотику резистентны.

Фармакокинетика цефтобипрола изучена при его однократном и повторном внутривенном введении в различных дозах [354, 355]. Для одноразового введения исследователями были взяты 5 доз — от 125 мг до 1000 мг, для многократного — 500 мг и 750 мг. Антибиотик однократно вводили инфузионно в течение получаса. Повторно препарат вводили два раза в день в течение 8 суток. Использовали водорастворимую модификацию цефтобипрола (пирролидинон цефтобипрол, цефтобипрол медокарол), которая при введении в организм человека в результате энзиматического расщепления высвобождает активную молекулу антибиотика. Показано, что максимальная концентрация цефтобипрола (C_{\max}) достигается в процессе его внутривенного введения и составляет при дозе 125 мг около 10 мкг/мл, при дозе 250 мг — около 20 мкг/мл. После повторных инфузий антибиотика максимальная концентрация цефтобипрола практически не менялась: при дозе 500 мг C_{\max} была 40 и 44 мкг/мл (после первого введения и после повторного введения на 8 сутки), а при дозе 750 мг — около 60 мкг/мл в обеих временных точках забора крови для анализа. После достижения наибольшей концентрации наступает сначала кратковременное быстрое снижение содержания антибиотика в крови (завершение т. н. альфа-фазы), а затем постепенное уменьшение его концентрации в крови (в бета-фазе). При одноразовой максимальной дозе 1000 мг через 10–12 ч. она составляет около 1,5–2 мкг/мл, а при дозе 750–500 мг — около 1 мкг/мл. Время полувыведения цефтобипрола, введенного однократно и повторно в дозах 500 и 750 мг, ($t_{1/2}$) практически совпадает и составляет от 3,6 до 4,0 часов. Это относительно небольшой период, который схож с таким же показателем для ряда других цефалоспоринов. Он относительно невелик (вспомним для сравнения $t_{1/2}$ гликопептидов). За этим стоит необходимость повторного введения в течение суток. Сравнение фармакокинетики цефтобипрола с его фармакодинамическим воздействием дало основание для рекомендации двух-трехкратной инфузии в день, что и вошло в инструктивные материалы.

Цефтобипрол преимущественно выводится почками с мочой. Чем больше доза антибиотика, тем выше его содержание в моче. Наибольшие концентрации цефтобипрола найдены в образцах, собранных в течение первых двух часов после введения. При дозе 500 мг в моче в этот период найдено до 760 мкг/мл цефтобипрола,

при дозе 750 мг — около 1800 мкг/мл. Всего за сутки в моче обнаруживают до 80–90% антибиотика от введенной дозы (в среднем около 75%). Гломерулярная фильтрация, видимо, является основным механизмом выведения этого препарата. При нарушении функции почек предполагается уменьшение дозы препарата на одно введение, т. е. не три, а две инфузии в день. Показанием для такого режима является клиренс креатинина 30–≤50 мл/мин. При клиренсе креатинина более 50 мл/мин в изменении дозы вводимого препарата надобности нет. Патология печени, видимо, на выведение цефтобипрола не влияет, но этот вопрос пока изучен недостаточно.

Лечебный потенциал цефтобипрола прежде всего оценен при септических процессах у экспериментальных животных [80, 126, 393]. Эти исследования дали положительный результат и показали, что клиническое применение антибиотика целесообразно по нескольким причинам: цефтобипрол в эксперименте эффективен при тяжелых заболеваниях, в т. ч. при генерализованной инфекции, он активен *in vivo* в отношении устойчивых штаммов стафилококка, включая «метициллинрезистентные», его терапевтический потенциал не уступает действию таких антибиотиков, как ванкомицин, даптомицин и линезолид, или даже выше, чем у других препаратов. Лечебное действие цефтобипрола в эксперименте проявлялось и по клиническим, и по микробиологическим показателям. В частности, было отмечено, что он радикально влияет на обсемененность паренхиматозных органов возбудителем инфекционного процесса.

Однако в плане обсуждаемой проблемы подчеркнем главное: цефтобипрол был активен при экспериментальных инфекциях, вызванных «метициллинрезистентными» штаммами стафилококков, и в этом отношении он был не хуже или даже лучше других противостафилококковых антибиотиков. Кроме того, показано, что он может быть использован совместно с ванкомицином и что при этом возможно потенцированное действие двух антибиотиков на возбудителя — «метициллинрезистентные» стафилококки.

Показаниями для клинического изучения цефтобипрола в основном были гнойные заболевания кожи и мягких тканей, хотя делались попытки его применения при внебольничной и госпитальной пневмониях, бактериемии и некоторых других патологиях [24, 212, 292]. В конечном итоге найдено, что он может с успехом быть применен при осложненной инфекции кожи и подлежащих тканей без поражения костей, в том числе при абсцессах, флегмонах,

инфицированной диабетической язве. Испытания проводили параллельно у двух групп больных, одна из которых получала цефтобипрол, а вторая — антибиотик (или антибиотики) сравнения. В качестве последних использовали ванкомицин или ванкомицин в сочетании с цефтазидимом. Обе группы больных (опытная и контрольная) были подобраны таким образом, чтобы по возможности совпадали не только демографические данные, но и тяжесть инфекционной патологии. На последнее обстоятельство было обращено особое внимание, заболевание, как правило, носило достаточно тяжелый характер. Основным возбудителем гнойных процессов (в 80% наблюдений) был золотистый стафилококк, причем не менее трети штаммов отнесены к «метициллинрезистентным». При инфицированной диабетической язве помимо кокковой микрофлоры присутствовали грамотрицательные бактерии, включая *P. aeruginosa*, *E. coli* и др. В этой связи препаратом сравнения в первом случае был только ванкомицин, активный в отношении грамположительных бактерий. Во втором, кроме ванкомицина, был применен цефтазидим, в спектр противомикробного действия которого входят грамотрицательные микроорганизмы, в т.ч. палочка сине-зеленого гноя (*P. aeruginosa*). Характер микрофлоры учитывали при выборе суточной дозы антибиотика. Если преобладали грамположительные бактерии, считали возможным ограничиться двумя введениями цефтобипрола в сутки, при наличии грамотрицательных число введений увеличивали до трех в сутки.

Итак, дозирование и способ введения. Цефтобипрол назначался по 500 мг 2–3 раза в сутки в течение 7–14 дней, внутривенно, капельно, до 120 минут на одну инфузию. Ванкомицин вводили по 1,0 г 2 раза в день, внутривенно, капельно, в течение часа. Курс также 7–14 дней. Цефтазидим (в сочетании с ванкомицином) использовали по 1,0 г 3 раза в день, внутривенно, капельно, тоже в течение 7–14 дней. В ряде случаев вводили плацебо по 1,0 г 2 раза в день, внутривенно, капельно, в течение 120 мин.

Естественно, что антибиотикотерапия не исключала и не заменяла оперативного или иного пособия, если для него были показания: вскрытие гнойника, дренирование, аспирация и т.п. Все это осуществлялось в требуемом объеме. Об эффективности терапии судили по динамике клинических симптомов, микробиологическим данным, а также по числу осложнений и срокам излечения.

Результаты клинического изучения лечебного потенциала цефтобипрола позволили сделать несколько важных выводов.

Во-первых, антибиотик действительно является эффективным лекарственным средством при инфекциях кожи и мягких тканей. Он обеспечивал излечение и по клиническим, и по микробиологическим данным более чем у 90% больных. Во-вторых, что в настоящем разделе имеет принципиальное значение, цефтобипрол активен при процессах, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками. В клинике подтверждено действие этого цефалоспоринового антибиотика на такой вариант полирезистентного стафилококка. В-третьих, полученные в результате изучения фармакодинамических и фармакокинетических показателей данные об особенностях дозирования антибиотика оказались корректными и приемлемыми для практики. Наконец, найдено, что повреждающее действие цефтобипрола схоже с таким же действием других цефалоспоринов и оно не может служить основанием для отказа от антибиотика.

Что касается других показаний к применению цефтобипрола, в том числе при воспалении легких, то эти исследования пока нельзя признать завершенными. Это тем более так, если учесть, что эффективность цефалоспоринов оказалась несколько ниже, чем у препарата сравнения. Предполагают, что причина подобного результата заключена в различии почечной функции двух групп больных и, соответственно, фармакокинетики у них антибиотиков. Так что иные показания для назначения цефтобипрола — это вопрос будущих исследований.

Главный вывод, который можно сделать на данном этапе, это то, что цефтобипрол потенциально перспективен при терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками. А вот какое место он займет в иерархии противостафилококковых антибиотиков, это вопрос будущего, это результат дальнейших испытаний препарата при патологии, вызванной «метициллинрезистентными» штаммами стафилококков разных видов.

Перечень осложнений, возникающих в процессе лечения цефтобипролом и с достаточной долей вероятности связанных именно с антибиотикотерапией, достаточно традиционен [24, 212, 292, 355]. Наиболее часто они проявляются нарушением вкуса, тошнотой, головной болью, реже как диарея или запор, бессонница, зуд, сыпь, среди лабораторных показателей — гипонатриемия. Указаний на возможность повреждения почечной ткани пока нет, в том числе при двухнедельном курсе терапии антибиотиком.

Гликопептиды — одна из старейших групп антибиотиков; ванкомицин был испытан как лечебное средство еще в 50-е годы прошлого столетия. Тогда его терапевтический потенциал не привлек большого внимания, у него были конкуренты куда более мощные по своему противомикробному действию, лучшей переносимости и более удобные в применении (пенициллины, аминогликозиды, макролиды и др.). Как уже подчеркивалось, возрождение интереса к ванкомицину было связано с развитием вторичной устойчивости стафилококков к бета-лактамидам, в том числе к пенициллиназоустойчивым пенициллинам (оксациллину и др.), т. е. той устойчивости, что получила название «метициллинрезистентность». Кроме того, свою лепту в «возвращение» ванкомицина внесла устойчивость к пенициллинам энтерококков. По мере распространения «метициллинрезистентных» стафилококков, с увеличением их удельного веса в возникновении тяжелых инфекций, в частности септического характера, роль ванкомицина росла. По сути, сегодня это ведущий антимикробный препарат во всех случаях стафилококковых заболеваний, если применение бета-лактамов антибиотиков невозможно (по любым причинам, в т. ч. в связи с «метициллинрезистентностью»). То же можно заметить и о процессах, вызванных энтерококками [48, 164, 408].

Вместе с тем, ванкомицин по некоторым параметрам далеко не оптимальный лечебный препарат, у него есть свойства, заслуживающие коррекции [171, 351]. Напомним некоторые из наиболее существенных. Первое и главное, если выделить то, что определило поиск новых гликопептидов, это появление устойчивых и малочувствительных к ванкомицину штаммов стафилококков и энтерококков. Делались и делаются попытки найти такие модификации гликопептидов, которые, сохранив то лучшее, что в них есть, оставались бы активны в отношении ванкомицинрезистентных вариантов грамположительных бактерий. Далее, ванкомицин является бактерицидным антибиотиком. Именно эта его характеристика во многом определила целесообразность применения ванкомицина при септических процессах. Но бактерицидное действие антибиотиков проявляется во времени, зависимо от него. Оно может быть быстрым, что оптимально, и постепенным, требующим длительной экспозиции. Все это связано с механизмом(-ами) действия любого препарата на микроб. Ванкомицин принадлежит к числу

препаратов второго варианта летального действия на бактерии. Вот почему повысить бактерицидность, ускорить процесс — это важное направление поисковых исследований. Еще одно не лучшее свойство антибиотика — возможность только внутривенного его введения. Это не только ограничивает круг показаний к применению ванкомицина, но и способствует проявлению его повреждающего потенциала. Ванкомицин относится к числу не самых токсичных антибиотиков. Тем не менее он нефротоксичен, в определенной степени ототоксичен. Цитотоксическое действие приводит к «синдрому красной шеи (красной кожи)» и т. д. Перспектива создания модификации гликопептидов, обладающих меньшим прямым (органо-тропным) токсическим действием, важна и сегодня выглядит реальной (что и подтверждается практикой). Хотя, как будет показано далее, все обстоит совсем не просто. Можно, меняя структуру препарата, исключить один тип повреждающего действия, но появляется другой его вариант, замещая первый. Еще одно свойство ванкомицина, заслуживающее коррекции, — плохая проницаемость через клеточные мембраны, только клеток не микроба, а макроорганизма. Он не депонируется внутри клеток, например макрофагов, и, следовательно, ограниченно активен в отношении вегетирующих в них микробов. Наконец, проницаемость ванкомицина через некоторые гистогематические барьеры тоже недостаточна, а в СМЖ его можно обнаружить лишь при наличии острого воспаления мозговых оболочек.

Итак, с одной стороны важный, широко используемый антибиотик резерва, назначаемый при проблемных инфекциях, вызванных, в частности, «метициллинрезистентными» стафилококками, а с другой — препарат, который обладает рядом свойств, ограничивающих возможность его применения. Более того, сегодня, как неоднократно подчеркивалось, остро встал вопрос о резерве уже для самого ванкомицина. Резистентность к нему бактерий сделала свое дело.

Многочисленные исследования показали, что молекула гликопептидных антибиотиков, ванкомицина в том числе, может быть модифицирована, что на их основе можно получить новые соединения, обладающие оригинальными свойствами. Это тоже гликопептидные антибиотики, уже не природные (получаемые путем биосинтеза), а полусинтетические препараты. Этим соединениям можно придать новые свойства, важные для терапии инфекций, и все это при сохранении (в той или иной мере) тех

положительных качеств, которые присущи ванкомицину. Среди множества полусинтетических антибиотиков, полученных путем химической модификации природных гликопептидов, три оказались перспективными. Они получили названия телаванцин, далбаванцин и оритаванцин. На этих антибиотиках следует остановиться хотя бы по двум причинам: во-первых, все три препарата активны в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков, не уступая ванкомицину или превосходя его по этой характеристике, а во-вторых, каждый из них обладает какими-то дополнительными, важными для лечебных целей свойствами, которых нет у ванкомицина. Кроме того, все три препарата прошли клинические испытания [164, 408].

Далбаванцин. Полусинтетический антибиотик, получаемый путем модификации гликопептида А-40926, являющегося аналогом еще одного известного и даже применяемого в клинике гликопептидного антибиотика — тейкопланина. По структуре далбаванцин — это липогликопептид. Антибиотик является лекарственным средством, пока разносторонне изучаемым в клинике, он даже вошел в США в число препаратов, необходимых для решения проблемы антибиотикорезистентности возбудителей заболеваний человека (этот перечень имеет статус закона, одобренного конгрессом и президентом страны) [138]. В настоящее время перечень показаний для его применения остается лимитированным, что объяснимо и его свойствами, и тем высоким уровнем требований, которые сегодня предъявляются к новым антибиотикам, и экономическими соображениями.

Спектр противомикробного действия далбаванцина включает грамположительные бактерии — стафилококки, стрептококки (включая пневмококки), энтерококки, аэробные бациллы, клостридии (в т. ч. *C. perfringens* и *C. difficile*), анаэробные кокки, пропионибактерии [41, 196]. Центральное место в оценке активности далбаванцина занимает чувствительность к нему стафилококков и энтерококков. Именно в этой области получены данные, позволяющие судить о перспективе применения препарата с лечебной целью. Все оказалось совсем не так однозначно. Далбаванцин действительно активен в отношении стафилококков, включая золотистый и иные виды, часто помечаемые как некоагулазообразующие (коагулазонегативные). МПК антибиотика, как правило, менее 1 мкг/мл, а для большинства штаммов не превышают 0,12–0,25 мкг/мл. Важным обстоятельством является чувствительность к нему

«метициллинрезистентных» стафилококков. МПК для таких штаммов не отличались от МПК для оксациллинчувствительных стафилококков, чаще в пределах 0,5–1 мкг/мл. Иное дело, когда речь идет о стафилококках, устойчивых к антибиотикам гликопептидам, в т. ч. ванкомицину, или о т. н. промежуточных по чувствительности к гликопептидам штаммах. В этом случае стафилококк может оказаться малочувствительным и к далбаванцину с МПК 16 мкг/мл и более. Правда, это не обязательно, для многих штаммов, устойчивых или малочувствительных к ванкомицину с МПК 8 мкг/мл и более, МПК далбаванцину остаются в пределах 1–2 мкг/мл. Но при этом необходимо сделать одну важную оговорку: критерии чувствительности стафилококков к далбаванцину пока отсутствуют, а ориентироваться на показатели чувствительности к ванкомицину (или тейкопланину), экстраполируя их на чувствительность к далбаванцину, можно только с большой долей приблизительности, да и то в сравнительном плане. Не более того.

Еще более неоднозначные данные получены о чувствительности к далбаванцину энтерококков. Наиболее активен антибиотик в отношении *E. faecalis*, МПК не более 0,5–1,0 мкг/мл, но это только при том условии, если микроб чувствителен к гликопептидам, ванкомицину в том числе. Если же этого нет, если энтерококк не чувствителен к ванкомицину, МПК далбаванцина резко возрастают, достигая 32 мкг/мл и более. Чувствительность *E. faecium* к далбаванцину определяется в пределах 0,5–2 мкг/мл, но также только в том случае, если микроб чувствителен к антибиотикам гликопептидной группы. Однако когда штамм устойчив к ванкомицину, то и МПК далбаванцина возрастают до 64–128 мкг/мл. Правда, это не всегда, устойчивость к ванкомицину совпадает с устойчивостью к далбаванцину приблизительно в 70–75 % наблюдений. В остальных случаях далбаванцин остается активным. Скорее всего, такое различие связано с тем, что на генетическом уровне есть два типа резистентности энтерококков к гликопептиду; ее обозначают как *Van A* и *Van B* резистентность. Если устойчивость к ванкомицину кодирует геном *Van A* резистентности, то энтерококк будет устойчив и к далбаванцину, если же речь идет о втором варианте резистентности, то устойчивость к далбаванцину не проявляется. Заметим, что *Van A* устойчивость актуальна не только для энтерококков, но и для стафилококков.

Нетрудно заметить, что противомикробная активность далбаванцина не так уж отличается от действия на микробы природных

гликопептидов, хотя благоприятные элементы есть. Главное достоинство антибиотика оказалось в ином. Далбаванцин обладает уникальной для антибиотиков фармакокинетикой, точнее одной ее характеристикой — продолжительностью выведения препарата из организма человека. Она необычна. Как известно, этот показатель измеряется в часах, при этом ориентируются на продолжительность выведения (элиминации) из организма половины введенной человеку дозы препарата. Ориентиром является снижение концентрации антибиотика в крови в т. н. бета-фазе в два раза. При всей условности это устоявшийся и достаточно информативный показатель, обозначаемый как $t_{1/2}$ или $t_{50\%}$. Есть антибиотики, у которых он продолжается десятки минут, у других — несколько часов, у третьих, наконец, до одних суток, но у далбаванцина этот период полувыведения, $t_{1/2}$, измеряется многими сутками — семью и даже десятью. Впрочем, первая цифра 7 суток, около 150 часов, является более признаваемой. Почему эта характеристика так важна? Да потому, что если снижение концентрации далбаванцина в крови идет столь долго, то и вводить его больному каждый день нет надобности. Можно, подобрав нужную дозу препарата, разнести интервал между его повторными введениями на несколько суток, что и было сделано. При этом весь период, от введения до введения, а он измеряется семью сутками, в крови больного сохраняются концентрации антибиотика, достаточные для подавления возбудителя (т. е. такие, которые несколько неточно принято называть «лечебными»). Если же для достижения терапевтического эффекта достаточно и семи дней, то надобность в повторном введении далбаванцина может вообще отпасть.

Далбаванцин вводится человеку только внутривенно. Установлена его доза, которая может считаться эффективной и безопасной, — около 1 г. Поэтому основные данные о фармакокинетике антибиотика получены после его внутривенного капельного введения в такой дозе в течение 30 минут [48, 109, 291]. Сразу же после первой инфузии концентрация далбаванцина в плазме крови человека существенно превышает 100 мкг/мл. К концу первых суток она снижается приблизительно в 3 раза, и далее происходит постепенное убывание количества антибиотика в плазме. К 3 суткам концентрация снижается до 60–70 мкг/мл, к 7–8-м — она остается в пределах 40–50 мкг/мл. В тканевой жидкости человека количество антибиотика оказалось приблизительно в 2 раза меньше, чем в крови. В экспериментальных исследованиях далбаванцин был

найден в больших количествах в ткани почек и печени (т.е. в тех органах, которые осуществляют его выведение), а также в коже и мышцах, причем длительно, в течение 10 дней и более. Как показали исследования, выполненные на добровольцах, почки выводят около 35–42% антибиотика в активной форме, причем этот процесс может идти длительно, по мере исчезновения антибиотика из крови. Около трети препарата выводится печенью с желчью и обнаруживается в кале и в активной, и в измененной форме. Патология печени мало влияет на концентрацию далбаванцина в крови. Экспериментальные и немногочисленные клинические исследования не выявили каких-либо изменений фармакокинетики препарата при патологических процессах кожи и мягких тканей.

Важным вопросом для характеристики всех гликопептидов, способным радикально повлиять на судьбу далбаванцина, остается его переносимость, безопасность для человека. Пока окончательного ответа на него нет. Тем не менее те материалы, которые опубликованы, а они касаются не только результатов экспериментальных наблюдений, но и опыта введения далбаванцина добровольцам и больным, внушают определенный оптимизм: антибиотик по меньшей мере не опаснее ванкомицина или даже благополучнее его и линезолида [48, 191, 207, 291, 322, 408]. Наиболее часто отмечены осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор, потеря аппетита. В отдельных случаях наблюдали головную боль, нарушение сна, гипотензию, гипокалиемию и некоторые другие симптомы. Осложнения не были тяжелыми, и, поскольку число наблюдений пока невелико, далеко не всегда их можно определенно связать с антибиотикотерапией.

Полученные данные о спектре противомикробного действия далбаванцина, его фармакокинетики и переносимости явились основанием для клинической апробации антибиотика. Она в целом дала положительные результаты [109, 408]. Круг показаний для клинического применения далбаванцина ограничен его активностью только в отношении грамположительных бактерий. А с учетом всей номенклатуры антимикробных лекарственных средств, действующих или не действующих в силу вторичной резистентности, на эту группу микроорганизмов, основными мишенями для далбаванцина являются полирезистентные (в первую очередь «метициллинрезистентные») стафилококки, а также и энтерококки, малочувствительные или устойчивые к ванкомицину. Но последнее только при том условии, что микроб сохранил свою

чувствительность к далбаванцину, а это, как отмечено выше, бывает далеко не всегда.

В силу особенностей фармакокинетики далбаванцина была оценена перспектива его применения при стрептококковых, включая пневмококковые, инфекции.

В соответствии с общепринятой практикой, эффективность далбаванцина была прежде всего изучена в эксперименте при инфекционной патологии лабораторных животных, в том числе при пневмококковом поражении легких у крыс, стафилококковом эндокардите у кроликов, стафилококковом сепсисе у мышей и др. [48, 408]. Во всех случаях был получен положительный результат, сравнимый с активностью ванкомицина и бета-лактамов при условии, если микроб был чувствителен к этим препаратам. Преимуществом далбаванцина была возможность его одноразового введения. Как показали эксперименты, повторные введения антибиотика мало что добавляли к его лечебному потенциалу. Этим он отличался от других препаратов.

Далбаванцин успешно прошел II и III фазы клинических испытаний [191, 322]. Они позволили считать, что антибиотик эффективен при стафилококковых и стрептококковых поражениях кожи и мягких тканей, в том числе тяжелых осложненных формах патологического процесса. Антибиотик был активен при «метициллин-резистентности» возбудителя. Эффективность далбаванцина была доказана на основании оценки динамики симптомов заболевания и микробиологических данных. В сравнительных исследованиях далбаванцин был не менее эффективен, чем линезолид. Однако последний вводили в течение всего 14-дневного курса ежедневно дважды в сутки, в то время как далбаванцин всего два раза — в первый и восьмой дни курса. Аналогичные результаты были получены при лечении септических процессов, индуцированных инфицированным внутрисосудистым катетером. Основным возбудителем были стафилококки, в т. ч. «метициллин-резистентные», как золотистые, так и коагулазонообразующие виды. Далбаванцин позволил получить лечебный эффект у 91 % больных. В сравнительных исследованиях ванкомицин был эффективен только в 64 % наблюдений. Преимущество далбаванцина было показано на основании оценки клинико-лабораторных данных, в том числе микробиологических. Оно также проявилось в возможности двукратного введения нового антибиотика в течение всего курса, тогда как ванкомицин вводили курсом ежедневно 2 раза в день.

В ходе клинических испытаний была отобрана и рекомендована доза далбаванцина: 1000 мг первое введение в начале курса (внутривенно, капельно в течение 30 минут) и 500 мг второе введение на 8-е сутки (также инфузионно). Таким образом, курсовая доза — 1500 мг. Первое введение далбаванцина — это семидневный курс, второе — завершение курса.

В заключение надо еще раз подчеркнуть. Далбаванцин активен в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков. Какое место он займет в иерархии средств для терапии вызванных этими микроорганизмами инфекций, пока неясно. В отличие от даптомицина, это препарат завтрашнего дня. Пока еще он не в резерве, а лишь потенциальный резервный препарат при условии, если дальнейшее клиническое изучение даст положительные результаты в отношении и его эффективности, и переносимости. Есть еще один момент, о котором нельзя забывать: он касается и далбаванцина, и других новых антибиотиков. Если препарат действительно окажется по большому счету востребованным, то важно понять, сколько он в этом случае (при форсированном производстве) будет стоить, насколько будет доступен экономически. А это далеко не простой и очевидный для реализации лекарственного средства вопрос.

Оритаванцин

Гликопептидный антибиотик, получаемый путем модификации природного антибиотика хлорэремомицина, естественно, тоже гликопептида, структурно похожего на ванкомицин (но не идентичного ему). Оритаванцин обладает комплексным (двойным) действием на микробную клетку. Как и ванкомицин, он ингибирует синтез микробной стенки, но вместе с тем он также нарушает функцию цитоплазматической мембраны, изменяя ее трансмембранный потенциал. Кроме того, клеточная мембрана является своеобразным «якорем» для антибиотика. Это, вместе взятое, определяет некоторые особенности его противомикробного действия. Следует заметить, что оритаванцин, хотя он является объектом изучения уже почти два десятка лет (со второй половины 90-х годов прошлого столетия), тем не менее остается пока недостаточно изученным, и литературные данные о нем несколько противоречивы. Однако основные свойства антибиотика, определяющие его клиническую целесообразность и, следовательно, потенциальную

перспективность, известны. В том числе он может рассматриваться как возможное лекарственное средство для терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками.

Прежде всего о спектре противомикробного действия оритаванцина. Как и у прочих известных гликопептидных антибиотиков, он включает только грамположительные бактерии [266, 280, 408]. Среди них стафилококки, стрептококки, в т. ч. пневмококки, энтерококки. К оритаванцину чувствительны культуры золотистого стафилококка и других его видов, обычно относимых к т. н. некоагулазообразующим. Важно, что стафилококки любой видовой принадлежности в равной мере чувствительны к оритаванцину, вне зависимости от того, чувствительны они к пенициллиназоустойчивым пенициллинам или являются «метициллинрезистентными». «Метициллинрезистентность», во всяком случае пока, не является препятствием для применения оритаванцина. Еще одна важная его характеристика — чувствительность к нему стафилококков, на которые ванкомицин действует в относительно больших концентрациях (2 мкг/мл), разница между МПК ванкомицина и оритаванцина оказалась более чем десятикратной [266], 2 мкг/мл против 0,125 мкг/мл. Это свойство может оказаться перспективным при лечении инфекций, вызванных стафилококками с низкой чувствительностью к ванкомицину.

В витральных исследованиях отмечена высокая активность оритаванцина в отношении энтерококков, причем, что важно, обоих патогенных видов: *E. faecalis* и *E. faecium* [266, 267, 280]. К антибиотику оказались чувствительны штаммы энтерококка, которые были малочувствительны или устойчивы к ванкомицину (т. е. при МПК ванкомицина более 16 мкг/мл). Различия в МПК оритаванцина и ванкомицина были тридцатикратными и более.

Все изученные штаммы стрептококков различных видов чувствительны к оритаванцину при МПК менее 0,5 мкг/мл. К антибиотику чувствительны пневмококки, в том числе резистентные к бензилпенициллину и эритромицину [266, 280].

Высокую чувствительность грамположительных бактерий к оритаванцину, его активность в отношении штаммов с низкой чувствительностью к ванкомицину связывают с упомянутым выше комплексным механизмом действия на микробную клетку. Возможно, это же определяет высокую бактерицидность оритаванцина. Бактерицидное действие проявляется быстро и в концентрациях, существенно меньших его концентраций в биосубстратах.

Заслуживают быть отмеченными еще два свойства антибиотика, установленных *in vitro* [43]. Речь идет о способности оритаванцина летально действовать на бактерии, находящиеся в стационарной фазе развития популяции (т. е. на физиологически малоактивные клетки), и на бактерии в биопленках. Выше уже отмечалось, что и в том, и другом случае микробы в значительной степени теряют свою восприимчивость к действию антибиотиков (особенно бактерицидному), что такой своеобразный «анабиоз» — одна из форм защиты микробной популяции от агрессивных агентов, к которым с полным основанием могут быть причислены и антибиотики. Пережив с помощью таких механизмов антибиотическую атаку, патогенные микробы способны восстановить свои свойства, включая те, что называют вирулентностью, патогенностью, и вызвать рецидив или обострение заболевания человека. Отсюда особая ценность тех препаратов, которые способны действовать и бактериостатически, и — особенно — бактерицидно на т. н. персистирующие микроорганизмы, в том числе физиологически инертные и вегетирующие в биопленках (в последних они также физиологически малоактивны). Таких антибиотиков немного, более того, к ним не принадлежат наиболее используемые при тяжелых гнойных заболеваниях препараты бета-лактамовой структуры. Авторы специального исследования, упомянутого выше, использовали инокулюм, приготовленный из клеток в стационарной фазе развития популяции, и модель динамического отмирания клеток стафилококков, в том числе «метициллинрезистентного» и ванкомицинустойчивого штамма, под действием оритаванцина и препаратов сравнения (ванкомицин, линезолид, даптомицин, рифампицин). Было показано, что в сравнимых концентрациях оритаванцин обеспечивал наиболее быстро и в большей степени летальное действие, чем другие антибиотики. Значительным было различие в активности оритаванцина и ванкомицина, который оказался наименее эффективным (подчеркнем, в выбранных условиях эксперимента, но тем не менее). Используя специальную систему, авторы изучили влияние нескольких антибиотиков, включая оритаванцин и ванкомицин, на жизнеспособность клеток золотистого стафилококка в биопленке. В эксперименте были использованы три штамма: чувствительный к пенициллиназоустойчивым пенициллинам, резистентный к ним (т. е. «метициллинрезистентный») и устойчивый к ванкомицину. Определяли ту концентрацию

каждого из антибиотиков, которая в наибольшей степени была способна подавить микрофлору биопленки. Оритаванцин оказался активен в отношении всех трех штаммов, включая «метициллинрезистентный», существенно превосходя по активности ванкомицин и линезолид. А вот рифампицин в этих экспериментах тоже оказался весьма эффективным. Не преувеличивая значения результатов подобных витральных исследований, тем не менее можно полагать, что выявленные особенности действия орита- ванцина на стафилококки могут способствовать его эффективно- сти как лечебного препарата. Во всяком случае подобные экспе- рименты заслуживают развития.

Еще одно свойство орита- ванцина, которому придается серьез- ное значение в оценке перспективности этого антибиотика, такая характеристика его фармакокинетики, как время (продолжитель- ность) выведения из организма человека. Оритаванцин в этом от- ношении имеет общие черты с далбаванцином. Его также вводят только внутривенно, капельно. В течение первых 60–120 минут концентрация антибиотика в крови достигает максимума. В зави- симости от дозы обнаруживают от 30 до 40 мкг/мл (при инфузии 200 мг) или 110–130 мкг/мл (при дозе 800 мг). А затем происходит длительное, более 4–5 суток, снижение содержания антибиотика в крови до 1–2 мкг/мл [141]. Уже упомянутое выше т. н. время полу- выведения (см. далбаванцин), обозначаемое как $t_{1/2}$, в зависимо- сти от дозы продолжается от 100 до 200 часов, т. е. 4–8 суток. Есте- ственно, как и в случае с далбаванцином, возник вопрос, как часто и в какой дозе орита- ванцин следует вводить больному. Появилось несколько предложений: по 200–300 мг один раз в день в течение нескольких дней, 800 мг 1–2 раза за курс, 1200 мг один раз [42, 116, 141, 399]. Какое из них будет окончательным, «узаконенным», во многом зависит от того, насколько хорошо больные переносят введение антибиотика. Ограниченные данные о повреждающем потенциале орита- ванцина пока в целом относительно благополу- чны и не выходят за рамки того набора проявлений повреждающе- го действия, которое типично для гликопептидов: боль и флебит в месте введения антибиотика, головная боль, расстройства сна, тошнота, потеря аппетита, рвота [116, 399]. Симптомы осложне- ний не были тяжелыми и исчезали по завершении антибиотико- терапии. Нет указаний на то, что они возникают часто. Пока речь идет об единичных наблюдениях, но это во многом определяется и малым опытом применения самого антибиотика.

Результаты экспериментальных исследований и клинических испытаний оритаванцина в целом пока могут оцениваться как положительные [23, 42, 116]. Была показана его эффективность при экспериментальных инфекциях, вызванных стафилококками, энтерококками, стрептококками. В частности, лечебное действие оритаванцина было выявлено при экспериментальном эндокардите, вызванном «метициллинрезистентными» стафилококками. Интересны данные об эффективности антибиотика, введенного ингаляционно мышам, зараженным сибирской язвой.

Лечебный потенциал оритаванцина был оценен в условиях клиники при инфекционной патологии кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными бактериями. Особое внимание при отборе больных было обращено на тяжесть заболевания, наличие отягчающих обстоятельств, обширность поражения. Об эффективности антибиотика судили по динамике симптомов заболевания, заживлению послеоперационной раны и на основании микробиологических исследований (подавлению возбудителя). Результаты клинических исследований позволили положительно оценить лечебное действие оритаванцина по всем выбранным критериям эффективности антибиотикотерапии. Одноразовое введение 1200 мг оритаванцина оказалось не менее или даже несколько более эффективно, чем повторные введения антибиотика в дозе 200 мг [116].

Клиническая значимость оритаванцина оценена еще далеко не в полной степени. По мере накопления данных об эффективности препарата при лечении больных и о переносимости антибиотика можно будет дать ответ на вопрос, нужен или не нужен этот антибиотик и, если нужен, то почему. Пока же, в соответствии с проблемой, обсуждаемой в данной главе, можно отметить, что оритаванцин не лишен перспективы как потенциальное резервное средство для терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками. Он способен (в перспективе) заменить ванкомицин.

Телаванцин

Еще один гликопептидный антибиотик, прошедший клинические испытания с положительным результатом. Телаванцин — это продукт химической модификации ванкомицина, т.е. относится к полусинтетическим антимикробным препаратам. По структуре — липогликопептид. Обладает двойным механизмом действия

на бактерии — ингибирует синтез пептидогликана, основного компонента микробной стенки (как и все гликопептиды), и подавляет функцию цитоплазматической мембраны бактерий, образуя комплекс с ее структурами.

Телаванцин имеет аналогичный с другими антибиотиками-гликопептидами спектр противомикробного действия. Он активен только в отношении грамположительных бактерий — стафилококков, энтерококков, цепочковых кокков, в том числе пневмококков, кластридий и нек. др. [110, 211, 214, 352]. Особое внимание исследователей уделено его действию на стафилококки. Подавляющие концентрации телаванцина для всех видов этого микроба, включая золотистый стафилококк, не превышают 1 мкг/мл, а для большинства из них (до 90%) — 0,5 мкг/мл. «Метициллинрезистентные» штаммы оказались столь же чувствительны, как и прочие (т.е. МПК остаются в пределах до 1 мкг/мл). В сравнительных исследованиях подавляющие концентрации ванкомицина были в 2–8 раз больше, чем МПК телаванцина, в том числе и по действию на «метициллинрезистентные» штаммы. Антибиотик активен в отношении стафилококков, которые устойчивы к ряду других препаратов, используемых при стафилококковых инфекциях, в т.ч. к даптомицину и линезолиду. Различия МПК ванкомицина и телаванцина привлекли внимание как фактор, способный сделать последний перспективным при устойчивости (полной или частичной) стафилококков к ванкомицину. Показано, что это действительно так, если микроб промежуточен по чувствительности к ванкомицину и если штамм «гетерогенен» по чувствительности: телаванцин оказался активен в отношении таких культур [110, 351, 352]. Но в то же время для подавления ванкомицинрезистентных штаммов стафилококка активность телаванцина нельзя считать достаточной (при МПК 4 мкг/мл и более) [110, 351].

В плане обсуждаемой в данной главе проблемы — «метициллинрезистентности» стафилококков, можно констатировать, что по противомикробной активности телаванцин может войти в перечень тех препаратов, которые способны заменить ванкомицин или даптомицин в случае наличия соответствующих показаний.

К телаванцину чувствительны энтерококки, но при условии, что они не устойчивы к ванкомицину. При отсутствии резистентных клеток его МПК колебались в пределах 0,25–1 мкг/мл, причем для большинства штаммов *E. faecalis* и *E. faecium* составляли 0,25–0,5 мкг/мл. Иное дело, если энтерококки были устойчивы

к ванкомицину. Как уже упоминалось, есть два основных типа их устойчивости, кодируемой соответствующими генами. Ее обозначают как *Van A* и *Van B*. Последний вариант устойчивости (*Van B*), при которой МПК ванкомицина превышают 30 мкг/мл, достигая для многих штаммов энтерококка 256–512 мкг/мл, мало влияет на МПК телаванцина. МПК антибиотика сохраняются в пределах 2 мкг/мл. Иное дело, если речь идет об устойчивости к ванкомицину варианта *Van A*. В этом случае МПК телаванцина возрастают до 8–16 мкг/мл [110, 214]. Очевидно, что в этом случае речь идет о перекрестной резистентности и к ванкомицину, и к телаванцину.

Высокочувствительны к антибиотику стрептококки практически всех видов. *S. pyogenes* чувствителен к 0,015–0,12 мкг/мл телаванцина, *S. agalactiae* — к 0,03–0,12 мкг/мл. Для стрептококков групп С, F, G МПК не превышают 0,5–1,0 мкг/мл. Пневмококки, как чувствительные, так и устойчивые к бензилпенициллину, подавляются телаванцином в концентрациях менее 0,1 мкг/мл [110, 214]. К антибиотику чувствительны некоторые грамположительные облигатно анаэробные бактерии, в том числе *Clostridium perfringens*, некоторые другие виды клостридий, а также *C. difficile* (МПК до 0,25 мкг/мл). Грамотрицательные анаэробные бактерии к препарату резистентны [144]. В частности, к нему устойчивы бактероиды, фузобактерии, превотеллы.

Фармакокинетика телаванцина изучена при его внутривенном введении, поскольку из желудочно-кишечного тракта антибиотик не всасывается [349, 352]. Вводят его только инфузионно, капельно, в течение 60 минут из-за возможного проявления местнораздражающего действия. Некоторые авторы считают целесообразным внутривенное введение в течение 90 минут. Концентрация антибиотика в крови зависит от дозы: чем больше доза, тем выше концентрация. Подобная линейная зависимость установлена при введении антибиотика в дозах от 1 до 15 мг/кг, при этом найдено, что оптимальным является его внутривенное введение в количестве 10 мг/кг [349, 363, 385]. При дозе 10 мг/кг его максимальная концентрация в крови достигает 80–90 мкг/мл. По сравнению с двумя другими полусинтетическими гликопептидами телаванцин выводится значительно быстрее: время его полувыведения составляет 7–8 часов. Повторное введение препарата существенного влияния на его фармакокинетику не оказывает. Не найдено также каких-либо особенностей фармакокинетики у людей разных возрастных групп, разного пола и веса. Телаванцин преимущественно

выводится почками — около 80%, при этом до 70–75% в неизменном виде. Поэтому недостаточность функции почек, почечной экскреции, предполагает изменение дозы антибиотика, ее уменьшение. Рекомендовано не изменять дозу (10 мг/кг однократно в сутки) при клирансе креатинина более 50 мл/мин, уменьшать ее до 7,5 мг/кг — при клирансе 30–50 мл/мин, а при <30–10 мл/мин вводить антибиотик в дозе 10 мг/кг один раз в двое суток. Данных о влиянии поражения печени на фармакокинетику телаванцина пока нет. Иная патология влияла на фармакокинетические показатели настолько, насколько при ней менялась функция почек.

Телаванцин связывается белками сыворотки крови (более чем на 90%). Связывание обратимо, но оно накладывает свой отпечаток на проникновение антибиотика в ткани и тканевую жидкость, а это в свою очередь приходится учитывать при оценке показаний к применению антибиотика. Телаванцин рассматривается пока как препарат для лечения воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей. В специальных исследованиях он был обнаружен в жидкости, получаемой при раздражении кожи кантаридином, в количествах, в несколько раз меньших, чем его содержание в крови, и в десятки раз меньших — в виде свободного, не связанного белками препарата [385]. В последнем случае его концентрация в тканевой жидкости оказалась близка к МПК для чувствительных к антибиотика стафилококков (около 0,5 мкг/мл).

Лечебный потенциал телаванцина был изучен в эксперименте и в условиях клиники у больных с различной инфекционной патологией. Положительные результаты получены при терапии ряда модельных инфекций: сепсисе у мышей, вызванном «метициллинрезистентными» стафилококками и стафилококками, малочувствительными к ванкомицину, эндокардите стафилококковой природы у кроликов, пневмококковой пневмонии мышей, в том числе в случае устойчивости возбудителя к бензилпенициллину, остеомиелите у кроликов, вызванном «метициллинрезистентными» стафилококками, и при некоторых других экспериментальных инфекциях [352]. Следует, однако, отметить, что преимущество телаванцина по сравнению с активностью ванкомицина или линезолида далеко не всегда было очевидным.

Клинические испытания телаванцина позволили считать его перспективным для лечения инфекций кожи и мягких тканей [207, 352, 394]. Наиболее приемлемой найдена доза 10 мг/кг антибиотика, который вводят внутривенно, капельно в течение часа один

раз в сутки в течение 7–14 дней. Была подтверждена его эффективность при стафилококковой природе инфекции, в том числе в случае «метициллинрезистентности» возбудителя. Процессы, вызванные цепочковыми кокками, также оказались в числе возможных показаний для назначения телаванцина. В ряде случаев, в частности при промежуточной чувствительности возбудителя к ванкомицину, телаванцин был эффективнее этого антибиотика, однако при чувствительной к ванкомицину микрофлоре преимущество телаванцина не было очевидным.

Среди других заболеваний, при которых применяли телаванцин с тем или иным успехом, — остеомиелит и воспалительные процессы в легких. Ограниченное число наблюдений не дает возможности сделать какие-либо выводы, однако при остеомиелите были получены положительные результаты [404]. Телаванцин не был эффективнее ванкомицина при пневмонии, но в целом показано, что он обладает лечебным потенциалом и в этом случае [338]. Однако лечение ванкомицином пока в 10 раз дешевле, чем телаванцином [394]. Терапия полусинтетическим препаратом является достаточно затратной, что, впрочем, типично для большинства вновь внедряемых антибиотиков.

Определенную осторожность вызывают первые, пока еще очень ограниченные данные о повреждающем действии телаванцина. Найдено, что оно проявляется чаще, чем при терапии ванкомицином [352]. Так, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, а они возникают наиболее часто (тошнота, рвота, нарушения вкусовых ощущений, запор или диарея), при введении телаванцина наблюдали у больных в 2–3 раза чаще, чем при инфузии ванкомицина. Как и ванкомицин, его производное — телаванцин — является нефротоксичным [260, 352]. Обычно это прямое токсическое действие антибиотика выражается увеличением уровня креатинина в крови, редукцией гломерулярной фильтрации. По данным некоторых авторов, данное осложнение проявляется чаще при введении телаванцина, чем после инфузии ванкомицина [260]. С отменой антибиотика все проявления нефротоксического действия, как правило, быстро исчезают. Отмечено, что проявлению нефротоксичности телаванцина способствует применение таких лекарственных средств, как аминогликозиды, гликопептиды, диуретики, и других нефротропных препаратов.

Среди прочих осложнений, которые наблюдали при курсовом введении телаванцина в дозах от 7,5 до 15 мг/кг, — головная боль,

головкружения, температурная реакция, покраснение, отек и болезненность в месте инъекции, кожные высыпания. Все осложнения не были тяжелыми и были обратимы по мере прекращения антибиотикотерапии [352, 363, 394].

Оценивая пока еще немногочисленные данные о телаванцине, можно считать, что при инфекциях, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, целесообразность его применения вероятна в достаточно редких ситуациях, когда в силу тех или иных причин невозможно использовать ванкомицин, даптомицин, квинупристин-дальфопристин и два других гликопептида, названные выше. Остается неясным, насколько он будет конкурентоспособен при сравнении с другими полусинтетическими гликопептидами, далбанванцином и оритаванцином. Тем не менее следует иметь в виду, что такой антибиотик есть и что по мере накопления клинических данных оценка его потенциала как лечебного средства при стафилококковых (и не только) инфекциях может возрасти. Нельзя сбрасывать со счетов и то, что технология его получения проще, чем двух других полусинтетических гликопептидов.

Практика антибиотикотерапии отдельных групп заболеваний, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками

Проблема выбора антимикробного препарата и способа его применения при инфекции, вызванной «метициллинрезистентными» стафилококками, достаточно сложна по целому ряду взаимосвязанных причин.

1. Стафилококки (и «метициллинрезистентные» штаммы в данном случае не исключение) вызывают самую различную патологию — и по тяжести, и по распространенности, и по локализации первичного очага, и по доступности для оперативного вмешательства, и по многим иным характеристикам, которые самым непосредственным образом влияют на перспективу антибиотикотерапии в целом и отдельных препаратов в частности.

2. Чувствительность «метициллинрезистентных» стафилококков к антибиотикам, которые не являются бета-лактамами, варьирует в широких пределах. Как уже подчеркивалось ранее, деление их на внегоспитальные штаммы, более чувствительные

ко многим антимикробным препаратам, и госпитальные штаммы, полирезистентные, с высокой степенью устойчивости, постепенно становятся бесперспективными, поскольку первая группа микроорганизмов внегоспитального происхождения тоже все более и более демонстрирует устойчивость ко многим антибиотикам. Т.е. круг эффективных лекарственных средств становится все более узким — со всеми вытекающими последствиями для лечебной практики.

3. Сказанное выше распространяется и на чувствительность к тем антибиотикам, которые принято считать базовыми для терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» штаммами стафилококков: ванкомицину, даптомицину, квинупрестину-дальфопрестину, линезолиду, клиндамицину. Широкое распространение получили клиндамицинрезистентные штаммы, постепенно нарастает устойчивость к линезолиду. Но наибольшее беспокойство вызывает резистентность или ограниченная (промежуточная) чувствительность стафилококков к ванкомицину — антибиотику, который до настоящего времени признается основным антимикробным лекарственным средством для лечения инфекций, возбудитель которых устойчив к бета-лактамам.

4. «Метициллинрезистентность» стафилококков устанавливается на основании микробиологических исследований. Поскольку нет антибиотиков не бета-лактаманной структуры, к которым стафилококки всегда чувствительны (можно сказать и иначе: поскольку стафилококки могут быть резистентны ко всем антибиотикам не бета-лактамам), то становится очевидным значение лабораторной оценки чувствительности возбудителя и к бета-лактамам антибиотикам, и к препаратам, призванным их заменить в случае «метициллинрезистентности». Такие лабораторные исследования не всегда информативны. Это касается установления «метициллинрезистентности». Оно требует и параллельных, и повторных анализов с использованием нескольких, по меньшей мере двух, методических подходов (что далеко не всегда практикуется). Стандартизация определения чувствительности стафилококков к ряду антибиотиков, замещающих бета-лактамы, или отсутствует, или недостаточна.

5. Наконец, что можно назвать особо важным (если не решающим), ограниченность опыта клинического применения многих антибиотиков при процессах, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками. Это касается и новых гликопептидов,

и новых цефалоспоринов, ингибирующих ПСБ 2А. Более того, информация даже о таких антибиотиках, как даптомицин, квинопристин-дальфопристин, линезолид, касающаяся практики их применения при проблемных инфекциях, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, ванкомицинустойчивыми энтерококками, пенициллинрезистентными пневмококками, выглядит достаточно скромной, не идущей в сравнение с нашими знаниями об эффективности многих антибиотиков при аналогичной патологии, вызванной чувствительными штаммами возбудителя.

Тем не менее с учетом всех оговорок можно утверждать, что определенный, безусловно полезный, часто (хотя и не всегда) убедительный опыт антибиотикотерапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, накоплен, несколько раз суммировался и заслуживает обсуждения. Естественно, что каждая патология индивидуальна и предполагает свои правила проведения противомикробной терапии. Тем не менее целесообразно еще раз назвать некие общие положения, которые пока являются почти универсальными. Во-первых, это признание ванкомицина основным антибиотиком для терапии процессов, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками. Во всяком случае, когда речь идет о сепсисе, инфекционном эндокардите, тяжелой пневмонии с деструктивным поражением легких, осложненной инфекции мягких тканей, остеомиелите и гнойном артрите, о других тяжелых инфекциях, если только предполагается или микробиологически подтверждается, что возбудитель — «метициллинрезистентный» стафилококк, первым антибиотиком, назначение которого считается целесообразным, является ванкомицин. Это отражено и в методической литературе, и в реальной клинической практике [60, 86, 102, 114]. Более половины больных лечат этим антибиотиком. Для отечественных врачей ванкомицин — препарат достаточно известный, нет надобности останавливаться на его характеристиках. Они детально представлены в справочной литературе и руководствах. Попробуем обсудить другой вопрос: насколько правомерно особое положение ванкомицина в иерархии тех препаратов, которые используют для преодоления «метициллинрезистентности» стафилококков, почему сегодня он № 1 (правда, с одной важной оговоркой: если речь идет о тяжелых инфекционных заболеваниях). И в то же время — почему сегодня появились основания этот тезис оспорить [86, 165, 171, 228].

Ванкомицин — это прежде всего противостафилококковый препарат. Серьезное значение он имеет и при терапии энтерококковых инфекций. Но для борьбы с другими грамположительными бактериями — стрептококками, включая пневмококки, и пр., — его ценность не очень велика. Он в лучшем случае препарат второго ряда, а чаще всего просто не нужен. Однако в плане обсуждаемой проблемы важно его основное свойство — активность в отношении стафилококков. И в этой же связи важна вторая характеристика — активность в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков. Это не абсолютное свойство; уже выше отмечено, что у некоторых штаммов «метициллинрезистентных» стафилококков чувствительность к ванкомицину несколько или заметно меньшая, чем у других чувствительных культур. Но главное — данное обстоятельство пока нечасто является препятствием для лечения ванкомицином инфекций, вызванных устойчивыми к бета-лактамам штаммами микроба. Бактерицидность ванкомицина — еще одно важное основание для его использования вместо бета-лактамных антибиотиков. Терапия сепсиса, эндокардита, обширных поражений тканей любой локализации предполагает использование таких препаратов, которые оказывают летальное действие на микроб. Коль скоро при процессах, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, применение пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов невозможно, а все они потенциально бактерицидны, заменяющий их препарат должен обладать таким же свойством, т. е. бактерицидностью. Ванкомицин принадлежит к числу таких антибиотиков. Возможность введения в кровяное русло — это четвертое положительное свойство ванкомицина, если иметь в виду терапию тяжелой патологии. Конечно, если к сказанному прибавить слово «только» (только внутривенное введение), то это уже скорее будет негативная характеристика. Но, если речь идет о септических процессах, тяжелых поражениях, введение в кровяное русло — наиболее надежный путь достижения высоких концентраций антибиотика в крови и тканях. Ванкомицин такую возможность дает. Наконец, главное, что делает сегодня ванкомицин предпочтительным, — клинический опыт, лечебная практика. Назначая его, врач знает, что вероятность достижения эффекта достаточно велика. В зависимости от тяжести заболевания и ряда других условий (о чем далее) ванкомицин в 70–90% (усредненно) случаев окажется терапевтически полезным. И даже если клинические наблюдения говорят о том, что ряд других антибиотиков

не менее, а иногда и более эффективен при инфекциях, вызванных «метициллинрезистентными» штаммами, оправданный врачебный консерватизм заставит использовать тот препарат, который проверен многолетним опытом. А сегодня такой лечебный препарат именно ванкомицин. И еще одна скорее парамедицинская характеристика антибиотика — его относительная доступность, прежде всего стоимостная. Препараты для лечения тяжелых заболеваний, происхождение которых определяется «метициллинрезистентными» стафилококками, дороги, некоторые очень дороги. Ванкомицин заметно дешевле их, во всяком случае пока дешевле. Хотя и к дешевым его не отнесешь. Но дешевле других. Все вышесказанное определяет то единодушие, с каким европейские врачи отдали предпочтение ванкомицину, когда их спросили о том, какой препарат они выберут, если возбудитель тяжелого заболевания — «метициллинрезистентный» стафилококк [114].

Однако если задаться вопросом, является ли ванкомицин безупречной заменой бета-лактамовых антибиотиков для терапии стафилококковых инфекций, то ответ скорее будет отрицательным. Заменяет, но лишь в определенной степени. Почему? Оставим в стороне узкий спектр противомикробного действия ванкомицина: в ряде ситуаций, в том числе при стафилококковых процессах, это качество носит скорее положительный характер. Интерес к универсальным по спектру, «золотым пулям», прошел, они сегодня не в моде. А вот проблема вторичной резистентности бактерий к ванкомицину сегодня стала как никогда актуальной. Об этом уже выше упоминалось: стафилококки могут быть устойчивы к антибиотикам, могут быть малочувствительны к нему или популяция микроба включать как чувствительные, так и устойчивые клетки. Но итог один: в этом случае перспектива достижения клинического эффекта при использовании ванкомицина в лечебных целях резко снижается. Если микробиологический анализ свидетельствует о любом из перечисленных вариантов снижения чувствительности стафилококка к ванкомицину, последний лучше не использовать, а поискать ему замену среди резервных антибиотиков.

Еще одно свойство ванкомицина, о котором уже тоже упоминалось, — лимитированная возможность его введения больному: при любом процессе, кроме кишечных инфекций, только внутривенно. Введенный через рот, он может санировать кишечник, но сорбции не произойдет, в кровяное русло ванкомицин не проникнет. А раз так, то и лечебного действия при заболевании, локализованном

вне кишечника, не будет. Внутримышечно ванкомицин не используют из-за раздражающего действия. Остается только внутривенное введение, причем в силу того же местнораздражающего действия, только инфузионно, в течение часа. Давняя рекомендация вводить антибиотик «микроструйно», 2–3 мин, испытания временем не выдержала: слишком часто возникали осложнения: флебит, отек, краснота и др., — хорошо знакомые любому врачу признаки местного воспаления в месте инъекции. Фармакокинетика ванкомицина не оптимальна. Выше уже приводились примеры препаратов, которые можно вводить один раз в день (некоторые даже один раз в неделю). Ванкомицин к их числу не принадлежит. Время его полувыведения около 6–8 часов, да и концентрации антибиотика в крови и тканях через 8–12 часов от момента введения близки к критическим. Отсюда необходимость в повторных инфузиях в течение суток — не менее двух. Доза при этом достаточно велика — 1,0 г на одно введение, т. е. 2,0 г в сутки. Чтобы избежать повреждающего действия, при плохой переносимости ванкомицина приходится, снизив разовую дозу до 0,5 г, вводить его 4 раза в сутки. Такой режим далеко не всегда удобен.

Стоит напомнить и о повреждающем действии ванкомицина. Из достаточно длинного перечня неблагоприятных проявлений при его использовании выделим такие, как нефротоксичность, ототоксичность (хотя и обратимые), особо выражены в этом случае вестибулярные расстройства. Могут возникнуть аллергические реакции, в том числе такая наиболее тяжелая реакция, которая, скорее всего, имеет аллергическую природу, как т. н. «синдром красной кожи». Поэтому ванкомицин не отнесешь (в отличие от многих бета-лактамов) к антибиотикам широкого дозирования. Порог в 2,0 г (в сутки) перешагнуть опасно, хотя в особых ситуациях это делают (до 3-х грамм в сутки при условии жесткого контроля за состоянием больного). Естественно, что речь идет о лечении взрослых. Необходимость при терапии тяжелых инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, прибегать к максимальной дозе ванкомицина и разовой, и суточной, и, что особо важно подчеркнуть, курсовой (антибиотик в ряде случаев приходится вводить несколько недель) с особым вниманием побудило отнестись к проблеме его нефротоксичности. Существует прямая зависимость между дозой антибиотика и вероятностью возникновения и степенью поражения почечной ткани [172]; чем больше доза, тем больше риск возникновения осложнения. Типичное явление для

органотропного (прямого токсического) действия антибиотиков. Этот фактор хорошо известен и обсуждался ранее [8]. Более важно, что профилактику нефротоксичности ванкомицина видят в целесообразности мониторинга концентрации антибиотика в крови и рекомендации так варьировать дозу и режим введения препарата в организм, чтобы перед очередной инфузией его концентрация в оптимальном варианте не превышала 15 мкг/мл. На этот момент стоит обратить серьезное внимание с нескольких позиций: и с точки зрения предупреждения повреждающего действия ванкомицина на почки, и как профилактику иных осложнений (во всяком случае связанных с функцией почек), и как принципиальный шаг для обеспечения рациональной антибиотикотерапии в целом, которая невозможна без лабораторной службы, разносторонней по номенклатуре выполняемых исследований (что, к сожалению, встречается исключительно редко). Наконец, когда речь идет об инфекциях, вызванных «метициллинрезистентным» стафилококком, зачастую требующих длительной и интенсивной терапии, все лабораторные критерии, способствующие эффективной антибиотикотерапии, дают важную, необходимую и реализуемую практически информацию. Это очевидно, но и это пока редкость.

Переходя к практике выбора и использования антибиотиков при той или иной патологии, вызванной «метициллинрезистентными» стафилококками, автор считает необходимым подчеркнуть следующие важные обстоятельства. Терапия любой инфекции — это комплекс мероприятий. Как бы ни была важна антибиотикотерапия, она лишь составной элемент тех лечебных пособий, которые требуются при каждом заболевании. Антибактериальные препараты могут быть важнейшими в одних случаях, они могут быть лишь дополнением к хирургическому вмешательству в других, возможны иные варианты. Но это всегда именно набор необходимых действий. Кроме того, лечению всегда предшествуют диагностические мероприятия. Они необходимы и для антибиотикотерапии. Даже то, что принято называть эмпирическим назначением антибиотиков, эмпирической антибиотикотерапией фактически базируется на признании, на допущении реальности определенной (или определенных) патологии — такого заболевания или таких заболеваний, для лечения которых выбраный препарат отнюдь «не случаен». Это пусть «рабочий», но диагноз, в том числе бактериологический. Но данное издание посвящено антибиотикотерапии, касается только этого раздела лечения

определенных болезней (как бы грозен ни был диагноз: сепсис, эндокардит, пневмония и пр.). Автор не ставил иной и не считал себя вправе выходить за рамки поставленной задачи. И в этой главе, и в других главах (чтобы не возвращаться к данной проблеме) вопросы диагностики и комплексности лечебных пособий будут упоминаться только в той мере, в какой это будет необходимо для освещения практики использования в терапевтических целях противомикробных лекарственных средств.

Сепсис

Традиционно используемые при септических процессах бета-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) и они же в сочетании с аминогликозидами при заболеваниях, вызванных «метициллинрезистентными» штаммами стафилококков, очень часто непригодны. Это принципиальная установка. Исключения могут быть (об этом позже), но, как правило, следует назначать антибиотики иных групп.

Последовательность действий при выборе антимикробного препарата для осуществления антибиотикотерапии при тяжелых инфекциях, в том числе и при сепсисе, имеет свои особенности, которые представляются важными. Первое, с чего достаточно часто начинают лечебные мероприятия, — это эмпирическая антибиотикотерапия. Как уже подчеркивалось, на самом деле понятие «эмпирическая» условно, поскольку врач всегда имеет в виду определенное заболевание, в данном случае сепсис, и ту микрофлору, которая это заболевание вызывает наиболее часто. До микробиологических данных ориентировочную, но довольно точную информацию о предполагаемом возбудителе может дать локализация первичного очага, а также бактериологические исследования отделяемого первичного очага (в том числе с использованием методов цитодиагностики), результаты эпидемиологических исследований и пр. Все это способно с большой долей вероятности указать на возможность стафилококковой инфекции. Однако, поскольку микрофлора может быть смешанной с учетом состояния больного, эмпирическую антибиотикотерапию часто рекомендуют проводить с использованием сочетаний антимикробных препаратов (о чем далее). Следующий этап, очень важный для обоснованной (рациональной) антибиотикотерапии — выделение возбудителя, получение гемокультуры. Без его успешной реализации все последующее лечение

антибиотиками так и останется «эмпирическим». Далее — микроб выделен, идентифицирован стафилококк. Не важно, какого он вида, — «метициллинрезистентными» могут быть любые представители рода стафилококков. Теперь важно определить его чувствительность к антибиотикам. Методически это два исследования: определение чувствительности к препаратам различных групп антимикробных соединений, что представляет собой традиционное исследование, чаще всего с использованием дисков (диск-диффузионного метода), и отдельно — определение «метициллинрезистентности». Необходимость в последнем не всегда очевидна, и осуществление исследования требует определенного осмысления, критичного подхода, отказа от рутинной реализации исследования. Хотя за микробиологом всегда остается сомнительное право на утверждение, что он «действует по инструкции». Этот момент требует обсуждения. Вспомним, что речь идет о больных сепсисом, возбудителем которого является стафилококк с особой формой полурезистентности к антибиотикам. Любой стафилококк, выделенный от больного с септическим поражением, целесообразно тестировать на «метициллинрезистентность» с использованием по меньшей мере двух методических приемов. Если хотя бы в одном из двух исследований будут указания на устойчивость, микроб следует признать «метициллинрезистентным» с последующими мероприятиями клинического (выбор антимикробного препарата или препаратов для лечебных целей) и микробиологического (последующее тестирование штамма) характера. Признание возбудителем «метициллинрезистентного» стафилококка у больного сепсисом, по общему мнению, означает, что для терапевтических целей остается узкий круг антибиотиков (о чем уже говорилось), среди которых ванкомицин, даптомицин, линезолид. При этом первому придается особое значение как основному антибиотику. Однако при одном условии — штамм не должен быть устойчивым или малочувствительным к ванкомицину и не быть гетерогенным по чувствительности к этому антибиотику. А это предполагает еще один неперемный этап исследования «метициллинрезистентного» стафилококка — возбудителя сепсиса: определение его чувствительности к ванкомицину. Но речь идет не о диск-диффузионном методе тестирования («метод дисков» для этой цели, если речь идет о чувствительности к ванкомицину, вообще не очень пригоден), а о методе серийных разведений. Это принципиально важно, поскольку, если МПК превышает 1 мкг/мл ванкомицина, то, по все более

укореняющемуся мнению, этот антибиотик лучше заменить на даптомицин [279, 284]. До сих пор перечислялись те шаги для обоснования выбора антибиотика, целесообразность которых никем не оспаривается. По сути дела далее может назначаться антибиотикотерапия, основанная на лабораторных данных, т. е. целенаправленная, рациональная. Но, по мнению ряда исследователей, которое полностью разделяет автор, этим дело не должно ограничиваться, когда речь идет о сепсисе. Очень полезную (и не всегда ожидаемую) информацию может дать тестирование «метициллин-резистентного» стафилококка на чувствительность к бактерицидному (летальному) действию ванкомицина. И не только его, но и даптомицина тоже. Ведь речь идет о сепсисе, а сепсис — это очень часто, пусть в разной степени, но следствие иммунной недостаточности. Определяя такой показатель, как «чувствительность» микроба к антибиотикам, оценивают только способность противомикробного соединения прекращать репродукцию клеток, их размножение, но не их гибель. «Добивать» микроб должен сам больной, его собственные факторы защиты. У подавляющего большинства больных так и происходит, антибиотик начинает процесс подавления возбудителя, макроорганизм его завершает. Иное дело сепсис, другие тяжелые заболевания, при которых иммунная система подавлена, несовершенна. Если антимикробный препарат лишь ограничит размножение клеток, если они (клетки) переживут антибиотическую атаку, то, как только действие антибиотика прекратится (а для этого есть ряд причин, связанных как с фармакокинетикой препарата, так и с адаптационными процессами в самой клетке), популяция возбудителя оживет и, в отсутствие факторов защиты самого больного, продолжит свою агрессию. Что при септических процессах и происходит. Следовательно, врачу важно иметь представление о том, может ли выбранное им антимикробное лекарственное средство в допустимой дозе не только прекратить рост популяции, но и воздействовать на жизнеспособность микробных клеток. Т. е. способен ли антибиотик оказать не только подавляющее, но и бактерицидное (летальное) действие на микроб, чувствителен ли возбудитель к летальному действию антибиотика. Такой тест представляется особо целесообразным, когда речь идет о ванкомицине. Его летальное действие на стафилококки не оптимально; к тому же оно проявляется не сразу — антибиотик относится к числу препаратов, чья бактерицидность реализуется отсроченно, постепенно. Существуют методы, которые позволяют оценить

и чувствительность возбудителя к бактерицидному действию антибиотиков, и скорость протекания этого процесса. Они несложны, доступны любой микробиологической лаборатории, хотя, конечно, требуют и времени, и трудозатрат. Но ведь и речь-то идет об ограниченной группе больных. А информация может оказаться чрезвычайно полезной, способной существенно повлиять и на выбор антибиотика, и на определение его дозы, и на оценку целесообразности сочетанной антибиотикотерапии. При сепсисе это дорогого стоит. Вот почему еще одним рекомендуемым этапом является лабораторное определение чувствительности возбудителя, «метициллинрезистентного» стафилококка, к бактерицидному действию ванкомицина и, что также весьма желательно, основного резервного препарата — даптомицина. Последний также относится к «бактерицидным» антибиотикам. И еще одно лабораторное исследование, которое может оказаться полезным и о котором не следует забывать, это чувствительность микроба к сочетанному действию антибиотиков. Применение двух неконкурентных антибиотиков при сепсисе (и не только), вызванном «метициллинрезистентным» стафилококком, — это распространенная, часто рекомендуемая практика. В качестве потенцирующих базовый антибиотик агентов называют гентамицин, рифампицин, триметоприм-сульфаметоксазол и др. Как известно, действие двух антибиотиков на микроб, на микробную популяцию может быть различным. Это зависит от ряда причин [8]: оно может быть искомым, синергидным, но оно же может быть и индифферентным и даже конкурентным, антагонистическим. Индифферентное действие очень нежелательно, пользы никакой, а повреждающий потенциал лекарства (на человека) может проявиться. Антагонистическое действие просто недопустимо. Уловить нюансы сочетанного действия двух препаратов при лечении больных — задача практически не решаемая: слишком много симптомов, слишком вариабельно по проявлениям течение болезни у каждого больного. Особенности, тип сочетанного действия двух антибиотиков на возбудителя может быть установлен лабораторно, для этого есть специальные методики, достаточно апробированные, технически несложные, доступные для реализации в любой лаборатории медицинского учреждения. Было бы желание и время. Нет надобности прибегать к такому исследованию часто, как к рутинному. Но когда речь идет о больном, для которого решается вопрос жизни и смерти, или об очевидной неэффективности антибиотикотерапии, тест на чувствительность «метициллинрезистентного»

стафилококка к сочетанному действию антибиотиков может дать весьма полезную информацию.

Теперь повторно, уже на основании результатов полного набора выполненных микробиологических исследований, можно вернуться к уточненному выбору антимикробного препарата и (или) его сочетания с другим антибиотиком.

Таким образом, основные этапы терапевтических мероприятий (речь идет только об этиотропной терапии), рекомендуемые при сепсисе, вызванном «метициллинрезистентным» стафилококком, могут быть представлены следующим образом: эмпирическая терапия — посев крови с выделением гемокультуры — определение чувствительности возбудителя к антибиотикам и «метициллинрезистентности» — начало целенаправленной антибиотикотерапии — определение чувствительности возбудителя к бактерицидному действию антибиотиков (ванкомицина, даптомицина) — определение чувствительности стафилококка к сочетанному действию антибиотиков (ванкомицина с гентамицином, рифампицином или др.) — уточненный выбор антимикробных препаратов и их доз на основании лабораторных данных — продолжение целенаправленной антибиотикотерапии — текущий микробиологический контроль в процессе лечения с установлением чувствительности возбудителя к используемому препарату(-ам) в динамике.

Итак, у больного с клинической картиной сепсиса выделен стафилококк, установлена его «метициллинрезистентность» и чувствительность к ванкомицину. По существующим рекомендациям, антибиотиком первого ряда является ванкомицин, его основным резервом и, по мнению некоторых исследователей, даже конкурентом — даптомицин.

Ванкомицин. Вводят внутривенно, капельно, в разовой дозе 1,0 г, два раза в сутки (т.е. суточная доза — 2,0 г). Введение 1,0 г инфузионно длительное — в течение 1 часа, не менее. Курс варьирует в зависимости от течения заболевания, обычно не менее двух и до 8 недель, но, как правило, он продолжается от 4 до 6 недель.

Даптомицин. Вводят внутривенно, капельно, в разовой дозе 6,0 мг/кг (400–500 мг) один раз в сутки. Продолжительность инфузии около 60 минут. Курс — 4–6 недель.

Приведенные рекомендации, отражающие общепризнанные подходы к проведению антимикробной терапии при сепсисе, естественно, имеют много уточнений и вариаций, определяемых часто не столько личными предпочтениями специалистов, сколько

многообразием клинических ситуаций. На некоторых из них стоит остановиться. Первый вопрос, который возникает: какой же из двух антибиотиков, даптомицин или ванкомицин, предпочтителен при сепсисе, вызванном «метициллинрезистентными» стафилококками. Существуют две ситуации, которые во многом влияют на выбор того или иного препарата. О первой уже упоминалось. Если МПК ванкомицина для выделенной культуры возбудителя превышает 1 мкг/мл, то перспектива применения даптомицина предпочтительна. В этой связи уместно напомнить, что золотистый стафилококк считается чувствительным к ванкомицину, если МПК антибиотика не превышает 2 мкг/мл, и малочувствительным при МПК 4–8 мкг/мл. Эти же показатели для других видов стафилококка в два раза больше — 4 и 8–16 мкг/мл соответственно. Следовательно, сторонники даптомицина при МПК ванкомицина более 1 мкг/мл предпочитают его даже в том случае, если стафилококк по данному критерию еще чувствителен к ванкомицину. Врач стоит перед необходимостью выбора, имея на руках документ (заключение бактериолога), свидетельствующий в пользу более апробированного и длительно применяемого ванкомицина. Но у сторонников второго препарата своя логика; как уже отмечено выше, они исходят из результатов сравнительного изучения эффективности ванкомицина и даптомицина при тяжелых инфекциях (сепсисе прежде всего), которые свидетельствуют, что если МПК ванкомицина для возбудителя («метициллинрезистентного» стафилококка) превышает 1 мкг/мл, то по таким принципиальным критериям, как динамика клинических симптомов заболевания, его продолжительность, смертность, частота обострений, микробиологические показатели, длительность необходимой терапии, даптомицин является более надежным лечебным средством [86, 279, 284]. Иное дело, когда микроб достаточно чувствителен к ванкомицину, его МПК для возбудителя не превышает 1 мкг/мл или менее, чем этот показатель. Часто он равен 0,5 мкг/мл. В этом случае убедительных данных о преимуществе даптомицина нет. Более того, существует мнение, что ванкомицин в большей степени снижает уровень смертности при септических процессах. Впрочем, скорее можно говорить, что оба препарата обеспечивают приблизительно сходный эффект.

Поскольку сепсис не просто тяжелое заболевание, но и патология, исход которой трудно прогнозировать, естественно стремление потенцировать действие антибиотиков, отнесенных к первому ряду. Закономерны попытки усилить их лечебный потенциал.

К числу таких мер можно отнести сочетанную антибиотикотерапию и применение больших доз препаратов. В частности, была сделана попытка использовать даптомицин в дозе 8–10 мг/кг, причем без каких-либо осложнений со стороны больного. Что касается сочетанной терапии, то рекомендуют чаще всего в качестве второго антибиотика гентамицин в разовой дозе 1 мг/кг внутривенно или внутримышечно три раза в день (т. е. приблизительно 80 мг на введение и 240 мг в сутки), а также рифампицин 350–400 мг два раза в сутки внутривенно или внутрь, или 600 мг один раз в день внутривенно или внутрь. Следует заметить, что у сочетанной терапии при бактериемии есть сторонники, но есть и те, кто считает ее необходимой лишь при особо тяжелой форме заболеваний, в основном при инфекционном эндокардите, вызванном «метициллинрезистентными» стафилококками [92, 165, 235]. Именно такова точка зрения экспертов Общества по инфекционным заболеваниям США (IDSA).

Еще один непростой вопрос, который может возникнуть при сепсисе, вызванном «метициллинрезистентными» стафилококками: чем заменить и ванкомицин, и даптомицин, если и тот и другой не могут быть применены? Речь может идти и о непереносимости препаратов аллергенного происхождения, и об их прямом токсическом действии, которое может проявиться при определенной органопатологии, а она не редкость у больных сепсисом. Препарат, кроме того, может отсутствовать или не быть разрешенным к клиническому применению. Для отечественной практики такая ситуация не редкость. Наконец, как уже говорилось в разделе, посвященном даптомицину, сегодня приходится считаться и с возможностью устойчивости или малой чувствительности стафилококка к этому антибиотику. Для того чтобы признать микроб резистентным, достаточно, чтобы МПК превысил 1 мкг/мл — величину относительно небольшую. Но именно таковы сегодня рекомендации аналитической службы (стандартизаторов-микробиологов). Сколь-нибудь устоявшейся регламентации замены обоих базовых антибиотиков при септических процессах, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, нет. Среди рекомендуемых квинупристин-дальфопристин, линезолид, клиндамицин [51, 60, 114, 165]. Упоминают, скорее в плане перспективы, но не реалий сегодняшнего дня, новые гликопептиды (телаванцин, далбанванцин, оритаванцин) и цефалоспорины (цефтаролин, цефтобипрол). Последние две группы, безусловно, способны занять важное место в терапии септических заболеваний обсуждаемой этиологии, но опыт их

применения пока слишком мал, чтобы они могли быть рекомендуемы при столь тяжелых процессах, как сепсис, эндокардит и т. п. Что касается линезолида и клиндамицина, то эти два антибиотика достаточно хорошо известны. Их противостафилококковая активность убедительно доказана. Они могут быть бактерицидны, но их летальное действие на микроб не всегда очевидно, лимитировано и требует лабораторного подтверждения. Кроме того, вторичная резистентность стафилококков к обоим антибиотикам известна. Особенно демонстративна и часта резистентность к клиндамицину. Применять эти антибиотики при сепсисе необходимо в максимально допустимой дозе: линезолид по 600 мг два раза в сутки (суточная доза — 1200 мг), внутривенно, капельно. Клиндамицин вводят в дозе 600 мг три раза в сутки (суточная доза — 1800 мг) внутривенно, капельно. Еще раз следует подчеркнуть, что лечебный потенциал этих антибиотиков при сепсисе оценивается достаточно скромно, особенно клиндамицина. Кроме того, приходится учитывать и их повреждающее действие, в частности гематотоксичность линезолида и тяжелые формы дисбиоза при терапии клиндамицином. IDSA не рекомендует применять и тот, и другой антибиотик для терапии септических заболеваний у детей. Среди других резервных препаратов, которые нечасто, но применяют при сепсисе, — квинупристин-дальфопристин. Его характеристики приведены выше. Преодоление «метициллинрезистентности» возбудителя является центральным предназначением для этого антибиотика. Его вводят внутривенно, капельно в разовой дозе 7,5 мг/кг 2–3 раза в сутки (т. е. в суточной дозе 15–22 мг/кг). Инфузия должна быть длительной, около часа. Курс до 30 дней, но не менее двух недель. Делались попытки применять квинупристин-дальфопристин в дозе 10 мг/кг, причем каких-либо осложнений со стороны больного выявлено не было. Однако пока возможность такого дозирования не является признанной.

Инфекционный эндокардит

При выборе антимикробной терапии инфекционного эндокардита обычно исходят из того, что данная патология представляет собой наиболее тяжелую форму сепсиса и круг препаратов, рекомендуемых в данном случае, близок к такому же при сепсисе. Более четко определена необходимость сочетанной антибиотикотерапии. Стафилококки, в том числе «метициллинрезистентные»,

являются частой, хотя и не всегда основной группой микроорганизмов — возбудителей эндокардита, где-то около 20–25 % наблюдений. Чаще доминируют цепочковые кокки. Впрочем, есть и другая статистика. Приблизительно в трети случаев стафилококки являются устойчивыми к оксациллину («метициллинрезистентными»). Отсюда вытекает, что все приведенные выше этапы, связанные с назначением антимикробных препаратов при сепсисе, целесообразно репродуцировать и при инфекционном эндокардите; в том числе необходимы определение чувствительности стафилококков к антибиотикам, тестирование на «метициллинрезистентность», установление летального действия — минимальной бактерицидной концентрации препаратов. Особое значение приобретает определение чувствительности возбудителя к сочетанному действию антибиотиков. Инфекционный эндокардит с поражением искусственных клапанов признан наиболее очевидным показанием для совместного применения одного из базовых антибиотиков с другим препаратом, способным потенцировать действие первого на микроб [106, 165, 240]. К числу таких синергистов относят гентамицин и рифампицин, дозы и режим введения которых уже приведены выше (см. сепсис).

Рассматривая проблему антибиотикотерапии инфекционного эндокардита, признавая при этом правомерным отнесение этой патологии к варианту сепсиса с осложняющими обстоятельствами, можно выделить несколько следующих особенностей применения антимикробных средств. Речь, естественно, идет только о патологии, вызванной «метициллинрезистентными» стафилококками.

1. Базовыми препаратами являются ванкомицин и даптомицин. Сегодня реально других антибиотиков, достаточно апробированных, признанных медицинским сообществом безальтернативными, «узаконенных» какими-либо коллегиально разработанными документами, нет. Остальные препараты, о которых говорилось выше, еще предстоит детально изучить, хотя они представляются достаточно перспективными. Поэтому фактически увеличить лечебный потенциал базовых антибиотиков при такой тяжелой патологии, как инфекционный эндокардит с поражением клапанов, тем более искусственных, можно увеличением доз и сочетанным применением антимикробных препаратов.

2. Доза внутривенно вводимого даптомицина 8 мг/кг (однократно в сутки) при эндокардите рекомендуется как приемлемая при условии надлежащего контроля за состоянием больного (см.

выше — раздел даптомицин) [414]. Доза 10 мг/кг хотя и упоминается как возможная, тем не менее рассматривается лишь как исключительная [228]. Сложнее обстоит дело с увеличением дозы ванкомицина. Еще менее 10 лет назад считалось допустимым при тяжелой патологии и нормальной функции почек применять в сутки три и даже четыре грамма антибиотика, но кратковременно, несколько дней, не более. В настоящее время рекомендации более осторожны, доза, превышающая 2,0 г в сутки, не упоминается. Впрочем, по рекомендации IDSA, суточная доза 60 мг/кг в детской практике считается допустимой (по 15 мг/кг 4 раза в сутки, внутривенно) [240].

3. Сочетанная антибиотикотерапия при инфекционном эндокардите, вызванном «метициллинрезистентным» стафилококком, при всей внешней логичности на самом деле является достаточно противоречивой практикой. Для этого утверждения есть несколько причин, которые целесообразно учитывать при лечении больного. Первое и главное: выбор антибиотика, его дозы и режима введения больному не должны быть случайными (что на самом деле бывает достаточно часто). Вспомним, что для сочетанной антибиотикотерапии есть пять основных показаний [8]. Исключим из обсуждения уменьшение дозы обоих препаратов для ограничения возможности повреждающего действия каждого из них на больного. Это самое спорное и фактически не «работающее» обоснование для сочетанной антибиотикотерапии. Еще одно показание — отсутствие бактериологических данных, когда нужно, чтобы спектр действия двух препаратов обеспечивал подавление если не любого, то хотя бы всех наиболее вероятных возбудителей инфекции. Такая ситуация возможна, показание весомо при проведении т. н. эмпирической антибиотикотерапии. Но она носит стереотипный характер. При инфекционном эндокардите нечасто выделяют ассоциацию микроорганизмов, и, главное, в данном случае обсуждается терапия моноинфекционного процесса, этиология которого определяется «метициллинрезистентным» стафилококком. По этой же причине нет надобности обсуждать целесообразность назначения двух антибиотиков, если из крови выделено несколько микроорганизмов с такой разной чувствительностью к антимикробным препаратам, что их приходится использовать вместе (с учетом суммарного спектра действия на микроорганизмы). Впрочем, и для их выбора необходимо учитывать определенные требования, которые будут упомянуты ниже. Следующим показанием для сочетанного

применения антибиотиков является предупреждение селекции резистентных клеток возбудителя, предупреждение развития его вторичной устойчивости к основному лечебному средству. Это вполне реальное основание для комплексной антимикробной терапии. Уже упоминалась возможность резистентности стафилококков и к ванкомицину, и к даптомицину. Применение второго антибиотика с иным механизмом действия на микроб способно ограничить или даже предупредить накопление клеток, устойчивых к применяемому лекарственному средству. Но это возможно лишь при том условии, если стафилококк чувствителен к этому дополнительному антибиотику и, что важно, если два выбранных для сочетания препарата совместимы, если они не являются конкурентными по действию на возбудителя. Итак, четвертое показание для сочетанной антибиотикотерапии является значимым, но при двух названных условиях. А их надо оценить, и это уже задача лабораторной службы. Наконец, еще одно показание для сочетанного применения двух антибиотиков, которое обсуждается наиболее часто, — это возможность потенцированного действия, усиления активности одного (базового) или обоих антимикробных препаратов по их действию на микроб. Это то, что часто обозначают как синергидный (потенцированный) эффект. В витральных исследованиях такое действие проявляется в существенном (в 4 и более раз) уменьшении МПК каждого из взятых в сочетание антибиотиков. В опытах *in vivo* — в статистически достоверном уменьшении смертности, продлении жизни, снижении микробной обсемененности тканей и т. п. Синергидный эффект трудно улавливается в клинических условиях, слишком неоднородны исследуемые группы. Тем не менее к нему стремятся, соблюдая определенные правила выбора «антибиотической пары». Не будем останавливаться на них подробно, они известны [8]. Упомянем их только в связи с двумя обстоятельствами. Первое заключается в том, что действие двух антибиотиков на микроб может быть не только синергидным, что очень желательно, суммарным — тоже часто бесполезным. Но оно может быть индифферентным, когда второй антибиотик не приносит никакой пользы по действию на микроб — возбудитель заболевания. А вот его негативный потенциал по действию на человека в той или иной мере будет реальным. Индифферентное действие — это явление с отрицательным знаком. Еще более неприемлемо антагонистическое действие антибиотиков на микроорганизм, в обсуждаемом варианте — на стафилококки. Оно обозначает, что второй

антибиотик, ограничивая метаболические процессы в микробной клетке или индуцируя активность защитных механизмов микроба, препятствует тем самым проявлению антимикробного действия т. н. базового препарата. «Основной» антибиотик действует в сочетании хуже, чем сам по себе. Антагонистическое (конкурентное) действие двух антибиотиков хорошо улавливаемо в пробирочных опытах, оно очевидно в экспериментах на животных, но уловить его при лечении больного очень трудно (с чем сравнивать?). Ссылки на единичные наблюдения антагонизма при пневмококковом менингите изрядно устарели, а серьезных многоцентровых исследований проблемы так проведено и не было. Можно с убежденностью утверждать: конкурентное действие антибиотиков на микроб — это реальность, так до конца в клинических условиях не изученная. С ним необходимо считаться, его возможность при лечении тяжелых больных следует учитывать. Особенно при лечении именно больных с тяжелой патологией, а инфекционный эндокардит относится к их числу. Очевидно, что ни индифферентное, ни конкурентное действие при терапии эндокардита крайне нежелательно, поскольку, не принеся пользы, второй антибиотик способен лишь ухудшить состояние больного.

А вот теперь уместно вернуться к уже упомянутым рекомендациям: применять ванкомицин с гентамицином и рифампицином. Возникает несколько вопросов, главный из которых: насколько эта рекомендация универсальна, насколько применима в бесконтрольном варианте? Внешне это действительно так. Ванкомицин бактерициден. По укоренившемуся представлению, и гентамицин, и рифампицин также относятся к числу бактерицидных антибиотиков. Совместимость двух бактерицидных антимикробных препаратов была и остается условием для их возможного совместного использования, для исключения конкурентного действия. В последние годы об этом мало упоминают, но автор не только полностью разделяет эту точку зрения, но и имел возможность подтвердить ее правильность и в витральных исследованиях, и в эксперименте на животных. Однако все не так просто и очевидно. Напомним некоторые условия, при которых синергидное действие может проявляться и без соблюдения которых оно невозможно или маловероятно. Первое неперемное условие — микроб, возбудитель заболевания, должен быть чувствителен к обоим антибиотикам. Устойчивость микроорганизма к одному из препаратов или даже т. н. промежуточная чувствительность исключает возможность

потенцированного эффекта. Далее, и это проистекает из сказанного, микробная популяция не должна быть гетерогенна по чувствительности (о такой возможности применительно к ванкомицину уже упоминалось выше). Потенцированное действие реализуется только при определенных соотношениях концентраций антибиотиков. А это значит, что, когда речь идет о конкретном штамме, о возбудителе заболевания, оно возможно в рамках определенных лимитированных отклонений от МПК каждого из двух препаратов. Но подобные соотношения должны быть не в пробирке, а в организме человека, в месте вегетации микроба и в крови. Следовательно (и это следующее условие), для синергидного действия важно, как ведет себя антибиотик в организме больного, какова его фармакокинетика. Прежде всего, оба препарата должны вводиться больному таким образом, чтобы обеспечить их совпадающее по времени действие на микроб. Более того, в оптимальном варианте это должны быть наибольшие концентрации обоих препаратов. Чем меньше концентрации одного из них, чем дальше она уходит от МПК, тем менее вероятно или просто исключается искомое сочетанное действие. В практическом плане это означает, что дозы антибиотиков и режим их применения должны быть подобраны таким образом, чтобы названное выше реализовалось. Но речь идет о сочетанном применении антибиотиков при особой, наиболее тяжелой патологии. И, как уже подчеркивалось, необходимо не просто подавление репродукции микроба, а нужен летальный эффект, жизнеспособность микроба должна быть подавлена. Следовательно, и потенцированное действие двух антибиотиков должно решать эту же задачу. Однако, как было установлено, синергизм, проявляющийся в бактериостатическом действии, отнюдь не обязателен в бактерицидном.

Теперь можно вернуться к вопросу, насколько ванкомицин и даптомицин в сочетании с гентамицином или рифампицином способны соблюсти перечисленные условия. Если суммировать данные о МПК этих антибиотиков для многих штаммов стафилококков (подчеркнем, чувствительных к препаратам), если сравнить их концентрации в крови от введения до введения в рекомендуемых дозах, то в целом они выглядят убедительно, обоснованными. Но в клинической фармакологии нет и не может быть ничего абсолютного. Всегда приходится учитывать иные возможности, иные ситуации. А они и в данном случае реальны. Прежде всего — резистентность стафилококков к аминогликозидам и рифампицину.

Она очевидна. Среди внебольничных штаммов устойчивость к гентамицину широко варьирует — от нескольких процентов до 20–30%. Среди госпитальных — число устойчивых может быть более значительным, до 50%. «Метициллинрезистентность» этому способствует. Рифампицин в отечественной практике не часто применяют при стафилококковых инфекциях, и это ограничивает появление устойчивых к этому антибиотику штаммов. Опасность в другом — стафилококки в процессе терапии быстро приобретают резистентность к рифампицину, устойчивые клетки можно отметить уже в течение первых дней курса. Но при септических процессах продолжительность терапии измеряется несколькими неделями. Резистентность такую возможность исключает. Еще один фактор, который необходимо учитывать, — бактерицидность. Возможность летального действия гентамицина на стафилококки (бактерицидное действие) в целом сомнений не вызывает (хотя и оно не является обязательным для каждого штамма). А вот бактерицидность рифампицина в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков — явление спорное. Она скорее фактор, обусловленный высокой чувствительностью к рифампицину ряда штаммов золотистого стафилококка, МПК для которых измеряются сотыми и даже тысячными долями мкг. Небольшие значения бактерицидных концентраций (МБК) определяются в этом случае не ограниченной разницей между МПК и МБК, а малой величиной МПК. Но если иметь в виду быстрое появление в процессе терапии клеток, менее чувствительных к рифампицину, то и бактерицидность его способна измениться не в лучшую для лечебного действия двух антибиотиков сторону. Еще один момент, который заслуживает упоминания. Трехразовое введение больному гентамицина представляется удачной рекомендацией, учитывающей особенность фармакокинетики антибиотика, необходимость параллельного поддержания в крови больного таких концентраций и гентамицина, и ванкомицина, которые могут обеспечить одновременное действие на микроб. А вот «модное» (не без основания) одноразовое введение гентамицина больному в увеличенной дозе в данной конкретной ситуации представляется по меньшей мере необоснованным. Потенцированное действие антибиотиков, базирующееся на возможности постантибиотического эффекта, не изучено, и нетрудно предположить, что оно, скорее всего, окажется нереальным. Тем не менее, фармакокинетика антибиотиков у тяжелых больных настолько индивидуальна, что не лучший

ее вариант для проявления комплексного действия может оказать ощутимое влияние на эффективность терапии. Неслучайны многочисленные попытки использовать в качестве второго антибиотика фузидиевую кислоту, триметоприм-сульфаметоксазол, линезолид, бета-лактамы антибиотики и др. [106, 186].

Все сказанное выше приведено не только для того, чтобы обратить внимание на сложность проблемы сочетанной антибиотикотерапии, на неоднозначность возможного результата. Главное видится в двух моментах. Первый — сочетание антибиотиков не должно быть случайным; оно должно включать базовый антибиотик в максимально возможной дозе и неконкурентный препарат, способный потенцировать действие базового антибиотика, и тоже взятый в максимально допустимой дозе. И здесь уместно вспомнить о возможности применять даптомицин в дозе 8 мг/кг и более, на что и обращают внимание [414]. И второе. Прогнозировать, какой будет результат сочетанного действия на микроб, сложно, практически невозможно. Все, что может сделать врач, это обеспечить оптимальные условия для проявления потенцированного эффекта в той пусть скромной мере, какую дает современная лабораторная база. Автор не раз достаточно критично отзывался о современной методологии определения того, что в совокупности принято относить к определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Считал и считает, что настало время многое пересмотреть и изменить. Но в то же время сегодня надо полноценно использовать то, что имеем. В том числе и при выборе оптимального сочетания антибиотиков. Не тратить силы и средства на рутинные, порой никому не нужные анализы, а разносторонне изучить микроб и его ответ на действие антимикробных лекарственных средств у больных со смертельной патологией. И вновь следует вернуться к этапам антибиотикотерапии, приведенным выше. Если микроб, возбудитель заболевания, устойчив или малочувствителен к антибиотику, такой препарат не должен использоваться в антимикробном сочетании. Есть исключения, о них речь пойдет далее. Но применительно к «метициллинрезистентным» стафилококкам дело обстоит именно так. Поскольку потенцированное действие двух антибиотиков на микроб проявляется только в определенных концентрациях, информация о них является полезным ориентиром, а это МПК и результаты фармакокинетических исследований. Но они тогда информативны, когда есть представление о чувствительности возбудителя к сочетанию

антибиотиков, о тех концентрациях, которые дают искомый синергидный эффект (а может быть, и нежелательное индифферентное или недопустимое антагонистическое действие). Все это может дать лабораторная служба, выполняющая технически несложные, хотя и требующие дополнительных трудозатрат исследования. Ни в коей степени не преувеличивая и тем более не идеализируя значение результатов таких микробиологических исследований, следует подчеркнуть, что они позволяют более обоснованно, точно, с пользой для больного проводить лечение такой тяжелой инфекции, как эндокардит.

Пневмония

Антибиотикотерапия пневмонии, вызванной «метициллинрезистентными» стафилококками, имеет ряд особенностей, отличающих ее от той практики, что приведена выше, когда речь шла о системных инфекциях. Если говорят о воспалении легких, то по сути имеют в виду ряд вариантов заболевания, весьма отличных клинически. При неосложненной внебольничной пневмонии стафилококк играет сравнительно небольшую роль и редко бывает полирезистентным. Зато он частый возбудитель внутрибольничной пневмонии, инфекции легких после искусственной вентиляции (ИВЛ), а также у больных с тяжелой органопатологией, с поражением иммунной системы, ранее пребывавших в госпитальных условиях, получавших в предшествующий период интенсивную антибиотикотерапию [3, 270, 337]. В этих случаях «метициллинрезистентный» стафилококк выделяют в 10–40% случаев. Именно с ним связывают развитие наиболее тяжелых деструктивных процессов в легких (некроз легких, абсцедирование). Как уже отмечено выше, до сих пор не стихает дискуссия о том, является ли «метициллинрезистентный» стафилококк наиболее частым и мощным продуцентом стафилококковых токсинов, в том числе лейкоцидина, токсина *Pantin-Valentine*. В том, что возбудитель сохраняет свою вирулентность (по меньшей мере), сомнений не возникает.

Круг антимикробных препаратов, которые рекомендуют для терапии пневмонии, вызванной «метициллинрезистентными» стафилококками, и которые могут считаться базовыми, препаратами первого ряда, шире, чем для терапии септических заболеваний. Во многом это определяется особенностями проникновения антибиотиков в ткань легкого. В число таких лекарственных средств

входят ванкомицин, линезолид, клиндамицин, триметоприм-сульфаметоксазол. Казалось бы, знакомый перечень. Однако иерархия здесь иная. Во всяком случае, она не такая, что приведена для сепсиса и эндокардита. Ванкомицин остается одним из базовых препаратов, у него есть сторонники [86, 360]. Но приходится считаться с тем, что его концентрации в легочной ткани после введения внутривенно 1,0 г препарата очень разнятся — они могут быть ничтожно малы или достигать терапевтически значимых величин. Ванкомицин плохо проникает в альвеолярные клетки. Эти данные породили убеждение у некоторых исследователей, что фармакокинетика ванкомицина далеко не всегда оптимальна для того, чтобы им лечить пневмонию [341]. В этом перечне нет даптомицина. И это еще одно важное исключение. Причина та же — фармакокинетические свойства. Даптомицин инактивируется сурфактантом, что, как было показано в клинических условиях, делает антибиотик не перспективным для лечения инфекционной патологии легких. Зато два других антибиотика, клиндамицин и линезолид, отличаются благоприятными фармакокинетическими свойствами. Клиндамицин (7-хлор-7-дезоксилинкомицин) был найден в ткани легких человека, удаленной при операциях, в концентрации, совпадающей с концентрацией антибиотика в крови. Экспериментально было показано, что в легких клиндамицин сохраняется в лечебных концентрациях дольше, чем в сыворотке крови. Линезолид в жидкости эпителиального слоя после его введения внутрь в дозе 600 мг обнаружен в концентрациях, значительно превышающих его содержание в крови, достигая в первые часы после введения 40 мкг/мл и даже более. В течение суток они превышали количества, необходимые для подавления стафилококка, чувствительного к антибиотику. Все это нечастые варианты соотношения концентраций в крови и тканях [8, 90]. Такое сочетание, как чувствительность «метициллинрезистентных» стафилококков к клиндамицину и линезолиду, благоприятные фармакокинетические свойства, чувствительность частой сопутствующей кокковой флоры (пневмококков в первую очередь) к обоим препаратам, и породили серьезный интерес к ним как средствам терапии пневмонии, вызванной полирезистентными стафилококками. Естественный вопрос, который интересовал исследователей: выдерживает ли линезолид сравнение с ванкомицином, какой препарат эффективнее при пневмонии и какие клиничко-морфологические варианты заболевания следует (можно) лечить тем или иным антибиотиком?

Вывод, который сделали многие исследователи, сравнившие результаты лечения пневмонии, вызванной «метициллинрезистентными» стафилококками, ванкомицином и линезолидом, был в пользу последнего или, во всяком случае, не в пользу ванкомицина: линезолид или эффективнее, или не менее эффективен [60, 87, 270, 401, 423]. В частности, было отмечено, что при госпитальной пневмонии сроки излечения при применении линезолида были меньшими, чем при терапии ванкомицином, а смертность в обеих группах была сходной. Количество осложнений, связанных с применением антибиотиков, в том числе со стороны почек, было выше у больных пневмонией, леченных ванкомицином. Таким образом, линезолид при пневмонии может считаться вполне приемлемым, конкурентоспособным препаратом, но при одном непременном условии: если возбудитель, в обсуждаемом варианте — «метициллинрезистентный» стафилококк, к нему чувствителен. Поэтому еще раз необходимо вспомнить, что устойчивость грамположительных кокков, в том числе стафилококков, и тем более «метициллинрезистентных», — это реальность и что линезолид, как любое лекарство, обладает способностью оказывать повреждающее действие. А оно, что важно подчеркнуть, изучено пока недостаточно. Помимо таких распространенных осложнений при антибиотикотерапии, как тошнота, рвота, головная боль, сыпь и пр. (о них достаточно информация в любых инструктивных документах), известна способность линезолида вызывать периферическую нейропатию. Он является слабым ингибитором моноаминоксидазы и потенцирует активность нейротропных соединений. Его введение может вызвать т. н. серотониновый синдром (возбуждение, тахикардия и пр.), механизм которого не установлен. Более внимательно изучается гематотоксичность линезолида, особенно его действие на тромбоциты. Можно считать доказанным, что тромбоцитопения зависима от дозы и продолжительности введения антибиотика больному. Т. е. речь идет о том, что принято называть прямым токсическим действием. Сообщения о подавляющем влиянии линезолида на красную кровь, в том числе на количество ретикулоцитов, пока выглядит менее убедительно, тем не менее и на такую возможность обращено внимание. Сказанное имеет прямое отношение к другому важному моменту для применения линезолида, речь идет о продолжительности курса, курсовой дозе. Считать ее окончательно установленной было бы преждевременно, хотя антибиотик используется уже длительный промежуток времени.

Повреждающее действие является лимитирующим фактором и для другого препарата, применение которого при пневмонии, вызванной «метициллинрезистентными» стафилококками, выглядит вполне обоснованным, — клиндамицина. Среди перечня тех осложнений, которые могут возникнуть при его применении, центральное место занимают кишечные расстройства, псевдомембранозный колит в первую очередь. Суперинфекция, вызываемая минорным кишечным микроорганизмом, *Clostridium difficile*, способна протекать крайне тяжело и при отсутствии соответствующей антибиотикотерапии может привести к летальному исходу (в «запущенных» случаях осложнения смертность достигает 40%) [8]. Естественный вопрос, который возникает при назначении клиндамицина: как долго им можно лечить, не опасаясь развития суперинфекции? То, что курсовая доза способствует развитию осложнения, сомнений не вызывает. Это так; чем дольше вводят антибиотик, тем вероятнее возникновение кишечных расстройств. Чаще всего их наблюдают в течение первых 10 суток антибиотикотерапии. Но есть наблюдения, в которых осложнение возникло уже на следующий день от начала приема клиндамицина. С другой стороны, оно может проявиться после завершения курса, даже спустя неделю и более. Другим фактором, лимитирующим применение клиндамицина, является резистентность к нему стафилококков (и не только этих бактерий). В разделе, посвященном устойчивости к антибиотикам «метициллинрезистентных» стафилококков, уже было обращено внимание на такую возможность. Отмечено, что число устойчивых штаммов может быть значительным, до 50%, и что в разных стационарах их число может варьировать в широких пределах. Серьезную тревогу вызывает т. н. индуцибельная устойчивость стафилококков к клиндамицину, которая не диагностируется традиционными микробиологическими методами, а лишь с использованием специальных микробиологических приемов (технически несложных, вполне доступных любому специализированному подразделению). Судя по немногочисленным сообщениям, индуцибельная устойчивость возбудителя к клиндамицину может привести к неудаче при терапии этим антибиотиком инфекционной патологии [230]. Отсюда требование при назначении клиндамицина оценивать чувствительность к нему стафилококка, в том числе с использованием методики оценки индуцибельной резистентности. Устойчивость возбудителя к эритромицину (обратим внимание — к эритромицину) является абсолютным

показанием для постановки теста на индуцибельную резистентность к клиндамицину. Найдено, в частности, что к этому антибиотику устойчиво 48% стафилококков, выделенных от амбулаторных больных, в том числе «метициллинрезистентных». Эти же штаммы были в 94% случаев резистентны к эритромицину [387], что и побудило для терапевтических целей использовать другие antimicrobные препараты (в основном триметоприм с сульфамеотоксазолом).

Есть ограниченный опыт применения при воспалительных заболеваниях нижних дыхательных путей и легких новых антибиотиков, таких как телаванцин, оритаванцин, цефтобипрол. Получены положительные результаты, которые позволяют считать эти препараты перспективными. Более того, полагают, что они не менее или даже более эффективны, чем ванкомицин, если возбудителем является «метициллинрезистентный» стафилококк. Одним из безусловных показаний для применения цефтобипрола и цефтаролина может быть устойчивость или лимитированная чувствительность стафилококка к ванкомицину. Однако по большому счету эффективность новых гликопептидов и цефалоспоринов при заболеваниях легких, вызванных «метициллинрезистентным» штаммом стафилококка, пока требует дальнейшего накопления результатов клинических наблюдений. Кроме того, и вопрос о стоимости такого лечения пока остается открытым.

Итак, какие рекомендации могут быть приняты для практики, какие антибиотики и их дозы представляются достаточно взвешенными и заслуживают внимания, когда речь идет о пневмонии, вызванной «метициллинрезистентными» стафилококками? Подчеркнем, пневмонии, обусловленной только этим возбудителем [1, 114, 240, 270, 271, 352, 423]. Суммируем как цитируемые, так и иные относительно многочисленные материалы (которые в основном мало чем отличаются друг от друга и номенклатурой антибиотиков, и дозами, в которых их применяют).

Ванкомицин. Базовый антибиотик для лечения пневмонии, вызванной «метициллинрезистентным» штаммом стафилококка. Вводят только внутривенно, капельно, в течение часа в разовой дозе 1,0 г дважды в сутки. Используют преимущественно в условиях стационара, но в последние годы в ряде стран практикуют его введение в амбулаторных условиях, если состояние больного это позволяет. При наличии микробиологического подтверждения видовой принадлежности и данных о чувствительности

возбудителя к антибиотикам применяют как монопрепарат. Для лечения тяжелых форм пневмонии с некрозом легочной ткани, а также при установлении высокой токсигенности штамма возбудителя (продукция лейкоцидина) рекомендуют использовать сочетание ванкомицина с рифампицином (по 600 мг в день, однократно, внутривенно, капельно или внутрь в той же дозе). Рифампицин можно вводить также по 350 мг два раза в сутки, внутривенно или внутрь.

Линезолид. Еще один базовый антибиотик. Рассматривается как лекарственное средство, по эффективности мало чем отличающееся при пневмонии (вызванной «метициллинрезистентным» стафилококком) от ванкомицина. Вводят внутривенно по 600 мг (разовая доза) два раза в сутки. Суточная доза — 1200 мг. Введение инфузионное, медленное. При тяжелой деструктивной пневмонии рекомендуют использовать сочетанную антибиотикотерапию линезолидом с рифампицином. Дозы рифампицина — см. сочетание с ванкомицином. В некоторых рекомендациях допускают введение линезолида внутрь, в такой же дозе, что и для внутривенной инфузии. Однако с учетом фармакокинетики антибиотика и ее влияния на фармакодинамические показатели внутривенный путь введения является предпочтительным.

Клиндамицин (7-хлор-7-дезоксипеницилин). Антибиотик при пневмонии, вызванной «метициллинрезистентным» стафилококком, используют обычно как резервный препарат в случае невозможности назначения ванкомицина и линезолида. Обязательное условие — проверка возбудителя на чувствительность к клиндамицину, в том числе для исключения индуцибельной резистентности. Клиндамицин вводят внутривенно или внутрь по 600 мг (разовая доза) 3 раза в сутки. Внутрисосудистое введение только инфузионное, медленное, в течение часа. Обращают особое внимание на возможность осложнений со стороны кишечника (псевдомембранозный колит).

Триметоприм-сульфаметоксазол. Препарат резерва. Используют также при менее тяжелых процессах, в том числе в амбулаторной практике. Вводят внутривенно или внутрь в разовой дозе 5 мг/кг 2–3 раза в день.

Триметоприм-сульфаметоксазол при пневмонии рекомендован также как препарат для продления курса антибиотикотерапии (для «долечивания»). Предложено начинать курс с введения ванкомицина (3–5 суток) с переходом в последующем на внутривенное или

пероральное введение триметоприма-сульфаметоксазола до окончания терапии. Выбор пути введения комплексного препарата остается за лечащим врачом с учетом динамики заболевания.

Несколько слов о препаратах для сочетанного применения с базовыми антибиотиками.

Рифампицин. Несмотря на то что «метициллинрезистентные» стафилококки могут быть чувствительны к рифампицину при очень малых величинах МПК, его как монопрепарат для терапии пневмонии, вызванной «метициллинрезистентными» штаммами возбудителя, использовать не рекомендуют. В процессе терапии возможно быстрое появление устойчивых клеток стафилококка к рифампицину. Резистентность возбудителя к антибиотику делает нецелесообразным его применение в сочетании с базовым препаратом. Дозы рифампицина приведены выше.

Гентамицин. Используют только как препарат для сочетанной терапии. Вводят внутривенно или внутримышечно в дозе 1 мг/кг два-три раза в сутки (т. е. 80 мг два-три раза, суточная доза 160–240 мг). Необходимо обратить внимание на явное предпочтение исследователей использовать при пневмонии, вызванной «метициллинрезистентным» стафилококком, в качестве потенцирующего (второго) препарата не гентамицин, а рифампицин.

Уже названный выше клиндамицин (7-хлор-7-дезоксилинкомицин) некоторыми авторами предложен как второй препарат в сочетании с ванкомицином или линезолидом. Признано допустимым использовать подобное сочетание длительно, до месяца (естественно, если при этом не проявляются признаки повреждающего действия). Дозы и пути введения клиндамицина приведены выше. Целесообразность применения такого сочетания при некротической пневмонии, вызванной высокотоксигенным штаммом стафилококка, вошла в методические рекомендации в Великобритании.

Несколько замечаний необходимо сделать по продолжительности курса антибиотикотерапии при пневмонии, вызванной «метициллинрезистентным» штаммом стафилококка. Вполне естественно, что большинство экспертов считает 10–14-дневный курс достаточным для достижения лечебного эффекта и по клиническим признакам, и по микробиологическим показателям. В большинстве случаев это действительно так. Вместе с тем, нельзя не признать справедливым утверждение, что курс антибиотикотерапии может быть длительным при осложненном процессе (эмпиема, абсцедирование и пр.). В этом случае считают возможным

вводить названные выше антибиотики и их сочетания до 4–6 недель, не меняя препараты, но при условии, если течение заболевания, чувствительность микроба к антимикробным средствам и переносимость препаратов больными это позволяют.

Заболевания кожи и мягких тканей

Перечень антибиотиков, которые применяются при инфекционных поражениях кожи и мягких тканей, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, во многом совпадает с приведенным выше, в частности, со списком антибиотиков, применяемых при сепсисе. Он несколько более широк за счет препаратов, которые принято относить к новым (гликопептиды, цефалоспорины), т. к. эта группа заболеваний часто служит своеобразным «полигоном» для изучения вновь полученных и рекомендованных к клиническим испытаниям противомикробных соединений. Это вполне объяснимо, поскольку контролировать лечебный процесс и по симптомам заболевания, и микробиологически при гнойных поражениях кожи и мягких тканей часто (хотя и не всегда) заметно проще, чем в иных клинических ситуациях. Отсюда одобрение применения и новых гликопептидов, и новых цефалоспоринов, и расширение показаний для назначения некоторых «старых» антибиотиков [97, 113а, 127а, 240].

Практика антибиотикотерапии гнойных поражений кожи и мягких тканей, в возникновении которых основная роль принадлежит «метициллинрезистентным» штаммам стафилококка, имеет несколько особенностей [10а, 113а]. Первая из них, очевидная любому врачу, заключается в том, что при многих ограниченных и благополучно протекающих процессах противомикробные препараты просто не нужны. Вполне достаточно оперативного пособия, дренирования и прочих традиционных мероприятий, чтобы излечение было быстрым и полным. Во-вторых, нередко нет необходимости в системной антибиотикотерапии, во введении препаратов парентерально или внутрь. Вполне достаточно местного применения антимикробных лекарственных средств (антибиотиков, антисептиков). В-третьих, с чем приходится встречаться достаточно часто, этиология возникновения многих поражений кожи и мягких тканей, это не только стафилококк (в том числе «метициллинрезистентный»), но и многие другие бактерии и грибы, а микробная ассоциация требует, чтобы спектр действия антимикробных

лекарственных средств (или их сочетаний) был адекватен чувствительности всех представителей вегетирующей в месте поражения микрофлоры. В-четвертых, другой важный фактор заключается в следующем. Инфекция кожи и мягких тканей — это большая группа очень разных заболеваний, от ограниченных, легко протекающих, до крайне тяжелых, деструктивных, обширных, с развитием бактериемии, которая в конце концов может стать самостоятельным процессом (сепсисом), уже не связанным с первичным очагом. С этим приходится и даже необходимо считаться и при оценке тяжести заболевания, и при выборе антибиотика(-ов), дозы и пути введения его (их) в организм. Антибиотикотерапия — это важнейший элемент предупреждения перехода локального процесса в генерализованный. Наконец, в-пятых, необходимо подчеркнуть особое положение микробиологической службы. Она всегда важна. Но при данной группе заболеваний часто (хотя и не всегда) микробиолог имеет возможность в динамике отслеживать и характер микрофлоры зоны поражения, и изменения ее чувствительности к применяемым антимикробным средствам. При других патологиях это достижимо значительно реже. С учетом «метициллинрезистентности» возбудителя (т. е. его уже существующей полирезистентности) подобное наблюдение очень важно. Автор является принципиальным противником «тотальных» проверок микрофлоры на чувствительность к антибиотикам. Очень часто в таких аналитических исследованиях нет необходимости. Но, если есть очевидные показания для антибиотикотерапии, есть биосубстрат для анализа, если состояние больного внушает опасения, если предшествующее лечение, в т. ч. с использованием антимикробных соединений, оказалось неудовлетворительным, потенциал микробиологической службы должен быть использован в полной мере. Она должна предоставить в распоряжение лечащего врача развернутую характеристику возбудителя, в первую очередь о его чувствительности к действию антибиотиков, но не только (о чем говорилось выше).

Еще один момент, который необходимо подчеркнуть и который самым непосредственным образом влияет на выбор антимикробных препаратов для терапевтических целей, — это природа гнойных поражений кожи и мягких тканей, этиология этих процессов. Не будет большим преувеличением сказать, что их прежде всего вызывают стафилококки. Не преуменьшая значения стрептококковой микрофлоры, роли грамотрицательных палочек (сине-гнойных

бактерий особенно), других микроорганизмов, тем не менее приходится учитывать, что от 60 до 90% наблюдений гнойных заболеваний кожи и мягких тканей — это по этиологии стафилококковый процесс. И вот здесь главное для данного раздела — не менее половины из стафилококков — «метициллинрезистентные». Ранее это в основном касалось госпитальных штаммов, но сегодня приходится говорить и о полирезистентности стафилококков, выделенных от амбулаторных больных. Все это естественно имеет прямое отношение к антибиотикотерапии.

Оценивая результаты относительно многочисленных исследований эффективности антибиотиков при инфекционных патологиях кожи и мягких тканей, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, и сделанные на их основе рекомендации, можно условно разделить все антимикробные препараты на три группы. Они близки по составу, но есть и определенные различия. Это антибиотики, применяемые в амбулаторной практике, в условиях стационаров и, наконец, те, что используют для эмпирической терапии. Впрочем, последние во многом повторяют состав первой и второй групп в зависимости от того, в каких условиях, в стационаре или вне его, антибиотикотерапия проводится [10а, 127а].

Итак, для амбулаторной практики наиболее часто рекомендуют

- клиндамицин: внутрь по 600 мг 2 раза в сутки или по 300 мг 4 раза в сутки;
- линезолид: внутрь по 400–600 мг 2 раза в сутки;
- триметоприм-сульфаметоксазол внутрь по 160/800 мг (960 мг) 2 раза в сутки;
- тетрациклины (доксциклин, миноциклин) внутрь по 100 мг 2 раза в сутки.

В ряде работ упоминают рифампицин как антибиотик, к которому «метициллинрезистентные» стафилококки часто чувствительны. Тем не менее его рекомендуют применять в сочетании с другими препаратами (клиндамицин, линезолид) из-за опасности быстрого развития резистентности стафилококков к рифампицину. Добавим, что такое осложнение типично не только для стафилококков, но и для других микроорганизмов, в том числе, что наиболее тревожно, — микобактерий. А ведь рифампицин — основной антибиотик при лечении туберкулеза.

В этом перечне впервые названы тетрациклины, точнее два полусинтетических их производных — доксициклин и миноциклин. Это неслучайно. В рамках решения проблемы нарастающей

резистентности бактерий к антибиотикам и катастрофически убывающего числа новых антимикробных препаратов «старые» антибиотики привлекают все большее внимание. Ограниченное применение привело к частичному восстановлению чувствительности микроорганизмов к некоторым (далеко не всем) антимикробным соединениям. И этот факт пытаются использовать, в том числе и путем применения тетрациклинов. Как оказалось, «метициллинрезистентные» стафилококки могут быть к ним чувствительны [96, 97]. Тетрациклины не являются в прямом смысле слова противостафилококковыми антибиотиками. Они препараты широкого спектра действия, в который входят и стафилококки. Их активность в отношении стафилококков невелика, да и проблема резистентности этих бактерий к тетрациклинам далека от решения. Тем не менее в борьбе с «метициллинрезистентностью» потенциал тетрациклинов, удобных в применении, действующих на сопутствующую микрофлору, хорошо изученных с точки зрения переносимости человеком, может быть использован. Амбулаторная практика в этом отношении вполне адекватное «поле деятельности» тетрациклинов. Доксициклин хорошо известен отечественным врачам. Опыт же применения миноциклина, наоборот, очень мал. У этого антибиотика есть определенные отличия от других тетрациклинов, хотя назвать их принципиальными трудно. Спектр противомикробного действия миноциклина такой же, что и у других препаратов этой группы. Но его т. н. удельная активность несколько большая: МПК антибиотика в 2–4 раза меньше, чем других тетрациклинов, в том числе доксициклина. Фармакокинетика миноциклина и доксициклина имеет много общих черт: по биодоступности, проникновению через гисто-гематические барьеры и выведению. В совокупности это значит, что при прочих равных условиях некоторые штаммы, которые по установленным критериям окажутся резистентными к доксициклину, будут чувствительны к миноциклину. И доксициклин, и миноциклин (как и прочие тетрациклины) являются антибиотиками, действующими бактериостатически. Но в силу все той же разницы в удельной активности бактерицидные концентрации миноциклина для стафилококков, в частности, могут оказаться меньшими. Все это положительные факторы. Но у миноциклина (по сравнению с доксициклином) есть и негативные свойства: он более нейротоксичен — вызывает головную боль, бессонницу, головокружение. Кроме того, найдено, что вызываемая тетрациклинами пигментация кожи и слизистых при

приеме миноциклина возникает чаще и более выражена. Поскольку борьба с «метициллинрезистентными» стафилококками — проблема трудная, выбор препаратов (особенно широкоспектральных) весьма ограничен, а многие из лекарственных средств экономически малодоступны (тем более для амбулаторной практики), назначение тетрациклинов, доксициклина или миноциклина, для подавления микрофлоры может оказаться эффективным и доступным. Но при одном непереносимом условии — если возбудитель чувствителен к тому или другому. А это для тетрациклинов фактор не из самых благополучных. Его следует учитывать в каждом конкретном случае.

Введение антибиотиков *per os* в амбулаторных условиях (с учетом тяжести патологии, эффективности иных лечебных мероприятий, прежде всего хирургического вмешательства), как правило, является вполне приемлемым. Однако это не исключает возможность и целесообразность парентерального введения антибиотиков. Как уже подчеркивалось выше, фармакокинетика большинства антимикробных препаратов при парентеральном их введении обеспечивает более выраженную фармакодинамику. Есть ли в этом необходимость при лечении внебольничных инфекций кожи и мягких тканей, в каждом конкретном случае решает врач. Заметим, что все перечисленные выше препараты имеют лекарственные формы для парентерального (внутривенного) введения. Но, что необходимо также подчеркнуть, не все имеют разрешение на применение в отечественной медицине.

Привлекает внимание принятая за рубежом в некоторых странах практика инфузионного введения антибиотиков больным «на дому». Этим занимается специально подготовленный персонал. Когда речь идет об инфекциях, вызванных «метициллинрезистентным» штаммом стафилококка, открываются дополнительные возможности для получения терапевтического эффекта, поскольку создаются условия для применения наиболее эффективных средств, тех, что используют при госпитализации больных.

Перечень антибиотиков, которые рекомендуют для терапии инфекций кожи и мягких тканей, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, в условиях стационара имеет определенные отличия от того, что приведен выше для лечения амбулаторных больных. Он, прежде всего, включает ванкомицин, а также его «конкурентов» — даптомицин, линезолид, квинопристин-дальфопристин. В него вошли также клиндамицин,

триметоприм-сульфаметоксазол и даже телаванцин. Ванкомицин рекомендовано использовать по 1,0 г два раза в день, внутривенно, инфузионно в течение часа. Даптомицин — также внутривенно, капельно, один раз в день. А вот доза его по разным рекомендациям колеблется. Одни авторы считают, что 4 мг/кг на одно введение достаточно, другие — увеличивают дозу до 6 мг/кг, а для тяжелых форм поражения мягких тканей, при угрозе сепсиса, как полагают, доза может быть и 8 мг/кг. Ранее уже было отмечено, что при увеличении дозы даптомицина в названных пределах вероятность проявления повреждающего действия антибиотика существенно не возрастает. Этот момент был учтен при терапии таких тяжелых заболеваний, как сепсис и эндокардит, когда разовую дозу увеличили до 8–10 мг/кг и нашли переносимость антибиотика большими вполне приемлемой. Линезолид рекомендовано применять в традиционной дозе 600 мг, два раза в сутки, внутривенно, капельно. Если состояние больного позволяет, если течение заболевания не вызывает беспокойства, допускают применение линезолида внутрь в той же дозе. Квинупристин-дальфопристин используют как препарат резерва, в случае если ванкомицин или даптомицин по каким-либо причинам использовать нельзя. Антибиотик вводят внутривенно в дозе (суммарной) 7,5 мг/кг 2 раза в сутки, инфузионно, медленно. При тяжелой патологии допустимо трехразовое суточное введение (т. е. до 22,5 мг/кг в сутки). Как препараты резерва рассматриваются клиндамицин и триметоприм-сульфаметоксазол. Интересен факт включения в перечень рекомендуемых IDSA антимикробных соединений телаванцина — синтетического гликопептида [240]. В соответствующем разделе данной главы уже были приведены основные характеристики новых полусинтетических антибиотиков гликопептидной природы — оритаванцина, далбаванцина и телаванцина. Все три препарата успешно прошли клинические испытания именно при лечении больных с инфекционным поражением кожи и мягких тканей, причем в этиологии этих заболеваний главную роль играли стафилококки (включая «метициллинрезистентные»). Еще раз обратим внимание на то, что далбаванцин и оритаванцин обладают уникальной фармакокинетикой. Их однократное введение больному фактически заменяет курсовое (второе введение в половинной дозе на 8 и 5 день «курса» соответственно далбаванцина и оритаванцина может осуществляться только в случае необходимости продления курса). Телаванцин вводят один раз в сутки, внутривенно, капельно, в дозе 10 мг/кг.

Для сравнения, ванкомицин, как известно, вводят два раза в сутки и в заметно большей дозе. Но главное преимущество телаванцина не в этом, а в том, что называют часто удельной активностью, — его нужно в 2–8 раз меньше для подавления репродукции стафилококков, чем ванкомицина. Когда речь идет о малочувствительном к ванкомицину штамме или о гетерогенности клеток микроба по чувствительности к ванкомицину, большая активность телаванцина может решить проблему; он способен подавить рост микроба тогда, когда действие ванкомицина окажется недостаточным, частичным. Более того, бактерицидное действие телаванцина по этой же причине будет более вероятным, чем ванкомицина. Телаванцин не решает проблему выраженной резистентности стафилококков к ванкомицину, но преодолеть «метициллинрезистентность» он способен в большей степени, чем ванкомицин. Сказанное касается действия телаванцина и на другие грамположительные бактерии; он более активен, чем ванкомицин. Безусловно, все это положительные моменты. Но остается в силе высказанное выше мнение: перспектива применения телаванцина при инфекционной патологии, в том числе при «метициллинрезистентности» возбудителя, еще должна быть оценена. Особого внимания заслуживает переносимость антибиотика человеком, его повреждающий потенциал, а для полноценного суждения нужны годы систематического применения любого лекарства. Этого пока нет. Неясной остается и экономическая сторона вопроса. Пока антибиотик дорог.

При гнойной патологии кожи и мягких тканей, вызванной «метициллинрезистентными» стафилококками, в значительной части случаев возможно и считается целесообразным воздействовать на возбудителя в месте его вегетации. Утверждается, что это благоприятно отражается на течении заболевания, на сроках выздоровления больного и является также одним из противоэпидемических мероприятий, ограничивая распространение «метициллинрезистентных» штаммов стафилококка. В качестве препаратов для местного применения предлагается достаточно длинный перечень антибиотиков и антисептиков, в том числе ряд «старых» противокочковых антибактериальных лекарственных средств, например бацитрацин и новобиоцин. Их длительно не использовали или мало применяли в клинической практике, и это способствовало восстановлению чувствительности к этим антибиотикам стафилококков, в том числе «метициллинрезистентных». И все же основные часто рекомендуемые антибактериальные лекарственные

средства для местного применения при поражениях кожи и мягких тканей «метициллинрезистентными» стафилококками немногочисленны: это мупироцин, хлоргексидин, фузидивая кислота, бацитрацин. В зарубежной практике наиболее часто используют мупироцин, природный антибиотик, продуцентом которого является бактериальный штамм из рода *Pseudomonas* (т. е. тех микроорганизмов, к которым принадлежат некоторые болезнетворные виды, включая *P. aeruginosa*). Мупироцин — узкоспектральный антибиотик, его основная мишень — стафилококки, все их виды. Устойчивые к другим антибиотикам штаммы к мупироцину чувствительны, т. е. перекрестная резистентность отсутствует. Мупироцин при местном применении плохо всасывается и поэтому его существенные, опасные для больного концентрации в крови маловероятны. К тому же, попадая в организм человека, антибиотик быстро разрушается и выводится почками. Однако известны случаи аллергических реакций на применение мупироцина; обычно они носят локальный характер. При выраженной почечной патологии в сочетании с продолжительным и обширным по площади нанесением антибиотика на пораженную поверхность необходимо проявить осторожность и контролировать функцию почек. Используют мупироцин в виде присыпки, 2%-ного крема или мази. Процедуру необходимо повторять несколько раз в день, поскольку в ране антибиотик быстро теряет активность. Поэтому его используют от трех до пяти раз в сутки. Очень важно в процессе лечения контролировать динамику микрофлоры: и на присутствие микробов в очаге, и на их чувствительность к мупироцину. Резистентность к этому антибиотику стафилококков — реальность, с которой необходимо считаться. Она способна радикально влиять на эффективность местной антибиотикотерапии.

Применение хлоргексидина при процессах, вызванных стафилококками, осуществляется по стандартной методике. Интересен сам по себе возврат к применению бацитрацина. Одно время в ряде стран, в т. ч. и в России, он фактически был исключен из перечня применяемых противостафилококковых антибиотиков (его использовали только в диагностических целях). Однако «метициллинрезистентность» стафилококков побудила по-новому взглянуть на потенциал «старых» противококковых препаратов, в том числе бацитрацина. Резистентность к нему стафилококков сегодня редкость (лучше сказать — пока редкость). Препарат используют только местно. Но в прошлом его применяли и внутрь,

и парентерально. Сочетанное применение с другими антибиотиками способствует лимитации вторичной устойчивости стафилококков к бацитрацину и повышает его противомикробную активность. Местно бацитрацин применяют в виде соответствующей лекарственной формы в сочетании с антибиотиками аминогликозидной группы. Они в сочетании не антагонисты (по действию на стафилококки), зато спектр их действия достаточно широк и включает полирезистентные стафилококки, «метициллинрезистентные» в частности.

Фузидиевая кислота по своей химической природе ничем не напоминает бацитрацин. Но их антимикробные свойства (активность, спектр) во многом сходны. Хотя фузидиевую кислоту не исключали из номенклатуры противококковых препаратов, ее всегда применяли внутрь и местно, но удельный вес антибиотика в лечебном процессе был очень мал. Впрочем, сегодня ситуация во многом сохраняется. «Метициллинрезистентность» стафилококков дала некоторый толчок большему вниманию к этому антибиотику. Его упоминают как одно из резервных средств для борьбы с «метициллинрезистентными» стафилококками, поскольку они к нему чувствительны. Нет очевидной перекрестной резистентности к фузидиевой кислоте и другим противококковым препаратам. Антибиотик рассматривается как средство для санации при носительстве «метициллинрезистентных» стафилококков. Еще одна сфера его применения — местно, при лечении гнойных поражений кожи, ран, язв различной природы, инфицированных стафилококками, в т. ч. «метициллинрезистентными». Для этого используют порошок, мазь, крем, гель (последние три в виде 2% лекарственной формы).

И все-таки, возвращаясь к вопросу о выборе лекарственного средства для местного применения при поражениях кожи и мягких тканей, в этиологии которых решающая роль принадлежит полирезистентным стафилококкам, следует отметить, что большинство исследователей отдает предпочтение мупироцину. Авторская позиция в этом вопросе сводится к тому, что во всех доступных случаях должно быть прежде всего микробиологическое обоснование выбора препарата, тем более что местные процессы, как правило, позволяют это сделать. Это первое. Далее, местное применение антибиотиков способствует возникновению резистентности возбудителя к антибиотику в большей степени, чем его применение внутрь или парентерально. Селекция устойчивых клеток

в такой ситуации происходит интенсивнее, степень резистентности выше. Кроме того, при «местном» процессе часто выделяют полимикробную флору и далеко не всегда можно понять — играет тот или иной микроб какую-либо роль в развитии заболевания или нет. Поэтому местно достаточно часто лучше использовать сочетанный антимикробный препарат. Для выбора монотерапии лучше ориентироваться на микробиологическое исследование. Наконец, именно в силу потенциального развития антибиотикоустойчивости курс с использованием местно одного препарата не должен быть долгим — 5–6 дней, а далее лекарственное средство целесообразно заменить. И опять же — ориентируясь на результаты бактериологического исследования. Ни в коей степени не умаляя лечебный потенциал мупироцина, вряд ли стоит делать его «антибиотиком выбора». Выбором должна быть система мероприятий, адекватных реальной (и индивидуальной) клинической ситуации.

Инфекции костей и суставов

Стафилококки, в том числе «метициллинрезистентные», играют основную роль в происхождении гнойной патологии костей и суставов. Это утверждение распространяется на острый и хронический остеомиелит гематогенного или травматического происхождения, гнойный острый и хронический артрит, остеомиелит позвоночника. Во всех случаях стафилококки, прежде всего золотистый стафилококк, наиболее часто — в 50–90% наблюдений — выделяют из пораженных тканей (специфические поражения — туберкулез, бруцеллез и пр. в данном случае не рассматриваются). Не менее 30% штаммов стафилококка относятся к полирезистентным. Перечень антибиотиков, применяемых при поражении костей и суставов, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, не отличается от приведенного ранее. Он совпадает в целом с тем, что приведен для антибиотикотерапии иных заболеваний. Но в оценку перспективы применения уже не раз упоминавшихся препаратов внесена одна существенная характеристика, специфичная и необходимая именно для лечения стафилококковых поражений костей (в первую очередь) и (в определенной степени) суставов. Очевидный и простой вопрос. Костная ткань особая. Она «многослойна». Кровоснабжение некоторых ее составляющих ограничено. Вопрос в том, насколько те антибиотики, которые используют для подавления «метициллинрезистентных»

стафилококков, проникают в кости и суставы, способны ли они создать в этих тканях необходимые концентрации? Вопросы эти отнюдь не праздные. Без преувеличения можно сказать, что сведения на этот счет вот уже много лет остаются наиболее противоречивыми. Это определяется и структурой костной ткани, и характером ее поражения (вспомним хотя бы секвестрацию), и свойствами самих противомикробных соединений, и, наконец, теми методическими сложностями, которые возникают при изучении проникновения антибиотиков в кость. Универсальной, надежной, стандартной методологии просто нет. Эти моменты изложены автором в другой работе [8]. Подчеркнем только, что противоречивость существующей информации не мешает пусть условно, но разделить антибиотики на те, что создают как правило небольшие концентрации в костной ткани, составляющие около 10–15 % от их концентрации в крови, и те, чье количество в кости заметно больше этой величины. К первым относятся многие антибиотики бета-лактамовой структуры, аминогликозиды. Другая группа, более по данному признаку перспективная, заслуживает особого обсуждения.

Перечислим, прежде всего, те антибиотики, которые рекомендуют применять при инфекциях костей и суставов, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками [57, 240, 330, 381, 403]. Это все уже знакомые названия — ванкомицин, триметоприм-сульфаметоксазол, рифампицин. Если рассматривать препараты с точки зрения их проникновения в костную ткань, то прежде всего следует выделить линкозамиды, клиндамицин в том числе, которые создают концентрации в кости, составляющие (усредненно) не менее 50 % от тех количеств, которые находят в крови. Более того, есть данные, говорящие о способности линкозамидов длительно сохраняться в костной ткани (депонироваться), оставаясь в ней дольше, чем в сыворотке крови. Это, в частности, было показано в работах, выполненных в НИТИАФ (Институте антибиотиков г. Санкт-Петербурга, тогда Ленинграда) группой экспериментаторов и клиницистов (Л. И. Фатеева, С. А. Березкина и др.) с участием автора данного издания. В эксперименте на животных и у больных с костными поражениями (костный панариций и др.) использовали линкомицин и 7-хлор-7-дезоксилинкомицин, которые вводили парентерально, местно и внутрисосудисто под жгутом в пораженную верхнюю конечность. Во всех случаях отмечали длительное, более суток, сохранение в костной ткани таких концентраций антибиотиков, которые были заметно выше подавляющих концентраций

для чувствительных к линкозамидам стафилококков. Об этом же свидетельствуют и другие исследования [99]. По способности концентрироваться в кости после парентерального введения или приема внутрь к числу перспективных можно отнести и линезолид, который проникает в костную ткань в количествах, составляющих не менее 25–30% от его концентраций в крови [8, 215]. Линезолид хорошо всасывается из кишечника после приема внутрь. Некоторые исследователи оценивают его биодоступность как полную (100%). А это в совокупности делает перспективным его применение не только парентерально, но и *per os*, что и нашло отражение в рекомендациях по применению антибиотика по ряду показаний, в том числе и при остеомиелите.

Менее оптимистичны данные о проникновении в костную ткань двух основных антибиотиков, применяемых для борьбы с «метициллинрезистентными» стафилококками — ванкомицина и даптомицина [381]. Ванкомицин был обнаружен в кости в концентрациях, составляющих лишь малую часть от его концентрации в крови — от нескольких процентов до 13%. По общепризнанному мнению, ванкомицин плохо проникает и в структуры костной ткани, и в суставы. Но при этом надо сделать важную оговорку. Обнаруженные количества антибиотика во многих случаях были близки или превышали МПК для чувствительных к ванкомицину штаммов стафилококка, в том числе и для «метициллинрезистентных». Это важный момент, но к его обсуждению еще придется вернуться. Судя по немногочисленным исследованиям, даптомицин, введенный внутривенно, создает в кости концентрации, составляющие менее 10% от его содержания в крови. Однако они превышали МПК для чувствительных штаммов, т. е. были больше 1 мкг/г (стафилококк считается чувствительным к даптомицину, если МПК антибиотика не более 1 мкг/мл). Это очень условное сравнение двух величин, но как определенный ориентир их можно использовать при оценке перспективы применения антибиотика. Очень противоречивы суждения о проникновении в костную ткань рифампицина [8]. По одним данным, его концентрации не превышают 13% от содержания в крови, другие исследователи называют цифры заметно большие (до 100%). В данном случае, когда речь идет о рифампицине, соотношение концентраций кровь — кость имеет меньшее значение по одной важной причине: МПК рифампицина для чувствительных к антибиотика стафилококков малы, они, как правило, меньше 0,1 мкг/мл, т. е. составляют

сотые доли мкг. А это на порядок меньше концентраций антибиотика в тканях, в т. ч. в костной. При изучении проникновения антибиотиков в ткани суставов получены несколько иные данные: концентрации препаратов в капсуле, связках, суставной жидкости были в 1,3–1,5 раза выше, чем в костях и составляли до 60–80% от концентраций в крови [8, 215]. Это касалось практически всех антибиотиков, включая аминогликозиды, пенициллины, цефалоспорины. Линезолид был найден в суставной капсуле в концентрации до 16 мкг/мл (в среднем 12,6 мкг/мл, что составляло 74% от концентрации в крови), в сухожилиях и фасциях — до 80% от содержания в крови. В упомянутых исследованиях, выполненных в НИТИАФ, линкомицин и его 7-хлор-7-дезоксипроизводное были найдены в тканях суставов и суставной жидкости в концентрациях, составляющих 60–70% от концентраций в плазме крови. Сходные данные получены при изучении тетрациклинов — содержание антибиотиков этой группы в активной форме (речь не идет об инактивных метаболитах) составляло от 60 до 90% по отношению к концентрациям в крови. Это прослежено для ряда тетрациклинов, включая миноциклин и доксициклин.

Отдавая должное такому показателю, как концентрации антибиотиков в костной ткани и суставах, следует заметить, что это важный, но не единственный показатель перспективы применения того или иного препарата при поражении костей и суставов, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками (как и любым другим микробом). Большое значение имеет соотношение МПК и, что еще информативнее, — МБК, и тех концентраций, что реально достижимы в месте вегетации возбудителя. Заурядный, широко практикуемый тест на чувствительность мало учитывает это обстоятельство. В литературе часто фигурирует понятие «лечебная концентрация», хотя что под этим подразумевается, в большинстве случаев неясно. На самом деле оно могло бы быть очень полезным для выбора антибиотика, его дозы и способа введения в организм, если бы был очевидный критерий для осмысления того, что имеется в виду под «лечебной концентрацией». Об этом следует упомянуть в данном разделе именно потому, что костная ткань не лучший субстрат для проникновения и депонирования антибиотиков. И это прослеживается в той трактовке эффективности антибиотикотерапии (а она оценивается весьма сдержанно), которую дают при остеомиелите любой природы [240, 381]. Давно ведется дискуссия на тему, каково должно быть содержание антибиотика

в крови по отношению к МПК (то, что можно при желании определить относительно легко). Мнения очень различны. Все согласны только в одном: оно не должно быть 1:1, в этом случае антибиотика просто мало. В месте вегетации возбудителя концентрация препарата должна быть больше МПК. Называют иные соотношения — от 1:4 до 1:10, т. е. МПК должны быть меньше концентраций в тканях в 4–10 раз. Но ведь это применительно к концентрации в крови. В повседневной практике концентрацию в тканях в большинстве случаев определить невозможно. Только ориентировочно, условно, по концентрациям в крови. Когда речь идет о костной ткани, «условность», к сожалению, становится слишком большой. Однако без этого критерия, без соотношения МПК — концентрация в ткани, понятие «лечебная концентрация» становится бессодержательным. Авторская позиция сводится в данном вопросе к следующему. Первый ее вариант, тот, что был назван «критерием достаточности», изложен ранее [8]. Но до его реализации пока далеко. Предлагается иное. Сегодня целесообразно ориентироваться не на МПК, а на МБК, на тот критерий, который хоть в какой-то степени (подчеркнем это) приближает нас к тому, что необходимо для лечения инфекций, которые проблемны в силу и ограниченной чувствительности микроба, и по фармакокинетическим свойствам лекарственного средства, а главное — из-за тяжести инфекционного процесса и тех трудностей, той неудовлетворенности, которые возникают при его терапии. Костные поражения часто из их числа, тем более, когда речь идет о “метициллинрезистентности” возбудителя. В данном случае благополучно протекающие процессы не рассматриваются. Их большинство, и они лечатся по стандартной схеме. МБК далеко не безупречный показатель, да и методика его определения заслуживает критики. Но сегодня этот критерий значительно более приемлем, чем МПК, он не только характеризует летальное действие антибиотика, но предъявляет заметно большие требования к выбору дозы и способа введения препарата больному. К тому же он повышает уровень информативности микробиологических исследований, заставляет оценивать фармакокинетику лечебного средства, о чем если и вспоминают, то из-за угрозы повреждающего действия антибиотика, а не для достижения лечебного эффекта.

А теперь вернемся к тем антимикробным соединениям, которые рекомендуют применять при инфекциях костей и суставов, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками. Их

перечень приведен выше. Его по-прежнему возглавляет ванкомицин. Термин «золотой стандарт» не ушел из обихода, но в последние годы все чаще вспоминают и о резистентности к нему стафилококков, и о том, что его проникновение в костную ткань не оптимально [99, 381]. Применяют ванкомицин в дозе 1,0 г два раза в сутки, внутривенно, капельно. Обращает на себя внимание длительность тех курсов ванкомицина, которые использовали при хроническом остеомиелите — до двух месяцев именно в тех случаях, когда возбудителем был «метициллинрезистентный» штамм. Достаточно большой клинический опыт применения ванкомицина при разных заболеваниях говорит об опасности развития осложнений, в частности со стороны почек, при продленном курсе терапии этим антибиотиком. Впрочем, многое зависит от умения контролировать состояние больного. В частности, рекомендуют наблюдение за содержанием антибиотика в крови перед очередной инфузией. Хотя контрольные цифры называют разные, видимо, эта величина в крови не должна быть более 10–15 мкг/мл. При большей концентрации опасность проявления нефротоксического действия ванкомицина, особенно у тяжелых больных, существенно возрастает.

Даптомицин относят к числу основных резервных антибиотиков в тех случаях, когда ванкомицин по каким-либо причинам не может быть использован [330, 381, 403]. В основном наиболее частым показанием для его назначения является частичная или полная устойчивость возбудителя к ванкомицину. В целом потенциал даптомицина как средства подавления «метициллинрезистентных» стафилококков, возбудителей патологии костей и суставов, оценивается весьма положительно вопреки уже отмеченному выше ограниченному проникновению антибиотика в костную ткань. Этот вывод сделан на основании изучения его эффективности при экспериментальных стафилококковых инфекциях костей животных, в том числе при остеомиелите. Найдено, что по эффективности даптомицин не уступает ванкомицину, если возбудитель был «метициллинрезистентен», и бета-лактамам, если стафилококк был чувствителен к пенициллиназоустойчивым пенициллинам.

Даптомицин был испытан в клинических условиях при лечении больных с инфекционным поражением костей и суставов, вызванных грамположительными бактериями, в том числе стафилококками и цепочковыми кокками. Особый интерес представляют результаты лечения остеомиелита и септического артрита,

вызванных «метициллинрезистентным» золотистым стафилококком. Они оценены как положительные и перспективные с точки зрения целесообразности применения даптомицина при таких заболеваниях. Излечение или существенное улучшение было достигнуто у 80% больных, причем в ряде случаев у тех из них, кого до этого безуспешно лечили другими антибиотиками (в том числе ванкомицином). Даптомицин использовали в дозах от 4 до 8 мг/кг; антибиотик вводили один раз в день, только внутривенно. Курсовая доза варьировала в широких пределах. В зависимости от тяжести патологии, эффективности как оперативного вмешательства, так и антибиотикотерапии, введение антибиотика продолжалось от нескольких суток до полутора месяцев. Последнее примечательно, поскольку говорит о возможности избежать тех осложнений, которые возникают при введении даптомицина и приведены выше в разделе, посвященном этому антибиотику. Суммируя накопленные данные об эффективности и переносимости даптомицина, большинство исследователей рекомендуют суточную дозу даптомицина 6 мг/кг. При тяжелых процессах считают допустимым использовать антибиотик в дозе 8–10 мг/кг. Даптомицин достаточно вводить один раз в сутки, внутривенно (это единственный путь введения, обеспечивающий системное действие даптомицина), только капельно, медленно, во избежание осложнений. Продолжительность курса лечения даптомицином при заболеваниях костей и суставов определяет лечащий врач на основании клинических и микробиологических данных. В процессе терапии возможно развитие устойчивости стафилококков к даптомицину, что исключает возможность его дальнейшего применения.

Линезолид и клиндамицин рекомендованы в обычной дозе по 600 мг 2 раза в день первый и три раза в день второй, внутривенно или внутрь, причем во всех случаях тяжело протекающих поражений костей и суставов парентеральный путь введения называют предпочтительным [51, 60, 240]. Важный компонент антибиотикотерапии этими препаратами, особенно с применением клиндамицина, — контроль за чувствительностью возбудителя к выбранному антибиотику: вторичная резистентность может проявиться достаточно быстро.

Как и в некоторых других случаях, спорным остается вопрос о месте рифампицина в терапии остеомиелита и инфекции суставов, вызванных «метициллинрезистентным» стафилококком [63, 240]. Его рассматривают как средство, используемое вместе с ванкомицином,

или даптомицином, или триметопримом-сульфаметоксазолом для предупреждения и преодоления устойчивости клеток стафилококка к базовому антибиотику, и с целью достижения потенцированного (синергидного) действия. Вместе с тем допускается, что рифампицин может быть использован как резервный препарат для монотерапии, поскольку «метициллинрезистентные» стафилококки к нему часто чувствительны. Однако в процессе терапии необходим повторный бактериологический контроль с учетом возможности быстрого появления устойчивых к рифампицину клеток возбудителя. Рифампицин рекомендуют применять в дозе, обычной для процессов, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками: 600 мг 1 раз в день или 300–450 мг 2 раза в сутки внутривенно или внутрь. Эти дозы рекомендованы как при сочетанной антибиотикотерапии, так и при применении рифампицина в виде монопрепарата.

Заканчивая главу об антибиотикотерапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, нельзя не отметить несколько парадоксальных моментов. «Метициллинрезистентные» стафилококки известны достаточно давно. Негативное влияние этого варианта устойчивости возбудителя на исход заболевания, на эффективность противомикробной терапии — тоже не новость. А вот насколько регулярно, глубоко и разносторонне в отечественной медицинской практике и клиницистами, и микробиологами учитывается фактор «метициллинрезистентности» самого частого возбудителя инфекционной патологии, стафилококка, четкого ответа не дашь. И публикационные материалы, и регламентирующая документация, и номенклатура применяемых антибиотиков, и практика говорят о необходимости более пристального внимания к данной проблеме. О «метициллинрезистентности» стафилококков следует помнить как о повседневном, распространенном и очень существенном для лечебного процесса явлении. Дозы, режим и способ применения антимикробных препаратов для лечения инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, еще раз суммированы в таблице. Вернемся в этой связи к некоторым базовым моментам.

Преодоление «метициллинрезистентности» возбудителя сегодня реально только благодаря возможности использовать препараты, к которым стафилококки сохранили свою чувствительность. Круг таких препаратов внешне выглядит относительно большим, но на самом деле он достаточно узок. Это связано, в частности, и с

тем, что к ряду резервных препаратов микроб может быть устойчив, а это не редкость. Некоторые антибиотики еще находятся на стадии изучения, и их применение разрешено по весьма ограниченному кругу показаний. При этом «метициллинрезистентность» возбудителя не обязательно является признанным указанием на целесообразность назначения нового антибиотика. Болезненной остается и экономическая сторона проблемы: некоторые наиболее эффективные препараты очень дороги. Все это необходимо упомянуть как факторы, предполагающие необходимость взвешенного выбора в каждом конкретном случае наиболее приемлемого антимикробного лекарственного средства и проведения углубленного микробиологического исследования, без которого подобный выбор становится случайным, не оптимальным.

Среди препаратов, которые применяют при «метициллинрезистентности» стафилококков, возбудителей заболеваний, есть несколько достаточно известных, в том числе отечественным врачам: ванкомицин, доксициклин, триметоприм-сульфаметоксазол, фузидиевая кислота, рифампицин. Следует отметить, что они применяются, как правило, или при относительно благополучно протекающих инфекционных процессах, или, что чаще, в сочетании с другим, более действенным антибиотиком. К «тяжелой артиллерии» относятся ванкомицин, даптомицин, квинупристин-дальфопристин, которые используют только как внутривенно вводимые препараты при осложненных стафилококковых заболеваниях, если применение бета-лактамов по каким-либо причинам невозможно, в том числе и в случае «метициллинрезистентности» возбудителя. К ним же можно отнести линезолид и клиндамицин, которые как бы занимают промежуточное положение между первыми и вторыми. Еще раз упомянем группу перспективных антибиотиков, с которыми и отечественная, и зарубежная медицинская общественность пока знакома недостаточно: это новые гликопептиды (оритаванцин, далбаванцин, телаванцин) и новые цефалоспорины, радикально отличающиеся от своих одноклассников способностью преодолевать «метициллинрезистентность» (цефтаролин и цефтобипрол). Они действительно интересны по их свойствам (и не только противомикробным). Но предстоит еще существенный период накопления данных и об их лечебном потенциале, и о повреждающем действии на человека, прежде чем с уверенностью можно будет рекомендовать широкое клиническое применение этих новых соединений. Впрочем, пока первые шаги дают основание для оптимизма.

Основные свойства и способ применения препаратов, используемых стафилококками (применяемых или прошедших)

Антимикробное лекарственное средство	Спектр противомикробного действия	Способ(-ы) применения	Разовая доза	
Ванкомицин	Грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки и др.)	Внутривенно	1,0 г	
Даптомицин	Грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки и др.)	Внутривенно	6 мг/кг; 8–10 мг/кг	
Квинупристин-дальфопристин	Грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки и др.)	Внутривенно	7,5 мг/кг	
Линезолид	Грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки и др.)	Внутривенно. Внутрь	600 мг	
Клиндамицин	Грамположительные бактерии, облигатно анаэробные бактерии	Внутривенно. Внутрь	600 мг	
Триметоприм-сульфаметоксазол	Грамположительные и грамотрицательные бактерии, в т. ч. стафилококки	Внутрь. Внутривенно	5 мг/кг	
Рифампицин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	Внутрь. Внутривенно	600 мг 300–450 мг	
Оритаванцин	Грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки)	Внутривенно	800 мг в 1-й день терапии и 400 мг на 5-й день терапии	
Далбаванцин	Грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки)	Внутривенно	1000 мг в 1-й день терапии и 500 мг на 8-й день терапии	
Телаванцин	Грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки)	Внутривенно	10 мг/кг	
Цефтаролин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии, в т. ч. стафилококки	Внутривенно	600 мг	
Цефтобипрол	Грамположительные и грамотрицательные бактерии, в т. ч. стафилококки	Внутривенно	500 мг	
Фузидиевая кислота	Грамположительные бактерии	Внутривенно. Внутрь. Местно (мазь)	500 мг	
Мупиरोцин	Грамположительные бактерии, в т. ч. стафилококки	Местно	2% мазь	

для терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» клинические испытания) [1, 2, 7, 94, 107а, 204а, 240, 330]

Суточная доза, число введений в сутки	Продолжительность курса (дней)	Примечания
2,0 г (по 1,0 г 2 раза в день)	7–30	При кишечной инфекции может быть применен <i>per os</i> (из ЖКТ не всасывается)
однократно (один раз в день)	7–56	8-10 мг/кг рекомендуют при тяжелых септических заболеваниях. Не применять при заболеваниях легких.
15-22,5 мг/кг (т.е. 2–3 раза в сутки)	до 30	Применяется только как резервный препарат.
1200 мг (2 инфузии или 2 приема в день)	до 30	Продолжительность курса определяется переносимостью препарата (гематотоксичностью)
1800 мг (3 инфузии или 3 приема в день)	—	Велика вероятность кишечных расстройств, в том числе тяжелых.
10-15 мг/кг (2–3 введения)	до 30	Резервный препарат при менее тяжелой патологии.
однократно (один раз в день) двукратно (два раза в день)	до 40-45	Чаще назначают в сочетании с иным противостафилококковым антибиотиком (ванкомицин, даптомицин)
Введение двукратное в 1-й и 5-й дни терапии только	Не установлена	Рекомендован при гнойных заболеваниях кожи и мягких тканей. Требуется дальнейшего изучения.
Введение двукратное: только в 1-й и 8-й дни терапии	Не установлена	Рекомендован при гнойных заболеваниях кожи и мягких тканей. Требуется дальнейшего изучения.
Однократно (один раз в день)	Не установлена	Рекомендован при гнойных заболеваниях кожи и мягких тканей, при пневмонии. Требуется дальнейшего изучения.
1200 мг (два введения по 600 мг)	до 14	Рекомендован при гнойных заболеваниях кожи и мягких тканей. Изучается по другим показаниям.
1000 мг (два введения по 500 мг)	до 14	Рекомендован при гнойных заболеваниях кожи и мягких тканей. Изучается при других заболеваниях.
1000–1500 мг 2–3 раза в день. Местно 2–3 раза в день	до 14	Используют редко, при невозможности применения других антибиотиков и при носительстве на слизистой.
до 5 раз в сутки	5–14	Используют при носительстве и лечении заболеваний кожи, язв, ран.

Энтерококки: их свойства, патогенность

Тема ванкомицинрезистентности энтерококков в определенной степени примыкает к проблеме «метициллинрезистентности» стафилококков. Разные бактерии, разные механизмы устойчивости к антибиотикам, заметные различия в выборе препаратов для лечения вызванных ими инфекций и тем не менее важная общность — преодоление резистентности в том и другом случае часто связано с одними и теми же антибиотиками. Не всегда, не в полной мере, но именно в преодолении устойчивости совпадения очевидны и зачастую избавляют автора от необходимости повторяться — можно сослаться на предшествующую главу или одни и те же публикации. Естественно, это лишь малая часть проблемы. Ванкомицинрезистентность энтерококков не только самостоятельный, но и весьма острый вопрос, решение которого было и остается актуальным. Если суммировать, то в обобщенном виде, в виде резюме, проблема выглядит следующим образом [97, 202, 206].

1. Энтерококковые инфекции занимают важное место в общей структуре инфекций человека. Их число увеличивается. Энтерококки часто являются возбудителями тяжелых заболеваний, требующих интенсивной противомикробной терапии. Среди них эндокардит, сепсис, абдоминальные инфекции, поражения желчевыводящих путей и мочеполового тракта, инфекции кожи и мягких тканей и др.

2. Круг антибиотиков, которые могут быть использованы при лечении вызванных энтерококками заболеваний, очень узок: ампициллин, бензилпенициллин, ванкомицин. Аминогликозиды (гентамицин, стрептомицин) применяют только в сочетании с тремя названными базовыми препаратами. Есть несколько антибиотиков резерва (о них пойдет речь далее), которые пока изучены мало и эффективность которых не всегда признается достаточной.

3. Среди энтерококков получили распространение штаммы, вторично устойчивые к пенициллинам (ампициллину, бензилпенициллину) и ванкомицину. Число их неуклонно растет.

4. Если микроб устойчив к пенициллинам или если больной не переносит (в силу сенсibilизации) пенициллины, в результате чего ампициллин и бензилпенициллин не могут быть применены, если к тому же возбудитель, энтерококк, ванкомицинрезистентен, возникает проблема — чем лечить больного, какие антимикробные препараты смогут заменить базовые антибиотики. Нередко этот вопрос оказывается тупиковым.

Как пытаются выйти из положения, если штамм энтерококка ванкомицинрезистентен, а пенициллины по каким-либо причинам назначить невозможно, какие существуют рекомендации, насколько они убедительны, вот об этом и пойдет речь.

Напомним несколько основных понятий, которые будут необходимы при обсуждении проблем антибиотикотерапии энтерококковых заболеваний. И, прежде всего, кратко о самих возбудителях. Энтерококки — грамположительные бактерии, по морфологии близкие к цепочковым коккам. Их очень долго относили к стрептококкам группы D по Лендсфилд (Lancefield). Врачи со стажем хорошо помнят и *Streptococcus faecalis*, и *S. faecium*. Но слишком они были не похожи на другие стрептококки, в том числе столь хорошо знакомый врачам *S. pyogenes* (стрептококк группы А), который является возбудителем многих гнойных и гнойно-септических заболеваний, первопричиной ревматических поражений. Энтерококки оказались значительно устойчивее ко многим факторам внешней среды, к различным повреждающим агентам, к действию антимикробных соединений. Они, в отличие от стрептококков, способны не только существовать, но и размножаться при температурных режимах от 10 до 45 °С, при высокой концентрации в питательной среде поваренной соли (т. е. в гипертоническом растворе) при наличии в ней некоторых токсичных продуктов (например, азида натрия и желчи), при щелочных значениях рН среды (в т. ч. даже при рН 9,6). И, подчеркнем еще раз, они оказались значительно устойчивее к антибиотикам, чем другие стрептококки (включая *S. pyogenes*). Было бы преувеличением сказать, что это исключительные свойства энтерококков, но в таком наборе — это их своеобразие, их особая характеристика. К этому необходимо добавить, что у энтерококков есть существенные отличия и в метаболизме, в том числе в ферментообразовании, в способности усваивать

те или иные соединения и, что сегодня считается особо важным, у них свой геном. Все это, вместе взятое, и побудило в 80-е годы прошлого столетия выделить энтерококки из рода *Streptococcus* в отдельный род *Enterococcus*. Перечисленные особенности (способность размножаться в неблагоприятных условиях, устойчивость к токсичным продуктам, оригинальный метаболизм) легли в основу микробиологической диагностики энтерококков, их дифференциации от других кокков.

Сегодня род энтерококков насчитывает по меньшей мере 22 вида (число видов со временем меняется, уточняется). Но если исходить из болезнетворности отдельных представителей рода, если сконцентрироваться на проблеме антибиотикотерапии энтерококковых инфекций, то необходимо сделать важное уточнение: среди энтерококков доминирующими микроорганизмами — возбудителями заболеваний человека — являются *E. faecalis*, который выделяют приблизительно у 80–85% больных с патологией, вызванной представителями этого рода, *E. faecium* — это еще 10–15% больных, и лишь у 5% или менее находят энтерококки остальных видов. Обычно это *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. durans* и некоторые другие. Вот почему и в мировой медицинской литературе, и в данном издании основное внимание уделяется двум видам рода энтерококков — *E. faecalis* и *E. faecium*. В том числе, когда говорят о проблеме антибиотикоустойчивости энтерококков, когда обсуждаются нерешенные или трудно решаемые аспекты антибиотикотерапии энтерококковых инфекций. Что бы ни говорили об энтерококковых заболеваниях, как правило, речь идет о двух видах возбудителя из рода *Enterococcus* — *E. faecalis* и *E. faecium*.

Энтерококки хорошо известны как представители т.н. «нормальной» микрофлоры человека. Около 1% микроорганизмов, населяющих толстый кишечник, это энтерококки, и, как уже подчеркивалось, в основном двух видов — *E. faecalis* и *E. faecium*. Но эти же микроорганизмы широко представлены в живой природе, они вегетируют в кишечнике домашних, диких и сельскохозяйственных животных, их обнаруживают в воде и почве, часто энтерококками обсеменены продукты питания. От каких бы животных ни были выделены энтерококки, доминирующими остаются два названных выше вида, типичных для человека (и опасных для него). Это важный момент с эпидемической точки зрения, поскольку устойчивые к антибиотикам штаммы (как это было установлено) могут передаваться не только от человека человеку и животным,

но и от животных человеку. Сельскохозяйственным животным (и млекопитающим, и птицам) антибиотик скармливают и для профилактики инфекций, и для стимуляции их роста; препараты вводят также и в лечебных целях. Большинство используемых для этого лекарственных средств являются или близкими по структуре, или просто аналогичными тем антимикробным соединениям, что применяют в медицинской практике для лечения человека. А это значит, что селекция резистентных штаммов у животных может способствовать их передаче человеку, что (как было доказано) и происходит. Заметим сразу, сказанное распространяется в том числе на гликопептиды, к которым принадлежит ванкомицин. Антибиотики этой группы также применяют в ветеринарии, а устойчивость к ним включает и ванкомицин; т.е. имеет место то, что называют перекрестной резистентностью. К этому вопросу еще придется вернуться далее, поскольку он один из важных моментов в борьбе с ванкомицинрезистентностью энтерококков.

Когда речь идет о вторичной антибиотикорезистентности любого микроба, энтерококков в том числе, естественно возникает вопрос, как это индуцированное, не присущее роду (виду) свойство, меняет сами микроорганизмы. Насколько изменяются иные характеристики, в частности вирулентность, способность микроба вызвать патологический процесс. Применительно к энтерококкам такая постановка вопроса тем более уместна, поскольку эти микроорганизмы, в первую очередь те, что считаются наиболее болезнетворными, *E. faecalis* и *E. faecium*, являются представителями т.н. «нормальной» микрофлоры человека. Среда их обитания — это прежде всего кишечник, а также кожные покровы, полость рта; энтерококки находят, хотя и редко, в женских гениталиях и на слизистой верхних дыхательных путей. Как уже подчеркивалось, в толстом кишечнике около 1% микроорганизмов — это энтерококки, из которых приблизительно 80% принадлежат к *E. faecalis*, 10–15% — *E. faecium*. Значительно реже обнаруживают (а иногда и не обнаруживают) другие виды энтерококка. Чаще всего они относятся к *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, которые также могут быть и патогенные, и ванкомицинрезистентные. Естественно, что если микроб болезнетворен, если он является этиологическим фактором серьезных, зачастую опасных для жизни заболеваний, то он должен обладать механизмами, позволяющими ему из комменсала, из представителя естественной для человека и животных микрофлоры, превращаться в паразита. Микроб должен образовывать продукты,

которые обычно именуют факторами патогенности. Неоспоримо, что состояние больного играет важную роль в самой возможности возникновения заболевания, вызванного представителем естественной микробной флоры человека. Но и микроорганизм должен обладать набором таких продуктов, которые поэтапно или комплексно позволяют ему внедриться в ткани и вызвать некий процесс, неприемлемый для макроорганизма. Нельзя сказать, что энтерококки в этом отношении изучены достаточно полно, но, тем не менее, о некоторых из факторов патогенности накоплена определенная информация. Она свидетельствует о том, что энтерококки могут быть «агрессорами», причем не только в отношении человека и животных, но и своих «собратьев», микроорганизмов. И в том, и в другом случае их оружием являются синтезируемые микробом биологически активные вещества. Схематично патогенез энтерококковых заболеваний можно представить себе следующим образом [146, 159, 281]. В кишечнике происходит колонизация энтерококков, обладающих факторами патогенности. Это необязательная фаза, поскольку многие штаммы, вегетирующие в кишечнике и других областях человеческого тела, подобными факторами обладают. Правда, в основном это *E. faecalis*, но не *E. faecium* (возможно, последний вид просто недостаточно изучен). На слизистой оболочке кишечника происходит агрегация клеток микроба. Далее микробные клетки фиксируются на поверхности слизистой — то, что называют их адгезией. Следующий шаг — проникновение микроорганизмов внутрь тканей и в кровь. Наконец, вегетация энтерококков в месте их нового обитания с деструкцией тканей, образованием токсичных для человека продуктов, а далее органопатология, метастазирование гнойных очагов, стабильная бактериемия. Естественно, что возможны варианты развития заболевания — от легко преодолеваемой инфекции до жизнеопасной патологии. Все зависит от состояния больного, его иммунной системы, своевременной и точно выбранной терапии и особенностей возбудителя. Вот тут можно назвать те продуцируемые энтерококками вещества, которые играют свою роль на каждом из упомянутых выше этапов патологического процесса. Правда, с одной оговоркой. Роль того или иного фактора патогенности (вирулентности) до конца не изучена, и вряд ли каждый из них выполняет только одну функцию. Практически так не бывает; это хорошо известно по продуктам, образуемым многими микроорганизмами, например стафилококками, это же обсуждается и применительно к энтерококкам.

Первой можно назвать агрегационную субстанцию (агрегирующий продукт). Его часто обозначают аббревиатурой Add. Это белок, локализующийся на поверхности микробной клетки. В соответствии с названием, он способствует скоплению отдельных клеток на слизистой кишечника (или иной ткани), что необходимо для начала инвазии патогена. Но не только. Агрегационную субстанцию рассматривают также как пусковой фактор для образования биопленок. Кроме того, полагают, что она способствует приданию поверхности микробной клетки гидрофобных свойств, что, в свою очередь, препятствует фагоцитозу.

Энтерококки образуют несколько белковых продуктов, которые обеспечивают фиксацию микроба к клеточной стенке тканей человека, т. н. адгезинов. Коль скоро выше был назван фактор агрегации, участвующий в образовании биопленки, то первым среди адгезинов следует назвать внеклеточный поверхностный белок, или, как его еще называют, энтерококковый поверхностный белок (отсюда аббревиатура из первых латинских букв Esp). Он из числа тех наиболее крупных белков, секретируемых микробом, которые выполняют несколько функций. Они функционируют как адгезины. Очевидно, Esp занимает важное место в образовании энтерококками биопленки. Во всяком случае, те штаммы, которые не содержат ген, регулирующий синтез этого белка, оказались менее способными образовывать биопленку (по некоторым данным, вообще не способны), чем обладающие геном Esp. Этот адгезин участвует в конъюгации энтерококков, т. е. в передаче генного материала от одной клетки другой. Наконец, существуют исследования, которые свидетельствуют о действии этого белка как фактора, потенцирующего действие цитоллизина — по сути основного образующего болезнетворными энтерококками токсина.

Энтерококки продуцируют еще несколько адгезинов. Один из них способствует фиксации микроба к клеткам слизистой кишечника, другой — мочевыводящих путей, третий, как полагают, играет существенную роль в фиксации энтерококка к эндокарду. Специфичность, видимо, не является строгой, но, по мнению S. Koch с соавт. (2004), именно продукция микробом адгезина Ase (адгезин к коллагену) ведет к развитию эндокардита.

Проникновение энтерококков в ткани обеспечивают гидролитические ферменты — протеазы, гиалуронидаза, желатиназа. Скорее всего, они выполняют несколько функций, в первую очередь достаточно «мирных», обеспечивая питание микроба. Но

в определенных условиях эти ферменты способны вызвать деградацию тканей человека, что дает возможность микробу преодолеть клеточный барьер. Гиалуронидаза — наиболее известный фактор «проникновения» у многих микроорганизмов, в том числе и у энтерококков. Роль протеаз, казалось бы, очевидна, разрушение белковых молекул. Но не очень установлено, идет ли речь о белках живой клетки, или о продуктах распада тканей под действием токсинов микроба. Есть данные о роли протеаз в подавлении иммунной защиты в месте воспаления (в том числе путем разрушения иммуноглобулинов). Скорее всего, сериновые протеазы энтерококков, а их несколько, комплексно воздействуют на различные структуры тканей. Менее понятна роль желатиназы (желатин в данном случае это только субстрат, позволивший *in vitro* установить определенную активность фермента). Наличие такой активности у энтерококков установлено более 100 лет назад, так же как и то, что не все штаммы и не все виды рода образуют этот фермент. Видимо, в силу длинной истории этого фермента энтерококков он многократно исследовался. Речь, скорее всего, идет не об одном ферменте, а о нескольких протеазах. Поэтому не все результаты, полученные авторами, совпадают. Если исходить из множественности ферментов, становятся понятными утверждения, что «желатиназа» энтерококков способна гидролизовать не только желатин, но и коллаген, казеин, лактоглобулин, миофибриллярные белки животных и ряд других продуктов белковой природы. Видимо, справедливо утверждение, что другой фермент — коллагеназа, — воздействуя на соединительнотканые образования, способствует проникновению энтерококков в ткани.

Особое место в патогенезе энтерококковых заболеваний занимает цитолизин, он же гемолизин, он же секретлируемый фактор вирулентности. По сути это не просто фактор вирулентности энтерококков, это полноценный токсин, такой же, каким обладают другие болезнетворные бактерии. Он оказывает выраженное гемолитическое действие, вызывая в витральных исследованиях (в частности, на кровяных питательных средах) т.н. бета-гемолиз, т.е. полный гемолиз эритроцитов. Образование токсина регулируется геном, локализованным на плазмиде. И этим геном обладает около трети клинических штаммов энтерококков; в то же время энтерококки, выделенные из пищевых продуктов, образуют гемолизин лишь в 6% случаев. На ряде моделей было показано, что тяжелая энтерококковая инфекция, в том числе экспериментальный

эндокардит, развивалась чаще и протекала тяжелее, если возбудитель продуцировал цитотоксин. Смертность животных в таком случае была значительно выше, чем при эндокардите, вызванном штаммом, не образующим токсин. При всей вариабельности полученных данных можно утверждать, что энтерококки, образующие цитотоксин, чаще выделяют от больных с тяжелой патологией, в том числе при эндокардите.

Читатель, знакомый с бактериологией, может резонно заметить, что набор биологически активных продуктов, которые принято относить к факторам вирулентности, особенно токсинам, у энтерококков относительно невелик. В этом отношении они не сравнимы, например, со стафилококками. Однако уместно вспомнить, что энтерококки — это представители нормальной (резидентной) микрофлоры человека, фактически в большинстве случаев они комменсалы. Во-вторых, это не меняет того факта, что энтерококки могут быть возбудителями очень тяжелых инфекций. И сами по себе, и в ассоциации с другими микробами. Наконец, что особо важно упомянуть в данной главе, — резистентные штаммы энтерококка, в том числе ванкомициностойчивые, способны продуцировать полный набор факторов вирулентности. Резистентность в этом отношении не влияет на их свойства.

Итак, энтерококки обладают набором тех биологически активных продуктов, которые определяют их болезнетворность. Поставим несколько риторический вопрос: как на практике микроб реализует этот потенциал, какие процессы он способен вызвать? Уместность этого вопроса во многом определяется тем, что в значительном количестве работ, посвященных энтерококковым инфекциям, круг заболеваний узок. В большинстве случаев внимание привлекает эндокардит как наиболее тяжелая и опасная для жизни больного патология. Что вполне справедливо. Но на самом деле, если суммировать данные разных источников, перечень заболеваний, при которых микроб играет роль этиологического фактора, сравнительно широк [75, 99, 178, 226, 373, 421]. Различия между патологическими процессами заключаются только в том, насколько часто та или иная патология возникает и как тяжело она протекает. Последнее, впрочем, характеристика очень относительная. Однако, если принять ее за убедительную, то и по частоте, и по тяжести процесса, по его опасности действительно первым заслуживает упоминания энтерококковый эндокардит. Это тем более так, если признать два утверждения: частота возникновения

эндокардита энтерококковой природы увеличивается и все чаще возбудителем является не *E. faecalis*, а *E. faecium*. Последний значительно чаще устойчив к антибиотикам, в том числе к пенициллинам и аминогликозидам. Есть статистика, по которой во второй половине прошлого века соотношение *E. faecalis* — *E. faecium* как возбудителей было 10:1, а в последующем изменилось в 2 раза. Это вполне естественно, если учесть, что подавление первого микроба антимикробными препаратами происходит в большей степени, чем второго. Сказанное в полной мере распространяется и на еще один системный процесс — энтерококковую бактериемию. В задачу данной работы не входит обсуждение того, что называть бактериемией, а что сепсисом, где проходит между ними грань (если она есть). Этот вопрос обсуждается в другой части книги. Здесь важно другое: подчеркивается частота возникновения бактериемии, тяжесть заболевания, сложность в достижении лечебного эффекта и высокая смертность, если возбудителем является энтерококк [75, 178, 254, 282]. Возникновение энтерококковой бактериемии связывают с самыми разными процессами и манипуляциями, в том числе с заболеваниями мочевыводящих и желчевыводящих путей, раневой инфекцией (чаще всего после абдоминальных вмешательств), с первичным и вторичным перитонитом, абсцессами брюшной полости и малого таза; особо выделяют травматичные процедуры, выполняемые в полости рта. Источником может служить инфицированный внутрисосудистый катетер, в том числе при образовании микробом биопленки. Бактериemia, вызванная *E. faecium*, по некоторым исследованиям приводит к более тяжелым осложнениям и дает большую смертность. Справедливо мнение, что смертность определяется в этом случае устойчивостью энтерококков данного вида к антибиотикам. Бактериemia способствует возникновению эндокардита. Многие авторы рассматривают обе патологии в единой «связке», что логично, поскольку подходы к антибиотикотерапии той и другой инфекции во многом совпадают (подчеркнем, если речь идет об антибиотикотерапии).

Закономерна роль энтерококков в этиологии острых (хирургических) заболеваний органов живота и тех осложнений, которые возникают после абдоминальных хирургических вмешательств [254, 373]. Кишечник — основное место обитания этих микроорганизмов. Поэтому их, как правило, выделяют при перфорации кишечника (любого происхождения), при деструктивных воспалительных заболеваниях кишечника и т. д. Приблизительно

у половины больных с осложнениями после операций на органах живота из экссудата также выделяют энтерококки [373]. В интересных и важных в практическом отношении исследованиях утверждается, что наличие в посевах биосубстратов энтерококков свидетельствуют о тяжести заболевания и является плохим прогностическим признаком. Смертность среди таких больных выше. Это, в частности, было прослежено при посеве перитонеального экссудата у больных с деструктивной формой аппендицита. Еще одно важное наблюдение: если в посеве перитонеальной жидкости, взятой при операции по поводу острого хирургического заболевания органов живота, обнаруживают энтерококки, у таких больных чаще развиваются гнойные послеоперационные осложнения. В то же время было показано, что адекватная, учитывающая чувствительность энтерококков к антибиотикам, противомикробная терапия способна предупредить неблагоприятное течение (инфекцию) послеоперационного периода. Еще одна особенность интраабдоминальных хирургических инфекций — это ассоциативный характер микрофлоры. Энтерококк исключительно редко выделяют в виде монокультуры, как правило, его находят вместе с кишечной палочкой, другими бактериями кишечника, облигатно анаэробными микроорганизмами. Это важный элемент для антибиотикотерапии, особенно с учетом того, что на присутствие энтерококков при выборе антимикробного препарата не всегда обращают должное внимание. А ведь чувствительность этого микроба к антибиотикам имеет много особенностей. Одна из них — ванкомицинрезистентность, столь частая в последнее время.

Еще две группы заболеваний, при которых выделяют энтерококки, — это поражения мочевыводящих путей и гепатобилиарной системы. Цистит, простатит, эпидидимит энтерококковой природы — обычно удел пожилых людей, особенно в период их длительного пребывания в стационаре [254]. Поэтому возбудитель часто бывает полирезистентным к антибиотикам. Есть данные, свидетельствующие о том, что у 15% больных с поражением мочевыводящих путей возбудителем обычно является энтерококк. Но это если речь идет о нижних отделах системы мочевыведения. Заболевания почечных лоханок энтерококковой природы встречаются редко и, как правило, у людей старшего возраста.

Энтерококки вызывают инфекцию желчевыводящих путей относительно редко. По результатам исследований автора (серия работ была выполнена в прошлом веке), энтерококки были найдены

в желчи больных с острым холециститом и холецисто-холангитом, подвергнутым операции (холецистэктомия, дренирование общего желчного протока) в 7% наблюдений. Тем не менее они были вторыми после бактерий группы кишечной палочки по частоте обнаружения в желчи и ткани желчного пузыря, взятых при оперативном пособии.

Энтерококки обнаружены при инфекции суставных протезов, чему благоприятствовала их способность образовывать биопленки [99]. Описаны случаи септического артрита и гематогенного остеомиелита энтерококковой природы [254]. Энтерококки являются, хотя и редко, возбудителями менингита. Обращено внимание на тяжесть течения заболевания и те трудности, которые возникают при выборе достаточно эффективного противомикробного лекарственного средства в силу недостаточного проникновения основных противэнтерококковых препаратов через гематоэнцефалический барьер [226].

И еще одно важное замечание к вопросу об энтерококковых заболеваниях. Они все более и более проявляют себя как госпитальные инфекции. Большинство патологий, перечисленных выше, в том числе заболевания мочевыводящих путей, осложнения после оперативных пособий, колонизация патогена на протезах и катетерах, во многих случаях сепсис и эндокардит, возникают в палатах интенсивной терапии как проявления внутрибольничного заражения госпитальными штаммами энтерококка. Энтерококк считают вторым или третьим по частоте возбудителем госпитальных инфекций. Особо это касается тех из них, которые возникают у пожилых пациентов, у больных с иммунодефицитом или другими поражениями, снижающими защитные функции макроорганизма [146, 241, 254]. Одна из характерных особенностей госпитальных штаммов микроорганизмов, энтерококков в том числе, — антибиотикорезистентность, в большинстве случаев множественная. Ванкомицинрезистентность энтерококков без большой натяжки можно отнести к одному из проявлений «госпитализма» — возникновения вторичной устойчивости микроба как следствия антибиотикотерапии. К этому же следует отнести распространение резистентных штаммов с последующим возникновением заболеваний у пациентов, зараженных такими микробами. Все это достаточно тревожно, поскольку ставит порой трудноразрешимую проблему: чем лечить энтерококковые инфекции? Ванкомицинрезистентность в этой связи привлекает особое внимание.

Резистентность энтерококков к антибиотикам. Ванкомицинрезистентность

Ванкомицинрезистентность энтерококков не следует рассматривать как некое изолированное явление. Она лишь составная часть сложной и многогранной проблемы, имеющей большой практический смысл. Уже подчеркивалось, что устойчивость энтерококков к антибиотикам имеет определенные особенности, которые существенно ограничили арсенал этиотропных лекарственных средств, приемлемых для лечения энтерококковых инфекций. Более того, она вносит коррективы в действия и практикующих врачей, и лабораторной службы. Для этого есть несколько причин.

1. Число антимикробных препаратов, к которым чувствительны энтерококки, невелико. Поэтому развитие устойчивости микроба к одному или тем более нескольким из них радикально ограничивает возможность терапии вызванных энтерококком заболеваний.

2. Существует значительное различие между чувствительностью энтерококков *in vitro* и реальной активностью антибиотиков *in vivo*, не в пользу последней. Это предполагает критическое отношение микробиологов к выбору тех антимикробных лекарственных средств, чувствительность к которым энтерококков определяется, и соответствующую интерпретацию результатов лабораторного исследования и клиницистом, и лаборантом.

3. Бактерицидность, летальное действие антибиотика или сочетания антимикробных препаратов является важной характеристикой выбираемых лекарственных препаратов для терапии тяжелых энтерококковых заболеваний. Наиболее точное, обоснованное назначение антибиотиков и (или) их сочетания требует адекватного лабораторного обеспечения.

4. Развитие вторичной (индуцированной) резистентности энтерококков к антибиотикам идет по нарастающей и существенно влияет на возможность проведения полноценной антибиотикотерапии.

5. Наибольшую тревогу вызывает устойчивость энтерококков к базовым антибиотикам: ампициллину, бензилпенициллину и их основному резерву — ванкомицину. Ванкомицинрезистентность при отсутствии возможности применения пенициллинов делает антибиотикотерапию энтерококковых инфекций проблематичной.

6. Высокая резистентность энтерококков к антибиотикам аминогликозидной группы исключает возможность их применения

как агентов, потенцирующих активность базовых антибиотиков (ампициллина, бензилпенициллина, ванкомицина). Это усложняет выбор препаратов для комплексной антибиотикотерапии. Существующие критерии высокой резистентности энтерококков к гентамицину и стрептомицину не являются достаточно убедительными. Для остальных аминогликозидов они не установлены.

7. Круг антимикробных лекарственных средств, предназначенных для замены базовых антибиотиков в случае невозможности их применения при энтерококковых заболеваниях, узок (даптомицин, квинупристин-дальфопристин, линезолид и некоторые другие). Хотя их эффективность требует дополнительного изучения, а практика применения в клинических условиях ограничена, уже сегодня можно говорить о возможности возникновения и распространения устойчивых к ним энтерококков.

8. Не решена проблема замены аминогликозидов как потенцирующих средств в случае высокой резистентности к ним энтерококков. По некоторым данным, таковыми могут быть цефалоспорины третьего поколения (цефтриаксон, цефотаксим) и рифампицин. Однако и к тем, и к другим энтерококки могут быть резистентны, что исключает возможность их синергидного действия совместно с базовыми антибиотиками на микроб.

Все перечисленное говорит об очевидной значимости проблемы антибиотикорезистентности для эффективной терапии инфекций, вызванных энтерококками. Она носит универсальный характер, поскольку распространяется практически на все антимикробные препараты, как «старые», длительно применяемые в клинической практике, так и те, опыт лечения которыми и энтерококковых, и иных заболеваний очень мал. При всей внешней очевидности прогнозировать чувствительность (устойчивость) энтерококков к тому или иному антибиотику трудно. Это делает микробиологические аналитические исследования необходимыми во всех доступных случаях. К сожалению, «доступность» не всегда реализуема. Поэтому т. н. эмпирическая терапия энтерококковых заболеваний — это тоже реальность, заставляющая учитывать распространение резистентных микроорганизмов в каждом конкретном регионе, в каждом стационаре, без чего рациональность такого лечения «вслепую» невозможна.

Перечисленные вопросы целесообразно обсудить в рамках данного и последующих разделов этой главы, поскольку они являются отправной точкой для понимания той непростой ситуации,

которая сложилась с антибиотикотерапией заболеваний энтерококковой природы.

Начать, видимо, следует с того, к каким антибиотикам следует определять чувствительность (резистентность) энтерококков, какие результаты исследования имеют практический смысл, могут и должны быть интерпретированы для реализации в лечебном процессе. Уже подчеркивалось, что между тестированием чувствительности *in vitro* и реальной значимостью ряда препаратов для терапии есть существенная разница — это особенность энтерококков. Чувствительность *in vitro* не соответствует лечебному потенциалу (фактически отсутствующему) таких антибиотиков, как аминогликозиды (гентамицин, амикацин и др.), пенициллиназоустойчивые пенициллины (оксациллин и др.), цефалоспорины (всех поколений от первого до четвертого), линкозамиды (линкомицин, клиндамицин), триметоприм-сульфаметоксазол. Автор считает — и в этом отношении его мнение совпадает с позицией ряда других специалистов, — что в эту же группу должны быть включены антибиотики-макролиды (эритромицин, кларитромицин и др.), включая первый и единственный пока используемый в клинике кетолид-телитромицин. В чем принципиальная особенность названных выше препаратов, в чем опасность определения к ним чувствительности? И «методом дисков», и методом серийных разведений можно получить данные, которые способны ввести в заблуждение — микроб чувствителен к антибиотику. На самом деле ни один из перечисленных препаратов самостоятельного значения для терапии энтерококковых заболеваний не имеет. Речь может идти только о применении некоторых из них (подчеркнем, некоторых, о чем далее) как второго антибиотика, способного синергидно действовать с базовым препаратом. И вот тут сложилась патовая ситуация. В ряде общепризнанных стандартов (США, Европейского союза) перечисленные «лжеактивные» антибиотики по критерию чувствительности к ним энтерококков не охарактеризованы. Но применять препараты в качестве потенцирующих целесообразно, только если микроб (энтерококк) к ним чувствителен. Если для стрептомицина и гентамицина выход был найден (об этом далее), то для цефалоспоринов третьего поколения, которыми пытаются заменить аминогликозиды при высокой устойчивости к ним энтерококков, критерии чувствительности отсутствуют. И этот вопрос заслуживает обсуждения. Цефалоспорины пока в этом отношении

выглядят перспективными, хотя и требуют детального изучения. Выход из положения должен быть найден.

Итак, при определении чувствительности энтерококков к антибиотикам обязательными объектами должны быть ампициллин, бензилпенициллин, ванкомицин. Заметим, что ампициллин в данном случае выступает как понятие собирательное: чувствительность к ампициллину распространяется на амоксициллин, а также на их сочетания с сульбактамом (ампициллина) и клавулановой кислотой (амоксициллина). Соответственно, резистентность к ампициллину означает устойчивость и к амоксициллину. Однако она не обязательно указывает на устойчивость к комбинированным препаратам, если резистентность связана с образованием бета-лактамаз. Впрочем, критерии чувствительности (резистентности) энтерококков к ампициллину с ингибиторами бета-лактамаз не разработаны, и опыт их применения при энтерококковых заболеваниях освещен скудно. В число основных препаратов они не входят.

Ампициллин заметно активнее (по МПК) бензилпенициллина. Поэтому считается, что если энтерококк чувствителен к бензилпенициллину, то он будет чувствителен и к ампициллину. Но не наоборот. Чувствительность энтерококка к ампициллину не означает, что микроб чувствителен и к бензилпенициллину. Автор считает необходимым подчеркнуть следующее. Поскольку пенициллины, ампициллин в первую очередь, являются основными антибиотиками для лечения заболеваний энтерококковой природы и с учетом того, что микробиологические методики допускают достаточно существенный разброс результатов тестирования, определение чувствительности возбудителя к пенициллинам целесообразно во всех случаях проводить к обоим препаратам. В «худшем» варианте чувствительность к бензилпенициллину может служить контролем (а для тестирования чувствительности это очень и очень полезно). И еще одно замечание. В ряде работ читатель столкнется с упоминанием пиперациллина и его же с тазобактамом как с антибиотиком, к которому энтерококки чувствительны. Как известно, пиперациллин относится к числу антипсевдомонадных препаратов, его основная мишень — палочки сине-зеленого гноя, а тазобактам — это ингибитор бета-лактамаз. Энтерококки действительно чувствительны к этому антибиотику, но в тех же случаях, когда микроб чувствителен и к ампициллину. Более того, если энтерококк чувствителен к ампициллину, то нет надобности оценивать активность пиперациллина. Отсюда вытекает очевидное следствие:

ампициллин — более доступный, более дешевый препарат. Следовательно, каких-либо оснований для его замены на пиперациллин нет. Единственно возможный вариант — смешанная микрофлора. Но это отдельная тема. А вот определение чувствительности (резистентности) энтерококков к пиперациллину не представляется целесообразным.

После этих вводных замечаний можно перейти к проблеме резистентности энтерококков к пенициллинам. Ведь именно она делает ванкомицинрезистентность микроба столь тревожной (наряду с аллергией к этим антибиотикам больного). Первое, что следует констатировать: устойчивость энтерококков к ампициллину и бензилпенициллину — это реальность. Но вот частота развития резистентности у *E. faecalis* и *E. faecium* различна [28, 67]. Число штаммов первого вида, устойчивых к этим антибиотикам, не превышает 10%. В некоторых исследованиях культур *E. faecalis*, резистентных к ампициллину, вообще не обнаружили, причем при повторных исследованиях несколько лет подряд [67]. По-иному обстоит дело с *E. faecium*. Устойчивость к пенициллинам, в том числе к ампициллину, может приобрести катастрофический характер, приближаясь в отдельных стационарах к 100%-ной. Большое значение имеет степень устойчивости — величина МПК. И ампициллин, и бензилпенициллин являются антибиотиками широкого дозирования, поскольку их дозозависимое прямое токсическое действие выражено слабо. Применяя большие дозы этих антибиотиков, можно обеспечить в организме больного такие их концентрации, которые позволяют не считаться с установленными для энтерококков критериями чувствительности (для ампициллина и бензилпенициллина это 8 мкг/мл) и принять для ампициллина предельную концентрацию в 64 мкг/мл. Эта рекомендация детальнее будет обсуждаться далее. Действительно, для многих штаммов МПК ампициллина не превышают эту величину, но в то же время МПК может быть значительно большей: и 256 мкг/мл, и более 1000 мкг/мл [202]. Многое зависит от механизма резистентности. Чаще это мутационный процесс, микроб образует такие пенициллинсвязывающие белки (ПСБ), т. е. такие ферменты, участвующие в синтезе микробной стенки, которые не обладают сродством с пенициллинами. Эти ПСБ берут на себя функцию других белков, активность которых пенициллины ингибируют. Антибиотики в результате перестают действовать, микроб становится устойчивым. Такой механизм резистентности типичен для *E. faecium*, а степень

устойчивости может быть очень значительной. Иной механизм (более редкий) — образование бета-лактамаз. Он чаще присущ *E. faecalis*. Степень устойчивости в этом случае обычно невелика. Она может быть преодолена и путем повышения концентрации пенициллинов в организме больного (т. е. повышением дозы антибиотика), и применением ингибиторов бета-лактамаз. Последнее, однако, изучено недостаточно. Сказанное определяет одно важное обстоятельство. Необходимо не только оценивать чувствительность энтерококков (обоих видов) к ампициллину и бензилпенициллину, но и использовать для этого метод серийных разведений. Необходимо определять МПК, а еще лучше и МБК, если речь идет о возбудителе тяжелой патологии. «Метод дисков» в данном случае необходимой информации не дает.

Еще одна группа антибиотиков, чувствительность к которым энтерококков, в том числе и особенно ванкомицинрезистентных, необходимо оценивать, — это аминогликозиды, а точнее — гентамицин и стрептомицин. Как уже подчеркивалось, ни тот, ни другой не имеют самостоятельного значения для терапии энтерококковых инфекций. Они выполняют иную, но тоже важную функцию. Их используют как второй препарат для совместного применения с ампициллином, бензилпенициллином и ванкомицином. Тяжелые инфекции энтерококковой природы традиционно лечат сочетанием антибиотиков. Цель — достижение бактерицидного эффекта, подавление жизнеспособности клеток энтерококка. Оставим в стороне дискуссию о том, обоснована или не обоснована подобная практика. Она (практика) не просто существует, фактически доминирует. Действительно, в витральных исследованиях сочетание пенициллинов и аминогликозидов наиболее рационально. Эти антибиотики не конкурентны, они не являются антагонистами по действию на микроб (и не только на энтерококки). Пенициллины и аминогликозиды *in vitro* в определенном диапазоне концентраций демонстрируют синергидное действие. Оно проявляется и по уменьшению МПК, и по времени и степени оказания летального действия на микроб. Все это так. Но есть одно существенное условие, при котором потенцированный (синергидный) эффект проявляется. Микроб должен быть чувствителен к обоим препаратам, в том числе к аминогликозидам. Как уже подчеркивалось, конститутивно энтерококки очень часто устойчивы или малочувствительны к аминогликозидам. Сами по себе, как монопрепараты, аминогликозиды для подавления энтерококков не нужны. Их смысл

только в сочетанном использовании с пенициллинами, для чего достаточны относительно небольшие концентрации аминогликозидов. Но если их МПК для тестируемого *in vitro* штамма велики или если возбудитель заболевания в условиях *in vivo* высокоустойчив к аминогликозидам, о синергидном действии речи идти не может. А это значит, что аминогликозид становится для больного не только бесполезен, но и — с учетом его повреждающего потенциала (ототоксичность, нефротоксичность) — как применяемый препарат вреден. В итоге было предложено такое понятие — высокая устойчивость энтерококков к аминогликозидам. Если ее, высокой устойчивости, нет, их можно применять в сочетании с пенициллинами и ванкомицином при лечении заболеваний энтерококковой природы, есть есть, то такая терапия бесполезна. Установлены и критерии такой чувствительности (резистентности). Для гентамицина — до 800 мкг/мл, для стрептомицина — до 1000 мкг/мл (от этих цифр микроб высокорезистентен). Критерии впечатляют своей размерностью. Это не прошло бесследно. Европейский стандарт «повысил планку» для гентамицина и стрептомицина, уменьшив МПК в 2 раза: высокая резистентность в Европе констатируется при МПК от 250 и 500 мкг/мл соответственно. И все-таки цифры выглядят чрезмерными.

Проблема устойчивости энтерококков к аминогликозидам имеет свои особенности, причем тесно связанные с клинической практикой. Все исследователи единодушны в том, что число штаммов, резистентных к этой группе препаратов, растет, а степень устойчивости (по МПК) достигает в ряде случаев очень высоких значений [28, 67, 76]. Даже если исходить из искусственно завышенных критериев дифференциации энтерококков на чувствительные и резистентные (рекомендуемых только для оценки возможности сочетанного использования аминогликозидов с пенициллинами и ванкомицином), то число резистентных штаммов и *E. faecium*, и *E. faecalis* достигает 17–50%, а МПК могут превышать при этом 1000 мкг/мл. Источником таких высокоустойчивых энтерококков оказались самые различные биологические объекты: их выделяли из мочи, желчи, гноя, протезов сосудов и клапанов сердца, с поверхности внутрисосудистых катетеров и др. [76, 167]. Читатель наверняка обратил внимание на то, что хотя и употребляется термин антибиотики-аминогликозиды, но фактически речь идет о резистентности только к двум из них: гентамицину и стрептомицину. Лишь их упоминают как антибиотики, сочетаемые

с пенициллинами и ванкомицином, только к ним определяется чувствительность энтерококков (да и то по особым критериям). Далее, в разделе, посвященном сочетанному действию антибиотиков, этот вопрос обсуждается. Упомянем, однако, что резистентность энтерококков к аминогликозидам определяется способностью микроба образовывать ферменты, модифицирующие структуру этих антибиотиков: это фосфотрансферазы, ацетилтрансферазы и нуклеотидилтрансферазы [84, 202]. Число кодирующих ферментообразование генов таких трансфераз по меньшей мере 9, и каждый из ферментов имеет свой спектр действия. Одни из них модифицируют и тем самым инактивируют несколько антибиотиков аминогликозидной группы, другие только по одному. Сопоставление спектра действия каждого из ферментов и привело к тому, что были отобраны два антибиотика, гентамицин и стрептомицин, не попадающие одновременно в инактивирующий потенциал тех ферментов, которые образуют резистентные энтерококки. К сожалению, этот фактор не является универсальным. Микроб может быть резистентен и к этим обоим аминогликозидам. Но, что важно, он способен при этом сохранить чувствительность к другим антибиотикам данной группы. В некоторых исследованиях, в том числе выполненных отечественными авторами [12], было отмечено, что резистентность энтерококков к аминогликозидам далеко не всегда ложится в «прокрустово ложе» существующих представлений о спектре действия инактивирующих ферментов. В частности, МПК амикацина для штаммов, устойчивых к ряду препаратов, по меньшей мере дают основание полагать, что есть серьезные основания для применения этого антибиотика. Достаточно упомянуть, что в качестве критериев чувствительности к нему в данных исследованиях были использованы не запредельные концентрации, предложенные для гентамицина и стрептомицина, а те, что заложены для чувствительных к амикацину других микробов. А они на порядок меньше. Тем не менее ряд штаммов энтерококка был чувствителен к этому препарату. Ни в коей мере не оспаривая существующие ныне рекомендации (пока никто ничего лучшего просто не предложил), автор считает тему резистентности энтерококков к аминогликозидам и в теоретическом, и, что особенно важно, в практическом плане далекой от разрешения. Анализ спектров действия аминогликозидмодифицирующих ферментов дает основание утверждать, что показания для применения могут быть у амикацина, нетилмицина, арбекацина. Существующая схема практически выводит за скобки

многочисленные «минорные» ферменты, вновь индуцируемые ферменты, существование которых еще обсуждается, и неферментативные механизмы резистентности энтерококков: какое бы ограниченное значение они ни имели, но они есть. Опыт учит: за новыми механизмами резистентности будущее.

Для преодоления ванкомицинрезистентности энтерококков серьезное значение имеют те антибиотики, которые принято считать резервными. Среди них линезолид, даптомицин, квинупристиндальфопристин. Кроме того, в нечастых ситуациях могут быть использованы некоторые тетрациклины (доксциклин, миноциклин), хлорамфеникол (левомицетин), рифампицин (последний в основном как препарат для сочетанного применения с другими антибиотиками). Естественный вопрос, реальна ли устойчивость энтерококков к данным антибиотикам? Это особенно касается основных антибиотиков резерва: даптомицина, линезолида, квинупристинадальфопристина. Закономерен также вопрос, нужно ли определять чувствительность к ним возбудителя до и в процессе антибиотикотерапии? Имеющиеся наблюдения говорят о том, что опасность возникновения устойчивости энтерококков к этим антибиотикам существует. В частности, отмечено, что в процессе лечения больных линезолидом возникает устойчивость к этому антибиотику как следствие мутационных процессов [111]. Степень резистентности может быть высокой, МПК достигают 256 мкг/мл и более [302]. Однако пока существенного распространения линезолидоустойчивые штаммы энтерококков не получили. Их число, видимо, не превышает 5%, по некоторым данным — 1–2%, а в отдельных исследованиях устойчивых вариантов вообще обнаружить не удалось [28, 67, 111, 122, 263].

Возможность возникновения устойчивости энтерококков к даптомицину в процессе антибиотикотерапии была показана как в эксперименте, так и в клинических условиях [177, 382]. Даптомицин пока не относится к числу широко применяемых антибиотиков, в том числе и в первую очередь при энтерококковых заболеваниях (его чаще упоминают как препарат, назначаемый при инфекциях, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками). Возможно, поэтому число устойчивых к нему штаммов энтерококка не превышает 4–5%, а степень резистентности невелика — МПК 4–8 мкг/мл. Чаще можно говорить о пограничных значениях МПК, т. е. о малочувствительных штаммах [77, 176, 263]. Квинупристиндальфопристин имеет ту принципиальную особенность, что к нему

конститутивно устойчивы штаммы *E. faecalis*. Хотя МПК могут колебаться в достаточно широких пределах, тем не менее в большинстве случаев квинупристин-дальфопристин как резервный антибиотик при процессах, вызванных *E. faecalis*, интереса не представляет. Иное дело, если возбудитель *E. faecium*. Этот вид природно к антибиотику чувствителен. Однако показано, что и к этому резервному антибиотику может в процессе его применения возникнуть резистентность. Число таких штаммов пока невелико, и степень устойчивости также мала (МПК 4 мкг/мл; при МПК 1 мкг/мл микроб считается чувствительным к антибиотику) [111, 122, 202, 263, 372].

Уже подчеркивалось, что рифампицин привлекает внимание не столько как средство терапии энтерококковых заболеваний, а как потенцирующий агент при сочетанном применении антибиотиков. Существенным лимитирующим свойством антибиотика в этом случае является устойчивость к нему возбудителя. Генетически обусловленная устойчивость энтерококков к рифампицину в процессе антибиотикотерапии проявляется достаточно быстро, часто и может быть существенной [27, 28, 125].

Резистентность энтерококков к тетрациклину имеет достаточно широкое распространение; она в некоторых исследованиях выявлена у половины и более штаммов *E. faecalis* и *E. faecium* [67]. Резистентность носит обычно перекрестный характер (за исключением устойчивости к тигециклину).

Резистентность энтерококков к фторхинолонам имеет как конститутивный характер, так и индуцированное происхождение. По мере применения этих антибиотиков разных поколений, число вторично устойчивых штаммов растет, что объясняют преимущественно мутациями определенных генов [28, 202]. Фторхинолоны редко применяют для лечения энтерококковых инфекций. Тем не менее число устойчивых штаммов к ципрофлоксацину может достигать 25% и более. Выделены энтерококки, резистентные к гатифлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину. Однако провести грань между конститутивно и вторично резистентными штаммами достаточно трудно. Для этого надо определять локализацию гена устойчивости (хромосома, подвижный элемент). Своеобразно, что терапия фторхинолонами способствует колонизации ванкомицинрезистентных энтерококков, но в том случае, если они подавляли облигатно анаэробную микрофлору [175].

Устойчивость энтерококков к хлорамфениколу носит ферментативный характер [202]. Ограничения, которые в настоящее время

введены на применение этого антибиотика из-за его гематотоксичности, заметно сказались на частоте выделения устойчивых к нему штаммов. Если в конце прошлого века их количество достигало 50 %, то в последующем оно уменьшилось до 8–10 % [28, 202, 263]. В некоторых исследованиях резистентных штаммов вообще обнаружить не удалось.

Несколько существенных замечаний необходимо сделать по резистентности энтерококков к антибиотикам, не принадлежащим к гликопептидным препаратам. Прежде всего следует отметить, что полирезистентность типична для ванкомицинрезистентных штаммов. Во всяком случае она значительно выше, чем у чувствительных к ванкомицину культур. Во-вторых, устойчивые к антибиотикам энтерококки, как правило, не теряют своей болезнетворности. Они вирулентны и обладают всем набором тех факторов, которые определяют их патогенность. Далее, проблему преодоления устойчивости энтерококков невозможно решить без ее адекватной оценки. Чем более вирулентен возбудитель, чем тяжелее протекает инфекционный процесс, тем важнее опираться на лабораторные данные, характеризующие его чувствительность (резистентность), возможность достижения бактерицидного действия антибиотиков. В идеальном варианте к этому надо прибавить чувствительность микроба к сочетанному действию препаратов.

Однако центральный вопрос, обсуждаемый в этой главе, это ванкомицинрезистентность энтерококков. Как она возникает, как диагностируется, насколько распространены ванкомицинрезистентные штаммы. Накоплен достаточно большой и интересный материал; возьмем из него то, что приближает к пониманию и решению проблемы терапии инфекций, вызванных ванкомицину-устойчивыми энтерококками.

Проблема ванкомицинрезистентности энтерококков имеет по меньшей мере две составляющих. Об одной много пишут, ее часто обсуждают (в том числе и в этой главе), это — чем лечить больного, если возбудитель устойчив к ванкомицину, а пенициллины по каким-либо причинам применять нельзя. О второй пишут куда меньше, но она тревожит эпидемиологов (а по справедливости должна озадачивать не только их) — это реальная возможность передачи генного материала не только от штамма к штамму, не только от одного вида энтерококков другому, но и межродовой передачи, в первую очередь от энтерококков стафилококкам. Речь по сути идет об эпидемии — распространении ванкомицинрезистентных

штаммов. Энтерококки — резидентная микрофлора человека и животных, их контакт со стафилококками, которые являются и резидентными, и транзиторными микроорганизмами, очевиден и перманентен. Отсюда эпидемиологическая ситуация, способствующая распространению ванкомицинрезистентности уже не только энтерококков, но и самого частого возбудителя заболеваний человека — стафилококков [160, 177].

Существует некая непринципиальная дискуссия между отдельными авторами о том, кто первый сумел выделить ванкомициноустойчивые энтерококки — европейцы или североамериканцы. «Пальма первенства» все-таки, видимо, принадлежит европейцам. В 1985 г. именно в Европе появилось сообщение о ванкомицинрезистентном штамме *E. faecium*. Но уже через два года в целом ряде работ констатировалось появление и распространение устойчивых к гликопептидам энтерококков на Американском континенте (A. Uttley et al., 1988 и др.). Сегодня можно утверждать, что ванкомицинрезистентность *E. faecalis*, *E. faecium* и в меньшей степени других видов энтерококка — это явление повсеместно распространенное. Вопрос скорее не в том, везде есть этот феномен или нет, а во внимании к нему, в целенаправленном и методически выверенном выявлении подобных штаммов.

Термин «ванкомицинрезистентность» достаточно очевиден по своему смыслу. Тут, казалось бы, нет и не может быть разночтений. Но на самом деле он сложнее, чем кажется. Речь идет не только об устойчивости энтерококков к ванкомицину, но к гликопептидным антибиотикам в целом. Пока их, тех, что применяют в медицинской практике и животноводстве, немного: ванкомицин, тейкопланин, три полусинтетических гликопептида (о них информация дана в главе, посвященной «метициллинрезистентным» стафилококкам) и один антибиотик, используемый в сельском хозяйстве (авопорцин). Наибольшая информация накоплена о чувствительности (резистентности) к ванкомицину и тейкопланину. Оказалось, что перекрестная устойчивость к ним энтерококков может быть, а может и не быть. В микробной клетке (впрочем, как и в любой другой) все процессы начинаются и протекают по команде и под контролем генного аппарата. Гены определяют синтез и функцию ферментов, участвующих в конструировании элементов микробной стенки, тех ее составляющих, которые являются мишенью для ванкомицина. Они же, гены, дают команду на такое изменение процесса синтеза составных элементов клеточной

стенки, которые лишают ванкомицин его мишеней. Ему в результате не с чем связываться, а раз так, то он не может проявить свое антимикробное действие: энтерококк становится устойчивым. Вопрос заключается в том, к чему устойчивым: к ванкомицину или к ванкомицину и тейкопланину? Оказалось, что может быть и так, и так. Более того, найдено, что возможны варианты и по степени резистентности, и по возможности ее возникновения у разных видов или у нескольких видов энтерококка сразу [31, 202]. Все это является следствием того, что те процессы, которые определяют ванкомицинрезистентность энтерококков, «находятся в компетенции», кодируемы несколькими группами генов, кластерами генов. Их по меньшей мере шесть. Одни расположены в хромосомном материале клетки, другие — на плаزمиде, или и там, и там. Первые определяют конститутивную устойчивость энтерококков к ванкомицину, другие — вторичную, индуцибельную. Есть гены, которые присутствуют только у одного вида энтерококков, есть у двух-трех, а есть у многих, в том числе у двух наиболее безвредных. Наконец, степень резистентности — высокая или незначительная, это тоже определяется разными генами. Не будем останавливаться на всех вариантах резистентности энтерококков к гликопептидам, кодируемым разными группами генов. Для лечебного процесса детализация не очень важна. Упомянем только два наиболее частых и существенных: их обозначают как тип устойчивости *van A* и *van B*. Первый кодирует индуцибельную резистентность и к ванкомицину, и к тейкопланину *E. faecalis*, *E. faecium* и ряда других видов энтерококка. МПК при этом достаточно высоки: от 64 до 1000 мкг/мл ванкомицина и до 500 мкг/мл тейкоплиана. Гены могут локализоваться и в хромосоме, и на плазмиде, т. е. резистентность может передаваться от клетки другой клетке. Но главная причина резистентности является результатом контакта с антибиотиками гликопептидной группы. Обсуждается возможность ее индукции и при антибиотикотерапии другими препаратами. При *van B* устойчивость проявляется только к ванкомицину, но не к тейкопланину. МПК первого может достигать 1000 мкг/мл, а МПК второго гликопептида оставаться в пределах до 1 мкг/мл. Этот тип устойчивости выявлен у *E. faecalis* и *E. faecium*, но не у других видов энтерококка. Такое различие в проявлении резистентности может иметь определенное практическое значение, что и используется в тех странах, где тейкоплин разрешен к клиническому применению (например, в Великобритании). В нашей

стране, в США тейкопланин не применяют в силу сложившегося мнения о его большем повреждающем действии на человека, чем у ванкомицина.

Ванкомицинрезистентные энтерококки получили широкое распространение в последние годы. Их находят у стационарных и амбулаторных больных, у диких, сельскохозяйственных и домашних животных, их выделяют из воды и продуктов питания [71, 76, 146]. Распространению ванкомицинрезистентных штаммов в ряде стран способствовало применение уже упомянутого выше авопорцина — антибиотика, весьма близкого к ванкомицину, устойчивость к этим двум антибиотикам носит перекрестный характер. Запрет, наложенный в ряде стран на применение авопорцина в животноводстве, возможно, и оказывает положительное действие, однако, судя по публикуемым материалам, число ванкомицинрезистентных штаммов пока не только не уменьшается, но скорее увеличивается. Некоторые авторы обращают внимание на определенную роль продуктов питания, которые могут быть обсеменены ванкомицинрезистентными энтерококками [146]. Однако, ни в коей степени не умаляя опасность распространения устойчивых штаммов бактерий, исходящую от животных или сельскохозяйственной продукции, все-таки и по факту, и в практическом плане медицинской службе следует обратить внимание на те источники полирезистентности, ванкомицинрезистентности энтерококков в том числе, которые присущи именно учреждениям здравоохранения, той фармакотерапии, к которой они прибегают. Совершенно очевидно, что «взрыв» резистентности энтерококков к ванкомицину по времени совпал с «реанимацией» интереса к этому антибиотику после ряда лет забвения. Не сразу, постепенно, по мнению некоторых авторов, в течение десятилетия шло поступательное нарастание числа ванкомицинустойчивых штаммов энтерококков, но не только этих бактерий. А ведь это был период интенсивного поиска и апробации других антибиотиков, которые могли бы помочь преодолеть устойчивость к бета-лактамам и стафилококков, «метициллинрезистентных» в первую очередь, и тех же энтерококков, и пневмококков. В этой «гонке» антимикробных препаратов ванкомицин доминировал. Среди заболеваний, в лечении которых он занял второе место после пенициллинов, сепсис, эндокардит, деструктивные, осложненные процессы в мягких тканях, костях, легких, заболевания мочевыводящих путей и др. Ванкомицин, вводимый только внутривенно и не являющийся достаточно безопасным по своему

повреждающему (для человека) потенциалу, никто не рассматривал и не рассматривает как расхожее средство терапии инфекций, не относящихся к тяжелым. Его назначали только больным с опасной для жизни и (или) не поддающейся стандартным методам лечения патологией. А это, как правило, требует длительно-го повторного введения ванкомицина человеку. При сепсисе, при эндокардите, вызванном «метициллинрезистентным» штаммом стафилококка, курсовое введение антибиотика достигает 6–8 недель, иногда требует повторного его назначения. Неудивительно, что в этой ситуации возникает индуцибельная резистентность энтерококков типа *van A*. Цифры, которые при этом называют, колеблются в широких пределах, но во всех случаях они достаточно тревожны, — чаще всего от 20 до 50% энтерококков относят к ванкомицинрезистентным (есть и меньшие, и большие цифры) [146]. Наиболее часто устойчивые штаммы находят среди *E. faecium*, более благополучен в этом отношении *E. faecalis*. Впрочем, и среди последних, по разным источникам, частота резистентности варьирует в зависимости от того, какой контингент больных обследуется. Существуют и региональные особенности: так, по частоте выделения ванкомицинустойчивых энтерококков далеко вперед ушли североамериканцы. Естественно, что этот феномен склонны связывать с длительностью и частотой применения ванкомицина [76, 175]. В этой связи, однако, важно выделить две ситуации, которые обсуждаются эпидемиологами. Если ванкомицинрезистентные энтерококки не циркулируют в лечебном учреждении, если они не вегетируют в местах естественного пребывания энтерококков или если степень устойчивости отдельных клеток мала, то терапия ванкомицином не приведет к распространению устойчивых штаммов или даже будет способствовать подавлению отдельных резистентных клеток. Заметим: не обязательный, но возможный вариант события. Если же отдельные устойчивые клетки есть, то тогда куда более опасна терапия другими антибиотиками, теми, к которым энтерококки устойчивы, но чувствительны иные микробы, сосуществующие рядом с энтерококками, в первую очередь в кишечнике. Если подавить иную «нормальную», но конкурентную для энтерококка микрофлору, то последние, в том числе ванкомицинрезистентные штаммы, получают более благоприятные условия для размножения. Эта логика побудила изучить колонизацию энтерококков при антибиотикотерапии теми препаратами, к которым энтерококки конститутивно устойчивы или малочувствительны

(линкозамиды, цефалоспорины, метронидазол и др.). В этих исследованиях наибольший интерес представляют результаты действия тех препаратов, которые подавляют доминирующую микрофлору кишечника — облигатно анаэробные бактерии, включая бактериоды. А это в первую очередь клиндамицин и метронидазол. Итог оказался закономерным. Колонизация ванкомицинрезистентных энтерококков была тем чаще и демонстративнее, если использовали антибиотики, активные в отношении облигатно анаэробных бактерий. Естественным условием для этого было наличие таких штаммов, будь то у больного или в окружающей больного среде (в стационаре и т. п.). Метронидазол и клиндамицин оказались, как и следовало ожидать, в этом отношении наиболее активными, способствующими обсеменению кишечника и кожи резистентными к ванкомицину энтерококками. Существует мнение, что подобным действием обладают и цефалоспорины, в спектр действия которых входят и аэробные, и многие (хотя и не все наиболее значимые) анаэробные бактерии кишечника. Есть данные, подтверждающие такую точку зрения [146, 178]. Но они зачастую противоречивы и не столь убедительны, как результаты исследований с клиндамицином и метронидазолом. Это закономерно. Если вспомнить, что цефалоспорины малоактивны или неактивны в отношении т. н. группы *Bacteroides fragilis*. А ведь это доминирующие микроорганизмы кишечника.

В свете факторов, способствующих распространению ванкомицинрезистентных энтерококков, еще раз заслуживает упоминания их способность передавать генетический материал, кодирующий устойчивость, от клетки клетке и одного вида микроба, и разных видов энтерококка, и даже микроорганизмам иных родов (стафилококкам). Энтерококки обладают несколькими механизмами передачи плазмид, содержащих гены резистентности. В отличие от грамотрицательных бактерий, которым для такой передачи, для такого контакта, конъюгации, необходимы особые структуры клетки — «мостики», энтерококки «находят» несколько способов передачи факторов резистентности (плазмид), используя в каждом случае наиболее доступные [146]. И еще один момент необходимо подчеркнуть: ванкомицинрезистентные энтерококки — это метаболически полноценный микроб. Он обладает всеми факторами патогенности (вирулентности). Для некоторых микроорганизмов физиологическая инертность — это один из факторов преодоления действия антибиотиков, один из факторов резистентности.

В случае ванкомицинустойчивых энтерококков это не так; во всяком случае в большинстве ситуаций не так. Энтерококки сохраняют свою способность к фиксации (адгезии) на поверхности клеток, они обладают всеми факторами проникновения в межклеточное пространство. Ванкомицинрезистентные энтерококки сохраняют способность продуцировать цитолизины, которые рассматривают как важные факторы токсигенности микроба. В том числе они образуют гемолизины. Устойчивые штаммы, как и чувствительные, разрушают тканевые структуры человека с помощью набора ферментов, протеаз. Особое место в этом процессе занимают галауронидаза и так называемая желатиназа, с которыми связывают активное разрушение тканей больного в месте вегетации возбудителя. Вместе с тем, ванкомицинрезистентные энтерококки сохраняют способность к защите от внешних повреждающих факторов, в том числе и от противомикробных препаратов, путем синтеза биопленки. Для энтерококков, как и для ряда других микроорганизмов, биопленка — это важный элемент выживания на поверхности протезов, катетеров и дренажей, сердечных клапанов, секвестров, инородных тел и, наконец, просто поверхности слизистой, особенно поврежденной, с нарушенной системой естественной защиты. Как биопленка защищает микроб от антибиотиков, вопрос спорный. Какое-то значение она имеет как механическое препятствие для лекарственного средства. Хотя этот механизм признается не всеми, в определенных фазах процесса образования, существования и деструкции биопленки она вполне способна сыграть роль непроницаемой для антибиотиков мембраны. Но биопленка — это еще и форма существования микробных клеток с ограниченной физиологической активностью, низкой восприимчивостью к повреждающим факторам, в том числе и к антимикробным препаратам. То или другое, но главное в данном случае заключается в том, что ванкомицинрезистентные энтерококки сохраняют способность не только нападать, но и защищаться, для чего и образуют биопленку. Кстати, они способны к агрессии и в отношении собратьев по биоценозу, поскольку продуцируют бактериоцины, их оружие в конкурентной борьбе с грамположительными и грамотрицательными бактериями кишечника в первую очередь. Все это упомянуто для того, чтобы подчеркнуть: ванкомицинрезистентные энтерококки — это жизнеспособные микроорганизмы, в полной мере сохраняющие свои свойства болезнетворных бактерий. А это, в свою очередь, предполагает адекватное осуществление лечебных

мероприятий, только с учетом того, что ванкомицин для терапевтических целей непригоден. Исследования, в которых сопоставили ванкомицинрезистентность возбудителя, тяжесть инфекционного процесса, частоту рецидивов заболевания, смертность, однозначно свидетельствуют о том, что устойчивость к ванкомицину энтерококков — это негативный фактор, неблагоприятно влияющий на течение и исход заболевания [160, 177, 178]. К этому вопросу еще придется вернуться.

Антимикробные препараты для терапии энтерококковых инфекций

Иерархия антимикробных препаратов для терапии энтерококковых инфекций довольно проста. Препаратами первого ряда, безусловно, являются пенициллины; точнее два их представителя — ампициллин и бензилпенициллин. Какой из них предпочтителен, разговор особый, об этом чуть ниже. Вторую строчку занимает ванкомицин. Он резерв номер один. Если по какой-то причине пенициллины неприемлемы, то наступает очередь ванкомицина. Оговоримся, что в некоторых зарубежных работах упоминаются два антибиотика: ванкомицин и его «близкий родственник», тоже гликопептид — тейкопланин. Но, во-первых, он признан равноправным не всеми, и, кроме того, в отечественной практике тейкопланин применения не нашел.

А вот дальше идет третий «этаж», третья группа противомикробных соединений, которые тоже рекомендуют для лечения заболеваний энтерококковой природы. Она велика и включает очень разные по структуре, спектру действия и повреждающему потенциалу препараты. Многие из них упоминались в предыдущей главе, когда речь шла о «метициллинрезистентных» стафилококках (даптомицин, квинупристин-дальфопристин и др.). Есть опыт применения фторхинолонов, хлорамфеникола, новобиоцина. Такая пестрота в составе третьей группы, ее многочисленность — это своеобразная дань определенной неудовлетворенности эффективностью многих из препаратов. А скорее не столько самими препаратами, сколько результатами терапии заболеваний энтерококковой природы. Они не всегда, далеко не всегда, устраивают и врача, и больного.

И еще одно положение заслуживает быть названным сразу. Практически все исследователи, все, кто анализировал эффективность антибиотикотерапии инфекций, в происхождении которых энтерококки играют ведущую роль, сходятся в том, что в значительной части случаев не моно-, а сочетанная антибиотикотерапия является предпочтительной. Она надежней, она чаще обеспечивает лечебный эффект, чем монотерапия. О каких бы антибиотиках ни шла речь: пенициллинах, ванкомицине или о группе более отдаленного резерва, — каждый из них целесообразно применять в сочетании с другим антимикробным соединением, которое не является антагонистом первому, а наоборот, может (в перспективе) способствовать потенцированному действию базового антибиотика. Конечно, эта рекомендация не абсолютизируется. В конце концов все зависит от того, как течет заболевание, насколько оно тяжело протекает. Но показания к сочетанной антибиотикотерапии при энтерококковых инфекциях достаточно часты. Уместно вспомнить хотя бы септические процессы, эндокардит, гнойные абдоминальные заболевания. Для развития темы хотелось бы конкретизировать препараты для сочетанного применения с базовыми антибиотиками, выделить их в особую группу приведенного перечня. Казалось бы, такая возможность есть — во всех руководствах упоминают два аминогликозида: гентамицин и стрептомицин — как надежных помощников и пенициллинов, и ванкомицина в подавлении жизнеспособности энтерококков. И это действительно так. Скорее, так было. Сегодня такой потенциал аминогликозидов можно использовать далеко не всегда. Как уже упоминалось выше, проблемой стала устойчивость энтерококков к гентамицину и стрептомицину. И не просто устойчивость, а, как подчеркивается, высокая резистентность, при которой МПК аминогликозидов достигают сотен и даже тысяч мкг/мл, т. е. таких концентраций, которые в десятки и сотни раз больше достижимых в крови больного. При таких МПК ожидать потенцированного действия пенициллинов или ванкомицина в сочетании с гентамицином или стрептомицином не приходится (это же касается любых сочетаний антибиотиков с аминогликозидами, если энтерококк к ним резистентен). К этому надо еще раз вспомнить, что устойчивость *E. faecalis* и в еще большей степени *E. faecium* растет. Отсюда многочисленные попытки использовать в сочетании с пенициллинами, ванкомицином и препаратами третьей группы самые разные антибиотики (в т. ч. и входящие в число резервных). Об этом особый разговор. Повторим положение, которое

признается и рекомендуется к реализации всеми: энтерококковые инфекции в значительной части случаев целесообразно лечить сочетанием совместимых антимикробных препаратов. В них — одно из решений проблемы преодоления устойчивости энтерококков к антибиотикам, которая *in vivo* проявляется в существенно большей степени, чем в витральных исследованиях. Сочетанная антибиотикотерапия при энтерококковых инфекциях заслуживает особого внимания. Это тем более так, если учесть, что в данной главе речь идет о сложном варианте антибиотикотерапии, о выборе препаратов при ванкомицинрезистентности энтерококков. А это отягчающий фактор. Он традиционно решаем, если возбудитель чувствителен к пенициллинам, а больной, наоборот, нечувствителен к их повреждающему действию (речь прежде всего идет о сенсбилизации к антибиотикам, об их аллергенных свойствах, преодолевать которые врачи пока не умеют). При такой «благополучной» ситуации пенициллины остаются антибиотиками выбора, а препаратами резерва будет третья группа (даптомицин, квинупристин-дальфопристин и др., о них далее). Положение становится драматичным, если возбудитель, энтерококк, устойчив к пенициллинам и ванкомицину. Другой вариант, не менее неприятный: больной дает аллергические реакции на введение пенициллинов. Ни бензилпенициллин, ни ампициллин применять нельзя, а энтерококк, выделенный из крови или из очага воспаления, устойчив к ванкомицину. В распоряжении врача остаются только антибиотики третьей группы, резервные препараты. Об эффективности некоторых из них существуют разные мнения, опыт применения других ограничен (таблица 4). Речь идет об антимикробных лекарственных средствах, выделенных в два последних столбца таблицы — т. е. о резервных препаратах, лечебный потенциал которых известен, но изучен мало или просто неизвестен (однако предполагается, что он достаточно вероятен). С точки зрения сегодняшней практики наибольший интерес представляют резервные препараты, выделенные в третий столбец, т. е. те, опыт применения которых при инфекциях, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками, имеется. Пусть разный, не всегда убедительный, но есть. В таблице не выделены антибиотики, применяемые в сочетании с основными, т. е. как потенцирующий фактор. О них речь пойдет отдельно.

Представленная градация антимикробных лекарственных средств в своей правой части условна, поскольку объединяет очень разные препараты и по активности, и по фармакокинетике, и по

Антибиотики, применяемые для лечения инфекций, вызванных энтерококками [28, 76, 127, 177, 384, 429]

Базовые антимикробные препараты (1-го ряда)	Основной препарат резерва	Препараты резерва с имеющимся опытом их применения	Препараты, потенциально перспективные (опыт применения мал или отсутствует)
Ампициллин Бензилпенициллин	Ванкомицин*	Даптомицин Квинупристин-дальфопристин Линезолид** Доксициклин, миноциклин. Рифампицин Хлорамфеникол Фосфомицин Нитрофураны	Телаванцин Оритаванцин Далбаванцин Цефтобипрол Цефтаролин Фторхинолоны

*По мнению некоторых авторов, к числу основных препаратов резерва может быть причислен тейкопланин.

**При некоторых патологиях рассматривается как препарат основного резерва (см. текст).

частоте их применения при энтерококковых инфекциях. Среди них есть несколько антибиотиков, которые достаточно уверенно рекомендуют как препараты, способные при соблюдении определенных условий, оказать лечебное действие в случае ванкомицин-резистентности возбудителя: это даптомицин, линезолид, квинупристин-дальфопристин.

Но при этом необходимо учитывать два обстоятельства. Квинупристин-дальфопристин активен только если возбудитель *E. faecium*, другой вид болезнетворных энтерококков, *E. faecalis*, конститутивно устойчив к этому антибиотику. Таков парадокс. Обычно именно *E. faecium* и конститутивно, и вторично значительно чаще, чем *E. faecalis*, устойчив к антибиотикам. Но это если речь не идет о квинупристине-дальфопристине. Этот антибиотик можно применять только в том случае, если процесс (энтерококковой природы) вызван *E. faecium*, но не *E. faecalis*. Как дифференцировать эти два вида, знают микробиологи. Сам факт установления видовой принадлежности возбудителя к *E. faecalis* достаточен для исключения квинупристина-дальфопристина без определения чувствительности микроба к этому препарату из числа приемлемых для лечебных целей. И второе положение. Энтерококки, конститутивно (природно) чувствительные к трем названным антибиотикам, могут быть вторично (индуцированно) резистентны к ним. Как уже было отмечено выше, наиболее часто устойчивость

возникает в процессе антибиотикотерапии. Но это не обязательно, да и не всегда прослеживается (вспомним хотя бы распространение устойчивых штаммов как эпидемический процесс, в том числе от животных к человеку, от человека к человеку и пр.). Отсюда рекомендация: анализировать чувствительность энтерококков к любому из названных антибиотиков, в том числе повторно в процессе антибиотикотерапии.

Несколько иное представление существует об остальных препаратах этой же колонки в таблице (тетрациклин, хлорамфеникол и др.). Все перечисленные антимикробные средства — это по сути следующий резерв, — резерв на тот случай, если по каким-либо причинам остальные антибиотики окажутся непригодны. Два из них, нитрофурантоин (фурадонин) и фосфомицин, рассматривают лишь как препараты, используемые при заболеваниях мочевыводящих путей энтерококковой природы. Активность обоих в отношении энтерококков невелика, бактерицидное действие проявляется только в больших концентрациях, не достижимых в крови. Но они выводятся с мочой почками именно в больших концентрациях, которые могут быть достаточны для подавления роста энтерококков. К ним нет перекрестной устойчивости, если микроб резистентен к другим препаратам (в том числе к ванкомицину). Кроме того, фосфомицин обладает сравнительно небольшим повреждающим действием на человека. Это часто очень ценно. Отсюда рекомендация использовать в случае необходимости нитрофурантоин или фосфомицин при энтерококковых инфекциях мочевыводящих путей. Но только по этим показаниям. Кроме того, и к нитрофурантоину, и к фосфомицину (особенно) может развиваться устойчивость. Поэтому микроб подлежит соответствующему микробиологическому исследованию, в том числе в процессе терапии.

Достаточно спорная рекомендация — использовать хлорамфеникол (левомицетин). Трудно отнести энтерококки к числу тех патогенов, что реально входят в спектр противомикробного действия этого антибиотика. Хотя около половины культур в витральных экспериментах к нему чувствительна. А для остальных МПК превышают 8 мкг/мл (т.е. предельную концентрацию, при которой энтерококки еще считаются чувствительными). Это касается и *E. faecalis*, и *E. faecium*, причем речь идет не только об индуцированной, но и о природной устойчивости. Антибиотик относится к числу действующих бактериостатически (не бактерицидно), что

для терапии тяжелых энтерококковых инфекций существенный недостаток. Но главное, что вызывает возражения, это гематотоксичность хлорамфеникола. Она основная причина того, что этот в недавнем прошлом один из самых широкоприменяемых антибиотиков сегодня используют по строго определенным показаниям. Энтерококковые инфекции в их число не входят. Среди осложнений со стороны крови, причиной которых является применение хлорамфеникола, основную тревогу вызывает апластическая анемия. Она практически непрогнозируема; далеко не всегда очевидна связь между осложнением и дозой препарата, в том числе курсовой. Исход осложнения проблематичен, он не в пользу больного. Вот почему, хотя хлорамфеникол и вошел в список тех антибиотиков, которые, пусть ограниченно, но использовали для лечения энтерококковых инфекций, и он даже назван в числе рекомендуемых, применять его все-таки не стоит. Естественно, что это не более чем рекомендация, в том числе авторская. Запретительной документации, исключающей применение хлорамфеникола при энтерококковых заболеваниях, нет. Выбор остается за лечащим врачом. И все-таки. Если такая надобность возникнет, если хлорамфеникол окажется востребованным для лечения инфекции, вызванной энтерококками, его назначение целесообразно обосновать, причем тщательно. И не только формально в истории болезни, но прежде всего врач это должен сделать для самого себя.

Тетрациклины также входят в число рекомендуемых антибиотиков резерва для терапии заболеваний, вызванных энтерококками. Но и их, как и хлорамфеникол, вряд ли можно причислить к антиэнтерококковым антибиотикам, хотя часть штаммов *E. faecalis* и в меньшей степени *E. faecium* к ним чувствительна. Речь фактически идет о трех препаратах: доксициклине, миноциклине и тигециклине (некоторые авторы дают перевод названия с английского на русский как «тайгециклин»). На последнем антибиотике в данном издании автор не останавливается по той причине, что не является до конца решенным вопрос о большей смертности у некоторых определенных групп больных, если они получали тигециклин. До тех пор пока полученные статистические данные не будут опровергнуты, говорить о возможном применении тигециклина при любой патологии является неверным. Хотя нельзя не признать, что противомикробные свойства тигециклина, антибиотика, близкого по структуре к тетрациклинам, представляются весьма интересными. Иное дело — доксициклин и миноциклин, они хорошо изучены

со всех точек зрения, их положительные и отрицательные свойства известны. Отечественные специалисты лучше знакомы с доксициклином. Миноциклин более известен за рубежом. Если оценить те свойства обоих препаратов, которые делают целесообразным или, наоборот, ограничивают их применение при заболеваниях, вызванных энтерококками, то окажется, что положительные свойства в основном определяются фармакокинетикой и доксициклина, и миноциклина. У обоих лекарственных средств высокая биодоступность (более 90%). После однократного введения (внутри или внутривенно) они медленно выводятся из организма человека: время полувыведения доксициклина — от 18 часов и более, миноциклина — от 15 часов и более, что делает возможным ограниченное число повторных введений антибиотиков больному в течение суток. Оба препарата проникают через гематоэнцефалический барьер, особенно миноциклин. Его концентрация в ликворе составляет половину от содержания антибиотика в крови. Концентрации в спинномозговой жидкости доксициклина меньше — около четверти от концентрации в крови. Печень играет важную роль в выведении обоих антибиотиков из организма человека, поэтому при патологии почек снижения дозы препаратов не требуется. Как видно, положительные свойства доксициклина и миноциклина не связаны с их действием на энтерококки, это важные, но общие, не противомикробные (противоэнтерококковые) характеристики препаратов. Иное дело, когда речь идет о тех их свойствах, которые ограничивают их применение при энтерококковых инфекциях. Это прежде всего природная устойчивость или ограниченная чувствительность части штаммов, особенно *E. faecium*, к тетрациклинам. Но даже если микроб к ним чувствителен, разница между МПК и той предельной концентрацией, которая характеризует штамм как чувствительный, — 4 мкг/мл, обычно невелика. Для значительной части чувствительных энтерококков МПК и доксициклина, и миноциклина составляют 1 мкг/мл, редко меньше. Устойчивость энтерококков к тетрациклинам может проявиться достаточно быстро, она часто возникает в процессе антибиотикотерапии. Отсюда необходимость в определении чувствительности возбудителя к доксициклину и миноциклину и перед их назначением, и в процессе лечения. Оба антибиотика (как и все тетрациклины) не относятся к числу бактерицидных. Их действие, как правило, проявляется в подавлении только репродуктивной функции бактерий. Лекарственная форма миноциклина для парентерального введения

разработана, но реально не используется (что подчеркивают врачи страны-разработчика). Сказанное свидетельствует о том, что доксициклин и миноциклин при наличии показаний могут быть использованы при лечении заболеваний, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками. Но их роль как резервных препаратов невелика. Прибегать к ним целесообразно только в тех случаях, когда более активные антибиотики по каким-либо причинам нельзя использовать.

Еще один антибиотик, формально не входящий в перечень противэнтерококковых, но, тем не менее, привлекающий к себе внимание как один из резервных препаратов, который может быть использован при инфекциях, вызванных *E. faecalis* и *E. faecium*, это рифампицин. Как и в случае с «метициллинрезистентными» стафилококками, основанием для этого явилось то, что некоторые штаммы *E. faecalis* и, значительно реже, *E. faecium* не только чувствительны к этому антибиотику, но высокочувствительны с МПК менее 0,1 и даже 0,01 мкг/мл. При таких подавляющих концентрациях достичь бактерицидного действия *in vivo* вполне реально. Рифампицин рассматривают как бактерицидный антибиотик. В работах, выполненных еще в прошлом веке, F. Knusel (1968 г.), A. Kaplan et al. (1988 г.) и другими авторами было показано, что для некоторых штаммов МПК, измеряемые сотыми и тысячными долями мкг, оказались близки к МКБ. Но и в те годы, и в более поздний период, в наше время, найдено, что такое «благополучие» может быть применительно к одним штаммам, в то время как другие были изначально малочувствительны или устойчивы к рифампицину. Подчеркнем, что речь идет о резистентности, обнаруженной изначально, т.е., вполне вероятно, природной [125]. Энтерококки считаются чувствительными к рифампицину, если МПК не превышает 1 мкг/мл. В то же время подавляющие концентрации могут быть во много раз выше, для некоторых штаммов в десятки и даже сотни раз. Высокий уровень устойчивости чаще типичен для *E. faecium*. Не менее тревожны данные о вторичной (индуцированной) резистентности энтерококков к рифампицину. Например, найдено, что до 80% штаммов *E. faecium*, выделенных в стационарах Великобритании, устойчиво к этому антибиотику [25]. В другом исследовании, выполненном в Америке, показано, что от 40 до 67% штаммов энтерококка (обоих видов) устойчиво к рифампицину [28]. Таким образом, проблема устойчивости возбудителя к этому антибиотику является потенциально серьезным

ограничительным моментом для его применения и диктует необходимость системного микробиологического контроля над чувствительностью культуры энтерококка в процессе применения рифампицина.

Забегая вперед, отметим, что серьезного признания клиницистов как средство терапии энтерококковых инфекций рифампицин не получил. В то же время антибиотик привлек внимание как второй, «дополнительный» препарат при сочетанной антибиотикотерапии. Рифампицин оказался совместим с уже названными выше резервными антибиотиками (т.е. не бета-лактамой структуры), потенцируя во многих случаях их действие на энтерококки. Поскольку сочетанная антибиотикотерапия занимает особое место в лечении энтерококковых инфекций (по сути центральное), то с этой точки зрения рифампицин, безусловно, представляет существенный интерес. Эти вопросы обсуждаются в специальном разделе далее.

Можно предположить, что определенное место в перечне резервных препаратов для терапии энтерококковых инфекций займут фторхинолоны. Опыт их применения в этих случаях мал и по результатам достаточно неопределен. Тем не менее некоторые как положительные, так и негативные моменты заслуживают упоминания [27]. Е. Н. Падейская и В. П. Яковлев, обобщив достаточно большое число исследований, показали [7], что энтерококки очень различаются по чувствительности к фторхинолонам и, в свою очередь, сами препараты этой группы различны по активности в отношении этого микроба. Если принять за точку отсчета те МПК, которые характеризуют тот или иной штамм как чувствительный (для разных фторхинолонов эти концентрации колеблются в пределах 1–4 мкг/мл), то с определенной долей условности к числу достаточно активных *in vitro* в отношении энтерококков могут быть отнесены моксифлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, trovафлоксацин, грепафлоксацин. Однако к каждому из этих антибиотиков, особенно к офлоксацину и trovафлоксацину, есть природно устойчивые штаммы, для которых МПК более 4 мкг/мл. Низкой активностью в отношении энтерококков отличаются норфлоксацин и пefлоксацин. Достаточно велики МПК левофлоксацина — от 2 мкг/мл и более. Около половины штаммов энтерококка чувствительны к спарфлоксацину (МПК до 2 мкг/мл), но среди другой половины для многих культур МПК достигают 64 мкг/мл и более. Таким образом, ответ на вопрос о возможности

и целесообразности применения того или иного фторхинолона при энтерококковой инфекции может дать только бактериологическое исследование.

Устойчивость к фторхинолонам и гликопептидам не носит перекрестного характера. Поэтому ванкомицинрезистентность может служить показанием к применению фторхинолонов. К тому же их относят к бактерицидным антибиотикам. Правда, это утверждение базируется в основном на результатах изучения летального действия в отношении грамотрицательных палочек (семейства *Enterobacteriaceae*).

Есть несколько исследований, подтверждающих, что фторхинолоны могут быть активны при инфекциях, вызванных энтерококками [27, 89]. Базируясь на существующих данных о способности фторхинолонов проникать в ткань предстательной железы, моксифлоксацином лечили простатит энтерококковой природы. Результат расценен как положительный. В этой связи уместно вспомнить, что ткань предстательной железы обладает высокой селективностью, а лечение простатита — задача не из легких. Местно моксифлоксацин был успешно применен при бактериальном кератите, вызванном смешанной микрофлорой, в том числе энтерококками. В эксперименте было показано, что фторхинолоны (ципрофлоксацин) могут потенцировать лечебное действие ампициллина при энтерококковом эндокардите. Есть единичные наблюдения применения подобных сочетаний в клинике при эндокардите в случае высокой резистентности возбудителя (энтерококка) к аминогликозидам. Результаты были расценены как благоприятные и по клиническим, и по микробиологическим показателям. Безусловно, фторхинолоны, многообразные по своим противомикробным свойствам, заслуживают внимания как средства терапии энтерококковых заболеваний, в том числе и прежде всего при невозможности применения бета-лактамов и ванкомицина. Но пока слишком мало данных об их эффективности, нет четкого представления о том, какие из них более надежны, более применимы. Скорее всего, некоторые фторхинолоны окажутся перспективными для сочетанной терапии с теми антибиотиками резерва, которые уже признаны приемлемыми, если возбудитель, энтерококк, принадлежит к ванкомицинрезистентным (даптомицин, линезолид, квинупристин-дальфопристин). Безусловно, что в каждом конкретном случае необходимы результаты определения чувствительности возбудителя к фторхинолонам. Более того, целесообразно

определение не только МПК, но и МБК, поскольку возможность получения летального эффекта при действии фторхинолонов на энтерококки установлена мало.

Такова характеристика тех антибиотиков, которые можно назвать «запасными» даже для резерва.

Переходя к основным препаратам для терапии инфекций, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками, начать необходимо с тех антибиотиков, которые при энтерококковых заболеваниях всегда являются первыми, основными. Это пенициллины: бензилпенициллин, ампициллин. Некоторые авторы причисляют к ним и т.н. антипсевдомонадные пенициллины (пиперациллин в первую очередь). Надобность в последних и по эффективности, и по повреждающему действию, и по стоимостному выражению выглядит по меньшей мере сомнительной, хотя исключить возможность их применения было бы неверным. Что же касается бензилпенициллина и ампициллина, то это «классика» противэнтерококковой терапии. Правда, с одной существенной оговоркой, о которой речь уже шла и пойдет в специальном разделе: обычно говорят об этих антибиотиках не как о монопрепаратах, а как об основном компоненте сочетания с аминогликозидами или с теми препаратами, которыми нередко приходится аминогликозиды заменять. Почему же надо начать с пенициллинов? Есть два основания для этого. Одно несколько формальное. Ванкомицинрезистентность энтерококков не обязательно сопровождается пенициллинустойчивостью. А раз так, то и лечить больных с процессом, вызванным ванкомицинрезистентным возбудителем, сохранившим чувствительность к пенициллинам, не только можно, но и должно: или ампициллином, или бензилпенициллином. Собственно говоря, если нет другого повода, то и проблемы тоже нет. Иное дело — вторая причина, побуждающая говорить о пенициллинах. Она заключена в том, что подразумевается под резистентностью и энтерококков, и многих иных микроорганизмов к бензилпенициллину, к ампициллину (и антипсевдомонадным пенициллинам тоже). Напомним, что, когда врачи говорят о чувствительности — резистентности микроба к тому или иному антимикробному препарату, имеются в виду весьма условные величины, по-английски называемые *break-points*. В переводе на русский их можно назвать «точками отсчета», «критическими показателями» или как угодно адекватно по смыслу. Главное заключается в том, что это те же МПК, до которых(-ой) микроб чувствителен,

а выше которых(-ой) он резистентен или малочувствителен, промежуточен по чувствительности, если такой критерий использован. Так вот, дело именно в условности этого показателя(-ей). Он базируется на результатах сопоставления МПК для многих штаммов микроорганизмов разных видов и показателей фармакокинетики антибиотика, его концентраций в крови некоего «усредненного» больного. Первые должны быть в принципе меньше вторых в определенном временном диапазоне. Тогда микроб признается чувствительным. Но этого недостаточно, проводится экспериментальное и клиническое изучение адекватности тех концентраций, которые могут служить показателем чувствительности и резистентности. Естественно, что при этом оценивается реакция и экспериментальных животных, и больного на введение антибиотика в тех дозах, при которых достижима нужная МПК *in vivo*. Антибиотик не должен быть опасным для человека. Критический разбор этих приемов установления *break-points* приведен в другом издании [8]. Почему в данном случае на это обращено внимание? Очевидно, что чем больше доза препарата, тем выше его концентрации в биосубстратах больного. Чем выше концентрация, тем вероятнее подавление микроба в месте его вегетации у человека, т. е. в очаге воспаления. Но если это так, то теоретически надо вводить антибиотик больному в такой дозе, чтобы концентрации его в крови и тканях были выше, чем МПК для возбудителя заболевания. Казалось бы, все просто; если можно было бы увеличивать концентрацию антибиотика в организме больного до нужных величин, то и само понятие «критических концентраций» (*break-points*) было бы не нужно. Но, как подчеркнуто выше, существует важнейший лимитирующий фактор для дозы любого лекарства — повреждающее действие последнего, т. н. прямое токсическое действие. А оно дозозависимо; чем выше доза, тем вероятнее повреждающее действие, тем оно более выражено. Для каждого лекарства, для каждого антибиотика в том числе, существует та предельная доза, переступить которую нельзя. Это уже врачебная ошибка, причем достаточно серьезная. Но есть антибиотики и антибиотики. У одних предельно допустимая, безопасная для больного доза по отношению к той, что обеспечивает необходимые концентрации для подавления возбудителя, ограничена. Разница между ними мала. Безопасная доза и «лечебная» доза близки. Для других эти две величины могут существенно отличаться друг от друга. Автор в свое время предложил градацию антибиотиков по этой характеристике,

выделив три их группы. Применительно к проблеме терапии энтерококковых инфекций об этом целесообразно еще раз вспомнить. Первая — антибиотики широкого дозирования, к которым принадлежат пенициллины. Для них практически лимитирующим дозу фактором является не столько повреждающее (прямое токсическое) действие, сколько фармакокинетика (по мере увеличения дозы рост концентрации в организме больного постепенно сходит на нет). Правда, у пенициллинов есть в организме больного своя «повреждаемая» мишень — кора головного мозга. С этим надо считаться. Но неизменный гематоэнцефалический барьер высокоселективен для пенициллинов, и это выручает. Отсюда возможность варьировать дозы пенициллинов в широких пределах. Никто не скажет, какая их концентрация в крови больного для него (для человека) предельно допустима, безопасна. Таких цифр просто нет. Две другие группы — это антибиотики ограниченного дозирования (к ним отнесены цефалоспорины и фосфомицин) и антибиотики строгого дозирования (практически все остальные препараты) [8]. Не будем останавливаться на двух последних группах, а вот первая в плане обсуждаемой проблемы антибиотикотерапии инфекций, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками, представляет существенный интерес. Вся условность понятия микроб «чувствителен — резистентен» в данном случае проявляется в полной мере. Напомним еще раз. Проблема ванкомицинрезистентности энтерококков становится острой тогда, когда нельзя применять пенициллины. А это бывает в двух случаях. Если больной не переносит пенициллины (речь, как правило, идет об аллергии) и если микроб к пенициллинам устойчив. Первая причина очевидна, и для ее обсуждения в рамках выбранной темы оснований нет. Непереносимость, сенсibilизация больного к лекарству, — это абсолютное противопоказание для применения пенициллинов. А вот когда речь идет о резистентности к ним энтерококков (и не только их), то, как принято говорить, «возможны варианты». И они очевидны. Поясним это на частном (но вполне реальном) примере. Для многих штаммов энтерококка МПК ампициллина лежат где-то в пределах 1–3 мкг/мл. Вспомним, какие концентрации в крови человека создает этот антибиотик при его парентеральном введении (возьмем их из монографии Г. Я. Кивмана, Э. А. Рудзита и В. П. Яковлева «Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов», М., 1982 г. и ряда давних журнальных публикаций). Окажется, что для достижения такого содержания

антибиотика в крови его надо вводить по 0,5–1 г 4–6 раз в сутки. Но при тяжелых инфекциях 2–4 г в сутки — это совсем небольшая доза. Ампициллин вводят в суточной дозе и 8 г, и 16 г, и даже большей. Далее, говоря о лечении энтерококковых инфекций, будут названы рекомендуемые дозы и 24, и 30 г в сутки. И окажется, что при таком дозировании концентрации ампициллина в крови могут достигать 60–100 мкг/мл, а перед очередным введением (т. е. через 4–6 часов) — более 10 мкг/мл. Т. о. антибиотика будет в крови во много раз больше, чем МПК. Вспомним, что «критическая концентрация» для чувствительных штаммов энтерококка — 8 мкг/мл. Окажется, что и эта весьма условная величина будет существенно меньше содержания антибиотика в крови больного. Получается, что понятие «чувствительный — резистентный» микроб смещается, а показатели (*break-points*) будут совсем иными, заметно большими. А это уже совсем не теория, это сугубая практика — формальный ответ о чувствительности, ориентированный на стандартные показатели, который дает в этом случае микробиологическая служба, будет неадекватен реальной фармакокинетике ампициллина, введенного в большой дозе. Фактически лечебный эффект может быть достигнут, хотя бактериолог даст заключение об устойчивости штамма.

Но устойчивость, в свою очередь, это тоже условное понятие. Для подавления репродукции микроба может потребоваться и 32 мкг/мл ампициллина, и 64 мкг/мл, и далее по нарастающей. МПК антибиотика для *E. faecalis* более 200 мкг/мл совсем не редкость. Так, на основании специальных исследований родилось предложение считать возможным использовать при энтерококковых инфекциях ампициллин в больших дозах в случае его МПК для штамма-возбудителя до 64 мкг/мл (включительно) [27, 160, 384]. Заметим, что в этом случае контрольная концентрация, утверждающая, что микроб чувствителен, в 8 раз больше той, что внесена в стандарт. Возможность «широкого дозирования», основанная на хорошей переносимости антибиотика, использована для лечебных целей в полной мере (как и должно быть). И еще одно замечание. Ориентиром в данной ситуации является МПК, пусть условная, но конкретная величина, а не такой качественный показатель, как тот, что получают диск-диффузионным методом. При лечении тяжелых больных, а инфекции, вызванные ванкомицинрезистентными энтерококками, именно такими очень часто и являются, следует использовать весь арсенал наиболее

информативных лабораторных тестов. Другой важный в практическом плане вопрос, возникающий при выборе для терапии энтерококковых инфекций антибиотиков бета-лактамной структуры и заслуживающий обсуждения, это выбор бета-лактама. Названо два из них: ампициллин и бензилпенициллин. В самом предложении заключено как бы некое равенство использовать или тот, или другой. Однако подобное тождество на самом деле не подтверждено существующей практикой. Действительно, некоторые авторы называют оба препарата, не акцентируя внимание на их различии, но большинство все-таки предпочитает ампициллин. Более того, в ряде работ бензилпенициллин даже не упоминают. Насколько оправдан такой подход, есть ли весомые основания для того, чтобы считать ампициллин более эффективным, более приемлемым? Определенные основания для этого действительно есть. Прежде всего ампициллин — антибиотик широкого противобактериального спектра действия. Он активен в отношении грамположительных бактерий, известных как возбудители заболеваний человека (стафилококки, цепочковые кокки, включая пневмококки, менингококки, анаэробные кокки и некоторые другие). Отнесем сюда же и энтерококки. Ампициллин подавляет и многие грамотрицательные бактерии (кишечные палочки, некоторые виды протеев и гемофильных палочек, часть штаммов клебсиелл и цитробактеров). Нетрудно заметить, что речь идет о микрофлоре, которая часто вегетирует одновременно с энтерококками в пораженных тканях при абдоминальной инфекции, в том числе при перитоните после травм, оперативных пособий, при острых заболеваниях органов живота. Смешанную микрофлору с участием энтерококков можно встретить при раневой инфекции, при хронических поражениях дыхательных путей, при заболеваниях мочеполового тракта. Ампициллин в отношении большинства из них активен. Бензилпенициллин на грамотрицательные бактерии не действует. Он активен только в отношении грамположительных бактерий. И тут проявляется второе преимущество ампициллина — он активнее. Его МПК по действию на стафилококки, стрептококки и энтерококки в 2–4 раза меньше, чем МПК бензилпенициллина. Было бы преувеличением сказать, что это существенная разница, она невелика. Более того, варьируя дозы препаратов, можно *in vivo* эти различия легко нивелировать. Но, тем не менее, при прочих равных условиях ампициллин активнее бензилпенициллина по действию и на *E. faecalis*, и на *E. faecium*. Поскольку энтерококки последнего вида

отличаются большей и более частой ограниченной чувствительностью к антибиотикам (к бета-лактамам в том числе) и поскольку бактерицидность ампициллина и бензилпенициллина обычно проявляется тем больше, чем меньше МПК, то различиями в чувствительности энтерококков к обоим антибиотикам пренебрегать не приходится. Что и делается на практике: ампициллину отдают предпочтение. Конечно, это ни в коей степени не значит, что бензилпенициллин следует исключить из арсенала противоэнтерококковых средств. Речь идет только о выборе, основанном на учете всех клинических и лабораторных данных в конкретной ситуации. Чаще он бывает в пользу ампициллина. Не более того.

Наконец, еще одно замечание в пользу ампициллина, выходящее за рамки прямого сравнения двух бета-лактамидов. Оно заключено в возможности применения ампициллина с ингибитором бета-лактамаз. Хотя образование пенициллиназ энтерококками — явление нечастое, оно возможно. В таких случаях применение ампициллина с сульбактамом или амоксициллина с клавулановой кислотой вполне рационально. Для бензилпенициллина проблема создания подобной лекарственной формы не решена.

Даптомицин может быть вполне закономерно отнесен к числу основных антибиотиков резерва, если возбудитель устойчив к ванкомицину, а пенициллины по каким-либо причинам применять нельзя. Для этого есть несколько обстоятельств. Не будем останавливаться на всех свойствах этого антибиотика; их краткая характеристика приведена в главе, посвященной антибиотикотерапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками. Назовем только те, что имеют прямое отношение к лечению энтерококковых заболеваний. Прежде всего, энтерококки чувствительны к даптомицину, это относится и к *E. faecalis*, и к *E. faecium* [73, 176]. Перекрестная резистентность к даптомицину отсутствует; микроб может быть устойчив к антибиотику любой иной группы (в т. ч. к пенициллинам и ванкомицину), но чувствителен к даптомицину. Это вполне соответствует и особой структуре антибиотика (липопептид) и индивидуальному, присущему только ему механизму действия на микроб. Верно, в связи со сказанным надо упомянуть два момента. Во-первых, чувствительность энтерококков к даптомицину относительно невелика. Микроб считается чувствительным, если МПК антибиотика не превышает 4 мкг/мл. Таков критерий, установленный за рубежом. Значительная часть штаммов энтерококка чувствительна к 0,5–1 мкг/мл антибиотика,

а если исходить из показателя МПК₉₀ (т.е. предельная чувствительность 90% штаммов), то он колеблется в пределах 1–4 мкг/мл. Это важно отметить с точки зрения перспективы достижения бактерицидного действия. Чем больше МПК, тем менее вероятен летальный эффект. Показатель несколько условный, но, тем не менее, заслуживающий внимания. И второе. Ограниченное применение даптомицина способствовало тому, что вторичная резистентность к нему энтерококков не приняла массового характера. Пока можно говорить о том, что устойчивые штаммы — редкость. Но, тем не менее, резистентность, возможность ее возникновения — это реальность [382]. По данным ряда исследований, она отмечена у 0,5–1,5% штаммов, как у *E. faecalis*, так и *E. faecium*. Показана тенденция к увеличению их числа там, где даптомицин применяют чаще (например, в США).

Несмотря на относительно большие МПК (т.е. бактериостатические концентрации) даптомицина для энтерококков, его принято относить к бактерицидным антибиотикам в силу ограниченных различий между МПК и МКБ. Справедливости ради следует отметить, что бактерицидное действие даптомицина на энтерококки изучено мало. Тем не менее отмечено [19], что определение времени гибели клеток микроба и опыты с использованием т.н. фармакодинамической модели подтверждают возможность достижения летального действия даптомицина на энтерококки. Насколько это реально в условиях *in vivo*, заслуживает специального изучения.

Когда речь идет об антибиотиках, используемых достаточно редко и при клинических ситуациях, которые не позволяют анализировать эффективность предлагаемой терапии на большом количестве больных, особое значение приобретают эксперименты на животных. Не преувеличивая их значимости (клинические наблюдения, безусловно, приоритетны), следует отметить, что они позволяют получить статистически достоверные результаты: лечит — не лечит, опасен для больного — не опасен (хотя бы потенциально). В этом отношении эксперименты с даптомицином, выполненные на моделях энтерококковой инфекции, дают важную информацию. Она в целом была положительной. На различных видах лабораторных животных было показано, что при септических процессах, в том числе эндокардите, даптомицин обеспечивает выраженный лечебный эффект. Он был в целом сходен с действием пенициллинов и ванкомицина и превышал эффективность тейкопланина [73, 204a]. Такие результаты были получены при

экспериментальных процессах, вызванных как чувствительными, так и резистентными к ванкомицину штаммами энтерококка. Не было существенной разницы в лечебном действии даптомицина, если заболевание было вызвано тем или иным видом энтерококка: *E. faecalis* или *E. faecium*. Важно, что терапевтический потенциал даптомицина проявился в дозах, близких или тождественных тем, которые рекомендованы для лечения человека (6–12 мг/кг). Итоги этих экспериментальных исследований послужили хорошим подтверждением тех благоприятных результатов, которые были получены в клинике. Было бы преувеличением сказать, что клинических наблюдений о лечебном действии даптомицина при энтерококковых инфекциях много. На количественную сторону вопроса наложили свой отпечаток ограниченные показания к применению антибиотика, его статус резервного препарата. Тем не менее, при всей неоднозначности результатов лечения тяжелых инфекций, вызванных энтерококками, уже есть достаточно данных, позволяющих считать даптомицин приемлемым антимикробным лекарственным средством во всех случаях, когда необходимо заменить пенициллины и ванкомицин [27, 73, 94, 204а, 330]. Показаниями для назначения антибиотика служили инфекционный эндокардит, бактериемия, гнойные осложненные воспаления кожи и мягких тканей, раневая инфекция, энтерококковые поражения суставов и др. Даптомицин применяли внутривенно, капельно, в дозах от 3 до 12 мг/кг один раз в день, но чаще в дозе 6 мг/кг. Дозу и продолжительность курса выбирали в зависимости от тяжести заболевания и его течения. Даптомицин использовали или как монопрепарат, или в сочетании с другими антибиотиками.

Вопросы эффективности антибиотикотерапии при отдельных нозологических формах энтерококковых инфекций будут рассмотрены в конце главы. Применительно к даптомицину можно отметить несколько важных моментов.

Наиболее сложно оценить эффективность даптомицина при септических процессах, включая эндокардит, что отмечают практически все авторы [27, 45, 73, 269]. Это определяется несколькими весомыми причинами. Прежде всего число наблюдений подобных заболеваний энтерококковой природы, особенно эндокардита, леченного даптомицином, относительно невелико. Еще меньше (практически нет) сравнительных исследований с использованием антибиотиков, которые выше названы базовыми. Второй момент, на который обращают особое внимание, это тяжесть

состояния больных, получавших даптомицин, наличие сопутствующих заболеваний, их преклонный возраст и другие осложняющие обстоятельства, исключающие или ограничивающие возможность объяснения связи неудачной терапии с даптомицином. Еще одно обстоятельство негативного плана, на которое авторы обращают серьезное внимание, это то, что даптомицин применяли, как правило, для лечения больных, уже получавших антибиотики, зачастую самые различные и длительно. По разным причинам, а чаще всего из-за неэффективности, их пришлось заменить на даптомицин. В этом же ряду стоит ванкомицинрезистентность возбудителя. Именно эта устойчивость и является главной причиной назначения даптомицина. Большую смертность при инфекциях энтерококковой природы, вызванных ванкомицинрезистентными штаммами, логично связывают с неэффективностью лечения, теми трудностями, которые возникают при выборе адекватной антибиотикотерапии. В некоторых наблюдениях использовали ряд вариантов доз, в том числе меньших, чем указаны выше (от 3 мг/кг). Все это не могло не наложить отпечаток на результативность терапии даптомицином сепсиса и эндокардита, которая колебалась у разных авторов в пределах 50–80% (если вообще можно судить о ней в подобной ситуации). Тем не менее некоторые заключения можно сделать. Во-первых, даптомицин обладает при септических заболеваниях определенным терапевтическим потенциалом. Как уже показано выше, он обеспечивает эффект по клиническим показателям (симптомам); кроме того, найдено, что по микробиологическим данным (подавлению возбудителя) его действие выражено в большей степени — в этом случае эффект обычно составляет 80%. Во-вторых, отмечена тенденция к тому, что эффективность даптомицина заметно выше, если его используют вместе с другими антибиотиками. В этом качестве он использован с гентамицином, рифампицином, доксициклином, тигециклином, и обычно с положительным результатом. Однако число наблюдений пока мало, и делать какие-либо выводы на данный момент не представляется возможным [73, 357]. Впрочем, терапия энтерококковых инфекций сочетанием антибиотиков — распространенная практика, и даптомицин вряд ли может быть исключением. Еще одна наметившаяся тенденция при терапии даптомицином тяжелых (генерализованных) инфекций — это применение больших доз антибиотика. Сегодня 6 мг/кг являются стандартной (лучше скажем: наименьшей) дозой. Речь идет об увеличении дозы до 8–10 мг/кг

и даже 12 мг/кг. Такие дозы уже опробованы, признаны приемлемыми, в том числе и по переносимости в этом случае антибиотика больными [27, 73, 142, 357]. Однако на момент написания этого издания в инструкциях и другой распорядительной документации упоминается доза 6 мг/кг как безусловно приемлемая.

Даптомицин был использован для лечения других энтерококковых заболеваний, также преимущественно в тех случаях, когда иные, «базовые» антибиотики по каким-либо причинам назначать было нельзя. Среди них тяжелые гнойные поражения кожи, мягких тканей, костей, суставов, заболевания мочевыводящих путей, мозговых оболочек, органов дыхания [73, 330, 359]. Число наблюдений, кроме (и то с оговоркой) больных с поражением кожи и мягких тканей, было невелико и далеко идущие выводы пока делать сложно. Тем не менее, можно отметить, что полученные результаты и в клиническом выражении, и по микробиологическим данным могут быть оценены положительно. Антибиотик признан эффективным в 70–90% случаев при заболеваниях кожи и мягких тканей. Им успешно лечены больные с поражением мочевыводящих путей, костей и суставов и др. Однако это данные по энтерококковым инфекциям в целом. Если же возбудитель был ванкомицинрезистентен, то эффективность даптомицина снижалась (впрочем, как и терапия иными антибиотиками). При лечении перечисленных инфекций оценка эффективности даптомицина осложнена тем, что его использовали в разных дозах и, почти как правило, после терапии другими антибиотиками, результаты которой были неудовлетворительны. Заметим, что авторы, которые обобщили клиническую эффективность даптомицина, в целом нашли его действие благоприятным, а сам антибиотик — перспективным. Однако, подчеркнем еще раз, было бы неверно считать его изучение завершенным.

Другой резервный антибиотик, применяемый при энтерококковых заболеваниях, но заметно реже, чем даптомицин, это квинопристин-дальфопристин. Справка о нем тоже есть в предшествующей главе. Его важной характеристикой, когда речь идет о действии на энтерококки, является чувствительность к нему только *E. faecium*. *E. faecalis* к нему устойчив. Хотя ряд штаммов последнего вида по МПК могут быть отнесены к чувствительным (а их около 30%), тем не менее этот факт в расчет не принимается. Понятие резистентность распространяется не на отдельные штаммы, а на весь вид *E. faecalis* [122]. Как уже подчеркивалось

выше, при заболеваниях, вызванных этим энтерококком, квинупристин-дальфопристин не применяют. Антибиотик обладает оригинальным механизмом действия на грамположительные бактерии, отличающимся от действия других антимикробных препаратов. Поэтому перекрестная резистентность к нему отсутствует: энтерококк, первично или вторично устойчивый к другим соединениям, может быть чувствителен к квинупристину-дальфопристину (и наоборот). Сказанное в полной мере относится к ванкомицинрезистентным энтерококкам: они чувствительны к квинупристину-дальфопристину (только следует напомнить, что речь не идет о *E. faecalis*). МПК антибиотика для *E. faecium* относительно велики, они чаще близки к 0,5–1 мкг/мл (энтерококки считаются чувствительными к антибиотику, если МПК до 1 мкг/мл включительно). Тем не менее квинупристин-дальфопристин принято относить к числу антибиотиков, действующих бактерицидно, что определяется малым различием между МПК и МБК. Устойчивость *E. faecium* к квинупристину-дальфопристину возникает достаточно редко, что связано, скорее всего, с ограниченным применением этого антибиотика. Тем не менее она реальна [123]. МПК для резистентных штаммов могут достигать 32–64 мкг/мл.

Существует определенное количество наблюдений о клинической эффективности квинупристина-дальфопристина при заболеваниях, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками. Трудно признать их в количественном отношении достаточными для окончательных суждений. Тем не менее в целом они позволяют говорить о лечебном потенциале антибиотика, именно как резервного препарата при септических процессах, включая эндокардит, заболеваниях мочевыводящих путей, послеоперационные осложнения при хирургической патологии органов живота, гнойные поражения мягких тканей, костей и суставов [27, 46, 99, 122, 237]. Как и в случае с даптомицином, квинупристин-дальфопристин применяли в большинстве случаев для лечения тяжелых больных, очень часто с сопутствующей сложной патологией неинфекционной природы. Большинство из них до этого получали иную антибиотикотерапию, которая была признана неэффективной. Трудно судить, в какой степени все это отразилось на эффективности квинупристина-дальфопристина. При наиболее тяжелых процессах антибиотик дал, по некоторым обобщенным данным, около 60–70% случаев излечения или серьезного улучшения состояния

больных. Это относится и к больным с бактериемией и эндокардитом [27, 122, 237]. Неоднократно делались попытки использовать антибиотик в сочетании с другими препаратами — доксициклином, рифампицином, гентамицином, ампициллином. Экспериментальные исследования показали, что синергидное действие квинупристина-дальфопристина с другими антибиотиками в отношении энтерококков проявляется относительно редко, особенно по бактерицидному варианту [123]. Вместе с тем, приведено наблюдение эффективной терапии квинупристином-дальфопристином больного с лейкемией, осложненной энтерококковым сепсисом. Антибиотик использовали в сочетании с относительно большими (16 г/сутки) дозами ампициллина [46]. При этом возбудитель был устойчив к ампициллину, но чувствителен к квинупристину-дальфопристину.

Как в этом, так и в других упомянутых выше наблюдениях препарат применяли в разовой дозе 7,5 мг/кг три раза в сутки, внутривенно, капельно. Продолжительность курсового введения антибиотика зависела от тяжести заболевания и переносимости препарата — от нескольких дней до двух месяцев. Среди осложнений, потребовавших отмены антибиотика, особо выделяют миалгии и артралгии.

Еще один антибиотик, линезолид, достаточно прочно вошел в обиход антимикробных препаратов, применяемых при инфекциях, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками в качестве резервных. Он, безусловно, представляет собой существенный интерес для отечественной практики, поскольку разрешен для клинического применения. Антибиотик поступает на российский фармацевтический рынок, хотя пока остается достаточно дорогим. Отношение к этому антибиотику неоднозначное; одни рассматривают его в качестве основного резервного препарата, другие считают бактерицидный потенциал линезолида недостаточным, а ведь летальное действие при тяжелых энтерококковых заболеваниях считается важным условием рациональной антибиотикотерапии. Отсюда сдержанность в его оценке [27, 127, 177]. Так или иначе, но с учетом и свойств даптомицина и квинупристина-дальфопристина, и их отсутствия в отечественной аптечной сети, линезолид приходится рассматривать как один из наиболее перспективных резервных препаратов для лечения инфекций энтерококковой природы во всех случаях, если пенициллины и ванкомицин окажутся неприемлемыми.

Линезолид активен только в отношении грамположительных бактерий, в том числе энтерококков, включая *E. faecalis* и *E. faecium*. Антибиотик обладает оригинальным механизмом действия на бактерии, в силу чего к нему нет перекрестной резистентности — микроб может быть устойчив к антибиотикам самых различных групп, но чувствителен к линезолиду. Энтерококки считаются чувствительными к линезолиду при его МПК 4 мкг/мл (EUCAST) или 2 мкг/мл (CLSI). Для подавляющего большинства штаммов МПК не превышают 1–2 мкг/мл, причем заметного увеличения числа устойчивых штаммов пока не отмечено [67, 148, 293, 397]. Число резистентных энтерококков среди более 1000 культур, изученных по программе 2012 г., было менее 1%. Тем не менее в некоторых работах было продемонстрировано, что в процессе антибиотикотерапии могут достаточно быстро появиться устойчивые клетки. Но в основном они следствие длительного применения антибиотика [17]. Как уже упомянуто выше, бактерицидность линезолида признается не всеми. Тем не менее сравнение концентраций антибиотика в крови больного после и внутривенного, и орального введения в разовой дозе 600 мг, и его МПК для большинства штаммов энтерококка показывает, что летальное действие антибиотика на микроб вполне возможно. При всей условности таких показателей, различие в 2–4 раза делает бактерицидный эффект весьма вероятным [17, 113]. Однако такое различие распространяется лишь на часть штаммов.

Хотя срок «клинической жизни» линезолида сравнительно невелик (его впервые применили для терапии больного в 2000 г. в США, а годом позже в Великобритании), накоплен существенный экспериментальный и клинический материал об эффективности антибиотика при терапии заболеваний, вызванных грамположительными бактериями, среди них стафилококки, стрептококки и другие, включая «метициллинрезистентные» стафилококки и ванкомициноустойчивые энтерококки. Однако линезолид был в значительно большей степени исследован при стафилококковых процессах и существенно реже — при энтерококковых. Клинические наблюдения его активности при заболеваниях, вызванных ванкомициноустойчивыми штаммами *E. faecalis* и *E. faecium*, немногочисленны, а главное — не носят сравнительного характера [27, 51, 241]. Тем не менее полученные результаты таких клинических исследований могут быть оценены в целом как положительные, позволяющие рассматривать линезолид в качестве одного из возможных препаратов

резерва. Это касается как экспериментальных, так и клинических наблюдений [32, 265, 392]. Антибиотик применяли при эндокардите, бактериемии, инфекционных осложнениях после ортопедических операций (при протезировании суставов) и абдоминальных вмешательств, гнойных процессах кожи и мягких тканей и даже менингите [226]. Линезолид назначали по 600 мг два раза в день внутривенно, капельно. В некоторых случаях его вводили внутривенно, капельно, однократно, в суточной дозе 1200 мг. Однако двукратное введение с точки зрения фармакокинетических особенностей антибиотика представляется более правильным. При лечении больных с неотягченным течением энтерококкового процесса линезолид назначали внутрь, чаще всего в такой же дозе — 600 мг два раза в сутки. Есть упоминания о его применении в меньших дозах (300–450 мг два раза в сутки), что при энтерококковых инфекциях вряд ли оправданно. Впрочем, все зависит от течения заболевания, реакции больного на введение антибиотика.

Линезолид неоднократно пытались использовать при энтерококковых заболеваниях в сочетании с другими антибиотиками: ампициллином, гентамицином, рифампицином, даптомицином и др. Однако убедительных данных о целесообразности таких сочетаний пока не получено. Единственно, что можно отметить, это отсутствие проявлений конкурентного (антагонистического) действия.

Линезолид обладает очевидным повреждающим потенциалом (прямым токсическим действием), хотя опыт его длительно (до месяца и более) благополучного применения тоже имеется, в том числе при заболеваниях энтерококковой природы [17]. Наиболее тревожным считается его действие на кроветворение. Оно проявляется в уменьшении количества эритроцитов и тромбоцитов. В отдельных случаях анемия и тромбоцитопения могут носить выраженный, тяжелый характер и требовать длительного восстановления. Осложнение дозозависимо [17, 151]. Обычно оно возникает после длительного повторного введения линезолида, но те или иные первые проявления подавления кроветворения могут проявиться достаточно быстро. Нарушение функции почек, что приводит к повышению концентрации антибиотика в крови, также способствует возникновению гематологического осложнения. Предрасполагающим моментом к его развитию при лечении линезолидом является анемия или тромбоцитопения иной природы. Поэтому считают, что болезни крови следует рассматривать как противопоказание к назначению антибиотика.

При терапии линезолидом нечасто возникают другие серьезные осложнения, которые также могут трактоваться как проявления его прямого токсического (органотропного) действия, поскольку они дозозависимы и избирательны. При длительном применении антибиотика или при повторном его назначении описаны поражения периферической нервной системы и зрительного нерва. Оптическая нейропатия сопровождалась потерей цветоощущения, снижением остроты зрения или частичной слепотой. Осложнение оказалось обратимым при условии отмены линезолида. Проникновение антибиотика в клетки человека и подавление активности митохондрий способно привести к метаболическому ацидозу — лактоацидозу типа А с накоплением в крови L-лактата. Осложнение также требует отмены линезолида. Среди других проявлений повреждающего действия антибиотика упоминают реакцию со стороны печени с увеличением уровня трансфераз крови, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, жидкий стул или запор, потеря аппетита и др.), головную боль. Возможны аллергические реакции на применение линезолида: сыпь, отек Квинке, зуд и др.

Весь комплекс свойств линезолида: его противомикробное действие *in vitro*, ограниченный, но в целом положительный опыт применения при инфекциях, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками, достаточно большое число наблюдений его эффективности при заболеваниях, возбудителями которых были иные грамположительные бактерии (стафилококки в первую очередь), повреждающий потенциал (для человека) — позволяют считать линезолид перспективным антибиотиком резерва для терапии энтерококковых инфекций, вызванных ванкомицинустойчивым штаммом, если применение пенициллинов по каким-либо причинам невозможно. Однако предстоит достаточно долгий путь накопления необходимого количества клинических наблюдений, прежде чем можно будет назвать его место среди других препаратов резерва.

Существует определенная группа т.н. новых антибиотиков, как полагают, они могут занять определенное место в номенклатуре тех антимикробных препаратов, которые при определенных условиях окажутся приемлемыми для терапии энтерококковых инфекций, вызванных ванкомицинрезистентными штаммами. О них упоминалось в предшествующей главе — это новые цефалоспорины и гликопептиды [371, 394, 430]. Привлекает внимание

чувствительность к ним энтерококков, в том числе возможность достижения бактерицидного действия [29]. Однако пока убедительных данных о клинической эффективности этих антибиотиков при энтерококковых заболеваниях очень мало или они вообще отсутствуют. Более уместно рассматривать эти препараты в свете преодоления «метициллинрезистентности» стафилококков.

Клиническая практика выбора и дозирования антибиотиков при инфекциях, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками

В заключение темы попробуем суммировать те рекомендации, которые сделаны на основе накопленного опыта антибиотикотерапии заболеваний, вызванных ванкомицинустойчивыми энтерококками. Хотя подобные предложения в целом имеют много общего, они не однородны и зачастую отражают мнение авторов, сложившееся на основе личного опыта, результатов собственных исследований. Только при ограниченном количестве нозологических форм эти рекомендации являются коллективными, вошли в рекомендательную документацию.

Неоднородность существующих предложений по выбору антимикробного лекарственного средства и его дозы определяется рядом вполне объективных причин.

Во-первых, речь идет только о патологии, причиной которой являются ванкомицинрезистентные энтерококки. Это ограничивает количество наблюдений, затрудняет обобщение накопленных материалов. Энтерококковые заболевания представляют собой около 10% госпитальных инфекций, треть из которых вызваны ванкомицинустойчивыми штаммами [283]. Цифры условные, но, видимо, усредненно близкие к истинным. Что касается внебольничных заболеваний, этиология которых определяется ванкомицинустойчивыми энтерококками, то их подлинное количество вряд ли сегодня можно достоверно оценить. Во всяком случае рост числа энтерококковых инфекций связывают в основном с внутрибольничной ситуацией.

Вторая причина — это разнообразие патологий, вызванных ванкомицинустойчивыми штаммами: их выделяют при системных процессах из крови (сепсис, эндокардит), из биосубстратов при патологии разной степени тяжести мочевыводящих

и желчевыводящих путей, из перитонеального и раневого экссудата, из ликвора и т. д. Естественно, что выбор препарата и интенсивность терапии в каждом случае могут быть индивидуальны, различны.

Третья и, наверное, наиболее значимая причина, особо влияющая на отбор того или иного антибиотика, — это чувствительность возбудителя к антимикробным препаратам. Уже говорилось и об «иерархии» лекарственных средств для лечения энтерококковых инфекций, и о тех препаратах, которые назначают в сочетании с основными антибиотиками для потенцирования их бактерицидного действия. К каждому из них, и основному, и вспомогательному, микроб может быть устойчив или даже резистентен сразу к нескольким антибиотикам. Это особенно присуще госпитальным штаммам *E. faecium*, множественная устойчивость которых с каждым годом получает все большее распространение и делает антибиотикотерапию вызванных ими инфекций трудноразрешимой проблемой. Впрочем, ванкомицинрезистентность — это почти всегда множественная устойчивость энтерококков к антибиотикам.

Тем не менее опыт назначения антибиотиков при энтерококковых заболеваниях, в том числе вызванных ванкомицинрезистентными штаммами, практика дозирования этих препаратов при инфекциях (и не только энтерококковой природы) делают приемлемыми многие из тех рекомендаций, которые сделаны разными авторами и по выбору противомикробных соединений, и по их дозированию. Начать, видимо, следует с самой трудной проблемы — антибиотикотерапии при внутрисосудистых инфекциях, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками, т. е. при бактериемии и эндокардите. Автор еще раз считает необходимым оговориться, что используемый широко принятый в зарубежной литературе термин «бактериемия» не является предметом обсуждения в данной работе. В этом случае он лишь отражает терминологию, используемую разными авторами в публикациях, посвященных терапии энтерококковых заболеваний. А в них, как правило, не расшифровывают, о какой бактериемии идет речь — транзиторной, перемежающейся или стабильной (персистирующей). Судя по рекомендуемой антибиотикотерапии, имеют в виду чаще всего именно последний вариант. Итак, антибиотики и их дозирование при внутрисосудистых инфекциях, что рекомендуют [27, 37, 74, 127, 147, 170, 269].

В основе существующих предложений лежит ряд очевидных факторов. Прежде всего это тяжесть заболевания. Она определяется

как самой патологией — септические процессы во всех случаях принадлежат к числу наиболее сложных для терапии, так и состоянием тех пациентов, у которых возникают внутрисосудистые заболевания энтерококковой природы. Все обобщенные исследования свидетельствуют, что в большинстве случаев лечить приходится пожилых людей с разной, часто тяжелой сопутствующей патологией (диабет, онкологические заболевания, инфекции иной природы и пр.) [107, 283]. Многие больные перед началом антибиотикотерапии по поводу бактериемии и (или) эндокардита получали антибиотикотерапию, в том числе и с применением тех препаратов, которые являются основными или вспомогательными при энтерококковых заболеваниях (пенициллины, ванкомицин, аминогликозиды и пр.) [107, 177]. Естественно, что следствием этого является резистентность микрофлоры, в том числе энтерококков, к антимикробным лекарственным средствам. Не частый, но возможный вариант системного процесса, его полимикробный характер с участием энтерококков и иных микробов. Наконец, ванкомицинрезистентность возбудителя, по мнению некоторых исследователей, сама по себе способствует более тяжелому протеканию заболевания, большей смертности, делает необходимой максимально возможную интенсивность антибиотикотерапии [283]. Впрочем, допустимо предположить, что в большей мере это связано с теми трудностями, которые возникают при выборе адекватной антибиотикотерапии, если возбудитель полирезистентен к противомикробным лекарственным средствам. А это, как уже отмечено выше, для энтерококков нередкий вариант.

Наиболее очевидные, обоснованные (в той или иной мере) рекомендации по выбору антибиотика и его дозы можно (и рационально) систематизировать именно по чувствительности энтерококка к антимикробным препаратам. Ванкомицинрезистентность принимается как данность и в дальнейшем не упоминается; естественно, что это относится и к перспективе применения ванкомицина (точнее, ее отсутствию). Напомним, что речь идет о терапии системных инфекций.

Вариант первый (к сожалению, редкий). Возбудитель чувствителен к ампициллину (бензилпенициллину) и антибиотикам-аминогликозидам (гентамицину, стрептомицину). Никаких противопоказаний со стороны больного к применению пенициллинов и аминогликозидов нет. В такой ситуации безальтернативно рекомендовано назначать ампициллин в сочетании с гентамицином.

Ампициллин вводят в разовой дозе 3–4 г внутривенно, капельно 3–4 раза в сутки. Суточная доза — 12–16 г. Курс до 6 недель, продолжительность определяется с учетом эффективности лечения и переносимости антибиотика больным. Гентамицин рекомендован в дозе 80 мг 2–3 раза в сутки, внутривенно или внутримышечно. Суточная доза до 240 мг. Курс до 2 недель. Есть рекомендация, позволяющая вводить гентамицин до 6 недель [1, 170], но она вызывает возражения (об этом далее).

По данному варианту антибиотикотерапии энтерококкового заболевания целесообразно дать несколько уточнений. Среди пенициллинов, как уже выше было отмечено, для таких же целей, что и ампициллин, рекомендован бензилпенициллин в суточной дозе 18 млн ЕД внутривенно, шестью введениями, также в сочетании с гентамицином; последний в такой же дозе, что и вместе с ампициллином, — до 240 мг в сутки. Следует отметить, что если энтерококк чувствителен к бензилпенициллину, то он чувствителен и к ампициллину. Но чувствительность к ампициллину не обязательно предполагает чувствительность к бензилпенициллину, штамм энтерококка может быть к последнему устойчив. Это определяется прежде всего большей удельной активностью ампициллина, а также различиями в фармакокинетике. А вот параллелизм между чувствительностью энтерококков к аминогликозидам — гентамицину и стрептомицину — не обязателен; эта характеристика для каждого из них может быть сугубо индивидуальной. Напомним только, что понятие «чувствительность» к аминогликозидам энтерококков условно и является лишь критерием их совместимости с пенициллинами и ванкомицином для сочетанной терапии.

Особая тема — продолжительность курса с применением аминогликозидов. Действительно, есть опыт их длительного, многонедельного применения без каких-либо очевидных осложнений (вспомним хотя бы терапию туберкулеза стрептомицином). Закономерен вопрос: почему бы его, этот опыт, не использовать и при лечении эндокардита? Но ведь есть и другие, куда более тревожные данные о повреждающем действии аминогликозидов и на слуховой анализатор, и на почки. Можно ли их игнорировать? Ототоксичность и нефротоксичность — это основной, наиболее опасный и нередкий вариант прямого токсического действия аминогликозидов, это та их характеристика, которая сделала и гентамицин, и другие антибиотики данной группы (активные, интересные по противомикробным свойствам) применяемыми чаще

в сочетаниях, а не как монопрепараты, и лимитированно по продолжительности курса. Автор в данном случае разделяет мнение тех специалистов, кто ограничивает применение аминогликозидов 10–14 сутками. Но если уж возникает необходимость в их более длительном применении, то оно должно идти под жестким контролем и функции почек, и слуха (последнее, к сожалению, труднореализуемо). Кроме того, настоятельно рекомендуют в течение курса определять концентрацию аминогликозидов в крови. Гентамицина не должно быть более 8 мкг/мл, стрептомицина — 25 мкг/мл.

Второй вариант. Возбудитель устойчив к ампициллину, но степень резистентности относительно невелика — МПК до 64 мкг/мл включительно. К аминогликозидам энтерококк чувствителен. В этом случае предложено использовать «мегадозы» ампициллина, до 28–32 г в сутки. Антибиотик вводят внутривенно, капельно, 4–6 инфузиями. Гентамицин и стрептомицин реализуют так же, как указано в первом варианте. Продолжительность курса с использованием больших доз определяется по результатам терапии и состоянию больного.

Третий вариант. Устойчивость возбудителя к пенициллинам велика, МПК ампициллина превышает 64 мкг/мл. Применение пенициллинов в данном случае исключается. Поскольку ванкомицин (основной резервный препарат) также не может быть использован, то в число основных антимикробных лекарственных средств переходят другие антибиотики резерва. Выбор прежде всего может идти между даптомицином, квинупристином-дальфопристином и линезолидом. Какой-то устоявшейся, общепризнанной рекомендации, позволяющей считать один из этих антибиотиков предпочтительным, нет [27, 147, 170, 269]. Поскольку квинупристин-дальфопристин активен только в отношении *E. faecium*, поскольку он менее доступен и должен вводиться внутривенно 3 раза в сутки, его используют реже двух других антибиотиков. А вот даптомицин и линезолид в данной ситуации более конкурентны [37, 45, 241]. Предпочтительным представляется даптомицин по следующим причинам. Он бактерициден, что не оспаривается. Летальное действие линезолида признается не всеми. Как уже отмечено выше, некоторые авторы относят его к препаратам бактериостатического действия. Даптомицин вводят один раз в сутки, линезолид — два раза. К даптомицину энтерококки пока редко бывают устойчивы. Его антагонистическое действие при сочетанном применении с другими

антибиотиками, в том числе с аминогликозидами, не установлено. Тем не менее утверждать, что даптомицин обладает значительными преимуществами при сравнении с линезолидом, не приходится. Это и проявилось в рекомендациях отдельных авторов. С учетом сказанного, остановимся сначала на даптомицине. Антибиотик вводят в разовой дозе (она же суточная) — 6–8 мг/кг, внутривенно, капельно, длительно в течение часа. Еще раз подчеркнем, даптомицин достаточно вводить один раз в сутки. Курс определяется течением заболевания и переносимостью антибиотика. Есть наблюдения длительного, более месяца, введения даптомицина при отсутствии каких-либо проявлений его повреждающего действия. Очень важное дополнение последних лет касается его дозирования. В ряде работ по лечению тяжелых энтерококковых инфекций рекомендовано применение даптомицина в дозах от 8 до 12 мг/кг, внутривенно, раз в сутки. Подчеркивается хорошая переносимость препарата.

В рамках третьего варианта антибиотикотерапии внутрисудистой инфекции, вызванной ванкомицинрезистентными энтерококками, следует также назвать практику применения квинупристина-дальфопристина. Повторим, основное условие его назначения — только если возбудитель *E. faecium* (но не *E. faecalis*). Антибиотик вводят в разовой дозе 7,5 мг/кг, внутривенно, капельно, медленно (инфузионно), 3 раза в сутки, т.е. суточная доза 22,5 мг/кг веса больного. Двукратное введение допустимо только при менее тяжком заболевании. Курс может быть длительным при условии хорошей переносимости препарата.

Линезолид по этому же показанию назначают в разовой дозе 600 мг, внутривенно, инфузионно, два раза в сутки. Суточная доза — 1200 мг. Трехкратное введение линезолида (в сутки), рекомендованное в некоторых работах, в основном давних, не прижилось. Позднее такой режим не нашел одобрения в связи с опасностью гематотоксического действия. При благоприятном течении заболевания внутривенное введение антибиотика может быть заменено введением *per os* в такой же дозе. Продолжительность курса определяется эффективностью антибиотикотерапии и состоянием больного.

Целесообразность сочетанного применения даптомицина, квинупристина-дальфопристина и линезолида с антибиотиками аминогликозидами (гентамицином, стрептомицином) изучена недостаточно. Тем не менее утверждается, что такое сочетание приемлемо

и может быть полезно при условии чувствительности возбудителя к этим антибиотикам.

Четвертый вариант. Энтерококк чувствителен к пенициллинам, но высокорезистентен к гентамицину и стрептомицину. Из числа препаратов, применяемых для терапии энтерококковых заболеваний, исключаются два антибиотика, которые являются признанными в качестве потенцирующих действие базовых препаратов, способствующих проявлению их бактерицидности в отношении энтерококков. Вопрос заключается в том, могут ли другие антибиотики действовать синергидно с пенициллинами. Среди множества предложений наиболее убедительно выглядит рекомендация в качестве потенцирующих препаратов применять цефалоспорины третьего поколения: цефтриаксон или цефотаксим. Подчеркнем, только как способствующих бактерицидному действию пенициллинов. Самостоятельного значения при энтерококковых заболеваниях эти цефалоспорины не имеют, а вот в качестве вторых, дополнительных они рекомендованы. Цефотаксим вводят внутривенно или внутримышечно в разовой дозе 1–2 г три-четыре раза в сутки (суточная доза — до 8 г). Цефтриаксон также вводят внутривенно или внутримышечно в дозе 2 г, но один раз в сутки. Следует, однако, заметить, что клинических наблюдений, подтверждающих целесообразность таких сочетаний, пока немного.

До сих пор речь шла об антибактериальной терапии системных инфекций, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками. Но они же могут быть возбудителями других заболеваний. Об этом уже упоминалось выше. Естественно, что, когда речь идет о процессах, локализованных в коже, мягких тканях, костях, суставах, в брюшной полости, рекомендации по выбору антибиотика(-ов) и дозы препаратов носят менее категоричный характер. Они не столь радикальны, поскольку при всей несомненной значимости антибиотикотерапии она осуществляется вместе с не менее важным, а часто и более значимым оперативным пособием, лишь дополняя его. И хотя операция не всегда возможна, в большинстве случаев это именно так.

Принципиальный подход к выбору антимикробных лекарственных средств изложен выше, каких-либо существенных его изменений при инфекциях иной локализации не предложено. Уточнения вносятся более в соответствии с фармакокинетическими особенностями тех или иных препаратов, их способностью проникать в ткани, преодолевать различные по селективности гистогематические

барьеры: как известно, не все антибиотики это «умеют». Именно данное качество позволяет линезолиду быть перспективным при терапии энтерококковых заболеваний костей и мозговых оболочек. Линезолид создает в костной ткани концентрации, составляющие около трети от его концентраций в крови, в абсолютном выражении они достигают 8–17 мкг/г, что вполне достаточно для подавления кокковой микрофлоры [8, 99]. Отсюда удачная попытка применить антибиотик при лечении остеомиелита в стандартной дозе — по 600 мг два раза в сутки внутривенно и внутрь.

Аналогичным было основание для применения линезолида при менингите энтерококковой природы. Антибиотик создает в ликворе концентрации, составляющие до 50% от его содержания в крови [17, 113]. Для антибиотиков это достаточно высокий уровень проникновения через гематоэнцефалический барьер. Линезолид был достаточно успешно применен для терапии менингита энтерококковой природы, и, хотя наблюдений пока очень немного, авторы в целом положительно оценивают перспективу его применения [226]. Линезолид назначали по 600 мг два раза в сутки внутривенно. Имеется одно наблюдение трехкратного применения линезолида в течение суток, также внутривенно, без каких-либо осложнений во время длительного курса. Следует отметить, что при энтерококковом менингите во всех наблюдениях потребовалось продолжительное курсовое введение антибиотика — от трех до шести недель. В отличие от линезолида, квинупристин-дальфопристин, которым также лечили менингит, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, и его успешное применение при этой патологии потребовало не только внутривенного, но и интравентрикулярного введения антибиотика. Даптомицин также плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (его концентрации в ликворе составляют менее 10% от содержания в крови [176], и перспектива его применения при менингите пока не установлена). К числу потенциально целесообразных в таких случаях препаратов (при условии чувствительности к ним энтерококков) отнесены ампициллин и бензилпенициллин в высоких дозах, а также хлорамфеникол.

Вернемся к проблеме заболевания костей и суставов. В случае возникновения инфекционных осложнений после протезирования принципиальная схема антибиотикотерапии не отличается от той, что предложена для лечения системных инфекций [99, 300]. Если возбудитель чувствителен к пенициллинам, то антибиотиками

выбора являются ампициллин или бензилпенициллин; в противном случае (напомним, при ванкомицинрезистентности энтерококка) в качестве базовых препаратов называют линезолид или даптомицин. Во всех вариантах в роли дополнительных (потенцирующих) средств рекомендованы антибиотики-аминогликозиды (гентамицин или стрептомицин). Согласно последним рекомендациям общества инфекционистов США (IDSA), при инфекционных осложнениях после протезирования бензилпенициллин рекомендован в дозе до 24 млн ЕД в сутки непрерывным капельным внутривенным введением или шестью внутривенными введениями, ампициллин — в дозе 12 г в сутки также непрерывным капельным внутривенным введением или поделенным на шесть разовых доз. Доза даптомицина, разовая, она же суточная, — 6 мг/кг, внутривенно, капельно (медленно, в течение часа). Линезолид предложено вводить по стандартной схеме — 600 мг два раза в сутки внутривенно или внутрь. Во всех вариантах антибиотикотерапия базовыми препаратами продолжается в течение 4–6 недель. Предложенная схема приемлема и для терапии других инфекций костей и суставов энтерококковой природы. Следует обратить внимание на дозирование антибиотиков аминогликозидной группы. Все предложения, сделанные по этому поводу в разделе, посвященном терапии системных инфекций, сохраняют свою значимость и в данном случае. И еще одно. При тяжелых формах энтерококковых инфекций костей и суставов доза ампициллина (12 г в сутки) может оказаться недостаточной. Представляется вполне допустимым ее двукратное увеличение. Важным ориентиром является чувствительность возбудителя к пенициллинам. Если МПК ампициллина превышает 8 мкг/мл, но не более 64 мкг/мл, то приемлем тот же подход, что предложен для терапии эндокардита и сепсиса, — применение больших суточных доз антибиотика (в пределах 30 г) в сочетании с аминогликозидами. Последние, естественно, должны применяться только в стандартном режиме.

Аналогичный подход представляется приемлемым и для даптомицина. С учетом его достаточно ограниченного проникновения через мембраны при тяжелых инфекциях костей и суставов доза 6 мг/кг может оказаться не оптимальной. В таких ситуациях доза 7,5 мг/кг (разовая и суточная) более надежна. Следует напомнить об упомянутом выше успешном опыте применения даптомицина при септических процессах в дозах от 8 до 12 мг/кг. Но пока к такому дозированию лучше подходить с большой осторожностью.

Парадоксальная ситуация сложилась с практикой антибиотикотерапии внутрибрюшинных инфекций (перитонит, абсцессы различной локализации и пр.), если среди возбудителей обнаруживают энтерококки. Ни у кого не вызывает сомнений роль этих микроорганизмов в этиологии гнойных заболеваний брюшной полости; по меньшей мере в 40% случаев процесс развивается именно с участием энтерококков.

Некоторые авторы (хотя и не все) убеждены в том, что если в экссудате присутствует энтерококк, то процесс протекает тяжелее, а опасность летального исхода становится выше [277, 278, 373]. Все соглашаются и с тем, что при проведении противомикробной терапии необходимо, чтобы в спектр противомикробного действия выбираемых антибиотиков входили и энтерококки. Не исключается возможность присутствия штаммов, относящихся к ванкомицинрезистентным [377, 386]. Однако четкой позиции в вопросе о том, какие противозентерококковые антибиотики следует включать обязательно для лечебных целей, какие из них предпочтительны при внутриабдоминальной патологии, вызванной ванкомицинрезистентными штаммами, нет. Объяснение этому можно дать с учетом того, что энтерококки (как и другие микробы) редко бывают монокультурой: их, как правило, выделяют вместе с грамотрицательными факультативно анаэробными бактериями (кишечной палочкой прежде всего) и, если микробиологическая часть исследования полноценна, в сочетании с облигатно анаэробными бактериями, среди которых ведущее место занимают бактероиды. Разделить эти бактерии по степени этиологической значимости невозможно, равно как и по необходимости подавления антимикробными препаратами кого-либо из них. Известно, что при т. н. «ассоциативном штамме» иногда достаточно подавить рост одного из участников, чтобы добиться положительного результата. Другим фактором, который, возможно, сыграл свою роль в той неопределенности, что сложилась с антибиотикотерапией энтерококковых процессов, является оперативное пособие; оно в таких случаях практически обязательно. Операция сама по себе не всегда достаточна, но главным образом определяет эффективность терапии, отодвигая антимикробные препараты на второй план (при всей их несомненной ценности). Сказать, что сложившаяся ситуация приемлема, нельзя. Недаром в существующих публикациях есть прямые указания на не лучшие результаты применения при внутриабдоминальных инфекциях цефалоспоринов

и аминогликозидов, поскольку они не дают в полной мере того эффекта, который ждут от комплексного лечения этих заболеваний. А такая практика существует и даже рекомендуется [377]. Не спасает ситуацию и присоединение метронидазола как препарата, активного в отношении облигатно анаэробных бактерий. А вот энтерококки в данном случае во внимание не принимаются. Так это или не так, требует специального исследования, которое реализовать непросто. Поэтому попробуем суммировать те рекомендации, которые имеются и представляются приемлемыми [27, 277, 278, 377, 386]. Они касаются применения антибиотиков при энтерококковых процессах в брюшной полости и сводятся к следующему.

1. Энтерококковые инфекции органов брюшной полости — это реальность. Они чаще возникают у пожилых, ослабленных больных, при иммунной недостаточности, при наличии иных тяжелых заболеваний любой природы и локализации (онкологические заболевания, диабет и пр.). При подозрении на патологию, в возникновении которой может участвовать энтерококк, эмпирическая противомикробная терапия должна включать антибиотик, в спектр действия которого входят энтерококки, в частности ампициллин.

2. Микробиологическое исследование экссудата (гноя, биоптата) является обязательным с установлением чувствительности культуры энтерококка к антибиотикам (как базовым, так и дополнительным). Обязателен тест на его ванкомицинрезистентность.

3. Эмпирическая терапия должна учитывать возможность ванкомицинрезистентности энтерококков, если в анамнезе есть указания на их колонизацию в кишечнике или иной области человеческого тела, или на другие заболевания, вызванные ванкомицинрезистентным штаммом, или на терапию какого-либо процесса с длительным применением ванкомицина.

4. Микробиологически установленная резистентность энтерококка к ванкомицину является абсолютным показанием для исключения антибиотика из арсенала применяемых антимикробных лекарственных средств и для выбора иных препаратов, к которым возбудитель чувствителен.

5. Далее предложено ориентироваться на уже приведенные выше рекомендации по выбору препаратов при ванкомицинрезистентности энтерококков. Первым остается ампициллин, доза которого определяется по МПК. Потенцирующими являются антибиотики аминогликозидной группы. Среди антибиотиков

резерва — линезолид, даптомицин, квинупристин-дальфопристин. Линезолид вошел в число препаратов, апробированных при энтерококковых инфекциях органов живота, и даже упомянут среди возможных средств эмпирической терапии. Применение двух других антибиотиков по обсуждаемым показаниям практически не изучено, хотя каких-нибудь реальных возражений против их использования нет. Что касается утверждения, что нецелесообразно применение аминогликозидов, в частности как средств эмпирической терапии, из-за опасности возникновения осложнений и (или)

Применение препаратов, вызванных ванкомицинрезистентными

Антимикробное лекарственное средство	Способ(-ы) введения	Разовая доза	Суточная доза, число введений в сутки
Ампициллин	Внутривенно, внутримышечно, внутрь	от 0,5 до 5,0 г (в зависимости от тяжести заболевания)	до 30,0 г (4–6 введений)
Бензилпенициллин	Внутривенно, внутримышечно	от 500 тыс. до 5 млн ЕД (в зависимости от тяжести заболевания)	до 30 млн ЕД (4–8 введений)
Ванкомицин	—	—	—
Даптомицин	Внутривенно	6–8 мг/кг 10–12 мг/кг	один раз в сутки
Линезолид	Внутривенно, внутрь	600 мг	два раза в сутки, инфузионно или <i>per os</i>
Квинупристин-дальфопристин	Внутривенно	7,5 мг/кг	Два–три раза в сутки
Гентамицин	Внутримышечно, внутривенно	80 мг	240 мг
Стрептомицин	Внутримышечно, внутривенно	0,5–2 г	до 4 г, 2–4 введения
Цефтриаксон	Внутримышечно, внутривенно	1–2 г	раз в сутки
Цефотаксим	Внутримышечно, внутривенно	1–2 г	3–4 введения (до 6–8 г)

резистентности к ним бактерий, выделяемых при интраабдоминальной патологии, то оно представляется не вполне резонным, особенно применительно к гентамицину. Он активен в отношении многих бактерий (и грамположительных, и особенно грамотрицательных), которые выделяют из ран брюшной стенки, из перитонеального экссудата и гноя абсцессов брюшной полости. Антибиотик обладает бактерицидным типом действия на многие бактерии. Резистентность к нему микроорганизмов не всегда имеет широкое распространение (хотя она, безусловно, имеет место). Наконец, он

Таблица 5

**используемых для терапии инфекций,
энтерококками [27, 37, 45, 46, 73, 226, 237]**

Продолжительность курса	Примечания
от 2 до 8 недель	При МПК до 64 мкг/мл рекомендовано применять ампициллин в больших дозах — до 24–30 г в сутки в сочетании с аминогликозидами. Антибиотик в больших дозах вводят внутривенно, капельно (30–60 мин.)
от 2 до 8 недель	см. выше Бензилпенициллин не имеет преимуществ в сравнении с ампициллином. Применение ампициллина предпочтительно.
—	При устойчивости возбудителя к ванкомицину не используется.
2–6 недель	Продолжительность курса определяется течением заболевания и переносимостью антибиотика больным. Доза 10–12 мг/кг апробирована с положительным результатом в особо тяжелых случаях.
2–6 недель	Продолжительность курса определяется состоянием больного и переносимостью препарата.
до 4 недель	Применяется только при инфекции, вызванной <i>E. faecium</i> (не <i>E. faecalis</i>). Продолжительность курса определяется переносимостью препарата.
до 10–14 суток	Применяется только в сочетании с пенициллинами или ванкомицином.
—	Применяется только в сочетании с пенициллинами или ванкомицином. Продолжительность курса определяется по переносимости препарата больным, но не более 3–4 недель.
не определена (см. примечания)	Применяется только в сочетании с пенициллинами при высокой устойчивости энтерококка к аминогликозидам. Изучение эффективности не завершено.
не определена (см. примечания)	см. примечания к цефтриаксону

принадлежит к числу немногих антибиотиков, которые потенцируют действие пенициллинов на бактерии, в том числе энтерококки. Что касается повреждающего действия гентамицина на человека, то при соблюдении определенных правил (требований к дозированию, к длительности курса, учета противопоказаний к применению и пр.) опасность проявлений ототоксичности и тем более нефротоксичности невелика. О них надо помнить, учитывать обязательно, неукоснительно соблюдать меры предосторожности, но и преувеличивать повреждающий потенциал гентамицина тоже не стоит.

В таблице 5 обобщены данные об основных антибиотиках, применяемых при заболеваниях, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками, их дозах и способах введения. Однако целесообразно, используя данные таблицы, учитывать те рекомендации, что приведены в тексте.

Сочетанная антибиотикотерапия энтерококковых заболеваний: обоснование и клиническая практика

Проблема сочетанной антибиотикотерапии принадлежит к числу одной из наиболее дискуссионных. У нее есть противники, считающие, что она ничего реального не дает, у нее есть сторонники, утверждающие, что для совместного применения двух (или даже более двух) антимикробных препаратов существуют реальные показания [8, 52, 294, 306, 419]. Истина, как всегда, лежит где-то посередине: и очевидные основания для нее есть, и увлекаться сочетанием антибиотиков, их безоглядным использованием тоже не стоит. Все должно базироваться на взвешенном клиническом и лабораторном основании при лечении каждого конкретного больного с определенной патологией и установленным возбудителем. В большинстве случаев дело обстоит именно так. Но существуют заболевания, при которых совместное применение антибиотиков все-таки считается правилом, не вызывает особых споров и даже, наоборот, старательно оговаривается в перечне лечебных мероприятий и рекомендуется почти как обязательное. Инфекции энтерококкового происхождения входят в их число. По мнению большинства, инфекционная патология, вызванная *E. faecalis* и особенно *E. faecium*, очень часто требует сочетанного

применения двух антимикробных лекарственных средств. Это не обязательная практика, не канон, но в подавляющем большинстве случаев достижение успеха в лечебном процессе предполагает именно сочетанную антибиотикотерапию. С этим согласны почти все. Более того, единодушие существует и в отношении того, какие антибиотики должны использоваться совместно: это пенициллины и аминогликозиды или как резерв ванкомицин и аминогликозиды. Но далее следуют оговорки [28, 53, 222, 282, 306]:

1. Не все пенициллины приемлемы, а только ампициллин и бензилпенициллин, причем с явным предпочтением к первому (не будем в данном случае разделять ампициллин и амоксициллин, по противомикробным свойствам они оба «ампициллины»).

2. Не все аминогликозиды пригодны, но только гентамицин и стрептомицин, однако с акцентом на больший лечебный потенциал первого антибиотика.

3. Ампициллин и бензилпенициллин не целесообразно применять в сочетании с аминогликозидами, если энтерококк к пенициллину устойчив.

4. В случае высокой резистентности энтерококка к гентамицину и (или) стрептомицину их сочетанное использование с пенициллинами бесполезно.

5. Если возбудитель устойчив к пенициллинам, их можно заменить ванкомицином, который также следует применять вместе с аминогликозидами.

6. Устойчивость штамма к ванкомицину делает применение сочетания антибиотика с аминогликозидами нецелесообразным.

7. Высокая резистентность энтерококка к гентамицину и (или) стрептомицину исключает возможность их совместного применения с ванкомицином.

8. Вопрос о рациональности иных сочетаний антибиотиков при энтерококковых заболеваниях находится на разной стадии изучения, окончательных рекомендаций нет; в то же время некоторые из них уже сегодня заслуживают внимания (об этом речь пойдет далее).

Наконец, как это нередко бывает в медицине, не все согласны с тем, что сочетанная антибиотикотерапия при энтерококковых инфекциях полезна. Не оспаривая в принципе такую возможность, полагают, что убедительных доказательств преимущества пенициллинов и аминогликозидов, взятых вместе, нет или их недостаточно. Причем это касается как клинической эффективности

сочетания, так и возможности предупреждения резистентности возбудителя [227]. Чтобы предметно обсудить все стороны проблемы, еще раз напомним те основные показания, которые являются основанием для сочетанной антибиотикотерапии. Но рассмотрим их, естественно, применительно к терапии энтерококковых инфекций и исходя при этом из того, какие препараты реально применяются в наше время в данном случае. Не вдаваясь в детали, они сводятся к следующему.

1. Сочетанная антибиотикотерапия может быть целесообразна при отсутствии бактериологических данных, т. е. если возбудитель неизвестен. Спектр действия двух антибиотиков, подобранных надлежащим образом, делает возможность подавления микроба, который может оказаться к одному из них резистентным, более вероятным. В данном случае речь, как видно, идет об т. н. эмпирической терапии. Потребность в ней при возможной энтерококковой инфекции (но неподтвержденной) реальна. С учетом устойчивости энтерококков, особенно *E. faecium*, к антибиотикам (в том числе к пенициллинам) для сочетанного применения двух препаратов основания есть. Только вот являются ли пенициллины и аминогликозиды, взятые вместе, оптимальными по спектру их действия и активности, — ответ на этот вопрос скорее будет отрицательным. Аминогликозиды целесообразны настолько, насколько они в каждом конкретном случае способны потенцировать активность пенициллинов в отношении энтерококков. Сами по себе в отношении этих микроорганизмов они малоактивны. Да и вторичная резистентность к ним энтерококков стала реальной и частой проблемой. Все это так. Однако приходится признать, что убедительной замены сочетанию ампициллина (бензилпенициллина) с гентамицином или стрептомицином пока не предложено. Вот и остаются эти антибиотики препаратами первого ряда для эмпирической терапии при предполагаемом заболевании энтерококковой природы.

2. Еще одним показанием для сочетанной антибиотикотерапии является полимикробный характер происхождения заболевания. Энтерококк в этом случае выделяют вместе с иными микроорганизмами, с иной чувствительностью к антимикробным лекарственным средствам. Такая ситуация вполне возможна, особенно с учетом того, что ванкомицинустойчивые энтерококки обычно полирезистентны. Ассоциации микроорганизмов с участием *E. faecalis* и (или) *E. faecium* и бактерий иных родов найдены при абдоминальных инфекциях вследствие острых заболеваний

органов живота, при поражении желчевыводящих путей, при заболеваниях мочеполового тракта, костей и мягких тканей. Более того, энтерококки обнаружены в крови вместе с другими микроорганизмами при бактериемии, причем, по разным данным, у 5–30% больных (все зависит от источника, из которого микробы попадают в кровяное русло).

Поскольку микроорганизмы могут быть различны по чувствительности к антибиотикам и с учетом особой резистентности энтерококков можно предположить такую ситуацию, когда два препарата с разным спектром противомикробного действия окажутся необходимы. В этом случае сочетание ампициллина (но не бензилпенициллина) с гентамицином может оказаться вполне приемлемым, рациональным. Но не всегда. Естественно, все зависит от того, что определит бактериологическая служба — каковы микробы и какова их чувствительность к антибиотикам.

3. Следующее показание для применения двух антибиотиков представляется достаточно важным в практическом отношении, если учесть, какова цена резистентности энтерококков к препаратам этиотропного действия, как быстро их резистентность возникает к ряду антибиотиков, особенно среди *E. faecium*, насколько существенной может быть устойчивость. Утверждается, что при сочетанном применении антибиотиков возникновение резистентности возбудителя заболевания можно отсрочить и ограничить или даже вообще исключить. В ряде исследований *in vitro* и *in vivo* было показано, что подобное лимитирующее действие весьма вероятно [8, 185]. Оно возможно благодаря селективному воздействию одного антибиотика на клетки, устойчивые к другому. Оно может быть отражением синергидного действия двух препаратов на популяцию возбудителя, предупреждающего не только размножение микроба, но и те мутационные процессы, которые могут проявиться при контакте с антимикробным веществом. Сочетание антибиотиков способно более эффективно воздействовать на персистирующие клетки энтерококка, в том числе в биопленках, ограничивая при этом число устойчивых вариантов. Такой эффект вероятен только при условии чувствительности микроба к сочетанным препаратам. Возможно, с этим связана неудовлетворенность некоторых исследователей результатами изучения действия бета-лактамов и аминогликозидов [52]. Наряду с энтерококками объектом исследования была чувствительность микроорганизмов родов *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, среди

которых число устойчивых штаммов достаточно велико, как к бета-лактамам, так и к аминогликозидам. В результате убедительных данных о преимуществе сочетанного действия двух антибиотиков в сравнении с действием одного препарата на развитие устойчивости бактерий получено не было. Однако, подобное мнение — скорее исключение, чем правило. Вопрос заключается в другом: не установлено, как сочетанием двух (или более) антибиотиков влиять на возникновение резистентности энтерококков (и не только их), как выбирать для этого антимикробные препараты, как и в каких дозах их сочетать. Это неизвестно ни применительно к паре пенициллин — аминогликозид, ни к другим сочетаниям, о которых речь пойдет далее.

4. Не будем останавливаться на возможности путем совместного использования антибиотиков назначать их в редуцированной дозе, тем самым ограничивая возможность проявления повреждающего действия на человека. Выше (в предшествующей главе) подобная перспектива уже обсуждалась. Она рассматривалась как неубедительная в теоретическом плане и маловероятная на практике. Хотя тем не менее есть авторы, которые по-прежнему упоминают ее как одно из показаний для сочетанного применения антибиотиков.

5. Наконец, пятая причина, по которой используют антимикробные препараты совместно и о которой говорят наиболее часто, но и спорят тоже: это желание получить потенцированный эффект, синергидное действие на микроб. В реальности самой возможности подобного результата сегодня не сомневаются: и *in vitro*, и *in vivo* (в эксперименте) синергизм может быть продемонстрирован, что неоднократно делалось. Сомнение в другом. Как обеспечить подобный эффект на практике, как в условиях лечебного процесса соблюсти все те требования, которые определяют, получится или не проявится искомое синергидное действие двух антибиотиков на микроб, возбудитель заболевания. Забегая вперед, уместно напомнить, что основанием для совместного назначения бета-лактамов и аминогликозидов при энтерококковой инфекции как раз и является желание получить потенцированное противомикробное действие [222, 294, 384]. Оценивая результаты ряда исследований, приходится отметить, что в отношении энтерококков внимание было сосредоточено именно на такой возможности. Куда меньше известно о других результатах, в том числе и об антагонизме. Как известно, итогом сочетанного действия могут быть четыре

варианта: искомое, несомненно, положительное синергидное (потенцированное); суммарное, в целом благоприятное; не желательное индифферентное, при котором один из антибиотиков неактивен как антимикробное средство, но способен проявить себя как повреждающий агент (в отношении больного) и, наконец, антагонистическое. Проявление последнего недопустимо, как наносящее серьезный вред лечебным мероприятиям. Об антагонизме необходимо помнить не меньше, чем о синергизме. Безусловно, положительным свойством сочетания бета-лактамов и аминогликозидов является то, что те и другие неконкурентны, они не антагонисты. Это многократно показано и *in vitro*, и *in vivo* в исследованиях с энтерококками и многими видами других грамположительных и грамотрицательных бактерий. Иное дело — индифферентное действие, оно не только возможно, вероятность его проявления тем больше, чем менее чувствителен энтерококк к каждому из антибиотиков. На практике такой эффект чаще зависим от устойчивости энтерококка к аминогликозидам. А она, как уже подчеркивалось, явление частое. Впрочем, для *E. faecium* проблемой является и резистентность к бета-лактамам, ампициллину в том числе.

Устойчивость энтерококков к аминогликозидам сегодня наиболее частое препятствие, ограничивающее возможность их использования с ампициллином или бензилпенициллином. Эти микробы достаточно хорошо «вооружены» для защиты от этих антибиотиков [84]. Существует по меньшей мере 8–9 генов (на самом деле их, видимо, больше), кодирующих образование ферментов, способных модифицировать аминогликозиды. При этом антибиотики теряют свою активность. Микроб, образующий ферменты, становится устойчивым к антибиотикам. Каждый фермент имеет свою мишень или мишени, т.е. трансформация избирательна. Есть такие, что инактивируют только один антибиотик, другие сразу несколько или даже большинство. Самый часто встречающийся — инактивирует почти все аминогликозиды, включая гентамицин, амикацин и др., но не стрептомицин и арбекацин. Зато есть ферменты, которые модифицируют стрептомицин, но не гентамицин. Так родилась хорошо известная врачам рекомендация использовать для сочетания с бета-лактамидами гентамицин или стрептомицин и, соответственно, оценивать чувствительность энтерококков к этим двум антибиотикам. Микроб, устойчивый к гентамицину, может оказаться чувствительным к стрептомицину, и наоборот. Соответственно, в сочетании с пенициллинами

окажется приемлем тот антибиотик, к которому энтерококк будет чувствителен. Но в этом случае необходимо сделать несколько оговорок. Во-первых, энтерококки (и это не редкость) могут быть устойчивыми и к гентамицину, и к стрептомицину, что исключает возможность их использования в сочетании с пенициллинами вкупе. Во-вторых, особенность спектра действия ферментов, образуемых энтерококками и инактивирующих аминогликозиды, такова, что устойчивость к тому и другому антибиотику практически исключает возможность применения с пенициллинами всех остальных аминогликозидов (тобрамицина, канамицина, амикацина и др.). Но если энтерококки чувствительны к гентамицину, то, скорее всего, у них могут быть «конкуренты» — амикацин, нетилмицин. Правда, для этих антибиотиков показатели чувствительности (резистентности) энтерококков не разработаны. Речь, естественно, идет о чувствительности, позволяющей использовать аминогликозиды в сочетании с пенициллинами и ванкомицином, но не как монопрепараты. Для последнего они, как известно, неприемлемы в принципе. И это еще одна существенная оговорка. Предложенные критерии высокой резистентности энтерококков к гентамицину (500 мкг/мл) и стрептомицину (1000 мкг/мл) условны и имеют лишь один смысл: допустимо или не допустимо использовать эти антибиотики вместе с пенициллинами для лечения энтерококковых заболеваний. Если МПК равны или больше названных цифр, гентамицин и стрептомицин для этой цели неприемлемы. Если меньше, то допустимо. Но и только; ни о какой «чувствительности» в обычном смысле слова речи не идет. Нужно отдать должное фактическим авторам контрольных цифр (500 и 1000 мкг/мл гентамицина и стрептомицина соответственно), позволившим иметь конкретные ориентиры для приемлемости аминогликозидов или отказа от них для сочетанного использования (С. Torres et al., 1993). Но их условность очевидна, и это не может не влиять на возможный исход антибиотикотерапии, причем в любую сторону: и положительную, и отрицательную. С этим тоже приходится считаться.

Суммируем сказанное выше. Потенцированное действие ампициллина и бензилпенициллина при их совместном действии с гентамицином или стрептомицином на энтерококки выявлено с достаточной убедительностью в витральных исследованиях и в опытах на животных, оно менее убедительно в условиях клиники, хотя и какого-либо отрицательного эффекта тоже не установлено. С учетом особенностей того контингента больных, которые требуют

лечения сочетанием антибиотиков, проследить нюансы результатов терапии сочетанием антибиотиков или монопрепаратами не просто. Тем не менее большинство, об этом уже говорилось, за комплексную терапию пенициллинами и аминогликозидами. Это первый вывод, который можно сделать. А второй заключается в том, что такое сочетанное применение препаратов рационально только при условии чувствительности возбудителя к обоим антибиотикам. Резистентность энтерококков к аминогликозидам существенно ограничивает возможность их применения как средств, потенцирующих активность пенициллинов. Раз так, то им нужна замена. И поиск такой замены ведется [27, 28, 46, 414].

Прежде чем перейти к этому вопросу, упомянем еще один практический момент. Аминогликозиды используют в паре не только с пенициллинами, но и с ванкомицином. Их совместимость доказана в исследованиях *in vitro*. Продемонстрирована также возможность синергидного действия ванкомицина с гентамицином или стрептомицином на энтерококки. Обязательным условием рациональности их совместного применения является чувствительность возбудителя и к ванкомицину, и к аминогликозидам. Коль скоро в данной главе обсуждается проблема ванкомицинрезистентности энтерококков, то ограничимся только констатацией рациональности такого сочетания, если микроб чувствителен к гликопептидам. Но в случае резистентности возбудителя к ванкомицину развитие этой темы не представляется целесообразным.

Прежде чем остановиться на других сочетаниях антибиотиков, необходимо также уточнить, о каком типе синергидного действия идет речь. Оно ведь может проявляться по-разному в различных условиях, будь то лабораторное исследование, эксперимент или клиника. Потенцированное действие антибиотиков может выражаться значительным уменьшением их МПК, т. е. фактически повышением чувствительности энтерококка к антибиотикам с вытекающими последствиями, подавлением репродукции и жизнеспособности микроба. Два антибиотика, действующих синергидно, также способны сократить время прекращения размножения и (или) гибели микробных клеток. *In vivo* (в эксперименте) речь может идти о большей выживаемости животных, продлении времени их жизни, снижении обсемененности тканей возбудителем. Естественно, что значительно труднее выявить синергидный эффект от применения двух антибиотиков при лечении больных, доказать их преимущество по сравнению с действием монопрепарата. Для этого нужны

по меньшей мере две репрезентативных группы больных, а такой их подбор хотя и возможен, но практически никогда не идеален. Тем не менее, есть достаточно большой круг показателей, которые пытаются учитывать: смертность, динамика симптомов заболевания, его продолжительность, рецидивы, микробиологические показатели, другие лабораторные данные и пр. Правда, тут есть один существенный нюанс. При исследованиях *in vitro* могут быть использованы критерии, определяющие эффект именно как синергидный (они приведены в ряде изданий, в том числе в книге автора «Лабораторное обеспечение антибиотикотерапии»). В опытах *in vivo* установить потенцированное действие возможно, хотя для этого нужно достаточно большое количество животных, да и судят в основном больше по достоверности различий и по микробиологическому эффекту (обсемененности). В клинических условиях речь уже идет не столько о синергидном действии, сколько о статистически значимом эффекте: достоверно лучше, достоверно так же или, что редко, хуже. Строго говоря, устанавливают не потенцированный эффект, а присутствие или отсутствие положительного действия двух антибиотиков. Это необходимо отметить для оценки тех результатов, на которые делается акцент, когда утверждается возможность замены сочетания пенициллинов с аминогликозидами на иные пары антимикробных лекарственных средств. Не будет большим преувеличением сказать, что такие предложения базируются в основном на результатах витральных исследований, а также в меньшей степени на изучении действия антибиотиков при модельных инфекциях. Клиника лишь подтверждает положительную тенденцию в лечебном процессе и отсутствие каких-либо новых проявлений повреждающего действия антибиотиков, взятых вместе, на человека.

Когда речь идет о сочетанной антибиотикотерапии тяжелых энтерококковых заболеваний, то особо выделяют один вариант синергидного действия: достижение бактерицидного эффекта. Бактерицидность — это важное условие успешной антимикробной терапии любого осложненного инфекционного процесса. Летальное действие может быть достигнуто путем повышения концентрации антибиотика в организме больного при увеличении его дозы. Как уже отмечено ранее, это возможно, только если используют пенициллины — антибиотики широкого дозирования. Но в данном случае рассматривается ситуация, когда их применение невозможно. Другой путь — назначение двух антимикробных препаратов,

не конкурентных, но, наоборот, чье синергидное действие способно обеспечить потенцированный летальный эффект — гибель микробной популяции, подавление не размножения, а жизнеспособности возбудителя. Единодушно подчеркивается, что у больных с тяжелой патологией, с нарушенным иммунитетом, получающих иммуносупрессивную терапию и пр., летальное действие антимикробных препаратов имеет особый смысл, оно должно быть при любой инфекции и не только энтерококковой природы. Однако энтерококки, как микробы устойчивые к антибиотикам и часто являющиеся возбудителями тяжелых заболеваний у больных с различного рода осложняющими факторами, требуют выверенной сочетанной антибиотикотерапии, проявлением которой называют летальное (бактерицидное) действие назначаемых антибиотиков. Уже не раз обсуждаемые выше пенициллины в сочетании с аминогликозидами представляют собой в этом отношении надежную пару (но если микроб к ним чувствителен). Аналогичное требование предъявляют и к иным совмещаемым препаратам.

Далее представлен достаточно большой перечень сочетаний, порой неожиданных, которые были изучены *in vitro*, *in vivo* и даже опробованы в клинических условиях. Поскольку полноценных разносторонних исследований с привлечением достаточно репрезентативных клинических наблюдений мало, судить об их надежности трудно [69, 185, 222, 302, 384, 388], но обсудить возможно. Исследователи шли разными путями в поиске рациональных комбинаций (если исключить возможность метода проб и ошибок). Стремилась использовать только такие пары, которые были бы совместимы по бактерицидности. А это, по традиции, означало попытку комбинировать с аминогликозидами иные антибиотики, не бета-лактамы. Однако сочетанное использование пенициллинов и аминогликозидов имело определенное теоретическое обоснование. Из нескольких предполагаемых механизмов возможного синергидного действия этих антибиотиков наиболее вероятным представляется нарушение проницаемости (а лучше сказать: непроницаемости) бактериальной стенки под действием бета-лактамов с проникновением в результате больших концентраций аминогликозида в клетки и последующим их противомикробным действием. Аналогичный механизм возможен и при сочетании ванкомицина с аминогликозидами. Среди других комбинаций, опробованных преимущественно в пробирке, даптомицин с гентамицином, он же со стрептомицином, линезолид с гентамицином,

цефтобипрол с гентамицином. Полученные результаты интересны прежде всего тем, что авторы не наблюдали конкурентного действия; оно ни разу не было отмечено ни *in vitro*, ни *in vivo*. При совместном использовании даптомицина и гентамицина показана возможность синергидного действия по таким показателям, как МПК и время гибели микробной популяции. Оно проявлялось при определенных концентрациях каждого из антибиотиков (что закономерно) и при условии, что энтерококки не были высоко-резистентны к аминогликозиду. Ограниченные испытания на модельных инфекциях в целом дали положительные результаты, но считать их достаточными преждевременно.

Еще один антибиотик, который использовали для достижения синергидного действия на энтерококки, был рифампицин. Его испытывали в паре с даптомицином, а также линезолидом, моксифлоксацином, цiproфлоксацином, квинупристином-дальфопристином, доксициклином. И в этом случае надо подчеркнуть отсутствие антагонизма. Эти антибиотики, скорее всего, не являются конкурентными. А вот насколько они перспективны по возможности достижения синергидного действия, тут пока результаты оказались не очень убедительными (что бы порой ни утверждали авторы). Кроме того, определенную проблему создает развитие устойчивости к рифампицину в процессе его применения. Это касается широкого круга бактерий, включая грамположительные кокки [125]. Интересно сообщение о возможности подавления энтерококков в биопленке при совместном воздействии цiproфлоксацина с рифампицином или линезолида с рифампицином. Оба сочетания оказались активны в эксперименте *in vitro*. Поскольку биопленки являются серьезным препятствием для эффективной санации антибиотиками катетеров, протезов, иных устройств, используемых для имплантации, результаты этого недавнего исследования рассматриваются авторами (ортопедами) как обнадеживающие [185].

Очевидно, что все названные выше сочетания антибиотиков, какими бы ни были положительными результаты их изучения, пока далеки до того, чтобы убежденно рекомендовать их клиническое применение. Впереди длительный путь испытаний. Несколько больший оптимизм внушают неожиданные предложения назначать больным с энтерококковыми заболеваниями, вызванными ванкомицинрезистентными штаммами, комбинацию двух бета-лактамов — пенициллинов и цефалоспоринов. В том числе были взяты сочетания ампициллина с цефотаксимом или

цефтриаксоном, амоксициллина с цефотаксимом или амоксициллина с клавулановой кислотой и цефтриаксоном. На первый взгляд, совмещение таких антибиотиков выглядит по меньшей мере парадоксальным, «масло масляное». Но у разработчиков идеи своя логика. Как известно, бета-лактамы подавляют активность тех ферментов (транспептидаз, карбоксипептидаз), которые катализируют процессы синтеза основного структурного элемента микробной стенки — пептидогликана. Эти ферменты называют пенициллинсвязывающими белками (ПСБ), хотя правильнее было бы их называть бета-лактам связывающими белками. Каждый бета-лактамный антибиотик имеет свою мишень или мишени — свои ПСБ. Авторы идеи предположили, что если использовать комплекс антибиотиков, действующих на разные ПСБ, то может быть получен синергидный эффект. В качестве таких ингибиторов ПСБ были взяты ампициллин или его производное амоксициллин (в данном случае их разделять нецелесообразно) и цефалоспорины третьего поколения — цефотаксим и цефтриаксон. Исследования были выполнены *in vitro*, в эксперименте на животных, и, что важно, были проведены первые клинические испытания, благо, что все названные антибиотики давно разрешены к применению. Ограничительными факторами могли быть только их непереносимость больными, высокая (МПК более 64 мкг/мл) резистентность энтерококков к ампициллину и устойчивость к цефалоспорином. Следует заметить, что исследования подобного рода велись давно. Первые работы появились еще в конце прошлого века, хотя и не привлекли внимания. Интерес к ним возник с ростом числа штаммов энтерококка, устойчивых к ванкомицину и высокоустойчивых к аминогликозидам. Результаты многочисленных исследований можно оценить как положительные [128, 140, 165, 222]. Начать надо с того, что эти антибиотики не конкурентны, антагонизма не наблюдали ни *in vitro*, ни *in vivo*. Синергизм в витральных исследованиях был отмечен как при оценке МПК, так и времени гибели микроба. В последнем случае он расценен как проявление потенцированного бактерицидного действия. Эти сочетания были использованы в клинике при терапии эндокардита, заболеваний костей, для профилактики и лечения инфекций после ортопедических операций. И хотя число клинических наблюдений пока мало и не дает права делать далеко идущие выводы, в целом они позволяют считать комбинацию ампициллина и цефалоспоринов третьего поколения

перспективной для дальнейшего детального изучения их эффективности при инфекциях, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками. Кроме того, они оказались достаточно безопасными для больного (чего не скажешь об аминогликозидах). Примеры такого успешного применения ампициллина в сочетании с цефтриаксоном приведены, в частности, травматологами-ортопедами. Антибиотики назначали больным с различными поражениями костей, в том числе остеомиелитом, инфекционными осложнениями после остеосинтеза и протезирования. Несколько больных имели сочетанную патологию, в том числе, помимо поражения костей, менингит, эндокардит, сепсис. Последние возникали вследствие гнойных поражений костей, так и были их причиной. Комплекс двух антибиотиков вводили в течение нескольких недель (до двух месяцев). Такую возможность способны дать бета-лактамы антибиотиков, чье прямое токсическое действие сравнительно мало. И это выгодно отличает их от сочетания ампициллина с аминогликозидами, поскольку последние применять более двух недель опасно и для почек, и для слухового анализатора. Среди возбудителей процесса превалировал *E. faecalis*, в том числе с высокой резистентностью к аминогликозидам. В ряде наблюдений флора была смешанной: помимо энтерококка были выделены иные бактерии, включая грамотрицательные (*E. coli*, *P. mirabilis*). Как известно, об этом говорилось выше, цефалоспорины малоэффективны сами по себе по действию на энтерококки *in vivo*. Однако при смешанной инфекции, в том числе при наличии пенициллиназобразующих стафилококков и ряда грамотрицательных бактерий (эшерихии, клебсиеллы, некоторые другие роды и виды семейства *Enterobacteriaceae* и пр.), активность цефалоспоринов является ценным дополнением к спектру действия ампициллина. Вопрос, правда, заключается в том, является ли цефтриаксон (так же как цефотаксим) наиболее перспективным в сравнительно большой группе цефалоспоринов третьего и четвертого поколения. Есть среди них и более активные, и более широкоспектральные. Но как они вкуче с ампициллином будут действовать на энтерококки, это пока неизвестно. В подавляющем большинстве клинических наблюдений эффект от применения ампициллина с цефтриаксоном расценен достаточно высоко, больные выздоровели. Естественно, что применение антибиотиков не исключало во всех необходимых случаях хирургического вмешательства, а это вносит существенные коррективы в оценку эффективности фармакотерапии.

Похожие данные приведены и по результатам применения пенициллинов и цефалоспоринов при эндокардите. Исследователи нашли, что сочетание двух препаратов может быть использовано для терапии во всех случаях, когда традиционный набор антимикробных соединений неприемлем. Более того, в одном из последних многоцентровых исследований было показано, что комплекс ампициллина с цефтриаксоном не менее эффективен, чем сочетание ампициллина с аминогликозидом, но осложнений возникает значительно меньше, если использовать цефалоспорин, а не более традиционный гентамицин [140]. Вряд ли сегодня было бы правильно считать, что век аминогликозидов как «партнеров» пенициллинов при лечении энтерококковых заболеваний кончается [282], эндокардита в том числе. Но цефалоспорины третьего поколения дают определенный шанс на их замену. Необходимо упомянуть и то, что у сочетания ампициллина с цефалоспорином есть и противники, которые подсчитали, что смертность при эндокардите в случае их применения больше, чем в случае монотерапии (ампициллином). Это исследование не выглядит убедительным. Как говорят статистики, мала выборка — нужно больше наблюдений, и группы больных должны быть сравнимы. А этого добиться очень сложно. Впрочем, данная работа лишь подтверждает сказанное выше — надо накапливать число наблюдений.

Заключая, можно констатировать следующее. При ванкомицин-резистентности энтерококков для терапии вызванной ими инфекции следует использовать ампициллин (или бензилпенициллин) в сочетании с аминогликозидами. Условием для их применения служит чувствительность возбудителя к ампициллину и аминогликозидам (гентамицину или стрептомицину). Допустимо назначение ампициллина при ограниченной устойчивости к нему энтерококков (МПК до 64 мкг/мл), однако доза антибиотика при этом должна быть большой, 24–30 г в сутки (внутривенно, капельно). Доза гентамицина не может превышать 240 мг в сутки. Курсовая доза ампициллина определяется клинической целесообразностью и переносимостью препарата больным. Курс антибиотика аминогликозидной группы не должен превышать 10–14 суток, после чего он должен быть отменен. Иной общепризнанной, разносторонне изученной комплексной противомикробной терапии энтерококковых заболеваний пока нет (по очевидной причине сочетание ванкомицина с аминогликозидами не рассматривается). Среди других совместимых препаратов можно отметить ампициллин и цефалоспорины третьего поколения (цефтриаксон, цефотаксим), которые,

по предварительным данным, способны положительно влиять на терапию энтерококковых заболеваний. Эффект рассматривается как отражение потенцированного действия двух антибиотиков на возбудителя. Ампициллин рекомендуют применять в дозе, определяемой клинической целесообразностью (до 24–30 г в сутки), цефалоспорины — в пределах рекомендуемых доз. Продолжительность курса устанавливается в соответствии с клиническими показателями, т. е. по эффективности и переносимости.

Что касается остальных сочетаний антибиотиков, то за отсутствием каких-либо убедительных рекомендаций их выбор целесообразно осуществлять на основании оценки всего комплекса данных: предшествующая антибиотикотерапия (ее результативность), чувствительность возбудителя к антибиотикам, чувствительность энтерококка к сочетанному действию антибиотиков, совместимость антимикробных препаратов (не использовать антибиотики, антагонисты по действию на микроб). Естественно, нельзя использовать препараты-синергисты по повреждающему действию на человека.

Определение чувствительности энтерококков к антибиотикам. Установление ванкомицинрезистентности

Микробиологи хорошо знают, что энтерококки (по сравнению со многими другими болезнетворными бактериями) вряд ли можно отнести к «капризным» бактериям: получить после посева их рост, т. н. газон, на плотной питательной среде или выраженное помутнение жидкой питательной среды (т. е. рост) достаточно просто. Для этого необходимы 18 часов и питательная среда без дополнительных стимулирующих рост компонентов. Все это, казалось бы, гарантирует информативность и доступность тех исследований чувствительности энтерококков к антибиотикам, которые выполнили с помощью традиционных методик — серийных разведений и диск-диффузионного метода. Это и так, и не совсем так. В том числе при определении ванкомицинрезистентности. На этот момент необходимо обратить внимание не только микробиологов, но и клиницистов. Прежде всего еще раз приходится остановиться на двух взаимосвязанных моментах: номенклатура антибиотиков, активных в отношении энтерококков, узка и, что очень важно, их чувствительность к антибиотикам *in vitro* и активность *in vivo* (и

в эксперименте, и при лечении больных) совпадают лишь частично. В пробирочных исследованиях эта характеристика энтерококков, их чувствительность к противомикробным препаратам выглядит куда более благополучной, чем истинный лечебный потенциал антибиотиков при энтерококковых инфекциях.

В этой связи возникает первый принципиальный вопрос: к каким антибиотикам следует определять чувствительность энтерококков, а к каким это делать не следует, даже если *in vitro* такая информация окажется положительной, перспективной. Казалось бы, вопрос не самый сложный: эти лечат, эти нет. Но проблемность терапии энтерококковых заболеваний и в данном вопросе наложила свой отпечаток. Для этого достаточно сравнить рекомендации, вошедшие в ряд распорядительных документов, в которых приведен перечень антимикробных соединений для тестирования чувствительности (резистентности) энтерококков. Сравним в данном случае рекомендации США (CLSI), европейцев (EUCAST) и большой группы экспертов с разных континентов, изучавших само понятие резистентности во всем ее многообразии [86а, 129, 130, 252]. Для простоты изложения пометим последних как представителей Европейского центра предупреждения и контроля заболеваний (ECDC). На самом деле они представляли 14 различных организаций с разных континентов. Каковы эти рекомендации, что их объединяет, в чем их различия, что представляется оправданным, что нет? Для систематизации внесенных в эти документы предложений используем общепринятую, понятную всем группировку антимикробных лекарственных средств.

Пенициллины. Все едины в том, что следует обязательно определять чувствительность энтерококков к ампициллину. Сегодня это основной антибиотик для терапии заболеваний энтерококковой природы, в том числе и при устойчивости возбудителя к ванкомицину. Но при одном условии: если МПК ампициллина не превышает 64 мкг/мл (этот вопрос обсуждался ранее в настоящей главе). Более спорной является целесообразность определения чувствительности энтерококков к бензилпенициллину. Этот тест вошел в стандарт CLSI (США) как обязательный, но не предусмотрен в европейских документах. В такой позиции есть определенная логика. Ампициллин более активен, чем бензилпенициллин. Если энтерококк устойчив к ампициллину, он непременно будет резистентен и к бензилпенициллину. А вот устойчивость к последнему необязательно означает резистентность к ампициллину.

Трудно представить себе такую клиническую ситуацию, при которой бензилпенициллин заменит ампициллин, разве что если второго препарата просто нет. А вот как способ контроля, определение чувствительности энтерококка к обоим пенициллинам представляется рациональным. Когда речь идет о диск-диффузионном методе определения чувствительности энтерококков к антибиотикам, контроль особенно целесообразен, и бензилпенициллин в этом отношении хорошо дополняет ампициллин. Главное «не выплеснуть ребенка», ведь пенициллины главные в борьбе с энтерококками.

Весь остальной длинный список существующих пенициллинов из перечня тех антибиотиков, к которым следует определять чувствительность энтерококков, исключен. Они или не активны *in vivo*, или их применение в лечебных целях в данном случае маловероятно (пиперациллин). Впрочем, предлагается о чувствительности к пиперациллину судить по чувствительности к ампициллину (хотя и это положение оспаривается).

Цефалоспорины. Критериев чувствительности энтерококков к цефалоспоринам нет. Эти антибиотики или неактивны, или активны только *in vitro*, но не *in vivo*. Как лечебные препараты они интереса не представляют. Отсюда отсутствие необходимости тестировать чувствительность к ним энтерококков. Проблема может возникнуть в иной ситуации. В соответствующем разделе этой главы цефалоспорины третьего поколения рассматриваются как возможная замена аминогликозидов при сочетанной антибиотикотерапии энтерококковых инфекций. Побудительным мотивом стали частая высокая устойчивость микроба к стрептомицину и гентамицину и невозможность длительного их применения из-за прямого токсического действия на человека. Но и цефалоспорины целесообразно применять как потенцирующий агент только в том случае, если энтерококки к ним, условно говоря, чувствительны (условно — поскольку критериев чувствительности нет). Ориентировочно, как временный ориентир с учетом фармакокинетики цефтриаксона и цефотаксима и материалов о сочетанном их действии с ампициллином на энтерококки, МПК до 32 мкг/мл можно считать приемлемой только для обозначенной цели, не более того.

Макролиды. Стандарт CLSI (США) допускает в особых случаях определение чувствительности энтерококков к эритромицину. Остальные документы такую возможность не учитывают. Последнее выглядит наиболее приемлемым, поскольку ни один из антибио-

тиков макролидной группы (эритромицин, кларитромицин, азитромицин и др.) для лечения энтерококковых заболеваний не показан.

Тетрациклины. Речь идет о чувствительности к трем препаратам этой группы: тетрациклину, доксициклину и миноциклину. Их применение в особых случаях допускается, хотя в прямом смысле слова это не антибиотики для лечения энтерококковых заболеваний. Определять к ним чувствительность возбудителя целесообразно только при наличии каких-либо особых показаний. Европейский стандарт и этого не предполагает. По рекомендациям CLSI к тетрациклину чувствительность энтерококка следует определять, только если речь идет о заболеваниях мочевыводящих путей. Если есть другие показания, то определяют чувствительность к доксициклину и миноциклину.

Фторхинолоны. Пока убедительных данных о целесообразности применения этих препаратов при заболеваниях, вызванных энтерококками, нет. Тем не менее упомянутые выше эксперты разных стран считают, что резистентность к фторхинолонам должна изучаться, в том числе к цiproфлоксацину, левофлоксацину и гатифлоксацину. Согласно американскому стандарту, чувствительность энтерококков к цiproфлоксацину, левофлоксацину и норфлоксацину следует определять при патологии мочевыводящих путей, а к гатифлоксацину — в каких-либо особых случаях.

Аминогликозиды. Как уже подчеркивалось выше, гентамицин и стрептомицин являются наиболее частыми партнерами основных антибиотиков (пенициллинов, ванкомицина) при сочетанной антибиотикотерапии энтерококковых инфекций. Как монопрепараты они в данном случае не используются. Основным условием для их применения является отсутствие высокой резистентности энтерококков к обоим лекарственным средствам. Этот параметр — отсутствие или наличие высокой устойчивости к гентамицину и стрептомицину — является обязательным объектом определения.

Рифампицин. Исследование чувствительности к нему энтерококков предусмотрено только в исключительных обстоятельствах.

Нитрофурантоин (фурадонин). Препарат используют только при поражении энтерококками мочевыводящих путей. В этом случае и рекомендовано определять чувствительность к нитрофурантоину возбудителя.

Фосфомоцилин. Стандартом CLSI, но не европейскими документами рекомендовано определять чувствительность энтерококков

к этому антибиотику, если возникнут какие-то особые показания к его применению.

Триметоприм. Триметоприм-сульфаметоксазол. Определение чувствительности энтерококков к обоим лекарственным средствам рекомендует EUCAST, хотя допустить их целесообразность для лечения инфекций, вызванных энтерококками, можно только в каких-либо исключительных обстоятельствах. Критерии чувствительности (устойчивости) энтерококков к этим лекарственным средствам приведены только в европейском стандарте.

Хлорамфеникол (левомицетин). Чувствительность энтерококков к этому антибиотику рекомендовано определять при наличии особых показаний. Критерии чувствительности даны CLSI, в европейских документах их нет.

Даптомицин. Один из основных резервных антибиотиков для лечения энтерококковых инфекций. Его назначают, если по каким-либо причинам невозможно применить пенициллины и ванкомицин. Критерий чувствительности предложен CLSI, только по МПК. Определять чувствительность к даптомицину целесообразно во всех случаях, когда необходим взвешенный и своевременный выбор антибиотика для терапии опасного заболевания. Особенно, если больной ранее получал даптомицин.

Квинупристин-дальфопристин. Еще один резервный антибиотик, который назначают в случае неприемлемости пенициллинов и ванкомицина. Активен только в отношении *E. faecium* (но не *E. faecalis*). Поэтому определять чувствительность к квинупристину-дальфопристину целесообразно только после установления видовой принадлежности микроба. Показанием для тестирования служит любая ситуация, исключающая возможность применения других активных препаратов.

Линезолид. Один из основных резервных антибиотиков для терапии энтерококковых инфекций. Часто рассматривается в ряду базовых препаратов. Включен во все регламентирующие документы, но критерии чувствительности (резистентности) энтерококков к линезолиду по обе стороны океана частично не совпадают. Определять чувствительность к линезолиду возбудителя целесообразно одновременно с тестированием базовых антибиотиков. Хотя есть мнение (CLSI), что это все-таки следует делать только в том случае, если пенициллины и ванкомицин окажутся по каким-либо причинам неприемлемы для терапии.

Следует заметить, что, когда речь идет об основных резервных препаратах: линезолид, даптомицин, квинупристин-дальфопристин, многое зависит от исследователя, его оценки тяжести заболевания, характера предшествующей антибиотикотерапии, эпидемиологической ситуации в стационаре и регионе. Тактику и объем исследования нередко полезно согласовать с лечащим врачом, учитывая его планы, опасения, прогноз. Условно, несколько формально, но, тем не менее, достаточно обоснованно (в том числе с учетом существующих национальных и международных рекомендаций) можно предложить следующий регламент выбора антимикробных препаратов для тестирования чувствительности к ним энтерококков.

1. Антибиотики, к которым чувствительность определяется обязательно:

ампициллин, бензилпенициллин, ванкомицин, гентамицин, стрептомицин. В эту группу по усмотрению микробиолога и лечащего врача может быть включен линезолид.

2. Антибиотики, к которым чувствительность определяется при наличии показаний к применению препаратов резерва (лабораторные данные, предшествующая антибиотикотерапия препаратами первой группы, неэффективность проводимой терапии препаратами первой группы, иные):

даптомицин, линезолид, квинупристин-дальфопристин.

3. Препараты, к которым чувствительность определяется при поражении мочевыводящих путей:

ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, нитрофурантоин, триметоприм.

4. Антибиотики, чувствительность к которым оценивается при особых обстоятельствах, определяемых лечащим врачом совместно с бактериологом:

гатифлоксацин, доксициклин, миноциклин, рифампицин, хлорамфеникол (левомицетин).

Обратим внимание на то, что в перечне отсутствует большой пласт антимикробных препаратов, которые микробиолог не только может, но фактически должен исключить из числа используемых. Это значительная часть пенициллинов, цефалоспорины, аминогликозиды (кроме гентамицина и стрептомицина), макролиды и ряд др. В европейском стандарте упомянуты амоксициллин, его сочетание с клавулановой кислотой и сочетание ампициллина с сульбактамом. Но справедливо оговорено, что о чувствительности

к ним энтерококков можно судить по чувствительности к ампициллину. И этим все сказано.

Следующий важный вопрос, заслуживающий обсуждения: какую методику определения чувствительности энтерококков к антибиотикам, в том числе к ванкомицину, считать предпочтительной. Ответ не может быть единственным, поскольку в определенной ситуации, при постановке конкретной задачи он имеет несколько вариантов. Как известно, если не затрагивать молекулярно-генетические варианты исследования (они не относятся к широко используемым, не всегда возможны и далеко не всегда стандартизованы), то выбор преимущественно идет между методом серийных разведений (микро- и макроварианты), диск-диффузионным методом («методом дисков»), т. н. E-тестом (фактически сочетающим тот и другой уже названные методы), а также получившим определенное распространение способом определения чувствительности микроорганизмов с помощью автоматизированной аппаратуры, чаще основанной на определении МПК. Последний вариант целесообразно исключить из обсуждения по нескольким основаниям. Автор разделяет ту точку зрения, что автоматические системы целесообразны только тогда, когда определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам носит одномоментно массовый характер, требует настолько больших трудозатрат, что это исключает адекватное по времени выполнения исследований. Кроме того, такое тестирование, чтобы быть рациональным, экономным, должно быть однотипным. Автоматическое устройство обеспечивает точность исследования настолько, насколько качественны их техническое обеспечение, расходные материалы, контрольные мероприятия. Человеческий фактор остается главным. Ошибки, неточности в таких исследованиях не только не исключены, но они достаточно часты. Это показали специальные исследования, в которых сравнивали объективность результатов, их точность при использовании параллельно различных методов определения чувствительности бактерий к антибиотикам [395, 396]. Анализ касался и данных о чувствительности энтерококков к ванкомицину. При использовании автоматических систем количество ошибочных результатов достигало 20%, если исследовали чувствительность энтерококков (для других микроорганизмов цифры могли быть иными, в том числе и большими). Однако главное представляется даже не в ошибочных результатах, они могут быть при любом методе исследования, о чем несколько позже. Автоматические

системы определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам по сути исключают анализ получаемых результатов самими исследователями. Микробиологи имеют дело не с пробиркой, в которой есть (или нет) рост микроба, не с зоной подавления роста вокруг диска или полоски с антибиотиком, не с микробным газоном, который может быть разным, в том числе неадекватным проводимому исследованию, а с бумажкой. Не микробиолог решает для себя, корректен или нет полученный им результат анализа. За него это делает «машина», которая тоже ошибается. А в том, что она способна на ошибки, автор имел возможность убедиться, причем не раз. Вольно или невольно аналитик перестает учиться на «главном учителе» — ошибках. Не надо исключать автоматические анализаторы, когда они нужны, но и превращать их без надобности в «дежурного исполнителя» неверно. Каждому свое.

Далее речь пойдет о двух наиболее приемлемых, повседневных, стандартизованных методах исследования — методе серийных разведений и диск-диффузионном методе определения чувствительности энтерококков к антибиотикам. Вопрос может быть поставлен так: какой из них наиболее приемлем, когда речь идет об определении чувствительности энтерококков к антибиотикам, в том числе ванкомицинрезистентности? Когда и почему наиболее приемлем (если приемлем) тот или другой? Не секрет, что «метод дисков» доминирует в отечественной практике. В очень многих лабораториях он является единственным. «Увлечение» диск-диффузионным методом — это широко распространенное явление в мире; он прост, доступен и при неосложненных заболеваниях вполне информативен. И тем не менее его не считают универсальным, достаточным [208, 395]; метод серийных разведений, дающий количественную характеристику чувствительности (резистентности) возбудителя, более полноценен. К тому же нельзя забывать, что критерии чувствительности, на которые ориентируются при использовании «метода дисков», — это всего лишь отражение МПК, которые определяют методом серийных разведений. А вторичная информация не может быть лучше, но может быть хуже, менее точной, чем первичная. Так и есть на самом деле, достаточно вспомнить «большие и мелкие» ошибки, которые разрешаются при сопоставлении МПК и диаметров зон подавления роста микроба. Критерии чувствительности, на которые ориентированы результаты, получаемые диск-диффузионным методом, это не просто сопоставление МПК и диаметров зон, это еще плюс к тому же «ошибки — большие и малые»,

которые в определенных границах разрешено игнорировать (без объяснений). Тема эта большая и болезненная, но ее необходимо было упомянуть, чтобы объяснить следующую рекомендацию: когда речь идет об опасной, осложненной, тяжело и длительно текущей энтерококковой инфекции, чувствительность возбудителя к основным антибиотикам: ампициллину, бензилпенициллину и ванкомицину целесообразно определять с использованием метода серийных разведений. Помимо сказанного выше, это необходимо еще по двум причинам. Уже подчеркивалось, что низкий повреждающий потенциал пенициллинов (их прямое токсическое действие) позволяет использовать препараты в дозах, обеспечивающих высокие концентрации и бензилпенициллина, и ампициллина в крови больного. В свою очередь это позволило некоторым исследователям не без основания считать, что ампициллин можно применять в значительных дозах (до 30 г в сутки) при чувствительности энтерококка, возбудителя заболевания, в пределах 64 мкг/мл. Цифра условная, еще требующая подтверждения, но логика такого предложения приемлема. Определить МПК можно только методом серийных разведений или с помощью Е-теста. И вторая, более спорная причина. Опыт определения чувствительности энтерококков к ванкомицину говорит о тех сложностях, которые при этом возникают. Относительно «тяжелая» и стереохимически сложная молекула антибиотика не лучший объект для диффузии в гель. Компоненты агаризованной среды Мюллера-Хинтона трудно стандартизуемы и существенно влияют на проникновение ванкомицина из диска в среду (и не только из диска, но и из полосок, из лунок, из цилиндров). Край зоны нередко бывает расплывчатым, трудночитаемым. Внутри зоны, у ее края, рост отдельных колоний. Отсюда ряд рекомендаций и по продолжительности инкубации (24 часа), и по контрольным исследованиям (методом серийных разведений), о чем еще придется упомянуть далее. Отсюда предложение для определения чувствительности энтерококков к ванкомицину при неблагоприятном развитии заболевания, при опасности за жизнь и здоровье больного использовать изначально метод серийных разведений (а не диски). Что же касается выбора метода определения чувствительности энтерококков к другим антибиотикам, то для аминогликозидов он имеет свои особенности, о которых необходимо упомянуть далее подробно. Чувствительность к даптомицину определяют только по МПК, следовательно, диск-диффузионный метод исключается. Если линезолид и квинупристин-дальфопристин предполагается использовать для замены

базовых антибиотиков при осложненной патологии, то метод серийных разведений представляется явно предпочтительным (замена вряд ли будет осуществляться без особых тревожных показаний).

Все перечисленное — это рекомендации, не более того. Хотя их полезность и обоснованность сомнений не вызывает. Во всех случаях решение остается за микробиологом. Однако отечественной практике не всегда хватает осознания того, что от выбора исследователем полноценного метода зависит порой успех лечения опасной для жизни человека инфекции. Это касается не только информативности определения чувствительности возбудителя к антибиотикам, но и выбора круга необходимых исследований, включающего, в частности, чувствительность к летальному (бактерицидному) и сочетанному действию антибиотиков.

Целесообразно дать некоторые комментарии к технической стороне определения чувствительности энтерококков к антибиотикам (без претензии на методическое пособие, оно должно быть отдельным документом). Уместно вспомнить, что среди тех ошибок и неточностей, которые допускают в антибиотикотерапии, серьезное место занимают микробиологические исследования. На это обращали и обращают внимание вплоть до последних лет [9, 56, 93, 208], в том числе при тестировании чувствительности к антимикробным препаратам энтерококков. Эти «ошибки и неточности» имеют разную природу. Очень долго часть из них была связана с различным подходом к компонентам анализа и критериям чувствительности в отдельных странах. Результаты и трактовки были разными, иногда драматически различными, например в США и Великобритании. В полной мере это касалось и критериев резистентности бактерий, в том числе ванкомицинрезистентности энтерококков. Положение начало исправляться с созданием Европейского комитета единой системы тестирования чувствительности (EUCAST), хотя до полного решения проблемы различий, их преодоления, еще далеко. В этом случае «вины» клинических микробиологов нет. Но есть и другая сторона вопроса, имеющая отношение к чисто практической реализации микробиологической службой ее функций.

Напомним в этой связи, каким образом предложено определять чувствительность энтерококков к антибиотикам (в том числе к ванкомицину) — перечислим существующие рекомендации, взяв за основу наиболее цитируемые в наше время документы EUCAST и CLSI [86а, 130]. Прежде всего, что закономерно, назван метод серийных разведений с определением МПК. Предлагаемые варианты:

разведения в плотной среде, разведения в жидкой среде (EUCAST выделяет методику микроразведений). Для определения МПК рекомендовано также использовать полоски с градиентом концентраций антибиотика (т.е. Е-тест) по методике производителя (EUCAST). Контрольные исследования, проведенные сотрудниками НИЦФ (г. Санкт-Петербург) показали, что при соблюдении всех требований к проведению исследования метод серийных разведений с использованием макроразведений (т.е. в пробирках) и микроразведений (в лунках планшета) дает совпадающие результаты. Поэтому выбор остается за микробиологом. Авторская позиция: если тестируются единичные штаммы, макроразведения и удобнее в реализации, и обеспечивают более точный результат. Следующий рекомендуемый метод — диск-диффузионный. Исследование проводится по традиционной методике, но с серьезными уточнениями, когда определяют чувствительность энтерококков к ванкомицину, о чем особый разговор далее. Наконец, для скрининга ванкомицинрезистентных штаммов предложена методика, которую можно обозначить как определение роста энтерококков на плотной среде с контрольной концентрацией. Комментарий к ней также будет дан позже.

О каком бы из двух основных методов тестирования чувствительности микроба ни шла речь, каждый из них состоит из нескольких обязательных элементов. Метод серийных разведений — это питательная среда, антибиотик (антибиотики), к которым определяется чувствительность микроба, сам микроб и приготовленный с ним инокулюм. Это серии разведений антибиотика в питательной среде, ее инокуляция, инкубация, наконец, чтение результата(-ов). Диск-диффузионный метод — агаризованная питательная среда, резервуар с антибиотиками (диски), культура тестируемого микроба и приготовленный с ним инокулюм, инокуляция питательной среды и наложение дисков, инкубация, чтение результатов. И вот тут главное, почему это перечислено, — все должно быть предельно однотипно. Ошибки начинаются там, где отступают от стандарта. Это касается и того, что делает исследователь, и того, с чем работает микробиолог. А привести все «к общему знаменателю» — задача непростая. Начать логично с питательной среды, ее рецептуры и качества. Для определения чувствительности энтерококков к антибиотикам с использованием метода серийных разведений рекомендована жидкая среда, бульон Мюллера-Хилтон (БМХ), обогащенная двувалентными катионами — кальцием и магнием. Исключение, чувствительность энтерококков к аминогликозидам (о чем ниже).

Если не брать во внимание ионы кальция и магния, то все остальные компоненты этой среды — мясной экстракт, кислотный гидролизат казеина, крахмал — трудно отнести к строго стандартизуемым продуктам, скорее наоборот. Частичная (ограниченная) оценка составляющих этой питательной среды возможна только в условиях достаточно крупной химической лаборатории, и то она будет все равно ограниченной. Отсюда вытекает первое обязательное требование к микробиологической службе лечебного учреждения — любая серия питательной среды (БМХ) подлежит входному контролю. Контроль включает тестирование чувствительности референс-культур энтерококка к антибиотикам, в том числе и в первую очередь к ампициллину и ванкомицину. Обратим внимание, что EUCAST предполагает фактически обязательное контрольное исследование каждый раз, когда определяется чувствительность возбудителя к ванкомицину. Только в случае повторных документированных контрольных исследований, естественно, с благополучным исходом, допускается не ежедневный, а еженедельный контроль. Более того, эти исследования рекомендовано проводить не с одним (как это обычно реализуется на практике) штаммом *E. faecalis* ATCC 29212, чувствительным к ванкомицину, а еще с *E. faecalis* ATCC 51299, устойчивым к ванкомицину по типу *van B*, и *E. faecium* NCTC 12202, тоже устойчивым к ванкомицину, но уже по типу *van A*. При таком контроле оценивают все компоненты исследования, в том числе и в первую очередь наиболее уязвимый, т. е. питательную среду, БМХ. Как уже отмечено выше, речь идет о бульоне, который обогащен дивалентными ионами магния и кальция. О том, сколько должно быть того и другого, если проследить историю вопроса, мнения были разные (не всегда убедительные). В конце концов ограничились 20–25 мг/л кальция и 10–12,5 мг/л магния. Для даптомицина необходимо, чтобы в среде было 50 мг/л кальция. Однако в этом вопросе есть один большой «подводный камень». Возможно, он и заставил уменьшить концентрацию катионов в 2–4 раза от первоначально предложенной теми, кто выявил феномен действия металлов. Дивалентные металлы, и не только названные, но и цинк, и металлы с большой валентностью (в частности железо) могут быть в компонентах питательной среды, если производитель их не отслеживает и не регулирует их присутствие (количество). Ведь, как уже говорилось, эти компоненты (мясные, казеиновые) стандартизуются очень и очень ограниченно (если вообще стандартизуются). В этой связи необходимо сделать одно важное пояснение: когда и почему нужны в питательной

среде и кальций, и магний. В каких случаях они реально необходимы. Оказывается, что эти катионы влияют на активность аминогликозидов и тетрациклинов. Причем только на действие гентамицина заметно, остальных аминогликозидов в основном слабо. И это касается их активности в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. А вот убедительных данных о влиянии наличия в питательной среде кальция и магния на активность аминогликозидов в отношении энтерококков нет. Это же можно сказать и о действии тетрациклинов. МПК последних меняются в отношении некоторых грамотрицательных бактерий и стафилококков, но не энтерококков. Сотрудники НИЦФ (г. Санкт-Петербург) сравнили МПК ряда антибиотиков, в том числе пенициллинов и ванкомицина, для энтерококков, полученные на БМХ без кальция и магния и БМХ с катионами в концентрациях, указанных выше, и не нашли различий, МПК во всех случаях совпадали.

Еще один показатель, который обязательно следует контролировать, когда речь идет о качестве питательной среды, используемой для определения чувствительности энтерококков (и других микробов тоже), это рН. Активность большинства антибиотиков существенно меняется в зависимости от этого показателя. Например, она значительно возрастает у пенициллинов при сдвиге рН среды в кислую сторону, а у аминогликозидов — в щелочную. Чтобы избежать разногласия в результатах, договорились, что рН БМХ должен быть в пределах от 7,2 до 7,4. Соблюдать эту договоренность необходимо; все критерии чувствительности (резистентности) получены на питательной среде именно с таким рН. Если это требование не соблюдать, то критерии просто окажутся неинформативными.

До сих пор речь шла об определении чувствительности энтерококков методом серийных разведений в жидкой питательной среде. Но этот же метод можно использовать, взяв плотную питательную среду. Он удобен, если тестируется чувствительность одновременно большого количества штаммов. В этом случае достаточно плотная (агаризованная) среда Мюллера-Хинтона без добавления двувалентных металлов. Исключение составляют аминогликозиды (если устанавливают высокую резистентность к ним энтерококков) и даптомицин, чувствительность к которому предпочтительно определять в жидкой питательной среде с двувалентными ионами при удвоенной концентрации кальция (50 мг/л). Агар Мюллера-Хинтона содержит, что очевидно, в отличие от БМХ, еще один плохо стандартизуемый компонент — агар-агар. Поэтому все требования

к контролю питательной среды остаются в силе. Следует заметить, что документ EUCAST (2014 г.) [130] регламентирует применение жидкого варианта среды (БМХ), и лишь с оговорками — плотной.

Агар Мюллера-Хинтон используют и при определении чувствительности энтерококков к антибиотикам диск-диффузионным методом (кроме чувствительности к даптомицину). Катионы не добавляются. Естественно, что и в данном случае сохраняются все требования к качеству питательной среды. Она должна по меньшей мере обеспечивать регламентированный размер (диаметр) зон подавления роста референс-культуры вокруг дисков с бензилпенициллином, ампициллином, ванкомицином, линезолидом. Но, обратим внимание, о какой референс-культуре идет речь. Это не энтерококк, а стафилококк, *S. aureus* ATCC 25923. Уже упоминалось о том, что диск-диффузионный метод не оптимален для определения чувствительности энтерококков к антибиотикам и референс-культура стафилококка в этом случае позволяет более точно определять качество питательной среды (и всего анализа в целом). А вот когда осуществляют контроль качества исследования чувствительности энтерококков методом серийных разведений (и в жидкой, и в плотной питательных средах), референс-культурой является *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

Определенные трудности могут возникнуть при выборе питательной среды для определения чувствительности энтерококков к аминогликозидам — гентамицину и стрептомицину, т. е. при выявлении (или исключении) высокой резистентности микроба к этим антибиотикам. Как уже подчеркивалось, это важно для установления возможности их применения вместе с пенициллинами и ванкомицином. Стандарт CLSI (а именно в нем приведено несколько вариантов тестирования) предлагает использовать при серийном титровании в плотной питательной среде сердечно-мозговой агар, а в жидкой среде — сердечно-мозговой бульон (в литературе их часто помечают как ВНІ агар и бульон, от Brain Heart Infusion agar and broth). В доступной литературе существует более 6 базовых прописей каждой из этих сред, не считая вариантов с различными добавками. Варьируется и состав сред (кроме двух вынесенных в название компонентов), и их количественное содержание. И хотя оговаривается, что та или иная пропись имеет определенное назначение, что она предназначена для конкретных микроорганизмов, фактически во всех случаях это однотипная, «богатая» питательная среда, способная обеспечить рост широкого круга бактерий, в том

числе т. н. «требовательных». Естественно, что по всем характеристикам она приемлема для роста энтерококков. Кроме того, базовая пропись питательной среды (без добавок) не влияет на активность аминокликозидов, что в данном случае имеет принципиальное значение. Но это не относится к тем ее вариантам, в которые включены различного рода добавки. Приведем рецептуру сердечно-мозговой среды, которую можно считать основной. Выбран вариант, по мнению автора, являющийся наиболее приемлемым для роста энтерококков в среде с антибиотиками (в г/л).

Инфуз мозга телят сухой	12,0
Инфуз сердец крупного рогатого скота сухой	5,0
Пептон	5,0
Натрия хлорид	5,0
Глюкоза	2,0
Динатрия фосфат	2,5
Агар-агар	13,5

pH $7,0 \pm 0,2$ при 25°C

Жидкая питательная среда может иметь такой же состав, но, естественно без агар-агара. Заметим, что все многочисленные варианты жидкой и плотной сердечно-мозговой среды имеют один и тот же pH — $7,4 \pm 0,2$. Для работы с антибиотиками аминокликозидной группы этот показатель близок к оптимальному.

Контроль качества сердечно-мозговой среды (как плотной, так и жидкой) осуществляется путем титрования двух штаммов энтерококка: *E. faecalis* ATCC 29212, который является чувствительным к гентамицину и стрептомицину, и *E. faecalis* ATCC 51299, являющийся устойчивым к обоим препаратам. Рост на средах, содержащих 500 мкг/мл гентамицина, является показателем резистентности энтерококка к антибиотику. Контрольные концентрации стрептомицина — 1000 мкг/мл на жидкой и 2000 мкг/мл на плотной средах.

Определение чувствительности энтерококков к гентамицину и стрептомицину может осуществляться и с использованием диск-диффузионного метода (с дисками, содержащими 120 мкг гентамицина и 300 мкг стрептомицина). В этом случае рекомендовано проводить тестирование на агаре Мюллера-Хинтона с обычными показателями качества (включая проверку со штаммом *E. faecalis* ATCC 29212).

Наконец, центральный вопрос данного раздела (учитывая основную тему главы) — определение ванкомицинрезистентности энтерококков. Надо заметить, что технически методология

выявления этого феномена не имеет каких-либо принципиальных особенностей. Скорее можно говорить о деталях, но и они во многом традиционны для подобного рода исследований. Тем не менее определенные уточнения требуются. Для определения ванкомицинрезистентности энтерококков могут быть использованы:

1) метод серийных разведений в жидкой и плотной питательных средах;

2) E-тест;

3) диск-диффузионный метод;

4) «скрининговый» метод (он же агаровый метод с контрольной точкой; он же метод одного разведения в агаризованной среде).

Метод серийных разведений. Наиболее информативный, обеспечивающий точность исследования в большей степени, чем иные. Рекомендованы его следующие варианты: метод серийных разведений в плотной питательной среде, метод серийных разведений в жидкой питательной среде с использованием микроразведений, сюда же отнесен и E-тест (метод с использованием полосок, содержащих градиент концентраций антибиотика, к которому определяется чувствительность микроба). Все эти варианты объединяет конечный результат — устанавливается МПК. Многочисленные контрольные эксперименты показали, что метод серийных разведений в жидкой питательной среде с использованием микроразведений ничем не отличается ни по информативности, ни по точности от варианта микроразведений. Более того, технически для исполнителя он проще. Впрочем, выбор остается за микробиологом; и в том, и в другом случае результат должен быть сходным (что и было отмечено в контрольных исследованиях).

Для метода серийных разведений в жидкой питательной среде рекомендовано использовать бульон Мюллера-Хинтон, обогащенный ионами кальция и магния. Это общемировая практика, такая рекомендация есть и в Европейском стандарте, и в стандарте CLSI. Но, как уже отмечено выше, она понятна, когда речь идет об определении чувствительности к аминогликозидам и тетрациклинам, да и то определенных бактерий, к которым энтерококк не относится. И в данном случае контрольные исследования, выполненные сотрудниками НИЦФ, не выявили достоверных различий в МПК при использовании БМХ и его же с катионами кальция и магния, если тестировали чувствительность энтерококков. А вот на что следует обратить внимание, это на продолжительность инкубации, она должна быть полные 24 ч. Забегая вперед, отметим, что, когда

речь идет об определении чувствительности энтерококков к ванкомицину, какой бы метод ни использовали, время инкубации должно соответствовать суткам (полные 24 ч.). Вместе с тем, не следует удлинять этот период до двух суток, МПК не только увеличиваются, но и становятся менее воспроизводимыми.

Для метода серийных разведений в плотной питательной среде и для Е-теста рекомендована плотная среда Мюллера-Хинтон.

Диск-диффузионный метод. Определение чувствительности энтерококков к ванкомицину «методом дисков» осуществляют по стандартной методике на агаре Мюллера-Хинтон. Есть, однако, три особенности. Во-первых, это уже упомянутая продолжительность инкубации опытных чашек в течение полных суток. Второе, способ чтения результата — замера диаметра зоны подавления роста. Рекомендовано оценивать зону не в отраженном свете, как это делается обычно, а в проходящем. Чашку помещают перед источником света. Делается это для того, чтобы увидеть чуть заметный вуалеобразный рост внутри зоны и в ней же мелкие единичные колонии. И то, и другое — признак резистентности энтерококка к ванкомицину. И, наконец, третье — это трактовка результата, когда край зоны подавления роста вокруг диска с ванкомицином нечеток, размыт. Это не редкий случай, и «чтение» зоны, ее замер в такой ситуации осуществить невозможно. В этой ситуации изучаемый штамм признается резистентным. Однако у микробиолога остается право подтвердить или опровергнуть заключение, используя метод серийных разведений (что предпочтительнее) или хотя бы «скрининговый» метод.

«Скрининговый» метод (метод посева на среду с контрольной концентрацией ванкомицина).

Напомним, что энтерококк считается чувствительным к ванкомицину, если МПК не превышает 4 мкг/мл.

Для проведения исследования готовят чашки с сердечно-мозговой средой, содержащей 6 мкг/мл ванкомицина. Приготавливают взвесь исследуемого микроба по стандарту 0,5 McFarland. Используя мерную петлю или микропипетку, наносят на поверхность питательной среды 10 микролитров взвеси, распределяя ее в виде пятна диаметром около 1–1,5 см. Инкубацию проводят в течение 24 ч при 35 °С в обычных условиях. После этого учитывают результат исследования. Для этого чашки просматривают в проходящем свете с целью обнаружения роста мелких колоний, которые могут быть плохо различимы в отраженном свете. Естественно, что одно не исключает другое. Всесторонний контроль за возможным

ростом энтерококка более чем целесообразен. Микроб считается устойчивым к ванкомицину при росте более чем одной колонии.

Приведенный выше текст в основном соответствует содержанию в целом совпадающих по описанию данного метода стандартов CLSI и EUCAST. К нему можно дать некоторые дополнительные рекомендации. Площадь поверхности питательной среды в чашке Петри позволяет без ущерба для точности эксперимента нанести еще два пятна диаметром 1 см, т. е. сделать еще два посева. Если для приготовления инокулюма используют изолированные колонии, то целесообразно приготовить две взвеси из двух разных колоний (или из нескольких колоний). Это увеличивает возможность выявления резистентных к ванкомицину клеток энтерококка, которых отнюдь не обязательно бывает много. Так же можно поступить с культурой, давшей рост на скошенной питательной среде, на поверхности какой-либо питательной среды в чашке и т. п. Главное — это повторность исследования. И еще одно «пятно»: посев контрольной культуры, например *E. faecalis* ATCC 29212, которая не должна дать рост на среде, содержащей 6 мкг/мл ванкомицина. В данном случае контролируется сама питательная среда, целесообразность чего очевидна.

«Скрининговый» метод имеет ту особенность, что он не дает каких-либо количественных характеристик того или иного эффекта (если, конечно, не принимать за таковые наличие роста одной колонии или большего числа колоний). Критерием ванкомицин-резистентности является фактически наличие или отсутствие роста на поверхности питательной среды, там, где был сделан посев, нанесено «пятно». Это позволяет решить одну не самую простую для отечественной микробиологии задачу — каким образом обеспечить исследование не очень доступным качественным сердечно-мозговым агаром. Ведь именно он рекомендован для этой цели. Если бы критериями ванкомицинчувствительности — резистентности — были бы какие-либо количественные показатели (типа МПК или диаметра зон подавления роста), то вопрос отпал бы сам собой: критерии были бы «отработаны» именно на данной питательной среде. А раз так, то и менять ничего нельзя. Но раз подобных критериев нет, раз речь идет только о наличии или отсутствии роста энтерококка, то данное требование становится менее непрекаемым, преодолимым. Энтерококк дает рост на многих питательных средах, причем далеко не «богатых». Он не относится к числу «требовательных» бактерий. Сердечно-мозговой агар фактически является богатой питательной средой, обеспечивающей

рост самых разных микроорганизмов, в том числе тех, чей метаболизм в какой-то мере подавлен. Он не инактивирует ванкомицин. Но таких питательных сред, обогащенных и совместимых с антибиотиками, немало. Поэтому при отсутствии плотной сердечно-мозговой среды она заменима. В принципиальном плане питательная среда, обеспечивающая хороший рост энтерококка и не влияющая на противомикробные свойства ванкомицина, способна заменить сердечно-мозговой агар. Одной из таких сред может быть следующая вполне доступная для любой микробиологической лаборатории композиция (г/л):

Мясной экстракт	3,0
Дрожжевой экстракт	3,0
Пептон	5,0
Панкреатический перевар казеина	10,0
Глюкоза	2,0
Агар-агар	13,5
	pH 7,2 ±0,2

Кроме того, НИЦФ была разработана рецептура питательной среды, специально предназначенной для определения чувствительности энтерококков к аминогликозидам.

Основные методы определения чувствительности энтерококков

Метод	Контрольные концентрации антибиотика	Инокулюм	Питательная среда
Серийных разведений в жидкой питательной среде	Индивидуальна для каждого антибиотика	5·10 ⁵ КОЕ/мл	Бульон Мюллера-Хинтон с катионами кальция и магния
Серийных разведений в плотной питательной среде	То же	10 ⁴ –10 ⁵ КОЕ/мл в «пятне»	Агар Мюллера-Хинтон
Диск-диффузионный	Индивидуальна для каждого антибиотика в диске	1–2·10 ⁸ КОЕ/мл	Агар Мюллера-Хинтон
Серийных разведений в жидкой питательной среде (чувствительность к ванкомицину)	Чувствителен ≤4 мкг/мл, нечувствителен >4 мкг/мл (EUCAST)	5·10 ⁵ КОЕ/мл	Бульон Мюллера-Хинтон с катионами кальция и магния

Серьезную помощь в отборе питательной среды могут оказать контрольные исследования с референс-культурами: чувствительной к ванкомицину *E. faecalis* ATCC 29212 и устойчивой к антибиотикам *E. faecalis* ATCC 51299. Естественно, первая не должна давать рост на исследуемой питательной среде, вторая — полноценный плотный рост в виде пятна. В качестве референс-культур микробиолог имеет право использовать любую из них, в свойствах которой он убежден. Конечно, в современной медицине стандартизация необходима по многим причинам — и профессиональным, и юридическим. Конечно, во всех возможных случаях необходимо использовать только рекомендуемую питательную среду, а такой является сердечно-мозговой агар. И тест-культуры должны быть общепризнанными. Но грамотный исследователь должен найти выход из положения, если «чего-то нет». Только сделать это следует продуманно, убедительно, с повторными контролями и — обязательно! — задокументировав результаты контрольных исследований.

Основные методы определения чувствительности энтерококков к антибиотикам приведены в таблице.

Таблица 6

к антибиотикам (по стандартам CLSI и EUCAST) [87а, 130]

Время инкубации (час)	Результат	Примечания
16–20	МПК (в соответствии с критериями: чувствителен — промежуточный — нечувствителен)	Рекомендации не распространяются на определение чувствительности к аминогликозидам и ванкомицину
16–20	МПК (в соответствии с критериями — см. выше)	То же
16–20	Величина диаметра зоны подавления роста (в соответствии с критериями — см. выше)	То же
24	По МПК (см. контрольные концентрации в примечаниях)	Контрольные концентрации CLSI (мкг/мл) ≤ 4 — чувствителен 8–16 — промежуточный по чувствительности ≥ 32 — устойчив

Метод	Контрольные концентрации антибиотика	Инокулюм	Питательная среда
Серийных разведений в плотной среде (чувствительность к ванкомицину)	То же (EUCAST)	10^4 – 10^5 КОЕ/мл в «пятне»	Агар Мюллера-Хинтон
«Скрининговый» метод (чувствительность к ванкомицину)	6 мкг/мл	$5 \cdot 10^5$ КОЕ/мл	Сердечно-мозговой агар
Диск-диффузионный (чувствительность к ванкомицину)	30 мкг в диске	1 – $2 \cdot 10^8$ КОЕ/мл	Агар Мюллера-Хинтон
Серийных разведений в жидкой питательной среде (устойчивость к гентамицину)	500 мкг/мл	$5 \cdot 10^5$ КОЕ/мл	Сердечно-мозговой бульон
Серийных разведений в плотной питательной среде (устойчивость к гентамицину)	500 мкг/мл	10^6 КОЕ/мл в «пятне»	Сердечно-мозговой агар
Диск-диффузионный (устойчивость к гентамицину)	120 мкг в диске	1 – $2 \cdot 10^8$ КОЕ/мл	Агар Мюллера-Хинтон
Серийных разведений в жидкой питательной среде (устойчивость к стрептомицину)	1000 мкг/мл	$5 \cdot 10^5$ КОЕ/мл	Сердечно-мозговой бульон
Серийных разведений в плотной питательной среде (устойчивость к стрептомицину)	2000 мкг/мл	10^6 КОЕ/мл в «пятне»	Сердечно-мозговой агар
Диск-диффузионный (устойчивость к стрептомицину)	300 мкг в диске	1 – $2 \cdot 10^8$ КОЕ/мл	Агар Мюллера-Хинтон

Время инкубации (час)	Результат	Примечания
24	По МПК (см. контрольные концентрации в примечаниях)	То же
24	Рост более чем 1 колонии — ванкомициноустойчивый штамм	
24	По диаметру зоны подавления роста (см. контрольные концентрации и примечания)	Контрольные размеры зоны по CLSI ≥ 17 мм — чувствителен. 15–16 мм — промежуточен по чувствительности ≤ 14 мм — устойчив. При диффузном крае зоны («нечитаем») микроб устойчив.
24	Наличие роста при контрольной концентрации — высокая устойчивость к гентамицину	Гентамицин не может быть использован в сочетании с пенициллинами и ванкомицином.
24	Наличие роста более одной колонии в «пятне» — высокая устойчивость к гентамицину.	То же
16–20	Зона 6–9 мм — высокая устойчивость к гентамицину Зона ≥ 10 мм — чувствителен (для сочетанного применения)	При зоне до 9 мм включительно использовать в сочетании с пенициллинами и ванкомицином не рекомендуется.
24 (при отсутствии роста инкубацию про- длевают до 48 ч)	Наличие роста при контрольной концентрации — высокая устойчивость к стрептомицину.	Стрептомицин не может быть использован в сочетании с пенициллинами и ванкомицином.
	Наличие роста более одной колонии в «пятне» — высокая устойчивость к стрептомицину.	То же
16–20	Зона 6–9 мм — высокая устойчивость к стрептомицину. Зона ≥ 10 мм — чувствителен (для сочетанного применения)	При зоне до 9 мм включительно использовать в сочетании с пенициллинами и ванкомицином не рекомендуется.

**Множественная резистентность
бактерий семейства кишечных к антибиотикам
и образование бета-лактамаз**

Множественная резистентность к антибиотикам бактерий, принадлежащих семейству *Enterobacteriaceae* (их часто просто называют кишечными бактериями, хотя это не точно), является одной из острейших проблем в современной противомикробной терапии [216, 242, 307, 309, 329, 380]. Именно она во многом явилась индуктором тех тревожных сообщений и в научных, и в массовых изданиях, заголовки которых пестрели пессимистическими прогнозами: «Конец эры антибиотиков», «Есть ли будущее у антибиотикотерапии?» и т. п. И хотя можно было бы говорить о некотором преувеличении, эти опасения (во многом, скажем сразу, оправданные) имеют по меньшей мере четыре причины. Суммируя, их можно сформулировать следующим образом. Во-первых, бактерии данного семейства являются частыми возбудителями широкого круга заболеваний, в том числе тяжелых и опасных для жизни больного. Во-вторых, их устойчивость к антибиотикам перманентно растет, иногда быстро, иногда медленно, иногда даже с отступлениями, но в целом процесс идет по нарастающей, распространяясь на все большее количество штаммов и все большее число антимикробных препаратов. В-третьих, уже сегодня эта множественная резистентность бактерий сем. *Enterobacteriaceae* порождает серьезные трудности в процессе отбора антибиотиков для лечения больных, делая порой задачу неразрешимой или заставляя принимать не лучшее решение. Первые три перечисленных обстоятельства достаточно традиционны. С ними же сталкиваются при лечении и стафилококковых, и энтерококковых, и иных инфекций. А вот четвертое — оно принадлежит только нескольким группам грамотрицательных бактерий, в том числе и в первую очередь сем. *Enterobacteriaceae*.

Это обстоятельство, эта причина является предметом особого обсуждения, особого разбирательства в данной главе, и для четкости определения позволим начать со сравнения, используя уже приведенный ранее материал. Когда речь шла о «метициллинрезистентности» стафилококков, был приведен механизм, с помощью которого стафилококки защищают себя в этом случае от действия бета-лактамовых антибиотиков. Они образуют фермент, его еще называют пенициллинсвязывающий белок (ПСБ), и обозначают как ПСБ 2', который берет на себя функцию других ПСБ, являющихся мишенью для инактивирующего действия бета-лактамовых антибиотиков. Сам ПСБ 2' к действию широко применяемых пенициллинов и цефалоспоринов невосприимчив. В результате стафилококки становятся устойчивыми или, как их в данном случае называют, «метициллинрезистентными». Если немного упростить, то есть один механизм, который решает для стафилококков проблему защиты от бета-лактамовых препаратов. Иное дело, когда речь идет о резистентности бактерий сем. *Enterobacteriaceae* к бета-лактамам. Эти микроорганизмы решают проблему, используя целый «арсенал оружия», множество (именно множество) разнообразных бета-лактамаз, ферментов, разрушающих бета-лактамовое кольцо в молекуле пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов и карбапенемов. При этом они синтезируют эти ферменты поэтапно, когда это необходимо, в зависимости от того, какие антибиотики используют для борьбы с данными бактериями. Были аминопенициллины — бактерии сем. *Enterobacteriaceae* инактивировали антибиотики одними бета-лактамазами, стали применять цефалоспорины — появились другие ферменты, в том числе т. н. бета-лактамазы расширенного спектра действия, гидролизующие и пенициллины, и цефалоспорины. Такая же ситуация возникла в результате применения карбапенемов, теперь есть ферменты, которые и их инактивируют. Создается впечатление, что способность бактерий сем. *Enterobacteriaceae* «ковать новое оружие» бесконечна. Так это или нет, об этом чуть позже, но то, что микроорганизмы, синтезируя и используя широкий набор бета-лактамаз, действительно могут «загнать» антибиотикотерапию вызванных ими инфекций «в угол», выглядит вполне реально.

Необходимо сказать несколько слов (естественно, не микробиологам) о той группе микроорганизмов, которая далее будет объектом обсуждения. Семейство *Enterobacteriaceae* обширно, оно включает по меньшей мере 50 родов. Каждый род — это

еще несколько видов. Например, и медики, и достаточно часто не-медики привыкли говорить о «кишечной палочке», она же *Escherichia coli*. Так вот, род эшерихий состоит не только из «кишечной палочки», он включает 5 видов. Число и родов, и видов постоянно уточняется, и, как правило, в сторону увеличения.

В семейство *Enterobacteriaceae* входят очень разные бактерии: и по морфологии, и по метаболизму, и по патогенности (вирулентности), и по чувствительности к антибиотикам. Объединяет их то, что это грамотрицательные палочки, имеющие общие генетические характеристики. Впрочем, о последних сами генетики спорят до сего дня. Действительно, что общего, казалось бы, между той же кишечной палочкой и чумным микробом, а они, и *Escherichia coli*, и *Yersinia pestis*, представители одного и того же семейства. В плане обсуждаемой проблемы, той, что вынесена в заголовок главы, и не нужно, и даже неверно касаться всех представителей сем. *Enterobacteriaceae* (хотя это возможно). Как с продуцентами бета-лактамаз, более важно сосредоточиться на бактериях тех родов и видов, представители которых являются возбудителями гнойных, гнойно-септических, распространенных воспалительных заболеваний, на тех микроорганизмах, с которыми врачи сталкиваются практически ежедневно в терапевтической, хирургической, гинекологической и др. клиниках. А это немало. Среди них бактерии родов *Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*; к этому же семейству принадлежат сальмонеллы и возбудители дизентерии шигеллы, но устойчивость к антибиотикам последних родов — особая тема.

Итак, повторим, все перечисленные выше бактерии нескольких родов, это грамотрицательные палочки; в данном случае они морфологически похожи, и различают их только на основании метаболических (биохимических) свойств — способности утилизировать те или иные вещества, в том числе сахара, аминокислоты с образованием кислоты, газа или иных продуктов, которые выявляют с помощью несложных тестов. Все перечисленные бактерии являются факультативными анаэробами, т. е. способны к росту и в аэробных, и в анаэробных условиях. Оптимальная температура для их размножения 37 °С, то есть та, которая адекватна температуре человеческого тела. Эти микробы неприхотливы и дают рост на простых, в том числе достаточно бедных, питательных средах.

Все названные бактерии, кроме сальмонелл и шигелл, являются представителями нормальной (резидентной) микрофлоры кишечника человека. Различия носят лишь количественный характер. Кишечная палочка (*E. coli*) присутствует в содержимом толстого кишечника где-то числом 10^5 – 10^6 КОЕ/г. Остальных бактерий на несколько порядков меньше или их иногда вообще не обнаруживают (морганеллы, серрации и нек. др.). Эти же бактерии находят в кишечнике других млекопитающих, в том числе сельскохозяйственных животных, у птиц, включая домашних, а также у других представителей животного мира. Их выделяют из продуктов питания, воды, почвы и иных внешних источников. Как известно, кишечная палочка является показателем санитарного благополучия (или неблагополучия). Все это имеет большое значение и как фактор распространения антибиотикорезистентных штаммов: от человека во внешнюю среду, от животных человеку и т. д.

Хотя кишечник является основным местом обитания эшерихий и др. названных выше бактерий, их можно обнаружить также на коже, в полости рта, на слизистой пищевода, желудка, верхних дыхательных путей, во влагалище. В основном присутствует кишечная палочка, реже представители других родов. Количество бактерий в иных местах обитания, вне кишечника, как правило, мало. Но это в том случае, если для микроорганизмов нет условий, способствующих проявлению их болезнетворных свойств. В жизни эти условия возникают достаточно часто.

Исключим далее из обсуждения сальмонеллы и шигеллы. Сосредоточим внимание на бактериях родов *Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus* и др. упомянутых выше (см. таблицу), поскольку они в наибольшей степени привлекают внимание множественной устойчивостью к антибиотикам и, в частности, как продуценты бета-лактамаз.

Существует, казалось бы, очевидное противоречие между утверждением, что эшерихии, цитробактеры, энтеробактеры и пр. являются представителями нормальной (резидентной) микрофлоры кишечника, и перечнем тех заболеваний, которые они способны вызвать и который приведен в таблице 7. Более того, для некоторых родов семейства установлено их участие в поддержании гомеостаза человека, показано влияние на развитие и поддержание иммунитета, синтез полезных метаболитов, в том числе витаминов, известна их роль в функционировании кишечника и пр. В приведенном перечне родов и видов сем. *Enterobacteriaceae* можно выделить

Бактерии сем. *Enterobacteriaceae*, возбудители наиболее частых и тяжелых воспалительных, гнойных и гнойно-септических заболеваний человека, чья чувствительность к антибиотикам рассматривается в данной главе

Род	Вид	Наиболее частые и (или) тяжелые заболевания, вызываемые бактериями данного рода (вида)	Примечания
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	Инфекции мочевыводящих и желчевыводящих путей. Перитонит. Абсцессы брюшной полости и малого таза. Сепсис. Эндокардит. Пневмония. Эмпиема плевры. Раневые инфекции. Менингит.	
	<i>coli</i> (токсигенные штаммы)	Гастроэнтерит. Энтероколит. Геморрагический колит.	Объединены энтеропатогенные, энтеротоксигенные, энтероинвазивные, энтерогеморрагические штаммы.
<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i> <i>koseri (diversus)</i> <i>amalonaticus</i>	Инфекции мочевыводящих путей. Раневые инфекции. Пневмония. Бактериемия. Менингит.	Наиболее частый возбудитель — <i>C. freundii</i> . <i>C. koseri</i> — возбудитель менингита у детей первых месяцев жизни.
<i>Enterobacter</i>	<i>aerogenes</i> <i>cloacae</i> <i>sakazakii</i>	Инфекции мочевыводящих путей. Бактериемия. Эндокардит. Раневые инфекции. Менингит. Пневмония.	Частые возбудители госпитальных инфекций. <i>E. sakazakii</i> вызывает менингит и сепсис новорожденных.
<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i> <i>vulgaris</i>	Раневые инфекции. Трофические язвы. Инфекции кожи и мягких тканей. Заболевания мочевыводящих путей. Внутрибрюшинные абсцессы. Пневмония. Бактериемия.	
<i>Providencia</i>	<i>rettgeri</i> <i>stuartii</i>	Инфекции мочевыводящих путей. Пневмония. Раневые инфекции (послеоперационные). Ожоговые раны. Бактериемия. Менингит.	Заболевания чаще возникают у ослабленных больных со сниженным иммунитетом.

Род	Вид	Наиболее частые и (или) тяжелые заболевания, вызываемые бактериями данного рода (вида)	Примечания
<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae oxytoca</i>	Пневмония. Абсцесс легкого. Инфекции верхних дыхательных путей. Бактериемия. Эндокардит. Менингит. Инфекции желчевыводящих и мочевыводящих путей. Раневые инфекции. Перитонит. Воспалительные заболевания женской половой сферы. Остеомиелит. Гнойные поражения мягких тканей.	Основной возбудитель заболевания человека — <i>K. pneumoniae</i> . <i>K. oxytoca</i> является возбудителем таких же инфекций, что <i>K. pneumoniae</i> , но значительно реже.
<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>	Раневые инфекции. Заболевания мочеполового тракта женщин. Бактериемия. Менингит.	
<i>Serratia</i>	<i>marcescens liquefaciens</i>	Пневмония. Эмпиема плевры. Инфекции мочевыводящих путей. Острый и хронический отит. Бактериемия. Эндокардит. Раневые инфекции. Менингит.	Частые возбудители госпитальных инфекций.
<i>Edwardsiella</i>	<i>tarda</i>	Инфекции мягких тканей. Острый гастроэнтерит. Остеомиелит. Бактериемия.	Чаще возбудитель госпитальных инфекций.
<i>Pantoea</i>	<i>agglomerans</i>	Раневые инфекции. Инфекции мочевыводящих путей. Абсцессы различной локализации, в том числе мозга. Бактериемия. Менингит.	Чаще возбудитель госпитальных инфекций.

небольшую группу эшерихий, которые условно (подчеркнем это) названы токсигенными. Их нельзя в буквальном смысле слова отнести к «нормальной» микрофлоре кишечника. Это особые штаммы кишечной палочки. Кишечник не является естественным местом их обитания. Когда такие штаммы попадают на слизистую, они вызывают тот или иной синдром поражения кишечника в зависимости от того, какими факторами вирулентности данный штамм обладает. А это могут быть очень разные токсигенные вещества. Например, энтерогеморрагическая кишечная палочка продуцирует цитолитический токсин, названный веротоксином. Он способствует развитию тяжелой формы геморрагического колита и острой формы поражения почек человека с гемолитической уремией. Проблема устойчивости этих эшерихий к антибиотикам также реальна, как резистентность других штаммов кишечной палочки (их за скобки

поднятой проблемы не выведешь). А вот «другие» кишечные палочки, как и энтеробактеры, клебсиеллы и пр., названные в таблице, вегетируя на слизистой кишечника, как правило, никакой патологии не вызывают. Это действительно нормальная или, лучше сказать, естественная микрофлора для кишечной трубки. Но и они вызывают патологические процессы, в частности очень тяжелые, опасные для жизни. Для этого должны быть определенные условия. Их несколько, и они, как правило, взаимосвязаны. Упомянем эти условия, поскольку они имеют прямое отношение к проблеме антибиотикотерапии, ее реализации и эффективности. Во-первых, очевидно, что речь идет о заболеваниях, которые развиваются и протекают вне кишечника, вне места естественного обитания данного микроба. Для этого бактерии должны туда проникнуть. А такого не может быть, если нет каких-либо деструктивных процессов или иных условий, способствующих проникновению микроба в ткани или полости. Как правило, эти ткани и полости человека стерильны или незначительно и непостоянно обсеменены: приведенный перечень заболеваний это хорошо демонстрирует. Патология обычно возникает у больных, состояние которых и условия их существования к этому располагают. Недаром некоторые авторы те инфекции, которые вызывают эшерихии, энтеробактеры, сerratии и пр., часто называют оппортунистическими. С этим термином не все ясно, он неустоявшийся и нередко используется в спорных обстоятельствах. Но если принять за истину утверждение, что оппортунистические заболевания вызывают представители естественной микрофлоры человека у больных с нарушением иммунитета, то приходится признать: обсуждаемые микроорганизмы действительно могут быть причислены к возбудителям оппортунистических инфекций. Главное в данном случае не терминология, а кто подвергается микробной атаке. А это чаще всего старики, дети, тяжело больные и истощенные люди, пациенты после обширных и тяжелых вмешательств, онкологические больные после терапии цитостатическими препаратами и радиотерапии и т. д. Неудивительно, что подобные инфекции значительно чаще являются внутрибольничными и реже внебольничными [276, 277, 278, 329, 334]. Хотя, как показано эпидемиологической службой, резистентность к антимикробным препаратам способствует распространению внегоспитальных заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями. Происходит своего рода «утечка» полирезистентных штаммов из стационаров и последующее их распространение во внешней среде.

Определенную роль в этом играет животноводство и ветеринарные мероприятия. Но только определенную. Главный источник — это человек, носитель полирезистентных бактерий.

Резистентность грамотрицательных бактерий семейства кишечных к антибиотикам определяется разными механизмами. Часто это связано с тем, что микроб меняет мишень, на которую в микробной клетке действует антимикробный препарат. Каждый антибиотик имеет свою мишень, свою определенную структуру в клетке, с которой он связывается и тем самым блокирует ее функцию. Например, это может быть фрагмент рибосомы, или это фермент, регулятор синтеза ДНК или РНК. Комплекс с антибиотиком приводит к тому, что синтез белков в микробной клетке или образование спирали ДНК или иной важной для клетки структуры прекращается. Микроб гибнет или перестает размножаться. Резистентность бактерий к антибиотикам может явиться результатом того, что структуры микробной стенки становятся непроходимыми для антибиотического соединения, его перестают «пускать» внутрь клетки. Но может быть и обратное явление: «пустить-то пустят», но срабатывают механизмы выведения, выброса антибиотика из клетки. Ему не дают проявить себя внутри микроба, достичь мишени. Все эти механизмы резистентности к антибиотикам грамотрицательные бактерии используют. К ним еще вернемся в следующей главе.

Однако наиболее частый механизм, с помощью которого грамотрицательные бактерии отражают антибиотическую атаку, — это разрушение или инактивация антимикробного лекарственного средства. Делают это бактерии с помощью ферментов. Одни из них трансформируют аминогликозиды и хлорамфеникол (левомицетин). Структурно измененные молекулы этих антибиотиков теряют свои антибиотические свойства, они становятся неактивными. Другие ферменты разрушают в молекуле какой-то фрагмент, и антибиотик тоже теряет способность действовать на микроб. К таким ферментам относятся бета-лактамазы, т.е. ферменты, разрушающие бета-лактамные антибиотики. Но микроб способен использовать не один, а ряд механизмов, чтобы защищать себя от антимикробных соединений. И тогда врач сталкивается с таким явлением, как множественная резистентность возбудителя к антибиотикам. Без преувеличения, важнейшее место в нем занимают бета-лактамазы.

Проблема, поднятая в данной главе, — устойчивость к антибиотикам ряда представителей сем. *Enterobacteriaceae*. И не просто

устойчивость, а та, которая определяется образованием широкого круга бета-лактамаз, тех из них, что были выявлены в последние годы и существенно повлияли на возможность терапии антимикробными препаратами многих и многих заболеваний, в том числе распространенных и опасных для жизни больных. Более того, речь пойдет о такой резистентности к бета-лактамам антибиотикам грамотрицательных бактерий, которая не выявляется или лишь частично определяется традиционными для бактериологов методами установления чувствительности (резистентности) микроорганизмов к противомикробным препаратам. Эта проблема стоит в одном ряду с «метициллинрезистентностью» стафилококков или ванкомициновой устойчивостью энтерококков, а с точки зрения выбора антибиотика для терапии инфекций, вызванных бета-лактамазообразующими штаммами, порой носит еще более драматичный характер. Что и будет по возможности показано далее.

Напомним, что бета-лактамазы — это ферменты, гидролазы, расщепляющие бета-лактамное кольцо в молекуле бета-лактамных антибиотиков. К последним относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы. Только монобактамы представлены в клинической практике одним антибиотиком, азтреонамом. Остальные группы многочисленны. Пенициллинов и цефалоспоринов более чем по десять, карбапенемов — четыре. И это, если не считать препаратов, снятых с производства, или, наоборот, чья перспектива еще неясна. У каждого из этих антибиотиков обязательным компонентом в молекуле является бета-лактамное кольцо, в нем есть C-N (амидная) связь, и именно она представляет собой мишень для бета-лактамаз. Поскольку структура бета-лактамных антибиотиков многообразна, многокомпонентна, молекулы состоят из разных элементов, то доступность C-N связи в бета-лактамном кольце для разных бета-лактамаз неодинакова. Тот или иной фермент в одном случае активен, а в другом гидролизовать бета-лактамное кольцо не может. Микроб «решает» эту проблему синтезом разных бета-лактамаз, которых сегодня известно множество. Самая простая и давняя их классификация, хорошо известная врачам, это деление их на пенициллиназы (т. е. гидролизующие бета-лактамное кольцо у пенициллинов), цефалоспорины (разрушающие бета-лактамную структуру в молекуле цефалоспоринов) и столь «модные» сегодня, интенсивно изучаемые карбапенемазы (т. е. инактиваторы антибиотиков карбапенемов). Ни пенициллиназы,

ни цефалоспорины, ни карбапенемы тоже не однородны, так же как различны по структуре и пенициллины, и цефалоспорины, и карбапенемы. Пеницилиназа, например, может разрушать один пенициллин, но не разрушать другой. То же с цефалоспориносами и карбапенемами. Врачи хорошо знают, что есть пенициллиноустойчивые пенициллины (оксациллин, клоксациллин и др.), на которые ни одна пеницилиназа стафилококков не действует. Дифференциация цефалоспоринов на поколения, в частности, базируется на чувствительности к тем или иным бета-лактамазам. Антибиотики относительно немногочисленной группы карбапенемов (имипенем, меропенем, эртапенем и дорипенем) также по-разному чувствительны к действию отдельных карбапенемаз. Так было, и в определенной степени так есть. И пока «так было», задача выбора лечебного противомикробного средства решалась во многом просто: если возбудитель, продуцент бета-лактамазы, был устойчив к пенициллину, можно было выбрать цефалоспорин, не годился цефалоспорин одного поколения, мог оказаться пригоден цефалоспорин другого поколения или даже того же поколения, но иной структуры. Многое в преодолении резистентности микроба можно было решить с помощью карбапенемов, этих «суперантибиотиков» с самым широким спектром противомикробного действия и к тому же бактерицидных. Но грамотрицательные бактерии, те самые, что перечислены в приведенной выше таблице, и в первую очередь клебсиеллы, энтеробактеры, эшерихии (заметим, что и некоторые роды иных таксономических групп, например рода *Pseudomonas*), оказались в состоянии решить и эту проблему защиты от антибиотиков. Это решение было путем синтеза бета-лактамаз широкого спектра действия или даже набора бета-лактамаз, активных «на все случаи жизни». На практике это означало, что из арсенала лечебных препаратов, используемых для лечения инфекций, вызванных многими грамотрицательными бактериями, были выведены многочисленные, наиболее активные и к тому же наименее опасные по повреждающему потенциалу для больного антимикробные лекарственные средства — бета-лактамы антибиотики. Чем лечить, если микроб способен инактивировать наиболее применяемые препараты, чем их заменить, чтобы получить адекватный эффект и при этом не навредить больному? Найти ответ оказалось не так просто, как хотелось бы. Вот эта ситуация и породила серьезную новую волну тревоги за судьбу антибиотикотерапии,

о которой упомянуто ранее. Этой проблеме — возможности преодоления последствий синтеза бета-лактамаз широкого спектра действия — посвящена данная глава.

Прежде всего подчеркнем еще раз, о каких ферментах пойдет речь. С учетом основной задачи, поставленной в данном издании, интерес представляют не те бета-лактамазы, которые определяют резистентность бактерий к отдельным антибиотикам или узкой их группе; эта проблема решается за счет иных антибиотиков той же бета-лактамной структуры, но с иной молекулой. Не будем затрагивать вопрос о действии бета-лактамаз, роль которых (может быть, весьма драматичная) еще недостаточно изучена. Остановимся на той резистентности грамотрицательных бактерий сем. *Enterobacteriaceae* к антибиотикам, которая обеспечивается бета-лактамазами широкого спектра действия, т. е. устойчивости к большей части антибиотиков пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов и карбапенемов, и, что важно, той устойчивости, которую приходится преодолевать за счет узкой, порой очень малой, группы или бета-лактамов, или препаратов иных групп. Главное в данном случае не механизм устойчивости бактерий, а пути ее преодоления. Речь в конечном итоге пойдет о резистентности грамотрицательных бактерий тех родов сем. *Enterobacteriaceae*, названных выше, которая обусловлена т. н. бета-лактамазами расширенного спектра действия (БЛРС), AmpC — бета-лактамазами (AmpCBЛ) и карбапенемазами, в том числе металло-бета-лактамазами (МБЛ). Обратим внимание на то, что говорилось в предшествующих главах: речь пойдет о выборе антибиотиков, об их применении при инфекциях, вызванных подобными микроорганизмами, и только, а не обо всем комплексе мероприятий, используемом для лечения заболеваний. Такая задача в данной работе не ставилась. Другие методы лечения, например хирургические, будут упоминаться в том случае, если они что-то объясняют в практике антимикробной фармакотерапии.

Необходимо кратко остановиться на существующих классификациях «новых» бета-лактамаз. Они источник той терминологии, которая далее будет использована и в какой-то степени отражает ситуацию, существующую сегодня в антибиотикотерапии инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Приведем две из них. Одна, принадлежащая R. Ambler, группирует бета-лактамазы по их молекулярной структуре. В литературе часто

упоминаются бета-лактамазы, принадлежащие к классу А, В, С или D. Так распределил их автор, исходя из последовательности аминокислот в молекуле активного центра и некоторых других структурно-функциональных характеристик фермента. Иной подход был использован К. Bush с соавторами. Они при классификации бета-лактамаз (не исключая их принадлежность к тому или иному молекулярному классу по R. Ambler) взяли за основу спектр их действия, т.е. способности гидролизовать антибиотики бета-лактаманной структуры. И еще один очень важный показатель — их чувствительность к ингибиторам бета-лактамаз. Оказалось, что активность каждой группы ферментов может быть подавлена разными химическими соединениями, ингибиторами.

Каждая классификация интересна настолько, насколько она позволяет решить те или иные задачи: будь то научные, будь то чисто практические (или те и другие). В таблицах 8 и 9 приведена группировка бета-лактамаз, которая дана на основе названных выше двух подходов. В первой использована градация, предложенная R. Ambler; другая — соответствует классификации бета-лактамаз К. Bush и др. Табличные данные в достаточной мере отражают современные представления, сегодняшний уровень знаний о бета-лактамазах. Вопрос, однако, заключается в другом: можно ли и каким образом использовать приведенные классификации в двух взаимосвязанных случаях — при выборе антибиотика для терапии больного и для установления чувствительности микроба к бета-лактаманым антибиотикам.

Таблица 8

Бета-лактамазы грамотрицательных бактерий

Класс	Активный центр	Представители
А	Серин	Большинство БЛРС, а также TEM-1, SHV-1, KPC
В	Цинк	Металло-бета-лактамазы: VIM, IMP, SPM
С	Серин	AmpC
D	Серин	OXA

Если подходить с такой утилитарной, но оправданной точки зрения, то совершенно очевидно, что речь может идти о бета-лактамазах расширенного спектра действия, AmpC-бета-лактамазах и, наконец, о карбапенемазах, среди которых особое место занимают металло-бета-лактамазы.

Если суммировать главное, что касается множественной резистентности бактерий, образующих БЛРС, AmpC и карбапенемазы, то следует выделить следующие моменты:

1. Эти бета-лактамазы — причина устойчивости бактерий к большинству или ко всем применяемым в медицинской практике бета-лактамам антибиотикам.

2. Наиболее изучены как продуценты этих групп бета-лактамаз бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, прежде всего *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, некоторые другие представители семейства, а также микроорганизмы иной таксономической принадлежности, прежде всего *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и некоторые другие.

Таблица 9

Диагностические признаки бета-лактамаз расширенного спектра, AmpC-бета-лактамаз и металло-бета-лактамаз [9, 112]

Бета-лактамазы (БЛ)	Чувствительность к ингибиторам БЛ*				Антибиотики, инактивируемые БЛ**							
	Клавулановая кислота	ЭДК	Клоксациллин	Бороневые кислоты	Ампициллин	Амоксициллин – клавулановая кислота	Азтреонам	Цефокситин	Цефотаксим	Цефтазидим	Цефепим	Карбапенемы**
Бета-лактамазы расширенного спектра	+	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-
AmpC бета-лактамазы	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	- или ±	-
Металло-бета-лактамазы	-	+	-	-	+	+	±	+	+	+	+	+

* (+) — ингибирует; (-) — не ингибирует.

** (+) — инактивирует; (-) — не инактивирует; (±) — инактивирует отдельные ферменты группы или процесс инактивации частичный и длительный.

*** имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем.

3. Носителями генов, кодирующих образование БЛРС, AmpCBЛ и МБЛ, являются хромосомы (хромосомный материал) и плазмиды бактерий с существенным преобладанием последних. Это способствует распространению устойчивости, передаче генов резистентности, в том числе межвидовой и межродовой.

4. Носителями микроорганизмов, образующих БЛРС, AmpСБЛ и карбапенемазы, является человек, прежде всего больные в стационарах, а также сельскохозяйственные и домашние животные; их обнаруживают во внешней среде, продуктах питания и пр. Однако основным их источником остается пока больной человек [233].

5. Бактерии, перечисленные выше, могут образовывать бета-лактамазы одного типа (например, БЛРС, что пока встречается наиболее часто) или ферменты нескольких групп. Это делает их устойчивость к бета-лактамам антибиотикам универсальной.

6. Образование бактериями БЛРС, AmpСБЛ, карбапенемаз резко ограничивает или исключает полностью применение бета-лактаменных антибиотиков в лечебных целях и предполагает применение антимикробных препаратов иной структуры. Однако синтез широкоспектральных бета-лактамаз может быть отражением полирезистентности микроба, его устойчивости к широкому кругу антибиотиков, не только бета-лактамидов. Это еще более усложняет выбор лечебных препаратов.

7. Синтез бактериями БЛРС, AmpСБЛ, МБЛ и возникшая в этой связи их устойчивость к бета-лактамам антибиотикам часто не могут быть определены традиционными для микробиологической службы и вошедшими в распорядительную документацию методами (методом серийных разведений, методом дисков). Предложены специальные методики, которые в своем большинстве недостаточно стандартизованы и не вошли в утвержденную методическую документацию. Однако их использование является необходимым. Практическая ценность результатов подобного исследования исключительно велика.

Прежде чем перейти к вопросам антибиотикотерапии инфекций, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, остановимся кратко на свойствах основных групп ферментов.

Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) привлекают наибольшее внимание. Они достаточно изучены, да и исторически среди «новых» ферментов БЛРС были первыми [105, 112, 168, 307, 364, 398]. Интерес к ним возник еще в начале 80-х годов. Было установлено, что бактерии семейства *Enterobacteriaceae* могут быть устойчивы не только к пенициллинам (ампициллину, амоксициллину и др.), но и к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму и др.). Поиск механизма этого явления привел к выводу, что резистентность возникает в результате ферментативной инактивации антибиотиков. Это не были

в буквальном смысле новые ферменты. Речь шла об уже известных бета-лактамазах (их обозначали как TEM-1, TEM-2, SHV-1), которые разрушали бета-лактамное кольцо в молекуле пенициллинов. Но в результате мутаций ферменты приобрели новые свойства, их действие распространилось на цефалоспорины, в том числе 3-го и 4-го поколений. В начале их обнаружили у клебсиелл. Однако вскоре, уже после первых исследований, стало очевидным, что продуцентами могут быть многие роды и виды семейства *Enterobacteriaceae*, а также (что пока не нашло достаточного подтверждения), некоторые другие грамотрицательные бактерии, являющиеся возбудителями заболеваний человека. Было найдено, что БЛРС много, что их объединяет несколько общих признаков, прежде всего, касающихся основных характеристик спектра действия. Тем не менее они имеют отличия и по структуре, и по активности в отношении определенных субстратов, и по спектру действия, прежде всего, в отношении представителей 3–4-го поколений цефалоспоринов, и по степени чувствительности к действию ингибиторов бета-лактамаз. Сегодня число БЛРС превысило 150. Они разные. Это целый набор «агрессивных» ферментов, у каждого из которых своя структура. Тем не менее, повторимся, несмотря на различия, у этих бета-лактамаз есть ряд общих или близких характеристик. Их важно учитывать как при диагностике антибиотикорезистентности, так и при выборе антибиотика для терапевтических целей [105, 168, 186a]. О каких же свойствах БЛРС идет речь?

1. Основными продуцентами БЛРС являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Наиболее изучены ферменты, образуемые *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *P. mirabilis*. Это позволило предложить пока единственный утвержденный стандартизованный метод определения наличия или способности к образованию БЛРС только этими микроорганизмами. Показана возможность продукции БЛРС бактериями и других родов: *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Kluyvera* и др. [105, 364].

2. БЛРС способны инактивировать бета-лактамные антибиотики, в том числе широкоспектральные пенициллины (ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, тикарциллин), цефалоспорины всех поколений (в том числе цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим), монобактамы (азтреонам). Но они не гидролизуют карбапенемы (имипенем, меропенем и др.) и цефамицины (цефокситин, цефотетан, цефметазол).

3. Как уже подчеркивалось, БЛРС — это обширная группа близких, но не тождественных ферментов. Поэтому устойчивость бактерий, продуцирующих БЛРС, к цефалоспорином 3–4-го поколений не является однородной. В силу особенностей каждого из образуемых ферментов, она может быть большей к одному из бета-лактамовых антибиотиков и меньшей или даже отсутствовать к другому. Однако такое «отсутствие» может быть ложным, являться следствием методической несостоятельности их определения. Существующие методы выявления БЛРС не позволяют дифференцировать антибиотики по данному признаку. Поэтому сам факт продукции микробом, возбудителем заболевания, БЛРС предполагает исключение всех пенициллинов, цефалоспоринов и монобактамов из числа лекарственных средств, применяемых для терапевтических целей. Заключение об этом должно исходить из микробиологической службы.

4. Важной для диагностики, но мало учитываемой в лечебном плане характеристикой БЛРС является их чувствительность к действию ингибиторов бета-лактамаз. Все бета-лактамазы можно разделить на две группы — чувствительные и устойчивые к действию ингибиторов этих ферментов. Известно уже несколько десятков веществ, обладающих способностью блокировать действие бета-лактамаз, но реально доступны и широко используются в лечебных целях три соединения: клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Все три имеют бета-лактамовую структуру, все не обладают сколь-нибудь выраженными антимикробными свойствами, и все вещества являются ингибиторами далеко не всех, но многих бета-лактамаз. В их число входят БЛРС. Поскольку грамотрицательные бактерии могут продуцировать бета-лактамазы, как чувствительные, так и устойчивые к действию трех названных ингибиторов, то сам факт ингибиции может служить важным признаком для дифференциации ферментов. БЛРС, продуцируемые бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, относятся к числу чувствительных к ингибирующему действию клавулановой кислоты, сульбактама и тазобактама. Наиболее часто для выявления БЛРС используют клавулановую кислоту, хотя есть данные о том, что тазобактам в некоторых случаях более перспективен при постановке теста на образование БЛРС.

5. Гены, кодирующие образование БЛРС, и гены, кодирующие устойчивость к антибиотикам иных структур (не бета-лактамов), часто соседствуют на плазидах. Образование БЛРС и устойчивость

к таким антибиотикам, как аминогликозиды и фторхинолоны, может проявляться параллельно. Поэтому полирезистентность бактерий должна являться сигналом к тому, что культура способна образовывать БЛРС и что необходимы соответствующие исследования.

6. Образование БЛРС часто сопровождается устойчивостью микроба-продуцента к действию бета-лактамных антибиотиков, выявляемой с помощью распространенных, привычных для микробиологов стандартных (их еще называют фенотипическими) методов серийных разведений и/или дисков. Но эти распространенные методы в данном случае далеко не всегда оптимальны. Они могут оказаться неинформативными, дать ложный результат. Образование БЛРС микробом — феномен динамичный; количество фермента меняется, оно увеличивается по мере селективного давления антимикробного средства. А фенотипические проявления резистентности напрямую зависят от количества фермента и его активности. Поэтому прямой зависимости между ферментобразованием и проявлением устойчивости микроба к антибиотику, определяемой с использованием традиционных методов, нет. В некоторых случаях резистентность проявляется как клинический (неэффективность антибиотика), а не как лабораторно установленный факт. Подобный феномен получил название «скрытой резистентности», *hidden resistance*. Это значит, что способность микроба продуцировать БЛРС следует определять на основании других специальных тестов, которые должны ставиться вместе или последовательно с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам.

7. Для выявления БЛРС предложены особые, специальные аналитические приемы. Их круг пока узок. Некоторые стандартизованы, достаточно информативны, доступны для любой микробиологической лаборатории клинических учреждений. Но они еще требуют дальнейшего совершенствования, их должно быть больше. Подобная работа ведется. Есть методология и критерии, разработанные CLSI (США), есть отечественные методические указания (они воспроизводят предшествующие), есть критерии, разработанные в Европе, которые не в полной мере совпадают с американскими. Существенным недостатком является то, что методические рекомендации пока разработаны только для узкого круга продуцентов бета-лактамаз. Они не позволяют в стандартизованном режиме оценивать продукцию многих уже известных ферментов, в том числе при синтезе микробом ферментов разных

классов, не только БЛРС. А это необходимо для точного выбора эффективного лечебного препарата.

Поэтому сегодня перед микробиологической службой стоит задача освоения и использования ряда методик, проверенных, но не стандартизованных в должном объеме. Синтез грамотрицательными бактериями широкоспектральных бета-лактамаз делает это необходимым для рациональной антибиотикотерапии многих тяжелых заболеваний. Без этих исследований она зачастую просто невозможна.

8. Носителями штаммов бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, образующих БЛРС, является в большинстве случаев человек. Он основной источник распространения полирезистентных возбудителей госпитальных инфекций, которые образуют эти ферменты. Сегодня, однако, речь идет не только о госпитальных штаммах. Грамотрицательные бактерии, образующие БЛРС, выделены от амбулаторных больных при ряде инфекций, в том числе мочеполового тракта, дыхательных путей и даже генерализованных. Продуценты БЛРС обнаружены у домашних животных, в продуктах питания и воде. Появились сообщения об их нахождении в дикой природе. Это говорит о широком распространении продуцентов БЛРС, причем больному человеку, получившему антибиотики, в этой цепочке придается первостепенное значение.

9. Наконец, центральный вопрос: почему именно бета-лактамазам расширенного спектра уделяется особое внимание, почему их считают основанием тревоги за судьбу антибиотикотерапии? Проблема антибиотикорезистентности сегодня стоит как никогда остро. Допускается и обсуждается возможность возвращения человечества в доантибиотическую эру. При всей излишней эмоциональности для такого утверждения есть определенные основания. БЛРС в структуре этого явления занимают особое место: они многообразны, и их номенклатура существенно пополняется из года в год. Ферменты — и БЛРС, и иные, — о которых речь пойдет далее, способны инактивировать практически все бета-лактамные антибиотики. Они не только активны по действию на цефалоспорины всех 4-х поколений. Уже обнаружены БЛРС, гидролизующие новые препараты, такие как цефтобипрол (об этом цефалоспорины, действующем на «метициллинрезистентные» стафилококки, говорилось выше). Но главное, повторим это еще раз, образование этих ферментов делает многие бета-лактамные антибиотики неэффективными, исключает их из лечебного процесса. Синтез

бета-лактамаз носит во многом системный, лавинообразный характер. Терапия бета-лактамами тяжелых инфекций, для которых они много лет были антибиотиками первого ряда, становится неадекватной.

Как уже было упомянуто, хотя БЛРС считают наиболее частой причиной резистентности бактерий ко многим бета-лактамам одновременно, у них есть своего рода «конкуренты», спектр действия которых еще более широк. Это АмрСБЛ и карбапенемазы.

АмрС-бета-лактамазы (АмрСБЛ) — еще одна группа ферментов, гидролизующих бета-лактамное кольцо (амидную связь) в молекуле многих бета-лактамных антибиотиков. Среди грамотрицательных бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, возбудителей заболеваний человека, образование этих бета-лактамаз широко распространено, хотя их встречают несколько реже, чем БЛРС. Сам факт продукции АмрСБЛ микроорганизмами имеет большое клиническое значение, поскольку она делает обширную группу основных противомикробных лекарственных средств неэффективными, а их применение бесполезным [105, 189, 233, 364, 398].

АмрС-бета-лактамазы имеют продолжительную историю. Когда в 1940 г. E. Abraham и E. Chain выявили ферментативный характер разрушения пенициллина кишечной палочкой, они впервые столкнулись с АмрСБЛ, которых, естественно, тогда так не называли. Напомним, что пенициллин в тот момент еще не был клинически значимым лекарственным средством. Такое обозначение ферментов появилось спустя три десятка лет на основе разностороннего изучения структуры АмрСБЛ и кодирования их образования в хромосомном аппарате микробной клетки. С АмрСБЛ часто связана и природная (конститутивная), и индуцированная (вторичная) резистентность многих бактерий к большинству широко применяемых антибиотиков бета-лактамной структуры (к пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам).

Особое внимание привлекла способность антибиотиков, в первую очередь цефалоспоринов, индуцировать образование грамотрицательными бактериями АмрСБЛ, влияние антибиотикотерапии на развитие резистентности.

Роль АмрБЛ была убедительно продемонстрирована на примере конститутивной резистентности к антибиотикам бета-лактамной структуры бактерий рода *Enterobacter*. Эти бактерии, по многим признакам близкие к кишечной палочке (когда-то их даже причисляли к группе *E. coli*), отличаются природной

устойчивостью к ампициллину и цефалоспорином первого поколения, которая определяется синтезом Amp^rБЛ и кодируется хромосомными генами [189, 307, 320]. Контакт бактерий этого рода с антибиотиками бета-лактаманной структуры, особенно цефалоспорином, приводит к таким мутационным процессам в микробной клетке, которые усиливают (стимулируют) синтез Amp^rБЛ, причем с иной активностью, более широкой, — ферменты становятся способными разрушать амидную связь в бета-лактаманном кольце цефалоспоринов третьего поколения. Чем больше контакт микроба с цефалоспорином, тем больше продукция Amp^rСБЛ, тем выше его резистентность к цефалоспорином третьего, а иногда и четвертого поколений. Развивается явление, которое получило название гиперпродукция Amp^rСБЛ, практически исключающее возможность применения цефалоспоринов в лечебных целях. Сам факт стимуляции цефалоспорином образования Amp^rСБЛ заставил усомниться в целесообразности применения этих антибиотиков при инфекционных процессах, вызванных *Enterobacter spp.* Заметим, что этот тезис до сих пор серьезного опровержения не нашел. Продукция микробом Amp^rСБЛ — важный маркер антибиотикорезистентности. Установив ее с использованием специальной методики, исследователь может одновременно исключить из числа перспективных в лечебном плане целую группу препаратов, порой вопреки результатам традиционного определения чувствительности микроорганизма к этим же антибиотикам. Кроме того, такое исследование позволяет дифференцировать БЛРС от Amp^rСБЛ. У них частично разный спектр действия на бета-лактаманную структуру. Как пример можно привести их активность в отношении цефамицинов, на которые БЛРС не действуют, в отличие от Amp^rСБЛ. Однако при обычном исследовании чувствительности микроорганизма к антимикробным препаратам результат может получиться ложным. Выбор антибиотика для лечебных целей в результате окажется ошибочным. В свою очередь это означает, что определение Amp^rСБЛ важно не только для микробиолога, но в первую очередь для лечащего врача. В конечном счете — для больного.

Попробуем кратко суммировать основные характеристики Amp^rС-бета-лактамаз. Выделим те из них, которые имеют значение для диагностических и лечебных целей.

1. Основными продуцентами Amp^rСБЛ являются преимущественно грамотрицательные бактерии, принадлежащие как сем. *Enterobacteriaceae*, так и другим родам и даже семействам.

Существует по меньшей мере 7 крупных таксономических групп, представители которых образуют AmpСБЛ. Но если иметь в виду болезнетворные бактерии, то заслуживают упоминания *Pseudomonas spp.* (в т.ч. *P. aeruginosa*), *Acinetobacter spp.*, *Aeromonas spp.*, *Chromobacterium violaceum*. Среди продуцентов AmpСБЛ некоторые виды микобактерий, например *Mycobacterium smegmatis*, а также некоторые другие микроорганизмы.

Перечень родов семейства *Enterobacteriaceae*, представители которых могут продуцировать AmpСБЛ, велик. Исторически эти ферменты впервые были обнаружены у нескольких видов *Citobacter spp.* и *Enterobacter spp.* (в т.ч. *C. freundii* и *E. aerogenes*), а затем у многих штаммов *E. coli* и других видов эшерихий. Продуцентами ферментов оказались также бактерии родов *Klebsiella*, *Erwinia*, *Morganella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Providencia*. Ферментообразование выявлено и у нескольких представителей сем. *Enterobacteriaceae*, чья патогенность не доказана. Число резистентных штаммов, образующих AmpСБЛ, заметно растет [105, 186а, 364].

2. Для клиники важнейшей характеристикой AmpСБЛ является спектр их действия, т.е. чувствительность антибиотиков к разрушающему действию данных ферментов. В обобщенном виде это выглядит следующим образом: AmpСБЛ гидролизуют (инактивируют) пенициллины, включая ампициллин, цефалоспорины 1–3-го поколений, включая цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, а также цефамицины (цефокситин, цефотетан, цефметазол). Эти ферменты гидролизуют единственный применяемый в клинической практике монобактам — азтреонам. Неоднозначно характеризуется действие AmpСБЛ на цефалоспорин 4-го поколения цефепим. То, что эти ферменты способны разрушать антибиотик, сомнений нет. Однако процесс его инактивации во многих случаях длительный, частичный и проявляется в снижении чувствительности бактерий к цефепиму не всегда. Это позволило рекомендовать использовать тест на чувствительность микроба к цефепиму для дифференциации бета-лактамаз. А вот вопрос о том, можно или нет использовать цефепим для лечения больного, если возбудитель образует AmpСБЛ, для многих клиницистов остается открытым. К такой возможности относятся по меньшей мере с сомнением, причем вполне оправданным [391].

3. AmpС-бета-лактамазы, как уже было подчеркнуто, это целая группа ферментов. В предшествующем абзаце о спектре действия

AmpСБЛ сказано, что приведены обобщенные данные. Это существенная оговорка. Микробы и разных видов, и одного вида могут образовывать разные AmpСБЛ. Многие из них хорошо изучены и имеют свою маркировку, о других знаем далеко не все. Ферменты отличаются друг от друга по структуре (хотя все они сериновые гидролазы), но, главное, они различны функционально: на тот или иной антибиотик, принадлежащий к бета-лактамам, они могут действовать (разрушая антибиотик полностью или частично) или не действовать, скорость гидролиза (кинетические параметры) может быть различна. Соответственно, МПК антибиотика в результате воздействия того или иного фермента группы может возрастать значительно, умеренно или вообще не меняться, меняться быстро и не очень. Для клинической интерпретации результатов тестирования все это важно. Результаты исследований могут оказаться неинформативными. В условиях клинической микробиологической лаборатории учесть все эти нюансы, провести дифференциацию бета-лактамаз данной природы (впрочем, как и всех остальных групп) трудно. Поэтому в практической жизни проще судить об образующих микробом бета-лактамазах по признакам всей группы, а не отдельных ее представителей. И вот в этой связи очень важны те особые признаки, которые дают такую возможность.

4. Как уже подчеркивалось выше, центральное место в дифференциации бета-лактамаз основных групп (БЛРС, МБЛ, AmpСБЛ) занимает их чувствительность к ингибиторам. Они у каждой группы свои. Вспомним, что важнейшим маркером для БЛРС является их чувствительность к нашедшим клиническое применение бета-лактамам по структуре ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму. В то же время AmpСБЛ устойчивы к действию этих ингибиторов. Ни один из них, в том числе клавулановая кислота, на активность AmpСБЛ не влияют. Зато у AmpСБЛ есть свои ингибиторы, в том числе бета-лактаманной структуры. Среди доступных и наиболее часто используемых — хорошо известный антибиотик клоксациллин. Напомним, что это полусинтетический пенициллин, близкий по своему спектру действия к оксациллину, т. е. устойчивый к стафилококковым бета-лактамазам — пенициллиназам. Клоксациллин как антибиотик неактивен в отношении грамотрицательных бактерий, тех, что перечислены выше. Зато он обладает высоким сродством к AmpСБЛ, которые образуют те же самые бактерии сем. *Enterobacteriaceae*. Он «защищает» бета-лактаманые антибиотики (пенициллины, цефалоспорины

и монобактамы) от разрушающего действия этой группы ферментов. Клоксациллин — самый доступный ингибитор, используемый в диагностических целях микробиологами для определения AmpCBЛ. Подчеркнем, в диагностических целях, но не лечебных. Последнее пока не изучено и, вероятно, малоперспективно. Для диагностики AmpCBЛ дифференциации бета-лактамаз применяют также борониевые кислоты (фенилборониевую кислоту, аминофенолборониевую кислоту и др.). Интерес к ним в последние годы возрос. Они действуют так же, как клоксациллин, — ингибируют AmpCBЛ. А вот бета-лактамазы иных групп, в том числе БЛРС, клоксациллин и борониевые кислоты не ингибируют.

5. Штаммы грамотрицательных бактерий, образующие AmpCBЛ, широко распространены. Они обнаружены у человека, домашних и диких животных, в продуктах питания, в кормах. Сообщения о них поступили практически со всех континентов: из Европы, Азии, Африки, из стран Северной и Южной Америки, Австралии. Ферменты обнаруживают везде, где интенсивно применяют бета-лактамные антибиотики. Уже подчеркивалось, что гены, кодирующие образование AmpCBЛ, локализованы в хромосомном материале и на плаزمиде бактерий. Показано, что плазмидная локализация создает серьезные предпосылки для распространения устойчивости от штамма к штамму, в т. ч. межвидовой и межродовой. Главным источником резистентных грамотрицательных бактерий, образующих AmpCBЛ, остается человек, которого лечат антибиотиками. Длительно источником таких штаммов были преимущественно стационарные больные. Сегодня с уверенностью можно утверждать, что речь идет не только о госпитальных штаммах, но и о грамотрицательных бактериях, выделенных от амбулаторных больных. Серьезную роль в этом играет антибиотикотерапия. По мнению эпидемиологов, главная причина антибиотикорезистентности — неконтролируемое, непродуманное использование антибиотиков.

6. Роль антибиотикотерапии бета-лактамными препаратами в развитии устойчивости, связанной с образованием AmpCBЛ, особо важна и демонстративна. Сам факт ее проведения необходимо учитывать, в том числе при формировании тактики и лечения больного и лабораторного (микробиологического) обслуживания лечебного процесса. Это очень важный момент: насколько лабораторная служба готова и способна выявлять резистентность, обусловленную AmpCBЛ. Гены, кодирующие образование AmpCBЛ,

встречаются в микробной клетке значительно чаще, чем проявление антибиотикорезистентности, выявляемой общепринятыми методами дисков и серийных разведений. Образно говоря, гены есть, а устойчивости нет. Это происходит потому, что гены «не функционируют», они находятся в подавленном состоянии. А раз гены не функционируют, то образование ферментов не происходит. Когда больному вводят антибиотики и микроб, соответственно, подвергается антибиотическому воздействию, одной из его ответных защитных мер является команда на активизацию действия гена. Происходит т. н. дерепрессия, из подавленного состояния ген переходит в активное. И в силу полученной команды клеточные структуры микроба начинают синтезировать бета-лактамазы. Такая последовательность событий (во многом универсальная) для продукции AmpСБЛ типична. А это важно и с лечебной точки зрения, и как указание на последовательность действий микробиолога, необходимость повторных исследований.

Как фактор, влияющий на выбор антимикробного средства для лечебных целей, анамнестические данные о предшествующей или информация о проводимой антибиотикотерапии имеют серьезное значение. Многие антибиотики являются индукторами образования AmpСБЛ грамотрицательными бактериями сем. *Enterobacteriaceae*. Обычно это препараты бета-лактамной структуры. Среди таких индукторов бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин. Но главным образом значительным активирующим образование AmpСБЛ свойством обладают цефалоспорины, причем всех поколений. Правда, индукторы они разные. Выраженное действие оказывают цефазолин, цефалотин, цефокситин. В меньшей степени, но также индукторами образования AmpСБЛ являются цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефуроксим. Свообразно, что цефалоспорины в данном случае, стимулируя образование ферментов, выступают в роли «самоубийц» — эти же AmpСБЛ их и разрушают. Особо чувствительны к действию ферментов цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим и др.). Кроме того, мощным индуктором AmpСБЛ является имипенем, но сам антибиотик к действию ферментов значительно более устойчив, чем цефалоспорины. Активатором образования AmpСБЛ является и азтреонам, хотя он менее активен, чем цефалоспорины. Таким образом, сам факт применения бета-лактамных антибиотиков для лечения больного является предупредительным сигналом о возможной резистентности возбудителя, принадлежащего

сем. *Enterobacteriaceae*, к антибиотикам бета-лактамной группы. Но дать ответ на этот вопрос, есть устойчивость или нет, есть ли возможность применения бета-лактамных препаратов или этого делать нельзя, может дать только микробиологическая служба. Бактериологическое обеспечение должно быть повторным, динамичным, нацеленным на выявление AmpСБЛ. Это особенно важно, когда речь идет о тяжелой патологии, требующей длительной и повторной антибиотикотерапии. Причем чем раньше будет установлен факт ферментообразования, возможного или явного, тем лучше для больного, тем эффективнее лечение.

7. Не только микробиологи, но и клиницисты должны учитывать, что есть особая потребность в диагностике образования AmpСБЛ грамотрицательными бактериями, в том числе принадлежащими к сем. *Enterobacteriaceae*. Они вправе требовать от лаборатории подобной информации с применением для этого специальных методик. Фенотипические, стандартные методы в такой ситуации далеко не всегда дают надежный результат или он оказывается запоздалым. Специализированные методики существуют. Их стандартизация пока недостаточна, критерии оценки результата исследования условны. Однако это не означает их непригодность. Они способны дать важные исходные данные, позволяющие осуществить и выбор, и своевременную замену применяемого antimicrobialного препарата.

8. В заключение необходимо еще раз подчеркнуть. Определение AmpСБЛ, их дифференциация с другими ферментами, расщепляющими бета-лактамное кольцо, — это чисто клиническая задача, выполняемая микробиологической службой. Исследования показали, что устойчивость бактерий к бета-лактамным антибиотикам, возникающая вследствие образования AmpСБЛ и часто проявляющаяся на фоне уже проводимой антибиотикотерапии, существенно снижает эффективность лечения, увеличивает смертность и срок пребывания больного в палате интенсивной терапии и на больничной койке в целом, способствует возникновению осложнений. Естественно, что при этом стоимость лечения значительно возрастает. Это происходит прежде всего в том случае, если микробиологическая лаборатория недостаточно оперативно и разносторонне выполняет свои функции, если между лечащим врачом и бактериологом отсутствует тесная связь. Прогнозировать образование AmpСБЛ, выявлять их и вносить соответствующие коррективы в проводимую антибиотикотерапию эффективно можно

только на основании совместных решений лечащего врача и клинического микробиолога.

В последние годы серьезное внимание привлекает еще одна группа бета-лактамаз, образуемых бактериями сем. *Enterobacteriaceae*. Спектр их действия более широк, чем у БЛРС и АмрСБЛ, поскольку включает не только пенициллины, цефалоспорины и монобактамы, но и карбапенемы. Поэтому они получили название карбапенемазы, а их наиболее часто встречающиеся варианты — металло-бета-лактамазы (МБЛ) [103, 112, 213, 276, 316, 405, 425]. В отличие от БЛРС и АмрСБЛ, карбапенемазы выявлены сравнительно недавно. МБЛ впервые привлекли внимание в конце прошлого века. В первые годы их обнаруживали редко, зато сегодня проблема карбапенемаз стоит куда более остро. Их находят во всех регионах мира, в том числе в педиатрических клиниках [246, 276, 316]. Значительный интерес к МБЛ возник с появлением устойчивости грамотрицательных бактерий к карбапенемем, причем ко всей группе, т. е. имипенему, меропенему, эртапенему, дорипенему. Недаром и в конце прошлого века, да и в наше время их просто называют общим термином «карбапенемазы». Но подчеркнем, ферменты, гидролизующие бета-лактамное кольцо в молекуле карбапенемов, не обязательно принадлежат к металло-бета-лактамазам, хорошо известны серинсодержащие ферменты, тоже карбапенемазы. Как уже упомянуто, и МБЛ, и другие карбапенемазы сегодня вызывают особую настороженность, если не сказать большую тревогу. Вопросы, на которые пока еще трудно ответить, это: какое распространение они получают в будущем и какие виды микроорганизмов приобретут способность их продуцировать. Недаром в одной из совместных работ, вышедшей из-под пера английских и французских авторов, высказывается мнение, не является ли появление МБЛ предвестником «бури». Речь идет не о своеобразии структуры этих ферментов, а о спектре их действия. По сути, он может быть максимален. Суммарно МБЛ способны инактивировать любой бета-лактамный антибиотик, включая карбапенемы, монобактамы и пр. Если их будут продуцировать многие микроорганизмы, разных токсонимических групп, в т. ч. сем. *Enterobacteriaceae*, являющиеся возбудителями заболеваний человека, если распространение таких штаммов примет пандемический характер, человечество полностью лишится бета-лактамов, т. е. основной группы антимикробных лекарственных средств, надежной замены которым пока не придумали. Для

предупреждения такой ситуации реально сделано мало. Полагают, что внедрение ингибиторов МБЛ, которые можно будет применять в лечебных целях, противоэпидемические мероприятия, возможно, окажутся способны лимитировать или приостановить распространение этого негативного процесса [59, 316]. Но для реализации этих мер нужны коллективные и сложные мероприятия. Пока не решен должным образом вопрос, как определять продукцию микробом МБЛ, как идентифицировать именно их среди прочих бета-лактамаз, в том числе таких распространенных, как БЛРС или AmpСБЛ [9, 50]. Реальность таких решений в принципе показана, хотя еще многое надо сделать для их внедрения и стандартизации. Можно сказать, что по всем этим вопросам медицина находится в начале пути.

Суммируем основные свойства МБЛ. Подчеркнем, речь будет идти не о карбапенемазах в целом, а именно о ферментах, в активном центре которых присутствует атом цинка.

1. Металло-бета-лактамазы способны продуцировать многие микроорганизмы, причем и грамотрицательные (это основная группа), и некоторые грамположительные. Перечень родов (видов) грамотрицательных бактерий достаточно велик: это т.н. неферментирующие бактерии (роды *Pseudomonas*, *Acinetobacter*; *Stenotrophomonas*), это многие роды (виды) сем. *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Escherichia coli* и нек. др.). Среди грамположительных бактерий пока это лишь некоторые виды бацилл.

Тем не менее, несмотря на столь «солидный» список продуцентов, исторически сложилось так, что наиболее часто упоминаемыми микроорганизмами, способными образовывать МБЛ, оказались неферментирующие бактерии *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Довольно быстро в число продуцентов вошли клебсиеллы, затем эшерихии и др. представители сем. *Enterobacteriaceae*. Число сообщений о МБЛ этих микроорганизмов растет. Много их или мало, зависит от того, как интенсивно применяют карбапенемы, да и как выявляют такие штаммы. По некоторым данным, их количество невелико, а устойчивость к карбапенемам хотя и нарастает, но еще не приняла драматического характера. Другие говорят о том, что процесс идет быстро. Впрочем, «пестрота» в количественных показателях частоты выделения штаммов, продуцентов МБЛ, велика: от десятых долей процента до 10%. И это сегодня, а что будет завтра? Отсюда и опасения «бури», о которых упомянуто выше. Останется

ли этот процесс, удастся ли на него влиять — ответы пока остаются «за скобками».

2. Как уже подчеркнуто выше, МБЛ обладают максимально широким спектром действия на бета-лактамы антибиотики: в числе их мишеней пенициллины, цефалоспорины (включая цефамицины), карбапенемы, монобактамы. Верно, если иметь в виду суммарный эффект. МБЛ — достаточно большая группа ферментов. Хотя наличие цинка в активном центре является для них общей обязательной характеристикой, тем не менее структурно и функционально в той или иной степени они различаются. В частности, это проявляется по способности к гидролизу бета-лактамы кольца у монобактамов (азтреонама): она может быть, а может и не быть. МБЛ отличаются друг от друга и по действию на карбапенемы. Степень инактивации этих антибиотиков разными ферментами группы не одинакова, она может быть значительной, а может быть весьма ограниченной, практически нулевой. Сказанное важно иметь в виду, в частности, и потому, что фенотипически выявляемая устойчивость бактерий, продуцирующих МБЛ, различна, хотя фермент микроб образует, но его действие *in vitro* изначально не проявляется. Зато оно может быть существенным по мере нарастания синтеза микробом фермента на более поздних стадиях инфекционного процесса. Бактерии, как правило, образуют одну МБЛ, но уже показано, что отдельные штаммы способны синтезировать несколько ферментов. Как далее пойдет этот процесс, какие свойства приобретут микробы, можно лишь предполагать. Естественно, что чем больше МБЛ синтезирует клетка, тем значительнее резистентность, тем менее вероятен клинический эффект при применении бета-лактамы антибиотиков.

Пока сам по себе факт образования микробами разных или нескольких МБЛ для повседневной практики микробиологических лабораторий клинических учреждений большого значения не имеет, поскольку доступных, простых в реализации методов их раздельного определения не существует. Все, что реализуемо, это установление самого факта их синтеза тестируемым микробом.

3. Выявление МБЛ бактериями основано на их особой чувствительности к ингибиторам. Они специфичны для данной группы ферментов. Решающую роль в этом сыграло наличие в активном центре МБЛ двувалентного металла, цинка. Ни у одной из других бета-лактамаз активный центр металла не содержит. Если блокировать цинк каким-либо чужеродным для фермента соединением,

каталитическая активность бета-лактамазы не проявится. Такие соединения хорошо известны; это т. н. хелатообразующие агенты. Наиболее доступным веществом, обладающим подобным «захватывающим» действием, является этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭДТК (в английской транскрипции EDTA). Это соединение, стереохимически отдаленно напоминающее клешни краба, необратимо связывается «клешнями» с цинком в молекуле МБЛ. В результате фермент полностью теряет активность (естественно, при условии, если концентрации фермента и ЭДТК будут адекватны). Иные группы бета-лактамаз ЭДТК не ингибирует, в том числе БЛРС и AmpСБЛ (за некоторыми исключениями, которыми можно пренебречь), подобным же ингибирующим действием обладает еще несколько соединений, но для диагностических целей, как правило, используют ЭДТК и, что значительно реже, меркаптопропионовую кислоту. Экспериментально было показано, что можно получить ингибиторы не всех МБЛ, а отдельных представителей этой группы ферментов. Если удастся внедрить такие соединения в практику, то не исключено, что в силу своеобразия спектра действия каждой из МБЛ некоторые бета-лактамные антибиотики можно будет использовать для лечебных целей, в том случае если возбудитель заболевания окажется или не окажется продуцентом того или иного фермента. Но это в будущем. Пока осуществляется диагностика всей группы МБЛ суммарно; при этом чувствительность к ингибитору — важнейший маркер ферментообразования. На этом может базироваться заключение бактериолога, передаваемое лечащему врачу.

4. Естественный вопрос: надо ли выявлять продукцию микробом МБЛ? Влияют ли они на выбор антимикробных препаратов и результативность терапии бета-лактамными антибиотиками? Клинические данные, пока немногочисленные, но число которых неуклонно увеличивается, определенно дают положительные ответы на эти вопросы. Далее эта тема будет обсуждаться детальнее. Пока заметим следующее. Образование МБЛ (как и других карбапенемаз) делает перспективу антибиотикотерапии бета-лактамными препаратами не только сомнительной, но и опасной для больного. Можно считать доказанным, что, если микроб устойчив к выбранному лечебному препарату из-за образования МБЛ, эффективность лечения резко падает, удлиняется время пребывания больного в стационаре, в том числе в палате интенсивной терапии, возникают рецидивы заболевания, требующие повторных курсов

противомикробной терапии, возрастает стоимость лечения. И самое в практическом плане неприятное — номенклатура антими-
кробных препаратов для лечения тяжелых заболеваний становится
непозволительно узкой. Обеспечение полноценной терапией боль-
ного превращается в трудную, порой нерешаемую задачу. Во мно-
гом это определяется еще и тем, что резистентность к бета-лакта-
мным антибиотиком часто является отражением т. н. множественной
устойчивости бактерий сем. *Enterobacteriaceae* к противомикроб-
ным лекарственным средствам.

5. Сказанное в предшествующей фразе с особой остротой про-
является при госпитальных инфекциях. Образование МБЛ коди-
руется генами, имеющими как хромосомную, так и плазмидную
локализацию. Последнее способствует передаче маркеров устой-
чивости резистентных штаммов и их распространению. Насколько
часто это происходит, сказать пока трудно. Но то, что идет процесс
диссеминации продуцентов МБЛ, сомнений не вызывает. На это
указывают исследования, проведенные в Европе, Северной Аме-
рике, на Дальнем Востоке. Выявление микроорганизмов, проду-
цирующих МБЛ, имеет значение и для лечебного процесса, и для
проведения противоэпидемических мероприятий, о необходи-
мости которых в последние годы много говорят. В определенной сте-
пени этому препятствует отсутствие общепризнанного, стандар-
тизованного метода выявления МБЛ и карбапенемаз в целом. Для
определения БЛРС пусть не очень удачная, но методика предло-
жена. Для определения AmpСБЛ стандартизация метода предус-
мотрена существующим документом CLSI. Определение метал-
ло-бета-лактамаз скорее декларируется, чем регламентируется.
Предложен ряд методик, очень близких по технике исполнения,
более или менее удачных. Их можно (и должно) использовать при
выявлении антибиотикорезистентности. Но формального статуса
у большинства из них пока нет.

В заключение раздела о МБЛ нужно еще раз подчеркнуть один
очень важный момент. Далее, говоря об антибиотиках, которые
можно было бы использовать при лечении инфекций, вызванных
представителями сем. *Enterobacteriaceae* — продуцентами широ-
коспектральных бета-лактамаз, часто будут упоминаться карбапе-
нены. Как будет показано, в определенных ситуациях именно эти
антибиотики являются выходом из сложного положения (иногда
единственным). В то же время металло-бета-лактамазы инактиви-
руют карбапенемы, т. е. принадлежат к карбапенемазам. Это одна

из важных и в диагностическом плане, и в лечебном отношении их характеристик. Но МБЛ, как карбапенемазы, это только одна из групп ферментов, разрушающих карбапенемы. Карбапенемазы бывают разных групп, они не обязательно относятся к МБЛ. А раз так, то и свойства этих ферментов могут быть разными; в том числе по влиянию на устойчивость бактерий к карбапенемам, по той перспективе, которую они способны определить для клинического использования антибиотиков бета-лактамной структуры. Да и микробиологическая диагностика будет разной. Если в активном центре не будет металла, то хелатообразующие ингибиторы (ЭДТК в том числе) «работать» не будут, им для инактивации фермента нужен металл (цинк в данном случае).

Вернемся к таблице 8, в которой дана классификация бета-лактамаз грамотрицательных бактерий, предложенная R. Ambler еще в 90-х годах прошлого века: в ней все ферменты разбиты на группы, названия разные, но фактически их две — те, у которых в активном центре цинк (группа В), и остальные, у которых в активном центре серин. Первые это и есть МБЛ. Они инактивируют карбапенемы, они карбапенемазы. Но карбапенемазы встречаются и в других группах (А, С и D). В классе А присутствует фермент, который чувствителен к действию клавулановой кислоты, но он в то же время гидролизует бета-лактамное кольцо в молекуле карбапенемов. Активность его как карбапенемазы невелика, но она есть. Бактерии сем. *Enterobacteriaceae* такую бета-лактамазу образуют. Карбапенемазу класса D продуцируют некоторые клебсиеллы и кишечные палочки, особенно часто первые (*K. pneumoniae*). Эти штаммы получили широкое распространение в Европе. Верно, и эти карбапенемазы высокой активностью не отличаются. Но она есть и как будут дальше мутировать бактерии, какие ферменты они будут образовывать завтра, можно только предполагать. Сказанное важно по нескольким причинам. Они касаются и методов диагностики карбапенемаз, не принадлежащих к МБЛ (а они далеки от внедрения), и эпидемиологии резистентности. Но в плане обсуждаемой проблемы антибиотикотерапии инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, — это важно с точки зрения выбора препарата. Напомним, что бета-лактамазы класса А чувствительны к клинически значимым ингибиторам бета-лактамаз, а следовательно, и карбапенемазы, относящиеся к классу А ферментов, также (что и подтверждено). Только вот в клинике, в лечебном процессе этот факт отражения пока не нашел. Есть данные, говорящие

о различной чувствительности карбапенемов к действию разных карбапенемаз и о том, что резистентность тех или иных представителей сем. *Enterobacteriaceae* к отдельным карбапенемам может быть, а может и не быть. А это создает условия для назначения одного из препаратов больному. Хотя, как это будет показано далее, сделать надлежащий выбор далеко не всегда просто. Свою лепту в данную ситуацию вносит слабая лабораторная база, отсутствие простых и надежных методов определения карбапенемаз, не принадлежащих к МБЛ [316, 398].

Препараты для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий сем. *Enterobacteriaceae*

Сказанное позволяет перейти к следующей теме. Врач может встретиться с трудной проблемой выбора лекарственного средства для лечения инфекций, вызванных образующими бета-лактамазы особо широкого спектра действия бактериями сем. *Enterobacteriaceae*. Какие антибиотики в этом случае и в каком порядке (в какой очередности) они могут быть использованы — об этом далее. Нет надобности останавливаться на каждом из этих лекарственных средств. Для информации о многих из них достаточно открыть справочное издание. Некоторые просто хорошо известны любому врачу, имеющему повседневно дело с бактериальными инфекциями. Но в плане обсуждаемой в данной главе проблемы отдельные группы антибиотиков представляют особый интерес. В преодолении резистентности бактерий сем. *Enterobacteriaceae* они и «палочка-выручалочка», и «последняя надежда». Остановимся на некоторых из них. Почему — об этом далее. Начнем с полимиксинов просто потому, что они хронологически «старые» и изрядно подзабытые антибиотики.

Полимиксины

Антибиотики с интересной и где-то даже «драматичной» судьбой. Они принадлежат к первому (в буквальном смысле слова) поколению антибиотических препаратов, которые появились сразу за пенициллином еще в сороковые годы прошлого столетия

(в 1947 г.). Полимиксины пережили период серьезного интереса к их лечебному потенциалу, а потом, в 70–80 годы, отошли в тень, оставшись в основном лишь как компонент лекарственных средств для местного применения при поражениях кожи, ранах и заболеваниях глаз. Очень редко их применяли внутрь или парентерально. Так было до тех пор, пока со всей остротой не встала обсуждаемая в данной главе проблема множественной резистентности к антибиотикам бактерий сем. *Enterobacteriaceae* и не возникла крайне тревожная ситуация с устойчивостью т. н. неферментирующих бактерий, в первую очередь палочки сине-зеленого гноя (*Pseudomonas aeruginosa*). Как уже несколько раз подчеркивалось выше, эта антибиотикорезистентность породила почти неразрешимую ситуацию: отсутствие надежных, приемлемых средств антимикробной терапии инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. И тогда вспомнили о полимиксинах, об их основной характеристике — активности в отношении многих (хотя и не всех) бактерий сем. *Enterobacteriaceae* и тех, что условно относят к группе «неферментирующих» [104, 133, 219, 321а, 427].

Полимиксины — довольно интересная по многим своим свойствам группа антибиотиков. Во-первых, это именно группа. По химической номенклатуре, принятой за рубежом, их разделяют на 5 вариантов: А, В, С, D, Е. Но российские врачи, чья практика начиналась в прошлом веке, наверняка помнят и о полимиксине М отечественного производства. Сегодня реально для медицинских целей применяют два из них: полимиксин В и полимиксин Е, более известный под названием колистин. Вторая особенность: у полимиксинов необычный продуцент — это бациллы, спорообразующие палочки. Бактерии исключительно редко удается использовать для получения клинически значимых антибиотиков; обычно это актиномицеты или нитчатые грибы. А вот антибиотики из бацилл до практики, как правило, из-за токсичности не доходят. Но полимиксины «прижились». Еще одно особое свойство полимиксинов — их структура: они полипептиды, точнее катионные циклические декапептиды. Пептидных антибиотиков известно очень большое количество, они ведь существуют и в тканях млекопитающих, но вот до медицинского использования дошли очень немногие. А из реально применяемых сегодня — только полимиксины. Механизм действия этих антибиотиков на бактерии тоже нетрадиционен. Объектом (мишенью) их воздействия в бактериальной клетке является цитоплазматическая

мембрана микроба. Тут нет ничего особенного, эту полифункциональную структуру атакуют многие антибиотики, в том числе бета-лактамы. Но вот делают это полимиксины по-своему. Они так связываются с липидными структурами мембраны, что та, образно говоря, «превращается в решетку». Целостность липидной структуры цитоплазматической мембраны нарушается, и она становится проницаемой для компонентов внутренней среды бактериальной клетки. Жизнеспособность ее в результате теряется, наступает смерть клетки. На эти факты стоит обратить внимание по меньшей мере в силу двух обстоятельств. Во-первых, коль скоро механизм действия полимиксинов на микроб оригинален, то и возможность перекрестной устойчивости возбудителя к этим и другим антибиотикам существенно снижается, практически сводится к нулю. Кроме того, сам механизм действия полимиксинов на бактериальную клетку обуславливает бактерицидность антибиотиков. А полимиксины в самом деле таким действием обладают (но, естественно, только в определенных концентрациях). Однако главное своеобразие полимиксинов — спектр их противомикробного действия. Они принадлежат к очень узкой группе антибиотиков, активных в отношении только грамотрицательных бактерий, и не просто бактерий, а палочковидных форм из сем. *Enterobacteriaceae* и тех родов, что принадлежат к т. н. неферментирующим.

Прежде чем перейти к характеристикам полимиксинов, и сделавшим возможным, и ограничивающим их применение при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентными бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, упомянем еще раз, о каких антибиотиках пойдет речь: это полимиксин В и колистин (полимиксин Е). Только эти два препарата сегодня применяют в медицинской практике, только их используют как парентерально вводимые антибиотики этой группы для терапевтических целей. Полимиксины В и Е структурно мало чем отличаются друг от друга. В молекуле полимиксина В, в отличие от молекулы полимиксина Е, одна аминокислота заменена на другую (фенилаланин на лейцин).

Были проведены многочисленные исследования в попытках доказать, что какой-то полимиксин (из этих двух) чем-то лучше, а другой чем-то хуже. И некоторым авторам казалось, что так оно и есть. Но если объективно суммировать все, что мы знаем об обоих антибиотиках, окажется, что различия между ними неубедительны: ни по лечебному действию, ни по повреждающему

потенциалу. И, обсуждая свойства полимиксинов В и Е, вряд ли стоит их делить, если речь идет не о лекарственных формах.

Вернемся к теме противомикробного спектра действия полимиксинов. Уже подчеркнуто, что по сути полимиксины — антибиотики узкого спектра действия, активные только в отношении грамотрицательных палочек, и то не всех, а части родов сем. *Enterobacteriaceae* и т. н. неферментирующих бактерий. Свойство по современным взглядам скорее положительное, дающее возможность «прицельно» воздействовать на возбудителя, не подавляя представителей «нормальной» микрофлоры человека (насколько такое возможно). Это позволяет исключить из номенклатуры объектов воздействия полимиксинов грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки, бациллы и пр.), облигатно анаэробные бактерии (бактероиды, превотеллы, грамположительные и грамотрицательные анаэробные кокки, клостридии и т. д.), риккетсии, хламидии, микоплазмы, грибы и простейшие. Все перечисленные микроорганизмы к полимиксинам природно (конститутивно) устойчивы. Возможность использования этих антибиотиков при заболеваниях, вызванных перечисленными микробами, исключается.

Поскольку данная глава посвящена антибиотикотерапии инфекций, этиология которых определяется бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, кратко упомянем действие полимиксинов на другие грамотрицательные бактерии. К числу чувствительных к ним микробов прежде всего отнесены палочки сине-зеленого гноя (*P. aeruginosa*). Следует подчеркнуть, что история клинического применения этих антибиотиков во многом определялась (и определяется), внимание к ним поддерживалось и поддерживается вплоть до последних дней именно активностью в отношении *P. aeruginosa*, т. е. микроорганизмов, конститутивно устойчивых ко многим и многим другим антибиотикам. Впрочем, и идеализировать ситуацию тоже нельзя. И среди штаммов *P. aeruginosa* могут быть резистентные к полимиксинам. Если принять за контрольную МПК ≤ 4 мкг/мл как показатель чувствительности (таково предложение EUCAST, есть и другая рекомендация — ≤ 2 мкг/мл), то число устойчивых может колебаться в пределах 1–5%. Кроме того, указывается и на то, что в процессе терапии полимиксином возникает вторичная устойчивость к нему палочек сине-зеленого гноя [155, 427]. Отдельная тема, здесь не обсуждаемая, чувствительность микроба

при муковисцедозе. Следует отметить, что при сравнении чувствительности *P. aeruginosa* к большому числу антибиотиков, которые принято считать антипсевдомонадными (в т. ч. к пенициллинам и цефалоспорином), полимиксин оказался по числу резистентных к нему штаммов наиболее благополучным. И это при условии, что в тестирование было взято около 8 тысяч культур, выделенных от больных [155]. К полимиксину чувствительны *Acinetobacter spp.* МПК для значительной части культур не превышают 2 мкг/мл, и лишь единичные штаммы чувствительны к 4–16 мкг/мл. Подробнее этот вопрос рассматривается в следующей главе. Менее чувствителен к полимиксину еще один представитель т. н. неферментирующих бактерий *Stenotrophomonas maltophilia*; до трети штаммов этого микроба к обоим полимиксинам резистентны. Еще более устойчивы к этим антибиотикам представители рода *Alcaligenes* (до половины выделяемых культур). Природно резистентна к полимиксинам *Burkholderia cepacia* (около 90% культур устойчиво).

После этого краткого обзора действия полимиксинов В и Е на иные грамотрицательные палочки остановимся на их активности в отношении представителей сем. *Enterobacteriaceae*. По природной (конститутивной) чувствительности к полимиксинам эти микроорганизмы могут быть условно разделены на две группы: чувствительные и устойчивые. Подчеркнем, что понятие «чувствительные» распространяется на те роды семейства, культуры которых в большинстве случаев (хотя и не всегда) подавляются теми концентрациями полимиксинов, которые приняты как критерии чувствительности. В данном случае это будут 2 мкг/мл (по стандарту EUCAST); отечественные МУК и стандарт CLSI критерии чувствительности к колистину и полимиксину В не содержат. И еще одно замечание: что имеется в виду под «большинством культур». Провести грань между теми штаммами, которые изначально были чувствительны, но приобрели устойчивость, и теми, что первично резистентны, практически невозможно. Это тем более так, если учесть условность самих понятий «чувствительные» — «устойчивые». Поэтому будем исходить из того, есть ли по критерию чувствительности для большинства представителей рода как возбудителей заболевания перспектива воздействия на них полимиксина (в терапевтических целях) или устойчивость в принципе исключает такую возможность. А детали — в комментариях.

Таблица 10

**Чувствительность (резистентность)
in vitro основных представителей
сем. *Enterobacteriaceae* к полимиксинам
[133, 155, 427]**

Чувствительные	Резистентные
<i>Escherichia coli</i>	<i>Edwardsiella</i> spp.
<i>Citrobater freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>
<i>C. koseri</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Citrobacter</i> spp.	<i>P. mirabilis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>P. stuartii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Providencia</i> spp.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Serratia</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.	
<i>Shigella</i> spp.	
<i>Yersinia</i> spp.	

Как видим из таблицы 10, *in vitro* большая часть бактерий родов сем. *Enterobacteriaceae* чувствительна к полимиксинам. Если иметь в виду только те из них, которые вызывают гнойные и гнойно-септические заболевания (без сальмонелл, шигелл и иерсиний), то все равно удельный вес кишечных палочек, клебсиелл в этиологии подобных инфекций является преобладающим. В то же

время нельзя не признать, что группа природно устойчивых к полимиксидам бактерий этого семейства также существенна, особенно если учесть их роль в происхождении госпитальных инфекций.

Если акцентировать внимание на возбудителях таких заболеваний, как сепсис, перитонит, абдоминальные абсцессы, поражения мочевыводящих и желчевыводящих путей, пневмония, эмпиема плевры, раневые инфекции, то очевидна особая роль таких микроорганизмов, как *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*. Именно представители этих родов наиболее часто могут представлять собой потенциальную мишень для воздействия тем или иным полимиксином. Конститутивно эти микроорганизмы чувствительны к полимиксидам. Вопрос заключается в том, насколько возможна и часта сегодня вторичная резистентность к этим антибиотикам, как часто мультирезистентные штаммы устойчивы и к полимиксидам? Редуцированная на три десятилетия практика клинического использования полимиксинов сыграла свою роль. Число устойчивых к ним штаммов кишечных палочек, клебсиелл, бактерий родов *Enterobacter* и *Citrobacter* мало. Среди клебсиелл и эшерихий их не более 5%, среди бактерий рода *Enterobacter* около 20–30%. Значит ли это, что вопрос о вторичной устойчивости к полимиксидам микроорганизмов сем. *Enterobacteriaceae* (тех, что природно к ним чувствительны) не стоит. Это не так. Ряд ранних работ, выполненных еще в прошлом веке, говорит о том, что индуцированная резистентность бактерий к полимиксидам, возникающая в процессе

лечебных мероприятий с использованием этих антибиотиков, — это реальность, что с ней следует считаться и что микробиологический контроль за чувствительностью возбудителей к этим антибиотикам — такая же необходимость, как и к другим противомикробным лекарственным средствам [427]. Все рассуждения о «благополучии» в этом вопросе (фактически о бесконтрольности) представляются по меньшей мере спорными. Единственную оговорку, которую надо сделать, это то, что в наибольшей степени индуцированная устойчивость продемонстрирована *P. aeruginosa*, а среди микроорганизмов сем. *Enterobacteriaceae* — *Enterobacter spp.* У последних до 30% культур, выделенных от больных с гнойной патологией, может быть устойчиво. За вероятность развития устойчивости грамотрицательных бактерий к полимиксинам говорит и тот факт, что они для этого способны использовать самые разные механизмы: менять мишень, на которую действуют эти антибиотики, делая ее невосприимчивой к полимиксинам, ограничивать доступ антибиотиков в клетку и, наоборот, способствовать быстрой их эвакуации из микробной клетки. Есть основания предполагать и возможность ферментативного разрушения полимиксинов с помощью «колистиназы». На этом вопросе фиксируется внимание читателя в основном с одной целью: клиницист вправе и должен требовать, а микробиолог обязан предоставлять результаты определения чувствительности к полимиксину микроорганизмов, возбудителей инфекционной патологии. Это тем более так, если учесть, по какой причине возникает необходимость в применении такого лекарственного средства. А это тяжелые, часто опасные для жизни заболевания, вызванные множественно устойчивыми к антибиотикам штаммами бактерий. И к тому же полимиксины сами по себе не очень благополучные для больного соединения, их токсичность — предмет особого внимания. Необоснованное (микробиологически) применение полимиксина из-за устойчивости возбудителя может оказаться не просто ошибкой, а ошибкой с тяжелыми последствиями.

Важная рекомендация, которую в связи со сказанным необходимо сделать, заключается в том, что для определения чувствительности бактерий к полимиксинам целесообразно использовать метод серийных разведений в жидкой питательной среде. Это определяется двумя обстоятельствами. Наличием убедительных критериев чувствительности (только по МПК) и плохой диффузией полимиксинов в гель; зона подавления роста тестируемого

микроба вокруг диска мала и часто плохо читаема. Отсюда возможность ошибочной трактовки результата анализа.

Несмотря на давнюю историю, фармакокинетика полимиксинов изучена недостаточно. Этому способствовало несколько обстоятельств. Методические сложности, связанные с особенностями крупной, стереохимически сложной молекулы антибиотиков, их депонированием в тканях, способностью связываться со структурами внутренних органов (легких, почек, мозга и ряда других) с последующим длительным, неделю и более, высвобождением из тканей в активной форме и в виде метаболитов. Разнобой в результаты исследований внесли особенности лекарственных форм, прежде всего колистиметата, наиболее часто применяемого парентерально вводимого соединения колистина, малоактивного *in vitro*, но высвобождающего *in vivo* активный колистин. Это «высвобождение» в зависимости и от производителя лекформы, и от больного может идти по-разному с соответствующим различием в фармакокинетике. Свою лепту внесло и разнообразие в дозировании препаратов (особенно в прошлом), чему способствовало двойное обозначение активного начала (в мг и ЕД), неадекватное у разных полимиксинов. Все это, вместе взятое, и определило недостаточную информативность исследований [179, 219]. Большинство из них выполнено в прошлом веке.

Тем не менее на основании как работ давних лет, так и появившихся недавно (интерес к фармакокинетике полимиксинов явно возрос) можно сделать некоторые выводы [133, 219, 223, 427]. Прежде всего, полимиксины не всасываются из желудочно-кишечного тракта; введенные *per os*, они способны воздействовать на микрофлору только в пищеварительной трубке. Системным действием они обладают при парентеральном введении (внутривенно, внутримышечно). Особый путь их введения ингаляционный, но его скорее следует рассматривать как вариант местного применения полимиксинов.

Концентрация в крови полимиксина В после его внутривенного инфузионного (в течение 30–60 мин.) введения человеку в дозах от 1,25 до 2,5 мг/кг достигала максимума в течение первого часа и составляла максимально 10–11 мкг/мл [219, 426, 427]. Колебания, однако, были существенные: при одной и той же дозе наибольшее содержание антибиотика в крови могло различаться в 2–4 раза. В последующие часы происходило постепенное уменьшение концентрации полимиксина В в крови. Через 12 ч при

введении антибиотика в дозе 2,5 мг/кг он был обнаружен в количествах от 0,8 до 5 мкг/мл. Имеется сообщение о возможности постепенного увеличения содержания полимиксина В в крови при его повторном введении в дозе 2,5 мг/кг в течение 7 дней [219]. Эти данные были получены в 70-х годах прошлого века, что, однако, ни в коей мере не обесценивает их значимости: возможность кумуляции антибиотика, обладающего серьезным повреждающим потенциалом, является сигналом для уточнения дозы препарата и контрольных мероприятий. Время полувыведения полимиксина В (по концентрации в крови) составляет 5–6 часов, но при нарушении функции почек оно может существенно увеличиться. Почки являются основным органом выведения полимиксина В из организма человека, — до 60% антибиотика выводится с мочой. Концентрация активного полимиксина В в моче может достигать 100 мкг/мл. Остальная часть антибиотика выводится внепочечной экскрецией в виде активного вещества или метаболитов. При этом печень не играет заметной роли в выведении полимиксина В. На этот факт следует обратить особое внимание, поскольку при выраженной патологии почек экскреция ими полимиксина В резко ограничивается [219]. Отсюда вытекает сомнительная перспектива самой возможности применения полимиксина В в такой ситуации.

Фармакокинетика колистина (полимиксина Е), что вполне естественно, имеет много общего с приведенной выше фармакокинетикой полимиксина В [179, 219, 231,232]. Однако надо учитывать, что парентерально обычно вводят т. н. колестиметат — колестинметансульфат (продукт реакции колистина с формальдегидом и бисульфитом натрия). Это соединение проявляет антимикробную активность только в случае высвобождения активного колистина. А его содержится в препарате от 30 до 50%. *In vitro* этот процесс или не происходит, или в особых условиях идет достаточно медленно. Введенный в организм, препарат распадается, и высвобожденный активный колестин далее проявляет свое действие самостоятельно, не будучи связанным с метансульфатом. Поэтому есть как бы «две фармакокинетики» — комплексного соединения и высвобожденного антибиотика. Остановимся на активном веществе, хотя, как утверждается, колестиметат тоже интересен, прежде всего его меньшей токсичностью по сравнению с повреждающим потенциалом свободного полимиксина Е (колистина). Кроме того, нет данных о том, насколько комплексное соединение способствует лечебному эффекту (и способствует ли вообще). Наибольшая

концентрация свободного колистина в крови около 5–7 мкг/мл, коллистиметата — до 14 мкг/мл. Затем происходит медленное снижение уровня активного антибиотика — до 0,5–1,5 мкг/мл коллистиметата — приблизительно до 1 мкг/мл. Однако индивидуальные колебания концентраций полимиксина Е в крови человека значительны, так что названные цифры характеризуют некие усредненные данные. Время полувыведения свободного колистина около 4 часов, коллистиметата — около двух. Гломерулярная фильтрация является основным путем выведения колистина (около 60%). Как и в случае с полимиксином В, печень заметной роли в выведении колистина не играет. Нарушение функции почек ведет к продлению периода выведения антибиотика из организма больного и повышению его содержания в крови [219].

Проникновение полимиксина В и колистина в ткани изучено недостаточно. Неясно, насколько связанный с мембранами клеток антибиотик способен проявить свои антимикробные свойства. Тем не менее известно, что оба полимиксина плохо проникают в полость плевры, легкие, диализат, костную ткань и практически не проникают в ликвор. Однако есть наблюдение успешного применения колистина в больших дозах при менингите. При этом концентрация его в ликворе составляла 25% от концентрации в крови (что немало) [133].

Особая тема — это повреждающее действие полимиксинов. Уместно вспомнить, что длительный период значительных ограничений клинического применения антибиотиков в основном был связан с их нейро- и нефротоксичностью. И сегодня не стихает дискуссия, а стоит ли применять полимиксины, «реанимировать» их, не слишком ли это опасно [204]. Впрочем, одна бесспорная мысль звучит у всех: полимиксины надо изучать, надо вновь накапливать знания о них, в том числе о повреждающем потенциале, уже с позиций требований и возможностей сегодняшнего дня. К этому можно добавить перспективность химической трансформации и иммобилизации пептидных антибиотиков, что в прошлом делалось очень мало. А ведь это весьма вероятный путь снижения токсичности. Пока очень ограниченные исследования подобного рода свидетельствуют о целесообразности такого направления в решении проблемы повреждающего действия полимиксинов, поиск выглядит весьма убедительно.

Итак, что же беспокоит всех, кто активно использует полимиксины в лечебных целях, и что непременно надо контролировать,

вводя их больному парентерально и в некоторых случаях ингаляционно? Полимиксины, как и все антибиотики, тем более пептидной природы, обладают способностью оказывать несколько типов и прямого токсического, и аллергенного действия на человека. Очень мало известно об их биологическом типе повреждающего действия, что, вероятнее всего, определяется устойчивостью к ним облигатно анаэробной микрофлоры кишечника и весьма ограниченной практикой их применения внутрь. Наибольшее внимание (и тревогу) вызывают два варианта дозозависимого, избирательно (т.е. прямого токсического в истинном понимании этого определения) действия — нейротоксическое и нефротоксическое. Они достаточно подробно освещены в сообщениях давних лет, первого периода интенсивного применения полимиксинов, но ряд работ, прежде всего обзорного характера, появился и в последние годы [133, 134, 219]. Если попытаться дать общие, главные характеристики повреждающего действия полимиксинов, то надо выделить следующее.

1. Все антибиотики этой группы, т.е. и полимиксин В, и колистин (полимиксин Е), обладают сходным повреждающим потенциалом. Они вызывают аналогичные осложнения, их мишенью в организме человека являются одни и те же органы и ткани.

2. И полимиксин В, и колистин (полимиксин Е) наиболее часто оказывают нефротоксическое и нейротоксическое действие. Оба антибиотика вызывают аллергические реакции, обычно в виде кожных проявлений.

3. Нефротоксическое и нейротоксическое действие полимиксинов проявляется при их повторном парентеральном введении. Чем больше разовая и курсовая дозы антибиотиков, тем вероятнее проявление подобных осложнений.

4. Применение иных лекарственных средств, обладающих аналогичным повреждающим действием, патология любого происхождения органов-мишеней, нарушение функции экскреторных органов (почек), осуществляющих выведение полимиксинов, что приводит к увеличению их концентрации в тканях, существенно увеличивают вероятность проявления нефро- и нейротоксичности полимиксинов.

5. Нет убедительных данных, позволяющих сравнить опасность развития осложнений при применении полимиксина Е (колистина) или полимиксина В. Результаты противоречивы. В одних случаях утверждается большая безопасность при применении

колистиметата, в других — полимиксина В. Однако первый применяли и применяют значительно чаще, чем полимиксин В, и с учетом различий диагнозов и тяжести состояния тех больных, которым назначали полимиксины, сравнение числа осложнений не дает оснований для взвешенного вывода. Оба опасны.

6. Еще раз необходимо подчеркнуть дозозависимость нефротоксического и нейротоксического действия полимиксинов В и Е. Чем больше разовая и суточная дозы, чем продолжительнее курсовое введение этих антибиотиков, тем вероятнее развитие осложнений.

7. Поражение почек и нервной системы при введении полимиксинов является обратимым. Однако патология должна быть своевременно диагностируема. Поэтому необходим систематический целенаправленный контроль за состоянием органов-мишеней в процессе всего курса терапии этими антибиотиками.

Нефротоксичность. Проявления токсического действия полимиксинов на почки — это наиболее частое осложнение, возникающее при введении этих антибиотиков больным. При всей вариабельности данных о частоте его возникновения можно полагать, что оно проявляется по меньшей мере у каждого десятого больного, получавшего парентерально один из полимиксинов. В прошлом веке были приведены и более тревожные данные — около 20%. А если полимиксины вводили больным с патологией почек, то осложнения возникали еще чаще — у каждого третьего или даже второго [134]. В исследованиях, выполненных уже в наши дни, было показано, что если полимиксин В или колистин вводить внутривенно тяжелым больным с поражением почек, то нефротоксичность проявлялась соответственно у 41,8 и 60,4% пациентов [18]. Однако если антибиотик назначали больному с нормальной функцией почек, то осложнения возникали в 3–4 раза реже. Но, видимо, 10% пациентов, у которых возникает реакция на полимиксин, — это показатель, близкий к наименьшему [134].

Само понятие «осложнение» во многом определяется теми симптомами, которые в данном случае учитывают как проявления нефротоксичности при терапии полимиксином. Закономерно, что все обычно начинается со снижения клиренса эндогенного креатинина и, соответственно, повышения его содержания в крови. Оно может быть умеренным или значительным в зависимости от своевременного или запоздалого выявления, дозы препарата и прочих условий, упомянутых выше. В дальнейшем присоединяются гема-

турия, протеинурия и другие проявления недостаточности функции почек, вплоть до олигурии и даже (по давним наблюдениям) некроза почечной ткани. Но это при условии, если процесс запущен, если антибиотикотерапию продолжают вопреки очевидным симптомам поражения почечной паренхимы.

Не будем повторять все те факторы, которые способствуют развитию нефротоксического действия полимиксинов, они приведены выше. Добавим только, что его частота и тяжесть у каждого больного индивидуальны. Оно может проявиться довольно быстро, уже в первые дни лечения, при весьма ограниченной суммарной дозе лекарственного средства. У детей, видимо, осложнения возникают реже, у пожилых людей чаще.

Главное условие предупреждения развития поражения почек при лечении полимиксинами — своевременное выявление его симптомов. Если они есть, самое разумное — антибиотик отменить. Естественно, что полимиксины не следует назначать, если есть названные выше факторы, способные стимулировать, усилить нефротоксическое действие антибиотиков. А если их применение жизненно необходимо, то осторожность в выборе дозы и контроль за состоянием больного должны быть максимальны.

Каких-либо специфических методов терапии вызванных полимиксинами осложнений со стороны почек не предложено. Контроль за содержанием антибиотиков в крови возможен, но четких критериев, позволяющих судить о том, какая концентрация полимиксина в крови опасна, нет. Хотя сам факт повышения содержания антибиотика в крови больного в контрольной временной точке (например, перед очередным введением) может быть полезным сигналом: дозу нужно редуцировать.

Нейротоксичность. Природа этого осложнения (или, лучше сказать, осложнений — их проявления множественны) остается неясной. Уже отмечено выше, что полимиксины связываются тканью мозга, ее липидным компонентом. Но насколько и как такая форма депонирования антибиотика способствует его нейротоксичности, можно только предполагать. Тем не менее тот факт, что осложнение развивается тем чаще и проявляется тем сильнее, чем больше доза полимиксина, чем длительнее его применяют, сомнений не вызывает. А это означает, что концентрация препарата в нервной ткани играет существенную роль. Об этом же свидетельствует и то, что осложнение, как правило, возникает при парентеральном введении полимиксина, но не при введении внутрь (полимиксины,

как упоминалось, из кишечника не всасываются). С проявлениями нейротоксического действия полимиксинов врачи сталкиваются значительно реже, чем с нефротоксичностью. По данным, накопленным еще в прошлом веке, они возникают в процессе лечения у 7–20% больных. Есть и более «спокойные» цифры.

Клинические симптомы, трактуемые как результат нейротоксического действия полимиксинов, многообразны: от ограниченных (например, головная боль) до крайне опасных (в том числе нервно-мышечная блокада с параличом дыхания). Наиболее часто возникают головная боль, головокружение, нарушения чувствительности (чувство жжения, онемение и т.п.). Парестезии могут быть ограниченными и множественными, иметь различную локализацию, в том числе на лице. Нечасто, но могут развиваться нарушения зрения и слуха, спутанность сознания, судороги разной степени тяжести и распространенности, блефароптоз, атаксия и др. Миопатический синдром сопровождается мышечной слабостью, быстрой утомляемостью. К числу наиболее тяжелых, хотя и редких, осложнений, связанных с введением полимиксинов, относится нервно-мышечная блокада, которая может привести к опасным для жизни больного нарушениям дыхания, вплоть до апноэ.

Развитию неврологических поражений при терапии полимиксинами способствуют патология нервной системы, в частности миастения (*myasthenia gravis*), гипоксия, введение лекарственных средств, способствующих миорелаксации (кортикостероиды, наркотические вещества, седативные препараты, анестетики и др.). Осложнения чаще развиваются у женщин. При нарушении экскреторной функции почек и, как следствие, повышении концентрации антибиотика в крови и тканях риск проявления нейротоксического действия полимиксинов увеличивается [134].

Среди осложнений, которые могут возникнуть при ингаляционном введении полимиксинов (и колистина, и полимиксина В), особое внимание обращено на возможность развития бронхоспазма. Оно чаще проявляется при терапии больных с муковисцидозом [219] и может протекать в тяжелой форме.

Еще одно поражение нервной системы — асептический («химический») менингит — проявляется при интратекальном или интравентрикулярном введении полимиксинов, к которым прибегают при менингите.

Все перечисленные выше осложнения, возникающие как следствие нейротоксического действия полимиксинов, обратимы.

Однако тяжесть их проявлений и продолжительность восстановительного периода зависят от того, насколько быстро, своевременно осложнение было установлено, а антибиотик отменен. В запущенных случаях симптомы поражения могут сохраняться несколько месяцев. Каких-либо реальных специфических для данной патологии методов лечения не предложено.

Что касается иных проявлений повреждающего действия полимиксинов, в том числе аллергенного, то оно не имеет каких-либо специфичных признаков, не относится к числу тяжелых и не требует от медперсонала особого внимания, кроме того, какое предполагает любая фармакотерапия. Останавливаться на них не будем.

Особый вопрос, который активно обсуждается в последнее время, т. е. с тех пор, как полимиксины превратились в своеобразный «якорь спасения» при инфекциях, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями (сем. *Enterobacteriaceae* в том числе): насколько эти антибиотики опасны, применять их в связи с повреждающим потенциалом или нет. Появилось утверждение, что токсичность полимиксинов преувеличена, что ими не только можно лечить, но лечить длительно. Однако сравнение данных, приведенных в публикациях прошлого века и пока в ограниченном количестве исследований нашего времени, не подтверждает подобного заключения. Осложнения, нефротоксичность в первую очередь, остались те же, условия, способствующие их возникновению, сохранились, и — это особенно важно! — частота развития симптомов прямого токсического и аллергенного действия полимиксинов сходна: что было в прошлом веке, то осталось в нынешнее время. Об этом стоит упомянуть только с одной целью. Терапия полимиксинами инфекций, вызванных множественно устойчивыми грамотрицательными палочками, целесообразна. Как будет подчеркнуто далее, их зачастую просто нечем заменить. Но при этом лечащий врач должен быть особо внимателен к возможности проявления повреждающего действия антибиотиков, их нефро- и нейротоксичности. Не пройти мимо, вовремя уменьшить дозу или, что вероятнее, прекратить введение этого противомикробного средства. Вот что главное.

Теперь о показаниях к применению, дозировании, клинической эффективности полимиксинов.

Как уже отмечено выше, полимиксины используют для парентерального (внутривенного, внутримышечного) и ингаляционного введения, а также местно. Полимиксин В применяют

преимущественно парентерально и ингаляционно. Полимиксин Е (он же колистин), как колистиметат натрия, вводят парентерально и ингаляционно, а полимиксин Е сульфат используют в виде лекарственного средства для местного применения. Сказанное — это общепринятая сегодня рекомендация. Но фактически существовала в прошлом практика местного назначения полимиксина В с положительным результатом (ее никто формально не отменял и в наше время), а сульфат полимиксина Е применяли парентерально и ингаляционно. В дальнейшем было найдено, что колистиметат менее токсичен, чем полимиксин Е сульфат и их функции разделили. А вот применять колистиметат местно нецелесообразно в силу его малой активности при таком способе использования (высвобождение из препарата активного колистина надежно и быстро происходит лишь *in vivo*).

Показания для применения полимиксинов очевидны, об этом уже говорилось. С учетом всего комплекса их свойств, а это прежде всего спектр противомикробного действия и переносимость больным, полимиксины местно могут назначаться при инфекционном поражении кожи и мягких тканей или при иных заболеваниях, требующих местного применения антибиотиков, если процесс вызван грамотрицательными бактериями, чувствительными к ним. Однако следует учитывать одно важное обстоятельство, которое уже было в медицинской практике причиной тяжелых осложнений. Полимиксины всасываются из плевральной и перитонеальной полости, поэтому фактически их местное использование в таких случаях (например, при перитоните или плеврите) следует рассматривать не как местное, а парентеральное применение с соответствующим дозированием. Эту же рекомендацию целесообразно учитывать и при ингаляции полимиксинов. Если же речь идет о парентеральном их назначении, то показания к применению становятся уже. Полимиксины следует использовать для терапии заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями сем. *Enterobacteriaceae* и т. н. неферментирующими бактериями, чувствительными к полимиксинам и множественно устойчивыми к другим антибиотикам. Еще одним показанием для назначения полимиксинов может быть непереносимость упомянутых «других антибиотиков» больным или иная причина, исключающая возможность их применения (например, фактическое отсутствие). Если вспомнить основные характеристики антибиотиков, активных в отношении грамотрицательных бактерий, их бактерицидность и повреждающее действие, то

реально полимиксины прежде всего и главным образом приходится использовать как замену препаратов семейства бета-лактамных антибиотиков: пенициллинов, цефалоспоринов, монобактама (азтреонама) и карбапенемов. Если какие-либо из перечисленных препаратов активны, заменять их полимиксинами нецелесообразно.

Сложнее представляется вопрос с выбором дозы того или иного полимиксина. Не будем останавливаться на «классическом» местном их применении, т.е. в том случае, когда вопрос о резорбции не стоит, антибиотик в кровь не попадает. Какие дозы приемлемы при их парентеральном применении? Ответ совсем неочевиден. Вспомним, что фармакокинетика полимиксинов не оптимальна, что МПК их для большинства грамотрицательных бактерий близки к контрольным (чувствителен — устойчив), что полимиксины очень часто нужны при тяжелых патологиях, когда нужен бактерицидный эффект, и что, как уже подчеркивалось, их повреждающее действие существенно и дозозависимо. «Клубок» обстоятельств не самый простой. Наметилось два подхода. В одних случаях авторы исходят из традиционного посыла: есть утвержденные инструкциями дозы, их и надо использовать. С такой практикой трудно спорить. Но спорят. С учетом перечисленных выше обстоятельств, тяжести заболевания прежде всего, естественное желание врача получить лечебный эффект заставляет применять большие дозы. Заметим, что изучение взаимосвязи фармакокинетики полимиксинов с их фармакодинамикой (т.е. противомикробным действием) привело к заключению, что для назначения больших доз существует достаточно весомое обоснование. Такое мнение возникло благодаря и экспериментальным исследованиям, и анализу клинических данных. Вот такой замкнутый круг: с одной стороны — опасность осложнений, с другой — потребность в дозах, которые больше общепринятых [133, 219, 273].

О каком дозировании идет речь. Напомним, что в 1 мг полимиксина В содержится около 10000 ЕД, в 1 мг колистина (полимиксина Е) — около 30000 ЕД, а в его производном колестиметате — около 12500–15000 ЕД (по активному колистину). Этот момент следует учитывать, поскольку содержание активного начала в лекарственных формах полимиксинов (и, соответственно, рекомендации по дозированию лечебных препаратов) может быть дано и «по старинке» — в ЕД и в весовых единицах, которые в данном случае указывают не истинный вес, а количество активного вещества (физический вес, как правило, больше).

Начнем с общепризнанных доз, исключив, однако, заведомо низкие дозы (они вошли в ряд старых руководств). При терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий, малые дозы неприемлемы.

Полимиксин В. Как уже отмечено выше, его можно вводить внутривенно и внутримышечно. Наиболее частая рекомендация, вошедшая и в инструкции, и в ряд клинических публикаций, — внутривенно вводить полимиксин В в разовой дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки, т.е. в суточной дозе 2 мг/кг. Некоторые авторы предлагают выбирать дозу антибиотика в определенном интервале 0,75–1,25 мг/кг для однократного введения, а суточная доза в этом случае будет колебаться в пределах 1,5–2,5 мг/кг. Поскольку 1 мг полимиксина В содержит около 10000 ЕД, то, соответственно, разовая доза может быть обозначена как 7500–12500 ЕД/кг, а суточная — 15000–25000 ЕД/кг. Если принять вес некоего среднего больного 60–70 кг, то, соответственно, на одно введение требуется (усредненно) 50–85 мг (500000–850000 ЕД), на 2 введения (суточная доза) — 100–170 мг, т.е. приблизительно 1–1,7 млн ЕД. Часто такой градации не проводят (в том числе в инструкции по применению), а, упрощая, рекомендуют применять полимиксин В внутривенно в дозе 2 мг/кг/сутки, разделив эту дозу препарата на 2 введения (т.е. при разовой дозе 1 мг/кг). Инструкция оговаривает предельную суточную дозу 150 мг, но не все авторы соответствующих публикаций придерживаются этой рекомендации. Вводят полимиксин В капельно (инфузионно), около 1 часа. Курс определяется по состоянию больного; приведены наблюдения и короткого периода лечения (несколько дней), и длительного повторного введения антибиотика, до 3 недель.

Внутримышечно полимиксин В рекомендуют вводить в суточной дозе до 200 мг (но не более), т.е. до 2 млн ЕД. Однако считается, что эту дозу препарата следует разделить на 3–5 введений, т.е. в пределах 50000 ЕД 3–4 раза в сутки.

Среди других способов применения полимиксина В признанным, вошедшим в инструктивные материалы является его интра-текальное введение в дозе 50000 ЕД (5 мг), однократно, в течение суток, коротким курсом (3–4 дня). Инструкция по применению полимиксина В допускает более продолжительный курс, но с интра-текальным введением антибиотика через день в такой же дозе или в половинной дозе ежедневно. Мало упоминаний об ингаляционном введении полимиксина В [427]; тем не менее рекомендуют

его двукратное введение в течение суток в суммарной дозе около 50 мг. Длительность курса устанавливается в соответствии с состоянием больного и с учетом того, что резорбция полимиксина В при его ингаляционном введении происходит, но она небольшая (менее 10% от введенного вещества). Т.е. опасность проявления повреждающего действия полимиксина в данном случае не очень велика (но не исключается!).

Полимиксин Е (колистин, колестиметат). Для парентерального введения (внутривенного, внутримышечного), а также для ингаляций используют колестиметат. Как уже подчеркивалось, это соединение сегодня применяют наиболее часто. При его дозировании исходят из того, что препарат содержит 12500 (не более 15000) ЕД колистина в 1 мг (а не 30000 ЕД, как это имеет место в исходном продукте, субстанции полимиксина Е). Именно о колестиметате идет речь, когда предлагают в случае тяжелой патологии использовать большие разовые дозы препарата и (или) пролонгированное его введение. Существует несколько лекарственных форм колестиметата, выпускаемых разными производителями, но самая частая рекомендация по его дозированию 0,7–1,5–2,5 мг/кг на одно введение (в зависимости от возраста больного) или, упрощая, от 500000 до 2000000 ЕД (для взрослого). Препарат вводят внутривенно, капельно (инфузионно), в течение часа. Колестиметат рекомендовано вводить 2 раза в сутки, т.е. суточная доза будет составлять от 1,5 до 5,0 мг/кг (от 1,0 до 2,0 млн ЕД). Доза 1,5 мг/кг в сутки по рекомендациям некоторых авторов для взрослых недостаточна и целесообразна для лечения только детей раннего возраста. Для детей старших возрастных категорий и взрослых доза должна быть от 2,5 до 5 мг/кг/сутки. Применительно к обсуждаемой теме, лечение инфекций, вызванных полирезистентными бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, с такой точкой зрения приходится согласиться. Более того, тенденция последнего времени — применять полимиксины в больших дозах [219]. Апробованы и даже настоятельно рекомендуются дозы колистина от 6 до 10 и даже до 12 мг/кг в сутки (число инфузий при этом увеличивают до трех–четырех). Доза 6 мг/кг/сутки каких-либо возражений не вызывает (она вошла в некоторые рекомендательные документы и публикации) [133, 134, 219]. А вот большие еще должны быть предметом тщательного изучения, прежде всего как фактор, способствующий проявлениям повреждающего действия колистина. Нельзя исключить возможность клинической

ситуации, которая делает большие дозы полимиксина целесообразными (как это и было у авторов, прибегнувших к такому дозированию), но вряд ли это удел рядовых клинических учреждений (обоснование должно быть предельно точным и убедительным). Юридические нормы приходится учитывать. Очевидны все те меры предосторожности, которые в подобных случаях должны быть предприняты.

Внутримышечное введение колистиметата по дозированию принципиально не отличается от внутривенного (до 5 мг/кг/сутки), но возможность применения больших доз препарата (6 мг/кг/сутки и более) не установлена. Особое место в применении колистиметата занимают ингаляции. Этот метод введения получил наибольшее признание при терапии хронических процессов дыхательных путей и легких, особо — при муковисцидозе. Основанием этому является возможность создания больших концентраций антибиотика в месте вегетации микроба, а также ограниченная опасность развития осложнений, связанных с применением антибиотика. Колистиметат плохо всасывается слизистой дыхательных путей и создает в крови небольшие концентрации антибиотика (но, тем не менее, проникает в кровь, и с этим необходимо считаться). Осложнения, типичные для полимиксинов, со стороны почек и нервной системы возникают редко и протекают легче, чем после парентерального введения колистиметата. Рекомендуемая доза для ингаляционного введения — 1 млн ЕД 2 раза в сутки (через 12 час.). Доза может быть увеличена до 3–6 млн ЕД в сутки с интервалом между введениями 8 часов (по 1–2 млн ЕД 3–4 раза в сутки). Курс ингаляционного введения колистиметата определяется по состоянию больного, от 2 недель до нескольких месяцев. Поскольку при ингаляционном введении антибиотика (фактически местном) велика опасность развития высокой резистентности возбудителя к полимиксинам, необходим повторный контроль чувствительности микроба с определением МПК. Это целесообразно по двум причинам. Если МПК будет незначительно превышать контрольные значения (чувствителен — устойчив), то подобной резистентностью (4–16 мкг/мл) можно пренебречь: ингаляционное введение можно продолжить, поскольку оно обеспечивает высокие концентрации антибиотика в дыхательных путях и легких. Если же МПК достигнут 32–64 мкг/мл или более, то применение антибиотика может оказаться бесполезным и (или) угрожать быстрой селекцией еще более резистентных клеток микроба.

Что касается клинической эффективности полимиксинов при инфекциях, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae* (равно как и т. н. неферментирующими бактериями), то, наверное, можно выделить две смыкающиеся точки зрения. Одни авторы считают, что полимиксины безусловно полезны и в определенной степени, пусть не полностью, но решают проблему терапии заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями, резистентными к другим антибиотикам, бета-лактамам прежде всего [132, 312, 427]. Есть и более осторожные суждения. Не отрицая саму возможность применения полимиксинов, сторонники сдержанного, критичного отношения к их лечебному потенциалу полагают, что клинические наблюдения не позволяют дать лечебному действию этих антибиотиков однозначную оценку, что результаты исследований подобного рода противоречивы [104, 133]. Для такой точки зрения есть основания, но уместно при этом вспомнить, что полимиксины назначают, как правило, в особо тяжелых случаях, когда другие антибиотики уже применялись и не дали должного результата. А ждать от полимиксинов «чуда» не приходится. Поэтому логично мнение, что полимиксины — это препараты резерва, к которым следует прибегать только в тех случаях, когда применение других антибиотиков, бета-лактамов главным образом, по каким-либо причинам невозможно. Вот в такой ситуации они полезны, а иногда могут быть и незаменимы (просто из-за отсутствия реальной альтернативы).

Карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем). В этом разделе речь пойдет об одной из интересных и перспективных групп антибиотиков. Она привлекает к себе внимание по ряду причин, среди которых широкий спектр противобактериального действия, бактерицидность, активность в отношении полирезистентных штаммов многих видов бактерий. Последнее имеет прямое отношение к той теме, которая обсуждается в данной главе. Карбапенемы принадлежат к тем немногочисленным лекарственным средствам, которые сегодня в значительной степени решают проблему инфекций, вызванных бактериями, продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра и AmpC бета-лактамаз. Добавим к предшествующей фразе слово «пока», — пока решают: и над этой группой препаратов нависла реальная угроза успешного противодействия им со стороны микробов, оказавшихся способными образовывать карбапенемазы [173, 245, 310, 410]. О некоторых из них, МБЛ (металло-бета-лактамазах), уже говорилось. О карбапенемазах придется говорить и далее. Это тем более необходимо,

если учесть, что роль «разрушителей» карбапенемов из года в год растет, число ферментов увеличивается и «пессимисты» не без основания встревожены за судьбу этих антибиотиков. Впрочем, не только их. Оптимизм внушает только то, что молекулы карбапенемов пластичны, поддаются модификации с придачей этим антибиотикам новых свойств [304]. Ряд оригинальных интересных соединений получено, и остается только ждать, чем кончится период их изучения и какие еще карбапенемы удастся синтезировать, будут ли среди них устойчивые к действию уже реально существующих бета-лактамаз (карбапенемаз).

Отечественные врачи хорошо знакомы с такими карбапенемами, как имипенем и меропенем, это широко применяемые антибиотики. Меньшее признание получили два других карбапенема, нашедших относительно широкое распространение за рубежом — эртапенем и дорипенем. Нет надобности останавливаться на всех свойствах этих антибиотиков. Ограничимся теми их характеристиками, которые объясняют, почему карбапенемы в наше время являются той «палочкой-выручалочкой», которая позволяет лечить больных, если возбудителями инфекционного процесса являются бактерии сем. *Enterobacteriaceae*, образующие БЛРС и АмрСБЛ.

Итак, существуют четыре карбапенема, которые дошли до клинической практики и реально применяются для терапии бактериальных инфекций: это (если дать в хронологическом порядке, с учетом года их внедрения) имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем. Это не вся их номенклатура, но судить о новых препаратах пока рано. Карбапенемы — бета-лактамные антибиотики, как и пенициллины, цефалоспорины, монобактамы; обязательным компонентом их молекулы является бета-лактамное кольцо. А вот все остальное в их молекуле «свое», присущее только им. И это «свое» существенно повлияло на свойства этих бета-лактамных антибиотиков. Начать надо со спектра их противомикробного действия, который включает самые различные бактерии (подчеркнем, только бактерии). Среди них грамположительные (стафилококки, стрептококки и др.), грамотрицательные, включая представителей сем. *Enterobacteriaceae*, облигатно анаэробные, в том числе бактероиды и другие грамположительные и грамотрицательные анаэробы. Спектр противобактериального действия карбапенемов уникален, ни один другой антибиотик такой широкой активностью не обладает. Было время, когда карбапенемы даже называли суперантибиотиками, «золотой пулей», именно в силу особенностей спектра их

действия. Сегодня подобное свойство препаратов рассматривается как положительное лишь в плане перспективы эмпирической терапии, когда приходится иметь в виду возможность вегетации в очаге воспаления самых разных (в том числе по чувствительности к антибиотикам) возбудителей. Губительное действие антимикробных лекарственных средств на резидентную («нормальную») микрофлору человека, особенно доминирующую, облигатно анаэробную, естественно, рассматривается как негативный фактор, заставляющий во всех возможных случаях использовать узкоспектральные антибиотики, действующие в первую очередь на возбудителя. Карбапенемы к их числу не принадлежат. Но для оценки лечебного потенциала этих антибиотиков более важно другое: чувствительность к карбапенемам тех бактерий, которые устойчивы к другим антимикробным препаратам, в том числе к бета-лактамам иных групп (пенициллинам, цефалоспорином). Более того, к ним достаточно часто чувствительны полирезистентные бактерии, устойчивость которых носит, образно говоря, универсальный характер (и ко многим бета-лактамам, и аминогликозидам, и тетрациклинам и др.). С учетом темы, поднятой в данной главе, подчеркнем еще раз — сказанное в полной мере относится к бактериям сем. *Enterobacteriaceae*, в том числе к представителям родов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и др., которые часто становятся множественно устойчивыми к антибиотикам, в том числе к многочисленным бета-лактамам (пенициллинам, цефалоспорином, азтреонаму) в силу образования микробом БЛРС и AmpСБЛ. Приведенные в таблице 11 данные прежде всего призваны показать, что продукция этих ферментов не влияет на чувствительность микробов (все виды принадлежат к сем. *Enterobacteriaceae*) к карбапенемам. Авторы работ, чьи данные вошли в таблицу, параллельно определяли чувствительность бактерий к ряду других антибиотиков и показали, что все или многие штаммы, образующие БЛРС и AmpСБЛ, были устойчивы к ампициллину, цефалоспорином, в том числе и к препарату 4-го поколения цефепиму, азтреонаму, но при этом оставаясь чувствительными к карбапенемам. Однако все менялось, если микроб образовывал карбапенемазу(-ы) — устойчивость становилась универсальной, распространялась и на карбапенемы. Но об этом далее. В таблице даны наиболее часто встречающиеся МПК для чувствительных штаммов бактерий сем. *Enterobacteriaceae*; они меньше у меропенема и дорипенема, но во всех случаях были менее критериев промежуточной чувствительности или устойчивости.

**Чувствительность бактерий сем. *Enterobacteriaceae* к карбапенемам
(выборочно, адаптировано по: [11, 158, 199, 285, 310])**

Микроб	Образование бета-лактамаз	МПК ₉₀ мкг/мл			
		Дорипенем	Эртапенем	Меропенем	Имипенем
<i>Escherichia coli</i>	–	0,015–0,06	0,015	0,015	0,5
<i>Escherichia coli</i>	БЛРС	0,03–0,06	0,025–0,5	0,06–0,5	0,5–2,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	0,12	0,015	0,03–0,06	0,5–1,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	БЛРС	0,06–0,12	0,12–0,25	0,06–0,12	0,25–1,0
<i>Enterobacter spp.</i>	–	0,12	0,5–2,0	0,06–0,25	0,25–1,0
<i>Enterobacter spp.</i>	АмрСБЛ	0,12	0,25–0,5	0,06–0,12	0,5–1,0
<i>Morganella morganii</i>	АмрСБЛ	0,25–0,5	0,03–0,12	0,12	1,0–4,0
<i>Proteus mirabilis</i>	–	1,0	0,06	0,12	2,0
<i>Proteus mirabilis</i>	БЛРС	2,0	0,03–0,5	0,12–0,25	2,0–4,0

Чувствительность к карбапенемам представителей сем. *Enterobacteriaceae* далеко не в полной мере распространяется на другие грамотрицательные бактерии, которые также часто вызывают гнойные и гнойно-септические заболевания. Речь в первую очередь идет о т. н. неферментирующих микроорганизмах — *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Конститутивная устойчивость к ним этих бактерий достигает 10–30%, а применительно к роду *Stenotrophomonas* и существенно больших цифр. Это касается всех четырех представителей карбапенемов, но (при всей противоречивости информации) наименее активным в отношении неферментирующих бактерий чаще называют эртапенем. Подчеркнем, что возможность устойчивости этих микроорганизмов распространяется на все карбапенемы. К этому следует добавить, что индукция образования карбапенемаз у бактерий родов *Pseudomonas* и *Acinetobacter* представляет собой не меньшую, а скорее большую проблему, чем у представителей сем. *Enterobacteriaceae*. Впрочем, об этом в следующей главе.

Уже говорилось о чувствительности к карбапенемам стафилококков (кроме «метициллинрезистентных») и стрептококков. Считается, что у эртапенема активность в отношении этих бактерий большая, чем у других препаратов данной группы. Но в отношении «метициллинрезистентных» штаммов стафилококков и он не активен. А вот энтерококки, в первую очередь *E. faecium*,

к карбапенемам устойчивы; другой вид, *E. faecalis*, часто малочувствителен.

Имея в виду спектр действия карбапенемов, можно утверждать, что эти антибиотики перспективны как средства преодоления устойчивости к антибиотикам грамотрицательных бактерий. Но непременным необходимым условием является микробиологический контроль чувствительности к ним возбудителей заболеваний.

При многих инфекциях, особенно абдоминальных, грамотрицательным бактериям сем. *Enterobacteriaceae* сопутствуют облигатно анаэробные микроорганизмы. Как известно, они являются основной микрофлорой кишечника. Особое место среди них занимает *Bacteroides fragilis*; этот микроб и другие виды бактероидов доминируют среди облигатных анаэробов кишечного тракта и относятся к числу наиболее конститутивно устойчивых к антибиотикам бактерий. Среди тех немногих антимикробных препаратов, к которым *B. fragilis* и его группа чувствительны, — карбапенемы. Более того, если ориентироваться на МПК, то карбапенемы являются наиболее активными. Помимо бактероидов, к ним чувствительны превотеллы, фузобактерии, грамположительные и грамотрицательные анаэробные кокки, клостридии.

Спектр противомикробного действия отражает конститутивную (природную) чувствительность или устойчивость бактерий к карбапенемам. Значительный интерес и в научном, и в практическом отношении представляет собой индуцированная резистентность бактерий к карбапенемам. Изучение этой проблемы дало основание исследователям двояко трактовать складывающуюся ситуацию. С одной стороны, вторичная устойчивость бактерий к карбапенемам не носит столь драматического характера, как к другим антибиотикам той же бета-лактамной структуры (пенициллинам и цефалоспорином). Число резистентных штаммов, по некоторым данным, относительно невелико. С другой стороны, вызывает тревогу тот факт, что процесс нарастания числа резистентных к карбапенемам бактерий перманентен. Он идет непрерывно; вовлекая новые роды и виды микроорганизмов. Появление продуцентов карбапенемаз — характерный тому пример. В этой же связи уместно вспомнить и «метициллинрезистентность» стафилококков, которая также исключает карбапенемы из числа активных препаратов.

Борьба с появлением и распространением штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам, пока вряд ли

может быть названа успешной. Об этом свидетельствует и множественность механизмов резистентности, и динамика выявления таких микроорганизмов в разных регионах земного шара. Образование карбапенемаз — самый частый и существенный по эффекту механизм, используемый бактериями для защиты от карбапенемов. Но он не единственный. Уже известна способность микроба изменять мишень карбапенемов в мембране клетки (т. е. ПСБ — см. выше), делая ее невосприимчивой к действию антибиотика. Описаны механизмы устойчивости, исключающие проникновение антибиотика через наружную мембрану клетки и, наоборот, когда микроб оказывается способен выводить («выбрасывать») карбапенем из клетки до того, как он успеет оказать свое повреждающее действие. Но главной все же, видимо, является ферментативная защита — образование грамотрицательными бактериями карбапенемаз, целой группы разных ферментов, но оказывающих сходное действие — гидролизующих бета-лактамное кольцо антибиотиков, причем и карбапенемов, и иных бета-лактамных препаратов. Отсюда и «универсальная» устойчивость микроорганизмов к соединениям такой структуры.

Важнейшим элементом в оценке клинической значимости любого антимикробного препарата является его переносимость больным. Чем менее опасен антибиотик для больного, тем больше доза, которую можно использовать в лечебных целях, чем больше доза, тем вероятнее достижение терапевтического эффекта. Карбапенемы принадлежат к бета-лактамам, а это наиболее «благополучная» группа антибиотиков, если иметь в виду прямое токсическое действие (нефротоксичность, нейротоксичность и т. п.). Вспомним, что и пенициллины, и цефалоспорины именно в силу их низкого повреждающего потенциала можно вводить больному в дозах, значительно превышающих т. н. среднетерапевтические. Верно, по аллергенному действию бета-лактамы скорее более опасны, чем многие другие антибиотики, но они различны в этом отношении. Что и учитывают. Насколько же карбапенемы по их действию на больного близки к другим бета-лактамным антибиотикам, дают ли эти их свойства возможность варьировать дозы? Как известно, мишенью повреждающего действия бета-лактамных соединений является кора головного мозга человека. Они нейротоксичны. Но это прямое токсическое действие, как и положено такому действию, дозозависимо — оно проявляется, только если концентрация антибиотика в ткани-мишени превысит определенный уровень. Чем

выше концентрация, тем вероятнее поражение мозга, тем тяжелее и продолжительнее те эпилептиформные припадки, которые наблюдают при существенном превышении концентраций бета-лактамов в коре. Еще один важный и закономерный вопрос, который возникает при оценке свойств карбапенемов: какова их нефротоксичность и нейротоксичность?

Сегодня накопилось достаточно много материалов, позволяющих в целом считать карбапенемы сравнительно благополучными по их повреждающему потенциалу (хотя это и не пенициллины). Обобщая данные, приведенные и клиницистами, и экспериментаторами, можно выделить несколько вариантов повреждающего действия, наиболее вероятные при назначении карбапенемов [245, 326, 376, 383]. Заметим, что все они в той или иной мере типичны и для других бета-лактамов (пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов): нейротоксичность (все бета-лактамы), нефротоксичность (цефалоспорины), аллергенность (все бета-лактамы, пенициллины особенно). Это не исключает иных проявлений негативного воздействия карбапенемов на человека (о чем ниже), но названы те, на которые обращено наибольшее внимание.

Нейротоксичность карбапенемов обычно связывают с возникновением судорог, эпилептиформных припадков. Это верно, но на самом деле ее проявления многообразны. При парентеральном введении карбапенемов нейротоксическое действие может ограничиться лишь изменениями на электроэнцефалограмме — признаками возбуждения коры головного мозга без каких-либо иных симптомов. Но симптомы могут быть более демонстративны. У некоторых больных возникает чувство беспокойства, подавленность, бессонница; нередко — головные боли. Однако наиболее тревожные и опасные для больного проявления нейротоксичности — это судороги, которые могут носить выраженный характер.

Возникновение осложнения обычно объясняют блокадой ГАМК-рецепторов головного мозга, что было подтверждено в эксперименте.

Карбапенемы не тождественны по способности оказывать нейротоксическое действие. И экспериментально, и на основании анализа клинических наблюдений показано, что наиболее токсичен имипенем. Казалось бы, что это не вполне логично, поскольку этот карбапенем плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако имипенем применяют как комплексный препарат с ингибитором почечной дегидропептидазы — циластатином. Без

него антибиотик быстро разрушается ферментом, становится неактивным. Возможно, в этом ключ к большей нейротоксичности имипенема. Впрочем, осложнения возникают не так уж и часто, приблизительно в 1% случаев после введения больному имипенема. Среди «благополучных» по данному типу повреждающего действия дорипенем с частотой осложнений менее 0,2%. Более того, утверждается, что тяжелых проявлений поражений мозга при введении дорипенема вообще пока наблюдать не приходилось [326]. Имеющий особые фармакокинетические свойства эртапенем тоже редко вызывает нейротоксические расстройства; судороги наблюдали у 0,2% больных после повторного введения препарата внутривенно в дозе 1,0 г [383] (т. е. в стандартной «лечебной» дозе).

Как уже подчеркивалось, нейротоксическое действие карбапенемов дозозависимо. Это было продемонстрировано и в эксперименте, и в клинике. Изменения в поведении лабораторных животных и судороги были тем более выражены, чем больше была доза препарата. Изучение частоты и интенсивности нейротоксических проявлений у человека при дозе 30 мг/кг/сутки и в два раза большей также отчетливо выявило такую же зависимость. Поэтому возникла рекомендация не превышать суточную дозу карбапенемов, ограничившись 2,0 г препарата в сутки для взрослого. В последние годы серьезный интерес привлекает пролонгированная инфузия карбапенемов: вместо 1 часа до 3-х часов и даже до суток [135]. Найдено, что это благоприятно влияет на эффективность антибиотикотерапии (с чем не все согласны), не ухудшая переносимость препаратов. Более того, полагают, что это позволит в конечном итоге без осложнений увеличить дозу карбапенемов. Если не иметь в виду имипенем, то такое предположение выглядит вполне реальным.

Наконец, что еще необходимо подчеркнуть, это влияние ряда неблагоприятных факторов на проявление нейротоксичности карбапенемов. Первое, что с очевидностью вытекает из дозозависимости осложнения, это роль тех факторов, что ведут к повышению концентрации антибиотиков в организме больного. В первую очередь речь идет о нарушении функции почек. Почки играют основную роль в элиминации карбапенемов, и их недостаточность способна (если дозу антибиотика не редуцируют) увеличить содержание препарата в крови и тканях (в том числе мозга). При этом опасность возникновения судорог заметно увеличивается, что и было отмечено в клинических условиях. Считается, что

частота осложнений больше при заболеваниях мозга, при применении нейротропных лекарственных средств, у истощенных ослабленных больных. Однако статистически убедительных данных в этом случае приведено немного. По логике, тем не менее так оно и должно быть, и с этим нужно считаться.

Среди других осложнений, возникающих при применении карбапенемов, тошнота, рвота, жидкий стул, которые наблюдают приблизительно у 1% больных. Хотя карбапенемы обладают мощным действием на облигатно анаэробные бактерии, поражения кишечника, вызванные *Clostridium difficile*, при лечении карбапенмами возникают редко [383]. Это можно связать с тем, что карбапенемы вводят только парентерально.

Особая тема, заслуживающая обсуждения, — аллергические реакции на введение карбапенемов и, главное, насколько вероятна и опасна перекрестная сенсибилизация к бета-лактамам. Мы живем в век широкого распространения гиперчувствительности к бензилпенициллину, к другим пенициллинам, и возникает естественный вопрос: а можно ли таким больным вводить карбапенемы? Ведь они тоже бета-лактамы. А как быть, если в анамнезе аллергическая реакция на какой-либо цефалоспорин? Нельзя сказать, что ответы на эти вопросы приобрели окончательную форму, но некоторые моменты очевидны [217, 321, 376, 383]. Во-первых, аллергические реакции на введение карбапенемов — это реальность, хотя они возникают реже, чем на введение пенициллинов или цефалоспоринов (правда, и используют карбапенемы реже). Во-вторых, преобладают кожные формы осложнений — сыпь, крапивница. Однако, пусть редко, но могут развиваться тяжелые реакции, вплоть до анафилактического шока. Наконец, что особенно важно подчеркнуть, у каждого десятого больного, сенсибилизированного к пенициллинам, возникает аллергическая реакция на введение карбапенема, у 10–11% больных сенсибилизация носит перекрестный характер: пенициллин — карбапенем. Есть сомнения в том, как расценивать эту информацию. Некоторые авторы считают, что она дает возможность применять в такой ситуации карбапенемы, соблюдая, естественно, все меры безопасности [217, 376]. Другие так не думают, они более требовательны, более осторожны. Это очень серьезная проблема. Автор ранее уже излагал свою позицию; она в принципе предполагает исключение бета-лактамов из арсенала применяемых лекарственных средств, если в анамнезе была реакция на любой из этих антибиотиков [8]. Основанием послужили наблюдения

достаточно тревожных исходов, если это правило не соблюдали. Конечно, в лечебном процессе может возникнуть исключительная, безвыходная ситуация, когда потребность в том или ином антибиотике заставляет перешагнуть через правило. Но это действительно должно быть обоснованное исключение.

Когда речь идет о клиническом применении карбапенемов, возникает очень непростая для четкого изложения тема, обойти которую тем не менее было бы неверно. Представим себе такую не очень реальную в отечественной повседневной действительности ситуацию. Лечащий врач по каким-либо причинам считает, что больному следует назначить курс антибиотикотерапии с применением карбапенема. Например, заболевание вызвано множественно резистентным штаммом *E. coli*, образующим БЛРС, или AmpСБЛ, или оба фермента. Действительно карбапенем в этом случае был бы очень кстати. И вот тут-то происходит нечто, что названо не вполне реальным, — врачу больничная аптека предлагает на выбор все четыре применяемых в медицинской практике антибиотика: имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем. Все карбапенемы, все антибиотики широкого противобактериального спектра действия, все не очень токсичны. И врач должен решить, какой из этих карбапенемов ему больше по душе, какой более приемлем в данной клинической ситуации. Этот вопрос отнюдь не фантазия автора, он возникал у разных зарубежных исследователей, и каждый пытался дать на него вразумительный ответ, и давал, хотя особой четкости в ответе не было, а вот противоречия между авторами, увы, возникали [103, 173, 245, 310, 362]. Но хоть какой-то обоснованный ориентир у врача должен быть. Попробуем вслед за авторами его сформулировать, хотя заранее надо предупредить о его условности: дело в том, что все четыре препарата по своим противомикробным свойствам очень близки, показания к их применению схожи, и это в значительной степени нивелирует те различия, которые все же есть и с которыми лечащий врач может (именно может, а не должен) считаться.

Итак, есть четыре карбапенема: исторически они появлялись на аптечном рынке в следующем порядке: имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем. Наверное, их сравнительную оценку правильнее вести с учетом спектра действия, резистентности к ним бактерий, фармакокинетики и переносимости больными. Это стандартная схема, когда оценивают и сравнивают противомикробные препараты. Но в данном случае придется поступить по-другому

и начать с фармакокинетических свойств этих карбапенемов. Фармакокинетика — это, пожалуй, единственная характеристика, которая в данном случае без оговорок позволяет отделить один антибиотик от других — эртапенем от имипенема, меропенема и дорипенема. Эртапенем значительно медленнее выводится из организма человека, чем три других препарата. Время его полувыведения составляет около 4-х часов, а этот же показатель у имипенема, меропенема и дорипенема около часа, т. е. в 4 раза меньше. Практический смысл этого различия очевиден. Эртапенем можно вводить больному в течение суток реже, чем другие карбапенемы, при этом концентрация его в организме человека будет оставаться в необходимых пределах. Это и реализовано на практике: эртапенем вводят в течение суток однократно, а три других карбапенема повторно — в оптимальном варианте 3 раза за день. В этом существенное преимущество эртапенема, во многом определившее рекомендацию применять его в амбулаторной практике: понятно, что другие карбапенемы для этой цели менее приемлемы. Заметим, что и доза эртапенема в результате в 1,5–2 раза меньше, чем имипенема и меропенема. Но главное, конечно, это частота введения.

Теперь попробуем оценить их противомикробное действие. Тут все не так очевидно, особенно когда речь идет о чувствительности к карбапенемам бактерий сем. *Enterobacteriaceae*. Достаточно еще раз заглянуть в приведенную таблицу с МПК всех четырех карбапенемов, чтобы убедиться в сравнимой чувствительности к ним микроорганизмов. Несколько иначе обстоит дело, когда речь идет о т. н. неферментирующих бактериях. Показано, что *P. aeruginosa* и *A. baumannii* чаще устойчивы к эртапенему, чем к имипенему, меропенему и дорипенему. А такой микроб, как *S. maltophilia*, надо считать природно устойчивым к эртапенему. Как уже упоминалось, и три других карбапенема далеко не всегда активны в отношении этого микроорганизма. Некоторые авторы [304] полагают, что по действию на грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки) несколько активнее дорипенем и имипенем, а в отношении грамотрицательных бактерий сем. *Enterobacteriaceae* — дорипенем, меропенем и эртапенем. Дорипенем оценивают по чувствительности бактерий родов *Pseudomonas* и *Acinetobacter* выше, чем меропенем и имипенем. Однако речь не идет о существенном различии, об очевидной предпочтительности выбора одного антибиотика, а не другого. Куда интереснее и в конечном итоге может оказаться практически важным большая устойчивость дорипенема

к действию карбапенемаз. К сожалению, эта «большая устойчивость» не радикальна: карбапенемазы разрушают дорипенем. Просто для этого их нужно больше, и экспозиция (время воздействия фермента на антибиотик) — должна быть более продолжительна, чем для других карбапенемов. Все это показано в витральных экспериментах. Но как это проявляется *in vivo*, как на практике реализовать это свойство дорипенема, пока неясно. Для этого нужны соответствующие не очень простые для исполнения исследования. Пока их нет.

Возвращаясь к фармакокинетике карбапенемов, отметим, что меропенем лучше, чем имипенем проникает через гематоэнцефалический барьер.

И, наконец, о переносимости этих антибиотиков. Как уже отмечено выше, карбапенемы вызывают сходные по механизму возникновения и проявлениям осложнения. Судя по многочисленным публикациям, повреждающий потенциал имипенема несколько выше, чем у других карбапенемов. Это естественно, если учесть, что имипенем — это не один, а два лекарственных средства — собственно антибиотик имипенем и ингибитор почечных дегидропептидаз циластатин. Без последнего почечные ферменты быстро разрушают имипенем, его антибиотическое действие не успевает проявиться. Два лекарства — двойная возможность проявления повреждающего действия. С чем врач, видимо, и имеет дело.

Суммируя материалы, позволяющие сравнивать свойства четырех клинически значимых карбапенемов, можно сделать следующие выводы:

1. Все карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем и дорипенем) могут быть использованы при терапии инфекций, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, в том числе теми штаммами, которые образуют БЛРС и AmpСБЛ.

2. Бактерии, относящиеся к группе т. н. неферментирующих (в т. ч. *P. aeruginosa* и *A. baumannii*), более чувствительны к имипенему, меропенему и дорипенему, но не к эртапенему.

3. Эртапенем обладает преимущественной фармакокинетикой; он длительно выводится из организма человека. Поэтому его достаточно вводить больному один раз в день, в то время как три других — три раза в сутки.

4. Карбапенемы можно отнести к антибиотикам с ограниченным потенциалом повреждающего действия на человека. Поскольку опыт их применения существенно отличается (длительный

у имипенема, лимитированный у дорипенема), сравнение числа и тяжести вызываемых ими осложнений затруднено. Тем не менее на сегодняшний день проявления повреждающего действия более часты при введении имипенема с циластатином и пока менее выражены при лечении дорипенемом.

5. Образование микробами, возбудителями заболеваний, карбапенемаз(-ы) существенно ограничивает или исключает возможность применения карбапенемов в терапевтических целях. По предварительным данным, дорипенем менее чувствителен к карбапенемазам, чем другие препараты этой группы. Однако этот факт требует изучения.

6. Наконец, сравнение фармакокинетических свойств имипенема, меропенема и дорипенема (эртапенем не в счет, у него фармакокинетика особая) показывает, что меропенем предпочтителен по проникновению через гематоэнцефалический барьер, если сравнивать его с имипенемом. А вот дорипенем, как оказалось, тоже преодолевает гематоэнцефалический барьер и способен создавать в ликворе концентрации, достаточные для оказания подавляющего действия на микроб [288]. Однако насколько установленный факт имеет клиническое значение, еще предстоит изучить.

Самое трудное при сравнении карбапенемов — это сопоставление их клинической эффективности. Как уже подчеркивалось, слишком различен срок применения каждого из них. Количество больных, которым вводили тот или иной препарат, несопоставимы. Особенно это касается дорипенема. Однако такие исследования проводились, и они не всегда в пользу новых препаратов. В частности, в недавнем прошлом FDA не одобрил результаты клинического изучения дорипенема (производства одной из определенных фирм) при пневмонии, возникшей вследствие искусственной вентиляции легких. Найдено, что имипенем более эффективен при данной патологии. Тем не менее в целом все карбапенемы признаны эффективными, а показания к их клиническому применению — сходными: это заболевания бактериальной природы мочевыводящих путей, органов малого таза, осложнения после абдоминальных операций, патология легких, дыхательных путей и плевры, осложненные инфекции кожи и мягких тканей и т. д. [22, 104, 312, 377]. Практически это любая бактериальная инфекция, протекающая достаточно тяжело, опасная для жизни больного, требующая интенсивной антимикробной терапии. Главное — возбудитель должен быть чувствителен к антибиотику: входить

в спектр его противомикробного действия, не обладать вторичной (индуцированной) резистентностью (в том числе не образовывать карбапенемазы) и, кроме того, проникать в пораженные ткани. Можно соглашаться с такой практикой или, как это делается в некоторых странах, пошагово разрешать применение антибиотиков при отдельных заболеваниях, ограничивая право на применение каждого препарата, но карбапенемы признаются «средством спасения», когда инфекция вызывает большую тревогу. В свете проблемы, обсуждаемой в данной главе, карбапенемы являются такими при патологии, вызванной грамотрицательными бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, образующими БЛРС и AmpСБЛ. Об этом и пойдет речь далее в заключительной части главы.

Антибиотикотерапия инфекций, вызванных бета-лактамазообразующими бактериями сем. *Enterobacteriaceae*

Роль антимикробных препаратов в терапии инфекций, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, преувеличить трудно. Не подменяя оперативного пособия (если оно необходимо и возможно) и не заменяя всего комплекса лечебных мероприятий, диктуемых течением заболевания, антибиотики способны радикально влиять на динамику и исход инфекционного процесса. Все это, как известно, «расхожие истины». Проблема возникает тогда, когда устойчивость бактерий не позволяет использовать хорошо апробированные в течение десятилетий антимикробные препараты. Образование микробом бета-лактамаз, которые не совсем справедливо иногда называют «новыми», — а это БЛРС, AmpСБЛ, карбапенемазы, — сегодня наиболее частая и вызывающая серьезную тревогу причина множественной резистентности бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, исключая применение наиболее эффективной и хорошо переносимой больным самой обширной группы противомикробных лекарственных средств — бета-лактамов. За этим зачастую следует неэффективная эмпирическая терапия и неоптимальная антибиотикотерапия даже тогда, когда микроб, возбудитель заболевания, известен [169, 225, 358]. Как уже неоднократно подчеркивалось, в результате в руках врача остается скромный запас антимикробных препаратов, иногда слишком «скромный», из которого он должен сделать выбор и найти

возможность использовать оставшиеся антибиотики так, чтобы обеспечить должный исход болезни.

И вот тут приходится еще раз подчеркнуть: такой отбор необходимого и наиболее рационального этиотропного препарата возможен только при участии микробиологической службы, потому что речь идет об очень разной устойчивости бактерий, очень разных бета-лактамазах, обуславливающих устойчивость. Микроб, возбудитель заболевания, может образовывать БЛРС — и в руках врача остаются одни препараты, может продуцировать AmpC-бета-лактамазы — и речь уже пойдет о применении других антибиотиков, а может синтезировать разные бета-лактамазы — и тогда возникнет критическая ситуация, решить которую в состоянии только очень подготовленный специалист. Но в любом случае ответ на вопрос, какова чувствительность микроба, какими бета-лактамазами он обладает, может дать только микробиологическая служба. Другое дело, всегда ли она к этому готова, всегда ли владеет необходимыми методами, требуют ли от нее клиницисты эту жизненно важную (для больного) информацию? Каждая клиника даст свой ответ. Но это, как принято говорить, совсем другая тема. Правда, очень «больная» тема: пациенту ведь может и не повезти.

Напомним, что речь идет о терапии сепсиса, внутриабдоминальных инфекций (перитонит, абсцессы), заболеваний моче- и желчевыводящих путей, раневой инфекции, в том числе послеоперационных осложнений, поражений легких и плевры и др. В обычной практике в этих случаях широко используют пенициллины широкого спектра, цефалоспорины второго-третьего поколений, их сочетания с аминогликозидами, аминогликозиды как монопрепараты, метронидазол как средство воздействия на облигатно анаэробные бактерии [377]. По показаниям подключают другие препараты — все зависит от микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам. Если возбудителями процесса изначально или, что бывает чаще, как следствие пребывания в стационаре, становятся грамотрицательные бактерии, образующие бета-лактамазы (БЛРС, AmpСБЛ, МБЛ), это ограничивает круг эффективных антибиотиков (таблица 12), что в свою очередь, по общему признанию, негативно влияет на течение и исход заболеваний [104, 169, 358]. Иначе и быть не может, если учесть, что т. н. эмпирическая терапия в этой ситуации зачастую не является адекватной, — микроб оказывается устойчив к применяемому антибиотику. И это уже не говоря о том, что при наличии бактериологических данных выбор

Антибиотики, рекомендуемые для терапии инфекций, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, образующими бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), AmpC-бета-лактамазы (AmpСБЛ) и карбапенемазы (МБЛ) [104, 169, 315, 333, 390, 391, 410]

Антимикробные препараты	Ферменты			Примечания
	БЛРС	AmpСБЛ	МБЛ	
Полимиксины	+	+	+	Полимиксин Е (колистин, колистиметат), полимиксин В. Применяют с осторожностью из-за опасности нефротоксического и нейротоксического действия в условиях стационара.
Карбапенемы	+	+	±	При образовании микробом карбапенемаз применяют в случае небольших МПК в сочетании с другими антибиотиками.
Сочетания бета-лактамов с ингибитором бета-лактамаз	+	–	–	Ампициллин-сульбактам, амоксициллин-клавулановая кислота, пиперациллин-тазобактам. Возможно быстрое развитие устойчивости к пенициллинам; необходим микробиологический контроль.
Фосфомицин	+	+	+	Применяют только при заболеваниях мочевыводящих путей и (или) в сочетании с другим антибиотиком.
Азтреонам	–	–	±	Может быть использован только в случае образования микробом металло-бета-лактамаз с учетом чувствительности возбудителя заболевания. Необходим микробиологический контроль.
Фторхинолоны (ФХ)	+	+	+	Ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин. ФХ рассматриваются как препараты резерва. Продуценты бета-лактамаз часто устойчивы к ФХ, необходим микробиологический контроль.
Аминогликозиды	±	±	±	Гентамицин, тобрамицин. Как монопрепараты применяются редко из-за низкой активности и ото- и нефротоксического действия. Применяют в сочетании с бета-лактамами.
Сочетания антибиотиков	+	+	+	Широко применяются. Рекомендуемые сочетания: карбапенемы и аминогликозиды, меропенем и полимиксин, полимиксин и фосфомицин; возможно применение трех антибиотиков с учетом повреждающего действия каждого. При инфекции с участием облигатных анаэробов включают метронидазол. Микроб должен быть чувствителен к антибиотикам, взятым в сочетании.

(+) – антибиотики применяют

(±) – антибиотики применяют в особых случаях

(–) – антибиотики не применяют.

приходится делать из ограниченного числа препаратов, которые не являются оптимальными, не выдерживают по эффективности сравнения с бета-лактамами (если, конечно, возбудитель к ним чувствителен).

Итак, что же есть в распоряжении врача? Что говорит опыт применения тех или иных антибиотиков при инфекциях, вызванных ферментообразующими штаммами бактерий сем. *Enterobacteriaceae*? Центральное место, что естественно, занимает патология, происхождение которой определяется продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Так сложилось исторически. Подобные штаммы сегодня получили широкое распространение, их число растет, и, соответственно, из года в год увеличивается количество заболеваний, и по частоте, и по номенклатуре, причиной которых являются БЛРС образующие штаммы грамотрицательных бактерий [81, 108, 309, 311]. Авторы, исследовавшие проблему, единодушны в том, что тяжесть заболеваний и смертность при подобных процессах особенно велики. Это закономерно связывают с недостаточной эффективностью проводимой антибиотикотерапии [309, 325]. Подобная «недостаточность» определяется несколькими факторами.

1. Эмпирическая антибиотикотерапия, при которой часто не учитывают возможность образования возбудителем БЛРС, оказывается неадекватной. Действительно, вспомним, что среди наиболее применяемых в таких случаях антибиотиков ампициллин, цефалоспорины 2–3-го поколений (цефотаксим, цефтриаксон, но не цефокситин), которые разрушаются БЛРС. Достаточно часто при эмпирической терапии используют антибиотики аминогликозиды и как монопрепараты, и в сочетании с бета-лактамами. Но, как уже подчеркивалось, штаммы грамотрицательных бактерий, образующих БЛРС, часто «солидарно» резистентны и к аминогликозидам.

2. Отсутствие целенаправленного тестирования микробов на образование бета-лактамаз, недостаточное внимание микробиологической службы к косвенным признакам такой возможности. БЛРС не всегда можно выявить на основании той стандартной методики, что вошла в методические указания. Да и она сама по себе дает не более чем ориентир, предполагающий, что при отсутствии четкого результата бактериолог прибегнет к другим тестам. А они есть и более информативны. Кроме того, любое проявление множественной резистентности грамотрицательных бактерий

к антибиотикам — это прямой сигнал к исследованию (неформальному) на наличие у микроба БЛРС.

3. Неадекватный выбор антимикробного лекарственного средства, чувствительного к действию БЛРС при наличии лабораторных данных. В немалой степени такому «игнорированию» возможности гидролитической инактивации пенициллинов, цефалоспоринов и монобактама способствует многообразие эффекта, который зависит от активности фермента, сочетания ферментов, принадлежащих к бета-лактамазам, количества того или иного фермента, образуемого микробом. Инактивация антибиотика может быть быстрой и полной, а может быть отсроченной, постепенной и частичной. В последнем случае в клинических условиях ее трудно выявить; сложно представить себе, почему не достигнуто лечебное действие, а если и получен эффект, то насколько он полон и от чего зависит. Так рождается уверенность в относительности информации, даваемой бактериологами, и в возможности решения клинической задачи без лабораторной основы антибиотикотерапии. Неудача списывается на любой другой фактор, кроме ферментообразования. Его «не видят». Вопрос очень сложен, он выходит за рамки самооценки врачом проводимых им лечебных мероприятий, требует системного анализа и контроля, а это происходит нечасто.

4. Недостаточная интенсивность антибиотикотерапии, ограниченная активность препарата, бактериостатический тип его действия, невозможность применения в дозе, обеспечивающей высокую концентрацию антибиотика в организме больного. Подобная ситуация весьма вероятна в силу ограниченной номенклатуры тех препаратов, которые могут быть использованы: резистентность возбудителя не оставляет выбора, заставляет применять антимикробное лекарственное средство с невысокой активностью или достаточно токсичное, что не дает с помощью высокой дозы использовать в полной мере лечебный потенциал антибиотика.

Тем не менее если речь идет об инфекционной патологии, вызванной бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, образующими БЛРС (в отличие от продуцентов других бета-лактамаз), у врача есть определенный выбор. Есть несколько антибиотических препаратов, позволяющих оценить сравнительную перспективность применения каждого из них в лечебных целях. Для этого достаточно заглянуть в приведенную выше таблицу. Формально говоря, врач может использовать полимиксины, карбапенемы, сочетанные

препараты широкоспектральных пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз (напомним, что БЛРС чувствительны к clavulanic acid, sulbactam, tazobactam), фторхинолоны, фосфомицин, аминогликозиды. Все это так. Но фактическая ценность перечисленных антимикробных лекарственных средств очень разная. Сразу же выведем «за скобки» фосфомицин. Это антибиотик бактериостатического действия с невысоким лечебным потенциалом. Он представляется перспективным только при патологии мочевыводящих путей, в силу того что его концентрации в почках и моче очень велики. Да и то, если возбудитель чувствителен к каким-либо другим антибиотикам, перечисленным выше, они представляются более надежными. Еще раз подчеркнем, что речь идет только о заболеваниях мочевыводящих путей. Для терапии патологии иной локализации фосфомицин применяют только «от безысходности». Но такая ситуация маловероятна. Весьма ограничена перспектива применения как монопрепаратов антибиотиков аминогликозидной группы (гентамицин, тобрамицин, амикацин и др.). Бактерии сем. *Enterobacteriaceae*, образующие БЛРС, могут быть к ним чувствительны. Антибиотики обладают бактерицидным типом действия. Все эти факторы нельзя сбрасывать со счетов. Но существенным лимитирующим моментом для применения аминогликозидов является их токсичность, невозможность применения в больших дозах и длительным курсом. Немаловажным моментом является вторичная устойчивость к ним грамотрицательных бактерий, которая у госпитальных штаммов часта или может появиться в процессе лечения. Иное дело — применение аминогликозидов в сочетании с другими, прежде всего бета-лактамами, антибиотиками. Это более очевидная и проверенная практика, о чем уже упоминалось. Не следует исключать аминогликозиды как монопрепараты из номенклатуры тех лекарственных средств, которые могут быть применены для терапии инфекций, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, образующими БЛРС, но должна быть особая ситуация, объясняющая такой выбор. А она, скорее, исключение. Все исследователи практически единодушны в том, что карбапенемы эффективны при инфекциях, вызванных названными грамотрицательными бактериями (эшерихиями, клебсиеллами и пр.), если они образуют бета-лактамазы расширенного спектра и AmpC бета-лактамазы [22, 225, 410]. Верно, основной опыт накоплен о лечебном действии имипенема и меропенема и значительно меньше — эртапенема и дорипенема.

Карбапенемы обладают бактерицидным типом действия, что, как уже неоднократно подчеркивалось, имеет существенное значение для терапии тяжелых, осложненных инфекций. Вторичная (индуцированная) резистентность к ним бактерий сем. *Enterobacteriaceae* — явление достаточно пестрое. Среди госпитальных штаммов она может достигать существенных значений (отсюда актуальность бактериологического тестирования их чувствительности к карбапенемам). Но, тем не менее, она значительно меньше, чем устойчивость к другим бета-лактамым антибиотикам. Толерантность к гидролитическому действию БЛРС грамотрицательных бактерий — один из факторов эффективности карбапенемов.

Накоплен не очень большой, но достаточно убедительный клинический опыт применения карбапенемов при заболеваниях, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, образующими БЛРС [186а]. Это сепсис, перитонит, абсцессы брюшной полости и малого таза, заболевания моче- и желчевыводящих путей, инфекционные поражения ран (в том числе послеоперационных), инфекции легких и плевры [168, 307, 309, 416]. В целом эффективность карбапенемов оценивается положительно, хотя, что естественно, она зависит от многих причин: своевременного назначения антибиотиков, тяжести заболевания, состояния больного и т. д. [169, 225, 334, 358]. Карбапенемы эффективны, но они не панацея.

Любопытная дискуссия возникла вокруг перспективы применения при инфекциях, вызванных БЛРС-образующими грамотрицательными бактериями, пенициллинов широкого спектра (ампициллина, амоксициллина, пиперациллина, тикарциллина) в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом). Если эффективность карбапенемов не ставится под сомнение, то с этими сочетанными препаратами (антибиотик и ингибитор) все оказалось не так просто. Казалось бы, логика говорит о том, что такие лекарственные средства приемлемы, целесообразны, коль скоро БЛРС чувствительны к действию ингибиторов. Должна срабатывать та схема терапевтического воздействия, ради которой и были синтезированы ингибиторы бета-лактамаз: ингибитор инактивирует БЛРС, образуемые микробом — возбудителем заболевания, пенициллины широкого спектра действия не разрушаются под действием БЛРС, и в результате они остаются способными подавлять микроорганизмы, вызвавшие заболевание, т. е. оказывать лечебное действие.

БЛРС чувствительны к действию clavulanовой кислоты, сульбактама и тазобактама, и, следовательно, они лишают микроб возможности «защищаться» от тех антибиотиков, с которыми эти ингибиторы применяются: с clavulanовой кислотой — амоксициллин, с сульбактамом — ампициллин и тикарциллин, с тазобактамом — пиперациллин. Напомним, что пары подобраны неслучайно, их фармакодинамический (лечебный) эффект зависит от фармакокинетики каждого из препаратов. Она должна быть адекватной для «партнеров», а это происходит далеко не всегда.

Почему же перспектива применения этих антимикробных лекарственных средств вызывает сомнения, с которыми, верно, не все согласны [315, 334]? На этом вопросе стоит хотя бы кратко остановиться не только с учетом его очевидной терапевтической значимости, но и чтобы подчеркнуть еще раз сложность и неоднозначность того выбора, который приходится делать лечащему врачу вместе с микробиологом при назначении антимикробных препаратов. Если попробовать суммировать те доводы, которые приводят исследователи, ставящие под сомнение обсуждаемые препараты, то все сводится к условности критериев чувствительности — тех показателей, по которым врач (и лечащий, и лаборант) судят о чувствительности возбудителя к антибиотикам, если она определяется рутинным способом. Обращаем на конец фразы особое внимание. Когда микробиолог определяет чувствительность к антибиотикам того или иного микроорганизма, он все старается (и должен) делать по стандартной схеме. В том числе он использует оговоренное в методике число микробных клеток (т. н. инокулюм). И в большинстве случаев это правильно, так и надо поступать, чтобы получить сопоставимые данные. Но это правило не всегда дает полную (или лучше скажем: достаточную) информацию. Именно так и происходит, когда определяют чувствительность грамотрицательных бактерий сем. *Enterobacteriaceae* к сочетаниям пенициллинов широкого спектра с ингибитором бета-лактамаз. Микроб при его тестировании стандартным вариантом метода может быть чувствителен к препаратам, но стоит увеличить инокулюм, стоит взять в опыт большее число микробных клеток, как выявляется устойчивость возбудителя к этим антибиотикам. Чтобы ее выявить, приходится уйти от стандартной «микробной нагрузки». В данной ситуации такое «нарушение» уместно (по меньшей мере). Но это не все. Резистентность может зависеть от нескольких причин, среди которых важной является т. н. гиперпродукция фермента. Действительно, микроб может

образовывать мало бета-лактамазы, но может и много; он может синтезировать один фермент и несколько, его (или их) могут продуцировать все клетки или только часть популяции. Естественно, что разрушающий потенциал возбудителя в каждом случае будет разный. Более того, он не статичен, и, как правило, динамика направлена в сторону роста. Чем дольше продолжается антибиотикотерапия, чем менее она эффективна, тем вероятнее и значительнее резистентность микробов к применяемым средствам. Исследователи, критически относящиеся к перспективе лечебных возможностей таких комплексных препаратов, полагают, что ни ингибиторов, ни, как следствие, антибиотических компонентов просто не будет достаточно, чтобы обеспечить в такой ситуации лечебный эффект. Более того, на основании изучения фармакодинамики и клинических наблюдений предлагается использовать препараты на основе пенициллинов и ингибиторов бета-лактамаз (конкретно речь шла о пиперациллине и тазобактаме) только в том случае, если МПК антибиотика не превышает 2 мкг/мл. Правда, в этом случае роль тазобактама становится явно спорной. Было бы не верно утверждать, что изложенная точка зрения не имеет оснований. Она покоится на достаточно весомых фактах и, безусловно, может и должна быть учтена. Но есть и другой, более оптимистичный взгляд на возможность применения пенициллинов широкого спектра вместе с ингибиторами. И он тоже обоснован. Чувствительность бактерий сем. *Enterobacteriaceae* к антибиотикам определяется. Это необходимая процедура. Синтез микробом БЛРС также может (и должен) быть исследован. Это дело работающей в стандартном режиме бактериологической службы. В том числе тестирование может (и должно) производиться в динамике. Процедуры реальны и не требуют больших трудозатрат. А раз так, то и назначение (или неназначение) антибиотика с ингибитором может быть обоснованным, взвешенным.

Следующий фактор — создание высоких концентраций антибиотика в организме больного. Бета-лактамы препараты, как уже отмечалось, относятся к антибиотикам т. н. широкого дозирования. А это открывает определенные возможности для преодоления резистентности грамотрицательных бактерий к пенициллинам широкого спектра в тех случаях, когда по формальным критериям микроорганизмы устойчивы. Понятно, что применение больших доз не может быть беспредельным, оно должно быть обоснованным и взвешенным. В частности, с этой целью определяют МПК антибиотика для возбудителя, а еще лучше — МБК. И эти величины

необходимо сопоставить с фармакокинетическими характеристиками препарата, с тем его количеством, которое есть в крови и тканях. Они, характеристики, могут быть определены и на основании прямых исследований у конкретного больного, и (или) исходя из литературных данных. Важно подчеркнуть, что все это реально, доступно и не требует сколь-нибудь серьезных затрат. Было бы желание. Такой опыт есть, он достаточно убедителен. Отечественная беда в том, что подобная информация редко бывает востребована клиницистами.

Существуют определенные разночтения в том, какие дозы комплексных препаратов целесообразны и допустимы [1, 112]. Свою лепту в этот вопрос вносит фактическое применение параллельно двух препаратов, имеющих общую структуру: и антибиотик, и ингибитор бета-лактамаз. Содержание того и другого в разных препаратах отличается. Менее всего в некоторых из них клавулановой кислоты. В лекарственных формах амоксициллина с клавулановой кислотой для орального введения соотношение того и другого колеблется от 1:0,15 до 1:0,5. В препарате тикарциллин — клавулановая кислота (для внутривенного введения) 1:0,03. Зато в тех лекарственных формах, которые содержат другие ингибиторы, их весовое количество существеннее: в ампициллине с сульбактамом соотношение 1:0,5, а в пиперациллине с тазобактамом — 1:0,25. Если как потенциального повреждающего фактора содержание ингибитора в несколько процентов можно чаще всего проигнорировать, то, когда его 25% и более, приходится считаться с общим количеством вводимого лекарственного средства. Хотя литература по повреждающему действию клавулановой кислоты, сульбактама и тазобактама невелика, тем не менее можно считать, что осложнения, связанные с их введением (в том числе и парентерально в больших дозах), мало чем отличаются от тех, что возникают при использовании пенициллинов. Таковы результаты экспериментальных исследований. Об этом же (с незначительными оговорками) свидетельствуют сравнительные клинические данные о повреждающем действии только пенициллинов и их сочетаний с ингибиторами бета-лактамаз. Тем не менее очевидна и определенная осторожность в рекомендациях по дозированию комплексных препаратов.

Итак, что же имеется в виду, когда говорят о больших дозах, какие существуют рекомендации? Следует подчеркнуть, что в этих случаях предполагается терапия тяжелых инфекций, вызванных

грамотрицательными бактериями, продуцирующими БЛРС. Обычно речь идет о сепсисе, абдоминальной инфекции (перитонит, абсцессы), деструктивных процессах в легких и т. п. [1, 112]. При лечении таких заболеваний основной путь введения антибиотиков парентеральный — внутривенный и внутримышечный. Но поскольку большие количества препарата внутримышечно ввести невозможно, фактически остается только внутривенная инфузия (заметим, предпочитают не инъекцию, а инфузию). Обычная (т. н. «среднетерапевтическая») суточная доза ампициллина с сульбактамом это 2–4 г (по ампициллину). Антибиотик в этом случае вводят по 0,5–1 г 4 раза в сутки, внутривенно или внутримышечно (для введения *per os* он непригоден из-за низкой биодоступности сульбактама). Для лечения тяжелых процессов такие дозы недостаточны. Напомним о сомнениях в эффективности этих препаратов, приведенных выше. А вот о том, какие дозы называть «большими», мнения не вполне совпадают. Называют 8 г (по ампициллину), 12 г и даже 16 г в сутки (т. е. по 3–4 г 4 раза в сутки). Естественно, что такую дозу рекомендуют использовать только в наиболее тяжелый период заболевания, уменьшая ее по мере улучшения состояния больного. Такие же дозы предложены и для сочетания пиперациллина с тазобактамом. Различие заключается, пожалуй, только в том, что доза 16,0 г (по пиперациллину) рекомендуется более уверенно, не как исключение, а как вполне возможная, «расхожая». Тут сказалось то обстоятельство, что пиперациллин — антипсевдомонадный антибиотик, а лечить тяжелые инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, «умеренными» дозами антибиотиков — занятие бесперспективное. Антипсевдомонадные пенициллины, как правило, применяют в больших количествах (и в сутки, и курсом). Они достигают 24–30 г. Заметим, что каких-либо тревожных сообщений об особой опасности при таком дозировании пиперациллина с тазобактамом, выходящей за рамки обычных проявлений повреждающего действия этих антибиотиков (и других антибиотиков подобной структуры), найти не удалось. Еще один антибиотик, относящийся к группе антипсевдомонадных пенициллинов, тикарциллин с клавулановой кислотой, тоже применяют внутривенно инфузионно в больших дозах. Допускается его введение в суточной дозе до 12–18 г (по тикарциллину) четырьмя-шестью инфузиями по 3 г.

Сложнее оказалось определиться с дозированием, пожалуй, наиболее применяемого и хронологически самого «старого»

из этих препаратов — амоксициллина с клавулановой кислотой. В основном используют его лекарственную форму для введения внутрь, что приемлемо для долечивания тяжелых инфекций, но не в острый период. Большие дозы при таком способе применения невозможны. Лекарственная форма амоксициллина с клавулановой кислотой для парентерального введения существует. Ее используют только внутривенно, инфузионно или (в малых дозах) инъекционно. Максимальная доза — 8 г (по амоксициллину). Однако широкого применения она не нашла.

Заметим, что приведенные дозы антибиотиков (без ингибитора бета-лактамаз) далеко не самые большие. Тот же пиперациллин (без тазобактама) применяют в дозе 20–30 г в сутки; тикарциллин (без клавулановой кислоты) тоже в дозе до 24 г. Но, как уже отмечено выше, надо считаться со вторым компонентом — с присутствием ингибиторов бета-лактамаз.

И вот теперь уместно вернуться к поднятой теме, перспективы (или ее отсутствия) пенициллинов широкого спектра действия в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз при процессах, которые вызваны бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, образующими БЛРС. Уже подчеркивалось, какую полезную информацию в таком случае может дать лабораторная служба, какую перспективу открывает возможность применения антибиотиков в больших дозах, а также установленная чувствительность БЛРС к действию ингибиторов бета-лактамаз, разрешенных для медицинского применения и достаточно широко используемых. К этому надо добавить существующие положительные результаты экспериментальных исследований. Наконец, есть опыт применения этих антибиотических препаратов при лечении больных с тяжелыми инфекционными процессами, в этиологии которых продуценты БЛРС были основными. Нельзя сказать, что этот опыт обобщен в оптимальном варианте, но, тем не менее, он свидетельствует о возможности и целесообразности применения пенициллинов широкого спектра с ингибиторами бета-лактамаз по названным показаниям. Верно, микробиолог может указать и на то, что этого не следует делать. И то, и другое при том условии, если лаборатория выполняет свои функции в полном объеме, не формально.

Клинические наблюдения в целом подтверждают возможность успешного применения пенициллинов широкого спектра в комплексе с ингибиторами бета-лактамаз при инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий,

в том числе образующими БЛРС [104, 277, 333]. Антибиотики (чаще это были пиперациллин с тазобактамом) применяли при абдоминальных абсцессах, поражениях мочевыводящих путей, раневой инфекции, поражениях легких и некоторых других заболеваниях. В то же время отмечена и возможная ограниченность их действия, недостаточная эффективность [278, 315, 410]. При этом справедливо подчеркивается, что применение препаратов с ингибиторами бета-лактамаз целесообразно только в том случае, если установлена природа ферментов, их чувствительность к ингибиторам. Это должны быть действительно БЛРС, поскольку активность только их (а не AmpСБЛ или карбапенемазы) подавляется клавулановой кислотой и др. сходными по действию соединениями. Более того, авторы рекомендуют не только устанавливать сам факт образования БЛРС, но и активность фермента, возможность гиперпродукции бета-лактамазы. Последнее снижает лечебный потенциал лекарственного средства или просто делает его неактивным. Высказано и несколько другое мнение: использовать препараты на основе пенициллинов и ингибиторов бета-лактамаз при менее тяжелых инфекциях, а при тяжелых процессах делать ставку на карбапенемы. Кроме того, предлагается применять препараты с ингибиторами бета-лактамаз в сочетании с аминогликозидами или фторхинолонами, т.е. использовать сочетанное действие на микроб антибиотика и с ингибитором, и с другим противомикробным средством. В этом есть резон. Таким образом, по мнению многих (к которому присоединяется и автор), подобные антибиотические препараты (ампициллин с сульбактамом, пиперациллин с тазобактамом) должны входить в арсенал лекарственных средств, предназначенных для терапии инфекций, вызванных образующими БЛРС штаммами кишечной палочки, клебсиелл, других представителей сем. *Enterobacteriaceae*. Однако следует учитывать возможность их малой активности, те факторы, которые это определяют. В решении подобного вопроса важная роль принадлежит бактериологической службе.

Такие антибиотики, как фторхинолоны и полимиксины, служат резервными препаратами при лечении процессов, вызванных грамотрицательными бактериями, образующими бета-лактамазы расширенного спектра. Ситуации, при которых подобная необходимость может возникнуть, реальны. Вспомним хотя бы непереносимость больным пенициллинов и других бета-лактаманых антибиотиков, включая карбапенемы. Если микроб образует при этом

БЛРС, ничего не остается, как применить фторхинолоны или полимиксины. Такой опыт имеется. Врачу приходится в этом случае самому решить вопрос, на чем лучше остановиться. Приходится учитывать все: чувствительность микроба, возбудителя заболевания, к тем и другим антибиотикам, их совместимость с прочими препаратами и друг с другом (и это вариант) и, конечно, состояние больного. Особенно когда речь идет о полимиксинах. Выше этот момент уже обсуждался.

Терапия инфекций, вызванных продуцентами AmpC-бета-лактамаз сем. *Enterobacteriaceae*, имеет много общего с лечением заболеваний, в этиологии которых ведущую роль играют бактерии, образующие БЛРС. Но есть одно важное различие: из номенклатуры возможных терапевтических средств исключаются лекарственные формы пенициллинов широкого спектра действия с ингибиторами бета-лактамаз, т. е. пенициллины с клавулановой кислотой, сульбактамом и тазобактамом. Перечисленные ингибиторы неактивны в отношении AmpСБЛ и не способны защитить антибиотики от разрушающего действия ферментов. Эту проблему изучали неоднократно в экспериментах *in vitro* и *in vivo*; оценивали результаты клинического применения бета-лактамов при заболеваниях, вызванных штаммами бактерий, образующих AmpСБЛ, и во всех случаях вывод был схожим. Комплексные антибиотические препараты с пенициллинами и ингибиторами бета-лактаманой структуры, названные выше, *in vitro* неактивны, *in vivo* и в клинике малоактивны, лечат хуже, чем другие антимикробные соединения, рекомендуемые для терапии тяжелых заболеваний [189, 307]. Аналогичные выводы были сделаны не только на основании исследований с пенициллинами широкого спектра действия, но и цефалоспорины второго, третьего и четвертого поколений (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим и др.). Определенные надежды возлагали на цефалоспорины четвертого поколения, в первую очередь цефепим [189, 391]. Это было связано с тем, что часть штаммов бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, потенциальных и фактических продуцентов AmpСБЛ, чувствительна в витральных исследованиях к этому антибиотику. Действительно, гидролизующее действие AmpСБЛ в отношении цефепима зачастую проявляется медленно и не является полным. Было отмечено, что при процессах, вызванных AmpСБЛ-образующими штаммами *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* и *Serratia spp.*, цефепим эффективен. Однако справедливо обращено внимание на то, что антибиотик может

быть использован только при условии надежного микробиологического контроля. Именно он должен быть основой для назначения в подобных случаях цефепима [364, 391]. По сути, цефепиму оставлена роль антибиотика резерва, но не препарата первого ряда. Еще один момент подчеркивается в связи с клиническим применением цефалоспоринов — это их способность к индукции образования AmpСБЛ. И цефалоспорины третьего поколения, и цефепим при лечении ими больных способны дать толчок быстрому развитию высокой устойчивости бактерий сем. *Enterobacteriaceae* к цефалоспорином. А это, в свою очередь, ведет к исключению самой возможности применения цефепима (как и других антибиотиков подобной структуры) при терапии инфекций, вызванных бактериями семейства кишечных. Поскольку этот феномен может проявить себя в процессе лечения, опять приходится говорить о необходимости динамического бактериологического контроля.

Итак, если допустить цефепим в число резервных антибиотиков, что же еще остается в номенклатуре тех антимикробных средств, которые приемлемы для лечения инфекций, вызванных бактериями — продуцентами AmpСБЛ? И тут опять называют карбапенемы: имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем [104, 112, 189].

По сумме признаков: активность в отношении микроорганизмов сем. *Enterobacteriaceae*, бактерицидность, ограниченное распространение резистентных к ним штаммов, переносимость больными — эта группа антибиотиков существенно опережает все остальные антимикробные препараты, которые могут назначаться в обсуждаемых ситуациях. Некоторые авторы, исходя из всего комплекса свойств карбапенемов (сравнивая их с другими препаратами), считают, что при инфекциях, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, продуцирующими AmpСБЛ (кишечные палочки, бактерии родов *Enterobacter* и *Klebsiella* в первую очередь), они являются антибиотиками первого ряда. Прочие препараты лишь альтернатива им для тех случаев, когда карбапенемы использовать по каким-либо причинам невозможно. Как применять карбапенемы, как их дозировать, чего опасаться, уже говорилось выше. Еще раз следует подчеркнуть, что опыт клинического применения имипенема и меропенема значителен, меньше — эртапенема, и достаточно ограниченный — дорипенема.

Называют две группы антибиотиков, которые могут заменить карбапенемы, если их применение невозможно, это полимиксины

и фторхинолоны [104]. Естественно, что бета-лактамазы не действуют на эти антибиотики. Если устойчивость к ним есть, то ее механизмы иные. О перекрестной резистентности речи, естественно, не идет. А вот возможность множественной устойчивости грамотрицательных бактерий, таких как эшерихии, энтеробактеры, клебсиеллы, протей и пр., в том числе и достаточно часто — к фторхинолонам, это хорошо известно. В первую очередь, следует говорить о госпитальных штаммах. Бактерии сем. *Enterobacteriaceae* могут быть устойчивы и к полимиксинам, чему способствует применение этих антибиотиков преимущественно в больничных условиях. Но в силу причин, о которых речь шла ранее, пока это явление не носит столь драматического характера, как резистентность бактерий сем. *Enterobacteriaceae* к бета-лактамам или тем же фторхинолонам.

При инфекциях, вызванных представителями обсуждаемой группы микробов, фторхинолоны обычно рассматривают как антибиотики, предназначенные прежде всего для терапии менее тяжелых процессов. Однако жизнь порой диктует необходимость их применения и при тяжелой патологии. В этом случае их обычно рассматривают как компонент сочетанной терапии. Помимо бета-лактамов (карбапенемы, цефепим), фторхинолоны апробованы вместе с полимиксинами, фосфомицином, тигециклином, аминогликозидами. Естественно, что с терапевтических позиций более приемлемыми выглядят сочетания бета-лактамов с фторхинолонами (если нет противопоказаний для бета-лактамов). Но если бета-лактамы по каким-либо причинам использовать невозможно (высокая резистентность возбудителя, сенсбилизация больного), то более обоснованным выглядит совместное применение фторхинолонов и полимиксинов. Однако исходную информацию (обоснование) способна дать только бактериологическая служба. Среди многочисленных представителей антибиотиков группы фторхинолонов пусть ограниченно, но апробированы в сочетаниях и (или) выглядят по своим характеристикам приемлемыми для совместного использования ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин. Впрочем, микробиолог по результатам тестирования может как расширить, так и уменьшить этот перечень. Кроме того, у микробиологической лаборатории есть еще одна не самая простая задача. Важно отличить продукцию возбудителей Amp^rСБЛ от БЛРС или показать, что микроб образует ферменты обеих групп. Это важно, чтобы исключить или, наоборот, оставить в перечне

препаратов пенициллина широкого спектра с ингибиторами бета-лактамаз (пиперациллин с тазобактамом и пр., см. выше). Разобраться в этом, провести дифференциацию не всегда просто. Много зависит от интенсивности продукции того или иного фермента. Но это возможно, в том числе используя чувствительность к различным ингибиторам [9]. Целесообразность и важность такого тестирования очевидны.

Теперь на очереди, наверное, самая сложная проблема — выбор антибиотиков для терапии инфекций, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, образующими карбапенемазы. Напомним, что появление таких штаммов во многом определило пессимистические прогнозы будущего антибиотикотерапии. Справедливо это или нет, но то, что образование карбапенемаз вывело из номенклатуры лечебных препаратов значительную, наиболее эффективную и наименее опасную для больного их часть, тут сомнений нет. Если не очень существенно упростить проблему, то можно сказать так: если возбудитель заболевания образует карбапенемазы, ни один бета-лактам (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, азтреонам) применять для лечебных целей нельзя. Но это, если упростить. Об исключениях далее. Карбапенемазы гидролизуют все бета-лактамы. Более того, образование этих ферментов очень часто является отражением множественной резистентности грамотрицательных бактерий к антибиотикам, в том числе не принадлежащим к бета-лактамам. Это особенно касается госпитальных штаммов, возбудителей внутрибольничных инфекций. Очевиден вопрос: чем лечить таких больных, какими антимикробными препаратами [316]? Если суммировать, то все сводится к следующему.

1. Использовать те немногочисленные антибиотики, к которым сохранилась чувствительность бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, образующих карбапенемазы.

2. Ориентируясь на уровень устойчивости возбудителя к отдельным антибиотическим препаратам и характер ферментообразования, обеспечить возможность достижения лечебного эффекта, используя предельно допустимые дозы антибиотиков или особый режим их введения (речь, как правило, идет о бета-лактамах, в первую очередь карбапенемах).

3. Повысить потенциал антимикробной терапии за счет сочетанного применения антибиотиков, учитывая все те же факторы, что приведены в п. 2.

Естественно, что каждое положение не является изолированным. При выборе антимикробных лекарственных средств можно (и должно) всю мотивацию задействовать вместе. Очевидно и то, что реализация каждого из положений, порознь или вместе, во всех возможных случаях будет оптимальной только при наличии лабораторных данных «о чувствительности микроба к антибиотикам».

Перечень использованных и рекомендуемых антимикробных лекарственных средств во многом отражает сложность сложившейся ситуации, поскольку включает в себя препараты, чья активность в отношении бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, образующих карбапенемазы, при тяжелой патологии заведомо ограничена, недостаточна. В этом списке, помимо ожидаемых полимиксинов и фторхинолонов, фосфомицин, аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин), триметоприм — сульфаметоксазол, тигециклин [104, 246, 273, 315, 427]. Не будем останавливаться на возможности применения тигециклина. Хотя этот антибиотик сравнительно часто упоминают как резервный, о серьезных сомнениях, связанных с его лечебным потенциалом и переносимостью, уже говорилось выше. Отдавая должное триметоприм-сульфаметоксазолу как препарату, безусловно, полезному при лечении инфекций максимум средней тяжести, признать его достаточным для терапии тяжелых заболеваний, вызванных множественно резистентными грамотрицательными бактериями, нельзя. Последние — это не его сфера применения. То же самое можно сказать и о фосфомицине, но с одним важным уточнением, подтвержденным практикой [402]. Фосфомицин — сравнительно малотоксичный антибиотик, хорошо переносимый больными. Его считают потенциально гепатотоксичным, но подобное прямое токсическое действие фосфомицина проявляется очень редко, при длительном введении и наличии предрасполагающих условий. Правда, при его применении часто (приблизительно в 10% случаев) наблюдают расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, жидкий стул). Но они, как правило, протекают легко и быстро исчезают с отменой препарата. Вот это обстоятельство, низкая токсичность, и было использовано при лечении больных. Чтобы повысить лечебный потенциал антибиотика, его вводили в большой дозе, до 100 мг/кг внутривенно. Заметим, что пациентами были дети, в том числе новорожденные. Надо сказать, что подобное решение не было неожиданным. Автор еще в одной из своих прошлых работ («Основы антибиотикотерапии», 2003 г.) утверждал, что фосфомицин

по своей переносимости может быть включен, наряду с цефалоспоридами, в число т. н. препаратов ограниченного дозирования, для которых суточная доза 100 мг/кг вполне приемлема. Если, конечно, того требует клиническая ситуация. Это вытекает из всего длительного опыта клинического использования фосфомицина. Очевидно, что при этом необходимо внимательное наблюдение за больным. Не следует, однако, использовать максимальную дозу у больных с выраженным поражением экскреторных органов и (или) вместе с гепатотропными лекарственными препаратами. Все это очевидные вещи. Но, когда речь идет о тяжелой патологии мочевыводящих путей, вызванной штаммами, образующими карбапенемазы, возможность применения фосфомицина в больших дозах и внутривенно следует учитывать. Это может оказаться «выходом из положения».

Инфекции, возбудителями которых являются образующие карбапенемазы бактерии сем. *Enterobacteriaceae*, заставляют по-иному рассматривать перспективу применения фторхинолонов. Когда речь шла об их активности в отношении продуцентов БЛРС, роль фторхинолонов сводилась к тому, чтобы быть антибиотиками резерва второго ряда, вероятность нужды в них была небольшой. Если возбудитель образовывал AmpСБЛ, фторхинолоны вместе с полимиксинами перебирались в число антибиотиков резерва уже первого ряда. Они в этом случае как бы становятся вслед за наиболее показанными к применению карбапенемами. Такой взгляд на них, приведенный выше, очевидно, основывается на том, что есть антимикробные препараты, чье применение более обосновано, более надежно, чем фторхинолонов. Иное дело, когда микроб, являющийся причиной патологии, образует карбапенемазы (речь, естественно, идет о бактериях сем. *Enterobacteriaceae*). Фторхинолоны и полимиксины становятся, по мнению авторов (правда, не всех), основными препаратами этиотропного действия. Других просто нет. Отсюда и то частое упоминание фторхинолонов клиницистами, которые исследовали проблему и имели опыт лечения заболеваний, вызванных микробами, образующими карбапенемазы.

Верно, надо еще раз упомянуть и то, что не все авторы считают фторхинолоны приемлемыми для терапии инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз. Причины такой их оценки приведены далее. Тут следует заметить одно немаловажное обстоятельство. Исключая фторхинолоны из перечня потенциально приемлемых препаратов, исследователи, естественно, называют

другие антимикробные лекарственные средства. Это все те же полимиксины, аминогликозиды, фосфомицин и, естественно, сочетания антибиотиков [104, 316, 405]. И тут возникает естественный вопрос: а чем эти соединения лучше, в чем их преимущества перед фторхинолонами? Ответ вряд ли будет очевидным. Ни в коей степени не ставя под сомнение возможность назначения этих лекарственных средств (не фторхинолонов) в той критической ситуации, которую порождает возбудитель заболевания, образующий карбапенемазы, сказать, что показания и обоснование применения перечисленных препаратов в данном случае более весомы, было бы преувеличением. Каждый из них, включая фторхинолоны, имеет право на участие в лечебном процессе, если к тому нет противопоказаний. В каждой ситуации должен быть сделан обоснованный выбор. И фторхинолоны при этом должны быть в перечне оцениваемых препаратов (и клиницистом, и микробиологом).

Подобный взгляд имеет вполне определенные основания. Большинство грамотрицательных бактерий конститутивно чувствительны к тем или иным, или, даже всем фторхинолонам. Все зависит от того, какой микроб и какой фторхинолон. Бактерии сем. *Enterobacteriaceae* (эшерихии, клебсиеллы, энтеробактеры и др.) относятся к числу тех, которые входят в спектр действия этих антибиотиков. Фторхинолоны бактерицидны; не все и не всегда, но, тем не менее, летальное действие их на грамотрицательные бактерии часто проявляется в концентрациях, близких к МПК. Многие фторхинолоны имеют лекарственные формы для парентерального (внутривенного) введения, что для лечения тяжелых процессов является важным. Фторхинолоны по своему повреждающему действию на человека не позволяют широко варьировать их дозы; они принадлежат к числу антибиотиков строгого дозирования. В то же время, фторхинолоны не могут быть причислены к особо опасным для человека лекарственным средствам. Число и тяжесть вызываемых ими осложнений не являются экстремальными; фторхинолоны не хуже и не лучше в этом отношении большинства других антибиотических препаратов. Так почему же к фторхинолонам у ряда авторов столь сдержанное отношение как к средствам терапии инфекций, вызванных образующими бета-лактамазы бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, почему их рассматривают в большей степени как препараты второго ряда или вспоминают о них от “безысходности”, как в случае с карбапенем-резистентностью? Об этом уже говорилось выше, но приходится повториться еще раз

в свете проблемы карбапенемаз. Причин к тому несколько. Первые из них связаны с проблемой устойчивости грамотрицательных бактерий к фторхинолонам. Она имеет несколько аспектов. Во-первых, речь идет об индуцированной, вторичной резистентности бактерий, которая возникает тем чаще, чем больше и длительнее применяют фторхинолоны. Устойчивость имеет явную тенденцию к распространению по странам и континентам; число резистентных штаммов к отдельным представителям этой группы антимикробных препаратов нередко переваливает за 50% [251, 309, 329]. Как всегда в таких случаях, наиболее драматичная ситуация складывается в стационарах, особенно в отделениях интенсивной терапии. Госпитальные штаммы являются основными факторами распространения устойчивости, переносчиками генного материала, кодирующего резистентность. Второе, на что обращают внимание, когда речь идет о резистентности к фторхинолонам грамотрицательных бактерий, это на возможность быстрого ее проявления с момента начала терапии. Не все согласны с такой точкой зрения, но, тем не менее, ее сторонники обращают на это серьезное внимание. Возникает необходимость в своевременной диагностике такой ситуации и смене применяемого антимикробного препарата. Еще один довод, упоминаемый как негативный в связи с применением фторхинолонов, это достаточно частая резистентность к ним как одно из проявлений множественной устойчивости. Эта характеристика в полной мере присуща штаммам бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, резистентных к бета-лактамам (что естественно, ведь в данном случае речь идет об образующих карбапенемазы микроорганизмах), аминогликозидам и фторхинолонам. Из числа относительно перспективных замещающих сразу исключают две резервные группы препаратов. В этом достаточно тревожном для антимикробной терапии явлении есть некий оптимистичный просвет; пусть не самый надежный, но все же. Речь идет о том, что чувствительность бактерий к разным фторхинолонам, как и устойчивость к ним, явление не тождественное [61, 72, 120]. МПК каждого из этих препаратов для грамположительных и грамотрицательных бактерий (включая сем. *Enterobacteriaceae*) весьма отличаются. У одних они больше, у других меньше. Например, у моксифлоксацина и цiproфлоксацина они существенно меньше, чем у пefлоксацина или норфлоксацина для эшерихий. Различие может быть в 2–16 раз. Резистентность к фторхинолонам все-таки имеет определенную тенденцию к параллелизму, устойчивость к одному

из них порождает увеличение МПК других антибиотиков группы. Но степень изменения чувствительности к разным фторхинолонам тем не менее весьма отличается. Она может быть существенной и ограниченной. По существующим формализованным критериям, микроб может даже остаться чувствительным к одним препаратам, но быть устойчивым к другим. Оценить это можно, только определив МПК (диск-диффузионный метод дает менее надежную сравнительную информацию). Это открывает определенные возможности для применения отдельных антибиотиков данной группы при резистентности возбудителя к другим представителям фторхинолонов. Заметим, не только фактические (что главное), но и формальные, а ведь последнее (как без этого) тоже необходимо.

Возникает естественный вопрос: а какой фторхинолон наиболее рационален из сравнительно большого числа известных препаратов? В свете сказанного выше важно выявить основные тенденции. Категорично на вопрос ответить непросто. Тем не менее, сравнивая множества приведенных в ряде работ МПК, оценивая фармакокинетические данные исходя из результатов экспериментальных исследований и клинических наблюдений, можно утверждать, что достаточно перспективными выглядят моксифлоксацин, левофлоксацин, а также наиболее апробированный в клинических условиях один из первых фторхинолонов — ципрофлоксацин. Хотя надо подчеркнуть — устойчивость к последнему встречается заметно чаще, чем к моксифлоксацину и левофлоксацину. И опять следует вспомнить, что основательный ответ на вопрос о резистентности (чувствительности) возбудителя может дать только микробиолог. И не только применительно к трем названным антибиотикам, но и другим фторхинолонам тоже. Надо только учитывать, что обсуждается проблема терапии тяжелых заболеваний и что не все фторхинолоны существуют в виде лекарственной формы для внутривенного введения. Ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин имеют варианты лекарственных форм, предназначенные и для введения через рот, и в сосудистое русло.

Если целесообразность применения антибиотиков фторхинолоновой группы при инфекциях, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, образующими карбапенемазы, вызывает у части исследователей сомнения, то более уверенно говорят о приемлемости в такой ситуации полимиксинов. Тут разночтения носят весьма относительный характер: кто-то считает их антибиотиками первого ряда, кто-то включает в некий перечень, но то, что

ситуация с резистентностью бактерий, продуцирующих карбапенемазы, диктует необходимость их применения, сомнений не вызывает [104, 219, 273, 316]. Выше характеристика этих антибиотиков уже приведена, названы как положительные, так и негативные свойства этих антимикробных соединений. Подчеркнем только еще раз. Полимиксины обладают существенным повреждающим потенциалом. Недаром многие годы их парентеральное применение было фактически сведено к нулю. Назначение полимиксинов должно сопровождаться пристальным контролем за состоянием больного, функцией почек, признаками нейротоксического действия. Главное — не пропустить и не запустить. Это тем более так, если вспомнить, что речь идет о терапии тяжелых заболеваний, требующих максимально допустимых доз антибиотиков, и о больных, как правило, с множественной сопутствующей патологией. К тому же полимиксины в таких случаях не единственные применяемые лекарства, а многие другие могут заметно усиливать их повреждающий потенциал.

Заслуживают особого упоминания и аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин). Следует отметить, что, когда речь идет об инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, продуцентами карбапенемаз, отношение к этим антибиотикам исследователей меняется. Если обычно их рассматривают как препараты, преимущественно используемые в сочетании с другими антибиотиками, не более того, то в обсуждаемой сложной ситуации их статус существенно возрастает. Как правило, от безысходности, но это так. По мнению некоторых авторов, аминогликозиды становятся самодостаточными, они причисляются к ведущим антимикробным лекарственным средствам [246, 316, 403]. Очевидно, повторим это, такой подход носит чисто ситуационный характер. И этому есть объяснение: а чем лечить, а какие препараты лучше, какие не менее активны в отношении полирезистентных бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, но менее токсичны? Ответ напрашивается сам собой, таких нет и аминогликозиды ставятся многими авторами в один ряд с полимиксинами. Однако при этом есть два условия, которые незыблемы. Микроб должен быть чувствителен к аминогликозидам, а резистентность к ним бактерий сем. *Enterobacteriaceae* — явление хорошо известное. Отсюда обязательность бактериологического контроля. Уже подчеркивалось, что множественная устойчивость этих микроорганизмов очень часто распространяется и на аминогликозиды. И второе: какова бы

ни была причина их назначения, дозу аминогликозидов превышать не следует. Это опасно. Речь может идти только о том, какой выбрать режим введения. Как известно, существует мнение, что аминогликозиды можно вводить однократно (один раз в день), внутривенно, используя сразу всю суточную дозу. У такой точки зрения есть свои сторонники, и она не беспочвенна. Аминогликозиды обладают выраженным т. н. постантибиотическим действием, причем именно в отношении бактерий сем. *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*). Оно установлено практически для всех применяемых в клинике антибиотиков данной группы. Этому же благоприятствует фармакокинетика таких препаратов, как гентамицин, тобрамицин, нетилмицин. Главное заключается в том, чтобы концентрация аминогликозидов в крови не превысила 8 мкг/мл; большая опасна для больного. Как предполагают, если концентрация антибиотиков аминогликозидов не превышает 2 мкг/мл, то об ототоксическом и нефротоксическом действии можно не беспокоиться. Однако нетрудно заметить, что и лечебное действие в этом случае может оказаться недостаточным. Рекомендация сторонников однократного суточного введения заключается в том, чтобы это была инфузия в течение 30–60 минут. Обращает на себя внимание и то, что при введении аминогликозидов считается рациональным, полезным отслеживать концентрацию антибиотика в крови. Такое определение технически вполне доступно микробиологической лаборатории любого клинического учреждения [9]; оно широко практикуется за рубежом, но, к сожалению, мало реализуется в отечественной практике.

И, наконец, последнее. Для лечения инфекций, вызванных образующими карбапенемазы бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, рекомендуют использовать сочетания антибиотиков. Это те препараты, к которым возбудители чувствительны: полимиксин и фторхинолон, полимиксин и фосфомицин, аминогликозид и фосфомицин, фторхинолон и фосфомицин. Были предложены и другие сочетания, но следует признать, что пока сколь-нибудь убедительных клинических материалов о предпочтительности какого-либо из них нет. Поэтому, по мнению автора, выбор антибиотических пар для терапии инфекций, вызванных полирезистентными бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, должен базироваться на уже озвученных выше критериях: чувствительность возбудителя к обоим лекарственным средствам, совместимость антибиотиков (не использовать препараты-конкуренты), лабораторное обоснование.

Вопрос, который закономерно задается с учетом всего того, что известно о карбапенемазах: всегда ли их образование возбудителем означает, что антибиотики данной группы применять нельзя. В принципиальном плане ответ звучит именно так: фермент — устойчивость — карбапенемы несостоятельны. На самом деле все не так просто. Карбапенемазы очень различны по активности, их продукция, интенсивность ферментообразования могут быть растянуты во времени, они могут быть минорны в количественном отношении; число образуемых бета-лактамаз разной функции в разном сочетании тоже может быть многообразно, от одного до многих. Нельзя ли эти обстоятельства использовать при терапии инфекций, вызванных карбапенемазообразующими штаммами, и назначать больному карбапенемы? Если да, то при каких условиях? Конечно, никто не рискнет в этом случае дать категоричный ответ «да» или «нет», в такой ситуации это вряд ли уместно. Но, тем не менее, такую возможность, реализуемую при определенных условиях, сбрасывать со счетов нецелесообразно. Слишком велика цена такой возможности. Если вспомнить, что исключение карбапенемов сводит число лечебных препаратов к минимуму. Итак, если карбапенемы применять, игнорируя устойчивость к ним, то в каких случаях? Совершенно очевидно, что выраженная резистентность возбудителя к карбапенемам применение антибиотиков исключает. МПК в 16 мкг/мл, видимо, является той максимальной величиной, при которой еще можно рассчитывать на преодоление резистентности (подчеркнем, речь идет только о бактериях сем. *Enterobacteriaceae*). Второе условие — возможность подключения к карбапенему еще одного антибиотика, к которому микроб должен быть чувствителен, который совместим с карбапенемом (не является для него антагонистом, но потенциально может быть синергистом) и который не способствует в данной конкретной ситуации проявлению повреждающего действия карбапенема на больного (равно как и карбапенем не усиливает повреждающего действия второго антибиотика). Как бы ни спорили о целесообразности сочетанной антибиотикотерапии, какие бы аргументы сторонники монотерапии ни приводили, в данном случае при соблюдении названных выше условий она представляется полностью оправданной. Но вот тут-то вновь уместно вспомнить о той информации, которую может и должна дать микробиологическая служба. Ее задача — прежде всего определить МПК обоих антибиотиков. Она может показать, кроме того, есть ли у сочетания,

во-первых, перспектива достижения синергидного эффекта и, во-вторых, бактерицидного действия. Только бактериологи способны определить, какой антибиотик в качестве второго, потенцирующего средства лучше использовать вместе с карбапенемом. А ведь выбрать есть из чего: в качестве второго препарата могут быть использованы аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин и др.), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и др.), полимиксины. Некоторые авторы при заболеваниях мочевыводящих путей предлагают сочетать бета-лактамы с фосфомицином. В этой связи надо заметить, что первые названные выше группы антибиотиков бактерицидны, как и карбапенемы, а это важная предпосылка для их сочетанного использования. Фосфомицин не относится к числу антибиотиков с таким типом действия и без микробиологического (лабораторного) обоснования использовать фосфомицин с карбапенемом в сочетании не стоит. И еще одно важное замечание. Возможно, подобная ситуация — умеренная резистентность возбудителя к карбапенемам — это тот случай, когда уместно вспомнить опыт их применения в дозе 60 мг/кг/сутки. Попытайтесь за счет увеличения дозы карбапенема и, соответственно, его концентрации в организме больного преодолеть устойчивость возбудителя. То, что это реально, сомнений нет. Сомнения в другом — не навредить бы больному. Об этом говорится в разделе, посвященном карбапенемам. Опасность проявлений нейротоксического действия карбапенемов, а оно дозозависимо, при дозе 60 мг/кг/сутки существенно возрастает. И все-таки эту возможность использования лечебного потенциала карбапенемов, особенно меропенема, эртапенема и дорипенема (но не имипенема), можно реализовать. Конечно, речь не идет о больных, у которых есть предрасполагающие факторы к проявлению повреждающего потенциала карбапенемов: поражение почек с нарушением их функции, поражения мозга, применение нейротропных препаратов иных групп и т. д. Больные в этом отношении должны быть строго отобраны. И, конечно, если антибиотик в такой дозе назначен, необходим каждодневный придиричивый контроль за состоянием пациента, чтобы, если будет нужно, своевременно антибиотикотерапию прекратить. Благо симптомы нейротоксического действия карбапенемов обратимы, причем тем быстрее, чем раньше антибиотик исчезнет из организма человека. Главное — не упустить время. Есть еще одно обстоятельство, которое может быть учтено с целью обоснования применения карбапенемов в том случае, когда возбудитель по результатам

Рекомендуемые дозы наиболее упоминаемых в главе антибиотиков [1, 104, 219, 377]

Антибиотик	Путь введения человеку	Дозирование				Примечание
		Средняя разовая доза	Максимальная разовая доза	Число введений в сутки	Максимальная суточная доза	
Имипенем	в.в.	0,5–1 г	1 г	3–4	4 г	
Меропенем	в.в.	0,5–1 г	1 г	3	3 г	
Эртапенем	в.в.; в.м.	1 г	1 г	1	1 г	
Дорипенем	в.в.	0,5 г	-	3	1,5 г	
Амоксициллин–клавулановая кислота	р.о.	0,25–0,5 г	1,0 г	3	3 г	Дано по амоксициллину
	в.в.	1,2 г	1,2 г	3–4	4,8 г	Дозирование при тяжелой форме заболевания
Ампициллин–сульбактам	в.в.	1 г	2 г	3–4	8 г	Дано по ампициллину. Возможно увеличение дозы (см. текст)
	в.м.	1 г	2 г	3	6 г	
Пиперациллин–тазобактам	в.в.	3 г	4 г	3–4	16 г	Дано по пиперациллину. Возможно увеличение дозы (см. текст)
Цефепим	в.в. в.м.	1 г	2 г	2–3	6 г	
Левофлоксацин	р.о. в.в.	0,5 г	0,75 г	1	0,75 г	
Моксифлоксацин	р.о. в.в.	0,4 г	0,4 г	1	0,4 г	
Колистиметат	в.в.	1,25 мг/кг	2,5 мг/кг	2–4	5 мг/кг	Дано по активному полимиксину Е (колистину). Возможно увеличение дозы

исследований не является чувствительным к этим антибиотикам. Речь идет о том, какие карбапенемазы образует микроб. Если они принадлежат к ферментам класса D (по Ambler, вспомним приведенную выше таблицу), их называют часто «оксациллиназами», или ОХА, то резистентность, которую они обуславливают, как правило, невелика. Она может носить и скрытый характер. Во всяком случае преодолеть устойчивость какой-то период реально. Если карбапенемазы принадлежат к классу А, их обычно обозначают как КРС, то высокая активность этих ферментов установлена у *K. pneumoniae* (отсюда и аббревиатура КРС), а вот насчет продуцентов среди других родов — об этом информация пока неубедительна. И это тоже можно принять во внимание. Более неблагоприятна ситуация с образованием металло-бета-лактамаз (МБЛ), их высокая гидролитическая активность выявлена у многих видов грамотрицательных бактерий, в том числе у представителей сем. *Enterobacteriaceae*. Все сказанное можно не без пользы учесть при назначении или отказе от карбапенемов. Дифференциальная диагностика всех трех групп карбапенемаз доступна, но требует определенных трудозатрат; кроме того, методы их определения в полной мере не стандартизованы, не «узаконены». Но польза от таких исследований несомненна. Сегодня их результаты больше используют эпидемиологи. Но они не менее ценны и для клиницистов, особенно когда врач стоит перед непростым выбором лечебного средства.

Сочетанная антибиотикотерапия

Сочетанная антибиотикотерапия уже обсуждалась выше и в этой, и в предшествующей главах. Но применение двух (или более) антибиотиков при заболеваниях, вызванных мультирезистентными штаммами бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, имеет свои особенности. Они не носят принципиального характера, но, тем не менее, заставляют вернуться к этой проблеме детальнее. Сочетанная антибиотикотерапия — это распространенная, устоявшаяся практика. Чем тяжелее патология, тем чаще врачи к ней прибегают. Образующие бета-лактамазы грамотрицательные бактерии очень часто являются причиной таких заболеваний, как сепсис, перитонит, осложненные поражения легких, моче- и желчевыводящих путей, послеоперационных ран и т. п., лечение которых — крайне сложная проблема. Неудивительно, что до 50%

больных, в этиологии заболеваний которых доминируют бактерии сем. *Enterobacteriaceae*, как правило, лечат сочетанием антибиотиков [104, 390]. Но и в данном случае есть противники комплексного применения антибиотиков. У них свои резоны (о чем чуть позже). Однако сторонников или, во всяком случае, врачей, практикующих сочетанную антибиотикотерапию на основании просто личного опыта, заметно больше. А раз так, то вопрос заслуживает рассмотрения: чьи рекомендации и в каких случаях выглядят обоснованными.

Напомним, что есть по меньшей мере пять декларируемых причин, заставляющих использовать не один, а несколько (обычно два, иногда три) антибиотиков. Отбросим сразу ту из них, в которой предполагается применение двух антибиотиков в редуцированной дозе с целью уменьшения риска возникновения осложнений. Как уже отмечено ранее, сегодня, по мнению многих авторов, в том числе и данного издания, это показание для сочетанного применения антибиотиков не выдерживает критики. А вот четыре других заслуживают внимания. Первое показание — это расширение спектра противомикробного действия антибиотиков для эмпирической терапии. Понятно, что два антибиотика с разным спектром действия в сочетании обеспечивают возможность подавления возбудителя (или возбудителей) заболевания в большей степени, чем один препарат, если этиология инфекции неизвестна. Заболевания, о которых идет речь, часто относятся к полиэтиологичным. Особенно это касается процессов в брюшной полости: перитонит, абсцессы различной локализации — бактерии сем. *Enterobacteriaceae*, кишечная палочка в первую очередь, как правило, присутствуют в ассоциации с другими микроорганизмами кишечника, в том числе энтерококками и облигатно анаэробными бактериями, чья чувствительность к антибиотикам имеет существенные отличия от этой характеристики эшерихий и других бактерий ее семейства. Причиной раневых инфекций также часто являются очень разные микроорганизмы, существенно различающиеся по чувствительности к антибактериальным препаратам. В зависимости от локализации раны, ее происхождения и длительности поражения это нередко представители сем. *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.* и др.), т. н. неферментирующие бактерии (*P. aeruginosa* в первую очередь), стафилококки (практически в 100% наблюдений), грибы и др. С той или иной степенью вероятности такая же ситуация может быть и при иных заболеваниях, в которых бактерии сем.

Enterobacteriaceae являются пусть не обязательным, но достаточно частым причинным фактором. И все это действительно может быть показанием для выбора не одного, а двух антибиотиков — и для профилактики, и для терапии инфекций. Что и делается [377].

Второй довод в пользу сочетанной антибиотикотерапии имеет много общего с уже названным. Представим себе те же самые клинические ситуации, но с одним существенным отличием: микробиологи выполнили свою функцию, и лечащий врач знает, какие микробы вызвали инфекционный процесс и какова их чувствительность к антибиотикам. В сегодняшних условиях, особенно если речь идет о госпитальной инфекции, возбудителями очень нередко являются полирезистентные грамотрицательные бактерии, образующие те или иные или вместе взятые бета-лактамазы, а также грамположительные бактерии, анаэробы и грибы. Найти в такой ситуации антибиотик, способный воздействовать на всю микрофлору, можно далеко не всегда. Жизнь диктует необходимость применения нескольких препаратов с разным спектром действия. Заметим, что, даже зная, о каких микробах идет речь и какова их чувствительность, подобрать совместимые по своим свойствам антимикробные препараты не всегда просто (если вообще возможно), однако необходимо.

Третье показание к сочетанному применению антибиотиков базируется на убеждении, что два препарата, вместе взятые, способны предупредить или ограничить развитие (или селекцию) резистентных клеток возбудителя. То, что в процессе антибиотикотерапии возникает устойчивость возбудителя заболевания к применяемому препарату (или группе родственных антибиотиков), факт хорошо известный. Очевидно и то, что надежных методов предупреждения этого крайне неприятного явления нет. Среди тех, что декларируются как полезные, — применение двух антибиотиков. Расчет очевидный: клетка, устойчивая к одному препарату, будет подавлена другим; селекции устойчивых вариантов не произойдет или она будет не столь быстрой, как это часто бывает. То, что в таком подходе есть своя логика, сомнений нет. Возможность подобного эффекта не раз пытались доказать, и в целом где-то исследователи были по-своему убедительны. Особенно в условиях эксперимента. Но в клинической практике получить надежные сравнительные данные трудно. В прошлом веке D. Fish и его соавторы (1995 г.) обобщили большой клинический материал, полученный разными исследователями, и нашли, что применение пенициллина

с аминогликозидами значительно уменьшает частоту возникновения устойчивых клеток возбудителя, чем это происходит при монотерапии отдельно каждым из двух препаратов. Но в этой работе и больные были разные, и возбудители заболеваний были различны. Поэтому все, о чем можно говорить, это о принципиальной возможности достижения искомого результата. Но при каких условиях он достижим, при каких не проявляется, как его прогнозировать, какие тесты нужны и надежны, об этом пока судить трудно. Это же вытекает из ряда других публикаций подобного рода. Еще менее завершенными представляются клинические исследования, выполненные с иными антибиотическими сочетаниями. В то же время образующие бета-лактамазы грамотрицательные бактерии сем. *Enterobacteriaceae* представляются особым объектом — предупреждение их устойчивости к тем немногим антибиотикам, которыми еще можно лечить вызванные ими заболевания, задача архиважная. Сочетанная антибиотикотерапия инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, AmpСБЛ и карбапенемаз, — широко распространенная практика. А вот какие комбинации наиболее надежны в предупреждении антибиотикорезистентности бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, насколько эффективны те из них, которые применяют в лечебных целях (о чем далее), пока судить трудно.

Наконец последнее положение, лежащее в основе сочетанной антибиотикотерапии: достижение синергидного действия. Синергидный (потенцированный) эффект от применения двух или более антибиотиков — понятие достаточно широкое, хотя во многих работах его пытаются сузить рамками изменений МПК: при действии сочетания антибиотиков МПК наиболее активного препарата уменьшается существенно при условии, что второй антимикробный препарат взят в количестве, меньшем его МПК (это не очень точно, схематично, но тенденция именно такова). Уменьшение МПК антибиотиков — важный показатель, это бесспорно. Кроме того, это один из двух возможных критериев лабораторной оценки чувствительности микроба к сочетанию антибиотиков [9]. Однако сочетанное синергидное действие — это еще и достижение бактерицидного эффекта, причем в тех концентрациях, которые неактивны, если каждый из антибиотиков используют как монопрепарат. Бактерицидное действие — важнейшее условие эффективной антибиотикотерапии тяжелых заболеваний микробной природы. Его достижение является важнейшей задачей и лечащего врача, и лабораторной службы. Подбор двух препаратов,

способных в реальных концентрациях обеспечить летальное (бактерицидное) действие, по сути отражает уровень и надежность проводимой антибиотикотерапии тех инфекций, которые представляют особую опасность для больного. Задача, безусловно, не из простых. Но синергидное действие — не единственно возможный результат сочетанного использования антимикробных средств. Действие двух антибиотиков на микроб (и, соответственно, на течение вызванного им заболевания) может быть и суммарным, и индифферентным, и антагонистическим (конкурентным). Не будем останавливаться на характеристиках таких эффектов, они детально приведены в других изданиях [8, 9]. Выделим то главное, что имеет прямое отношение к обсуждаемой в данной главе теме. Если суммарный (аддитивный) эффект приемлем, то два других могут быть с полным основанием отнесены к негативным. При индифферентном действии активен (как этиотропный препарат) только один из антибиотиков, другой несет в себе лишь повреждающий (для больного) потенциал. Пользы никакой, угроза для человека реальна. Но это еще полбеды. Хуже, когда речь идет о конкурентном действии двух антибиотиков. Антагонизм — это реальность. Его трудно выявить в клинических условиях; по таким показателям, как смертность, продолжительность пребывания на больничной койке, он вообще не улавливаем (единичные давние сообщения на эту тему скорее исключение, подтверждающее правило). Но конкурентное действие проявляется *in vitro*. Оно может быть установлено в эксперименте на животных, особенно убедительно по такому критерию, как обсемененность тканей микробом. Существующие тесты на чувствительность бактерий к сочетанию антибиотиков позволяют прогнозировать возможность антагонистического действия. Что и выявляется, когда бактериологическая служба реализует подобные исследования (делая это, к сожалению, не часто). Сказанное имеет прямое отношение к проблеме антибиотикотерапии инфекций, вызванных бета-лактамазообразующими штаммами бактерий сем. *Enterobacteriaceae*. Выбор в таких случаях рациональных сочетаний противомикробных лекарственных средств — задача непростая. Почему? Для этого есть несколько причин. Для синергидного действия необходимо наличие определенных условий. Заметим, речь идет не о механизмах (это особая область), а об условиях. Первое заключается в том, что потенцированное действие проявляется только в определенном диапазоне концентраций обоих антибиотиков. Теоретически, если

антимикробные препараты не являются антагонистами, можно достаточно часто подобрать такие их концентрации, которые дадут синергидный эффект. Но это теоретически. На практике, *in vivo*, мощным лимитирующим фактором является реальность тех количеств антибиотиков, которые можно создать в крови и тканях больного. И все оказывается в результате не так «радужно»: такие концентрации совсем не частое явление. Практическое преломление сказанного почти всегда выражается в том (и это второе условие), что если микроб устойчив к одному из антибиотиков, то синергидное действие становится маловероятным. Чем больше МПК одного из препаратов для тестируемого микроба, тем сомнительнее становится перспектива потенцированного действия *in vivo*. Конечно, МПК как критерий чувствительности в этом случае не оптимальный показатель (как и все т.н. *break-points*). Но это единственно реальный ориентир, если, конечно, микробиологическая лаборатория не реализует тестирование микроба на чувствительность к сочетанию(-ям) антибиотиков. А вот теперь уместно вспомнить, о каких микробах идет речь: полирезистентные к антибиотикам грамотрицательные бактерии, образующие бета-лактамазы, гидролизующие или почти все, или просто все бета-лактамные соединения. Подбор надежных по терапевтическому потенциалу сочетаний антибиотиков в этих условиях становится трудноразрешимой задачей, требующей и лабораторного обеспечения, и знания особенностей самих антибиотиков, включая их фармакокинетические свойства. Свою негативную лепту вносит и такой фактор, как гетерогенность популяции по чувствительности к каждому из антибиотиков, взятых в сочетании. Грамотрицательным бактериям сем. *Enterobacteriaceae* это присуще. Чем гомогеннее культура по данному признаку, тем вероятнее синергидное действие и *in vitro*, и *in vivo*. И еще одно условие, которое не имеет прямого отношения к возбудителю: фармакокинетика обоих взятых в сочетании препаратов должна быть адекватной поставленной цели. Антибиотики должны таким образом циркулировать в организме больного, чтобы оказывать мало-мальски синхронное действие на микроб. Если этого нет, если каждый из препаратов действует на возбудителя сам по себе или совместно на протяжении ограниченного промежутка времени, то ожидаемый эффект становится маловероятным или исключается. Отсюда столь желаемое (но далеко не всегда возможное) введение антибиотиков в больших дозах и в таком режиме, чтобы сочетанное действие действительно становилось

реальным. Пролонгированный способ введения антибиотиков при инфекциях, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, в том числе карбапенемов, активно обсуждается [30, 135]. Но при этом все равно необходимо учитывать, как, в какой дозе и в каком режиме вводится второй антибиотик, насколько их фармакокинетика является адекватной задаче сочетанного действия препаратов на микроб, проще говоря параллельной, совпадающей.

Итак, если суммировать сказанное, в чисто практическом плане для создания условий возможного проявления потенцированного действия двух (или более) антибиотиков необходимо, чтобы они не были конкурентными (об этом далее), чтобы их дозы были максимально допустимыми, чтобы микроб не был резистентен к выбранным препаратам и, наконец, чтобы режим их введения больному обеспечивал параллельную циркуляцию антибиотиков в организме (правильнее сказать, в месте вегетации возбудителя). Это непросто, это не всегда достижимо, но это то, к чему надо стремиться для достижения максимально возможного лечебного эффекта.

И вот теперь, в свете перечисленных условий достижения потенцированного действия сочетаний антибиотиков, уместно вспомнить о тех возражениях, которые выдвигают противники комбинированной антибиотикотерапии. Наиболее убедительный довод — отсутствие очевидных преимуществ по результативности лечения двумя антибиотиками в сравнении с терапией монопрепаратом. Речь идет о смертности, продолжительности пребывания больного на больничной койке и (или) проявлении симптомов заболевания. И в ряде случаев это действительно так, заметных (достоверных) различий нет [193, 390]. Однако при этом приходится считаться с тем, что для получения убедительных данных в клинических условиях слишком велика должна быть выборка; необходимы сравнимые группы больных, причем по всем параметрам (патология основная и сопутствующая, демографические данные и т. п.). Это обеспечить трудно, хотя и возможно. При решении частных вопросов подобное требование чаще всего не соблюдается. И, тем не менее, с таким утверждением, — один препарат лечит не хуже двух, — стоит согласиться, но только если (и это важно) позволяют характер патологии, ее тяжесть, ее опасность для жизни больного, особенности возбудителя, прежде всего его устойчивость или чувствительность к антибиотикам, и т. д. Если все перечисленное не диктует целесообразность сочетанной

антибиотикотерапии. Противники такого метода лечения далеко не без основания указывают и на то, что при применении двух препаратов опасность повреждающего действия антибиотиков возрастает. Это действительно так, и с этим тоже нужно считаться. Но эту опасность можно предусмотреть, нивелировать, если адекватно подобрать «участников» сочетания, выбрать так, чтобы их повреждающее действие на человека не было дополняющим, аддитивным (или тем более синергидным). Это реально, хотя и не всегда просто или вообще возможно с учетом того узкого круга препаратов, которые остаются в руках врача при инфекциях, вызванных бета-лактамазообразующими штаммами бактерий сем. *Enterobacteriaceae*. Свою негативную сторону имеет действие сочетания и на микроб. Выше говорилось, что применение двух антимикробных препаратов может предупредить развитие устойчивости микроба к каждому из антибиотиков. Но может быть и обратный эффект — резистентность возникнет не к одному, а сразу к двум препаратам. Такая ситуация вполне реальна, хотя, видимо, встречается очень редко. Справедливо в этой связи предложение систематически вести контроль за микрофлорой и ее чувствительностью к антибиотикам. Оно имеет универсальное значение по целому ряду причин, так что возражений быть не может. Не может и еще по одной причине. Она также обсуждается в связи с теми осложнениями, которые могут возникнуть при сочетанном применении антибиотиков. Как уже упоминалось выше, широта спектра противомикробного действия — это положительный фактор при лечении инфекций, вызванных ассоциацией бактерий и (или) при осуществлении эмпирической терапии. Но это же свойство, это действие на микроорганизмы способно распространиться и на резидентную («нормальную») микрофлору человека. Получается, что при сочетанном применении антибиотиков возрастает угроза возникновения тех осложнений, которые связаны с изменением баланса в микробном пейзаже, обязательном для определенных полостей человека, пищеварительного тракта прежде всего. На это и указывают при оценке того, что лучше — комбинированная или монотерапия [52]. Признается реальной возможность развития суперинфекции как следствие цепочки: комплексная терапия — резистентность — доминирование устойчивой микрофлоры — суперинфекция. Однако следует отметить, что убедительных данных о том, что сочетанная антибиотикотерапия чаще ведет к клинически выраженному т. н. дисбиозу, нет. Куда больше возникновение осложнения зависимо

от того, какой антибиотик и в какой дозе (курсовой особенно) применяют. Достаточно вспомнить клиндамицин. Тем не менее, как бы то ни было, и в данном случае последнее слово остается за микробиологической службой.

Еще раз подчеркнем: все сомнения, все опасения, определяющие сдержанное (по меньшей мере) отношение ряда авторов к сочетанной антибиотикотерапии, отнюдь не беспочвенны. Для этого есть основания, и их ни в коей степени нельзя игнорировать. Но все определяется столь типичным для медицины выбором из «двух зол». Речь идет о тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентными бактериями, образующими широкоспектральные бета-лактамазы. Такие инфекции опасны для жизни больного и очень часто трудно поддаются лечению. В силу особенностей ферментообразования микробом круг антибиотиков, из которых может быть сделан выбор потенциально эффективных препаратов, узок, порой предельно узок. В такой ситуации ставка на лечебное действие сочетаний противомикробных препаратов не просто оправдана, она может быть в ряде случаев (например, при образовании устойчивым к антибиотикам возбудителем карбапенемаз) единственным выходом из создавшегося положения; пусть не всегда надежным, но возможным. Клиническая практика показала, что широкое применение сочетаний антимикробных лекарственных средств при лечении тяжелых инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, по меньшей мере не ухудшает исход заболевания или оказывает очевидное благоприятное действие [169, 272, 390]. Но, естественно, при этом не исключается необходимость контроля за возможными осложнениями антибиотикотерапии. Впрочем, он необходим всегда.

Остановимся на основных сочетаниях антибиотиков, рекомендуемых для терапии инфекций, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*. Их относительно немного. Более того, во всех случаях речь идет или о рекомендациях, не более того, или просто об ограниченном опыте отдельных авторов. Естественно, что в первом ряду упоминают сочетание антибиотиков бета-лактамов с аминогликозидами. Эта рекомендация имеет две стороны, положительную и отрицательную. Рациональность подобной рекомендации заключается прежде всего в том огромном опыте, который накоплен клиникой по применению такого сочетания: исторически все началось еще на заре антибиотической эры с применения (по поводу и без повода) бензилпенициллина со стрептомицином, потом

пенициллинов с канамицином, гентамицином. И вся эта практика сохранилась до сегодняшнего дня. Не будем в этой главе обсуждать, насколько она была оправдана. Главное заключается в том, что в целом применение подобных сочетаний не выявило каких-либо очевидных, часто проявляющихся негативных последствий (хотя они есть, об этом ниже). Врач имеет основание применять вместе бета-лактамы с аминогликозидами, опираясь на многолетний прецедент, длительный и не вызвавший существенных возражений опыт. Второе, о чем следует упомянуть, — это бактерицидный характер действия антибиотиков обеих групп. Это важно по меньшей мере с двух точек зрения. Применение таких препаратов позволяет рассчитывать на бактерицидный эффект, в том числе потенцированный, коль скоро речь идет об их совместном применении. У этих антибиотиков не просто различный механизм действия на микроб. Они «не мешают» друг другу. Более того, бета-лактамы способствуют проникновению аминогликозидов внутрь микробной клетки: стенка бактерий становится проницаемой для антибиотиков этой группы. Кроме того, когда сочетают два бактерицидных антибиотика, вероятность конкурентного (антагонистического) действия практически сводится к нулю. А это очень важно (хотя на практике недооценивается). Еще одно обстоятельство, которое необходимо вспомнить, это выполненные в прошлом веке многочисленные и методически разнообразные исследования *in vitro* и *in vivo* по сочетанному действию бета-лактамов и аминогликозидов на микроб и на течение экспериментальных инфекций. Они показали, что если микроб не является устойчивым к взятым в опыт антибиотикам, синергидное действие проявляется достаточно часто, что потенцированный бактерицидный эффект достижим, что худший вариант сочетанного действия в таком случае — индифферентность, но не антагонизм. Что же касается клинических данных, то тут результаты «пестрые». Много зависело от того, каков возбудитель, какова патология, каков состав больных. И все-таки в целом мнение о сочетанном действии бета-лактамов и аминогликозидов следует признать положительным [390]. Но есть и суждения менее оптимистичные. Негативная сторона обсуждаемой практики сочетанного применения бета-лактамов и аминогликозидов, по мнению ее оппонентов, прежде всего заключается в токсичности последних, нефро- и ототоксичности прежде всего. Когда речь идет о кратковременном курсе, если состояние больного неотягчено различного рода тяжелой сопутствующей патологией,

то, как говорится, нет темы для обсуждения. Но антибиотикотерапия становится сложной проблемой, когда речь идет о тяжелом заболевании, о сложном во всех отношениях больном, о ситуации, когда нужна длительная, массивная антибиотикотерапия. Вот тогда-то повреждающий потенциал аминогликозидов становится существенным, лимитирующим фактором. Не считаться с ним невозможно. Уместно вспомнить, что мультирезистентные бактерии сем. *Enterobacteriaceae*, продуценты широкоспектральных бета-лактамаз, в значительной части случаев возбудители именно таких патологических процессов, когда антибиотики приходится применять долго и в максимально допустимой дозе. Аминогликозиды в такой ситуации далеко не оптимальны. Еще одна проблема — с какими бета-лактамами целесообразно сочетать аминогликозиды. Для терапии процессов, вызванных продуцентами БЛРС, АмрСБЛ и карбапенемаз, это момент весьма существенный. Традиционно аминогликозиды используют вместе с пенициллинами (бензилпенициллином, ампициллином) и цефалоспорины. Когда речь идет о действии на грамотрицательные бактерии, обычно это цефалоспорины третьего поколения. Но ни широкоспектральные пенициллины, ни цефалоспорины 2–3 поколений (кроме цефокситина) для преодоления резистентности грамотрицательных бактерий сем. *Enterobacteriaceae* не пригодны. Цефокситин тоже теоретически (только так) приемлем лишь по действию на штаммы, образующие БЛРС (но не остальные). Более широки показания для применения карбапенемов. Но вот как они сочетаемы с аминогликозидами, тут пока больше вопросов, чем ответов. Вопрос прежде всего стоит о действии на почки; насколько карбапенемы могут потенцировать нефротоксичность аминогликозидов. Убедительных клинических наблюдений о безопасности и эффективности таких сочетаний пока мало. Единичные сообщения на этот счет лишь дают основания думать, что сочетание карбапенемов и аминогликозидов могут оказаться приемлемыми [104, 272, 405]. Но, повторим, это еще предстоит доказать (или исключить). Центральное место, скорее всего, займут переносимость и выбор того карбапенема, который по обоим параметрам (безопасность и эффективность) окажется предпочтительным для совместного применения с антибиотиком(-ами) аминогликозидной группы. В заключение отметим, что в данном случае не рассматривалось действие сочетаний аминогликозидов и бета-лактамов на иные микроорганизмы, других родов. Это отдельная тема.

Интересным и в практическом плане перспективным представляется сочетанное применение антибиотиков бета-лактамной структуры и той группы хинолоновых соединений, которые принято называть фторхинолонами. Иногда их обозначают как хинолоны третьего-четвертого поколений (офлоксацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин и др.). Сама по себе идея использовать пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, азтреонам (монобактамы) вместе с фторхинолонами в принципиальном плане представляется обоснованной. Антибиотики обеих групп бактерицидны; во всяком случае они оказывают летальное действие в концентрациях, близких к МПК, на многие виды грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая представителей сем. *Enterobacteriaceae* (эшерихии, клебсиеллы и пр.). У них различный механизм действия на микроб. Последнее, однако, может быть с точки зрения сочетанного действия на бактерии и положительным, и отрицательным моментом. Возможно конкурентное действие. Так это или нет, проверяется экспериментально: *in vitro* и *in vivo*. Рядом лабораторных исследований показано, что сочетанное действие фторхинолонов и бета-лактамов не является антагонистическим. А вот синергидный эффект был отмечен (в зависимости от диапазона взятых в эксперимент концентраций и чувствительности штамма) в 20–40% наблюдений. Это достаточно высокий показатель для потенцированного действия двух антибиотиков на микроб. Подчеркнем, что речь идет о грамотрицательных бактериях, относящихся к т. н. неферментирующим и сем. *Enterobacteriaceae* [308, 390]. В экспериментах были использованы цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксафин. Однако в наибольшей степени объектом изучения был цiproфлоксацин. Среди бета-лактамов — ампициллин, пиперациллин (в том числе в сочетании с тазобактамом), цефалоспорины третьего поколения, карбапенемы. Вне зависимости от объекта изучения, какая бы пара ни исследовалась, результат был сходным: синергидное действие возможно, а антагонизм не проявляется. Полученные экспериментальные данные явились основанием для применения сочетаний фторхинолонов и бета-лактамов в клинических условиях. Число таких исследований (во всяком случае суммированных и опубликованных) пока невелико. Но они подтверждают перспективность применения подобных сочетаний антимикробных препаратов для терапии тяжелых осложненных инфекций, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*

[20, 390]. Для лечения больных, как правило, с тяжело протекающим инфекционным процессом, были использованы в сочетании с бета-лактамами такие фторхинолоны, как ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, а из другой группы широкоспектральные пенициллины, в том числе с ингибиторами бета-лактамаз, цефалоспорины второго, третьего и четвертого (цефепим) поколений и монобактам азтреонам.

В наибольшей степени привлекает эффективность сочетаний фторхинолонов с карбапенемами как антибиотиков, решающих в значительной степени проблему инфекций, вызванных штаммами, образующими БЛРС и AmpСБЛ. Если к этому прибавить потенциал фторхинолонов, применение которых в ряде случаев благоприятно влияет на течение подобных инфекций [62, 308], перспектива сочетанного применения карбапенемов и фторхинолонов выглядит обнадеживающе. Немногочисленные пока публикации, оценивающие эффективность сочетанного применения бета-лактамов и фторхинолонов, подтверждают вполне логичное предположение, что переносимость больным такого комплекса препаратов будет благоприятнее, чем при применении сочетаний с аминогликозидами. Отнюдь не преуменьшая негативный потенциал фторхинолонов, тем не менее нельзя не признать, что опасность проявлений их повреждающего действия на человека меньше, чем при назначении аминогликозидов. Особенно если иметь в виду нефротоксичность последних.

Конечно, опыт клинического использования сочетаний фторхинолонов и бета-лактамов при инфекциях, вызванных множеностойчивыми штаммами бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, пока мал. Необходимо накопление соответствующих данных: и клинических, и микробиологических. Это интересная и практически важная проблема. Автор не видит каких-либо существенных препятствий ни научного, ни формального характера для активного накопления подобного опыта, в том числе в условиях клиники. Юридических препятствий к этому тоже нет. Противопоказанием может быть только устойчивость возбудителя к каждому из компонентов сочетаний антибиотиков. Это глубокое убеждение исследователей [8, 308].

Заслуживает упоминания еще один пока весьма ограниченный опыт сочетанной антибиотикотерапии заболеваний, вызванных бета-лактамазообразующими грамотрицательными бактериями: применение полимиксинов в комплексе с другими антимикробными препаратами [390]. В качестве «напарников» называют

пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, аминогликозиды(!), фосфомицин, фторхинолоны и нек. др. Сразу же необходимо исключить из обсуждения аминогликозиды: применять совместно два нефротоксичных антибиотика — это ошибка, причем достаточно серьезная. По сути, такая практика — это оптимизация условий для повреждающего действия на почки каждого из антибиотиков, не говоря уже о синергидном повреждающем действии. А вот что касается сочетанного действия полимиксинов и бета-лактамов, то для него есть определенная перспектива. Те и другие бактерицидны, их летальное действие на грамотрицательные бактерии известно. Это фактор положительный, хотя, как уже упоминалось выше, МПК полимиксинов для грамотрицательных бактерий часто достаточно близки к критическим. Поэтому опять упомянем роль микробиологической службы, которая должна уметь и реализовывать на практике определение чувствительности бактерий и к каждому антибиотику, и к их сочетаниям. Скучный экспериментальный и клинический материал не дают возможности с уверенностью говорить о надежности сочетаний полимиксинов с бета-лактамами при терапии тяжелых инфекций. Для этого нужны специальные, более глубокие исследования. Речь может идти пока только о возможности подобного выбора в какой-либо сложной ситуации, когда иного решения проблемы терапии инфекции нет.

Упомянем только очень ограниченный опыт применения при заболеваниях, вызванных ферментообразующими (БЛРС, АмрСБЛ, карбапенемазы) бактериями сем. *Enterobacteriaceae* иных сочетаний: тигециклина с бета-лактамами, полимиксина с тигециклином, фосфомицина с аминогликозидами, фторхинолонов с аминогликозидами. Отдельные клинические наблюдения выглядят достаточно благополучно, лечебный эффект оказался достижим. Он был по меньшей мере не хуже, чем при применении более устоявшихся сочетаний. Но наблюдений настолько мало, выборка больных так случайна, что говорить о надежности таких клинических исследований рано. Все, что можно утверждать, — такая практика имеет перспективу. С учетом тревожного развития ситуации — распространения полирезистентных штаммов — эти исходные данные имеют свою ценность. Это тем более так, если учесть, что практика применения сочетаний антибиотиков при инфекциях, вызванных бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, образующими БЛРС, АмрСБЛ и карбапенемазы, явно не является устоявшейся. Поиск не только оправдан, но и необходим.

Возникает естественный вопрос: можно ли и как использовать достаточно скупые данные о сочетанном действии антибиотиков на возбудителей тяжелых (подчеркнем это) инфекций, принадлежащих к сем. *Enterobacteriaceae*, если они образуют широкоспектральные бета-лактамазы и мультирезистентны. Есть государства, где такая практика жестко регламентируется. С этим далеко не всегда можно согласиться, хотя резон в такой регламентации есть. Отечественный врач менее ограничен, и это дает возможность выбора. Но он должен быть обоснованным, адекватным, грамотным. Ни в коей мере не претендуя на истину в последней инстанции, можно сделать следующие рекомендации, имея в виду сложную клиническую ситуацию, когда решается вопрос об антибиотикотерапии тяжелых, осложненных инфекционных процессов, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями.

1. Выбранные антибиотики должны быть совместимы (не конкурентны) по действию на микроб. Наилучшим вариантом является сочетание антимикробных препаратов, обладающих бактерицидным типом действия (бета-лактамы, аминогликозиды, фторхинолоны, полимиксины). Применительно к обсуждаемой проблеме наиболее приемлемы сочетания карбапенемов с аминогликозидами или фторхинолонами.

2. Выбранные антибиотики не должны обладать однотипным повреждающим действием, не должны иметь в организме человека одни и те же органы (ткани) — мишени прямого токсического действия. Особо следует обратить внимание на несовместимость нефротоксичных, ототоксичных и нейротоксичных препаратов (аминогликозиды, полимиксины).

3. Возбудитель заболевания должен быть чувствителен к обоим препаратам, взятым в сочетании. О чувствительности целесообразно судить по величине подавляющих концентраций (МПК).

4. Антибиотики, выбранные для сочетанного использования, необходимо назначать в максимальной дозе, допустимой для каждого препарата. Сочетанное применение антимикробных лекарств не может служить основанием для уменьшения дозы.

5. Важным ориентиром для оптимизации сочетанной антибиотикотерапии являются результаты лабораторных исследований, в том числе:

5.1. определения чувствительности микроба к летальному (бактерицидному) действию сочетания;

5.2. определения чувствительности микроба к сочетанному действию препаратов.

6. Применение сочетания антибиотиков не исключает, а наоборот, предполагает повторное (в динамике) определение чувствительности возбудителя к каждому из препаратов. Резистентность к одному из них служит предпосылкой для замены лекарственного средства (или обоих препаратов).

7. Обязательным является каждодневный контроль за проявлениями повреждающего действия антибиотиков на больного. В зависимости от свойств применяемых препаратов периодически необходимо проводить лабораторное обследование (функция почек и печени, состояние крови и т. п.).

8. При образовании микробом, возбудителем заболевания, принадлежащим к сем. *Enterobacteriaceae*, БЛРС и AmpСБЛ, достаточно перспективными представляются сочетания карбапенемов с антибиотиками группы аминогликозидов и фторхинолонов (при обязательной чувствительности микроба к каждому из выбранных антибиотиков). Если возбудитель образует карбапенемазы, то возможны два варианта сочетанной антибиотикотерапии. В случае низкой резистентности микроба к бета-лактамам попытаться использовать его в высокой дозе (например, пиперациллина или одного из карбапенемов) в сочетании с аминогликозидом, или фторхинолоном, или полимиксином. При высокой резистентности возбудителя к бета-лактамам может быть использовано сочетание полимиксина с фторхинолоном (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин) или сочетание аминогликозида с фторхинолоном. Во всех случаях ориентиром для выбора антибиотиков должны быть лабораторные данные (см. п. 5).

В приведенных рекомендациях нет факторов риска для больного. Зато они представляют собой систему условий, при соблюдении которых сочетанная антибиотикотерапия оптимальна и безопасна (насколько возможно).

Эта небольшая глава является во многом продолжением предшествующей. Их объединяет определенная схожесть той номенклатуры антибиотиков, которые используют для терапии заболеваний, вызванных полирезистентными штаммами бактерий сем. *Enterobacteriaceae* и тех микроорганизмов, которых часто называют «неферментирующими». Это не очень удачное и совсем не точное (по сути) название, но оно прижилось, и врач в распространенных изданиях, посвященных вопросам антибиотикотерапии, достаточно часто может столкнуться с этим термином: «неферментирующие бактерии». Поскольку дело не в самих бактериях, а в выборе антимикробных препаратов, тех сложностей, которые при этом возникают, речь пойдет не о всех «неферментирующих» бактериях (разные авторы, кстати, по-разному формируют эту группу), а о микроорганизмах, устойчивость к антибиотикам которых порождает проблему антибиотикотерапии вызванных ими инфекций: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Внимание именно к этим бактериям связано не только с их устойчивостью к антибиотикам, но и с негативной динамикой этой резистентности, широким распространением устойчивых штаммов, той ролью, которую они все больше и больше играют в возникновении тяжелых инфекций, лечение которых действительно стало проблемой.

У этих микроорганизмов, которые генетически принадлежат к разным родам (они, безусловно, разные бактерии, и не только по геному), есть ряд общих признаков. Все они грамотрицательные. У них много общего в морфологии клетки и в ее метаболизме. В частности, они не ферментируют глюкозу с образованием кислых продуктов, откуда и пошло название — неферментирующие (хотя, как уже упомянуто, фактически это не совсем так). Можно сказать, что и патологии, которые эти бактерии вызывают, тоже во многом сходны. Но главное, что важно в свете обсуждаемой в данном издании проблемы, это их природная устойчивость

ко многим антибиотикам, индуцированная резистентность, возникающая при контакте с антибактериальными препаратами, и, как следствие, уже упомянутые проблемы, которые возникают при выборе антибиотиков для лечения вызванных *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* и *Acinetobacter spp.* заболеваний.

Далее будут рассмотрены особенности выбора антимикробных препаратов при инфекциях, этиология которых определена полирезистентными штаммами этих бактерий.

Возбудитель заболеваний *Pseudomonas aeruginosa* (палочки сине-зеленого гноя)

P. aeruginosa, палочка сине-зеленого гноя, синегнойная палочка, в недалеком прошлом *Bacillus pyocyaneus*. Представитель обширного рода *Pseudomonas*. Грамотрицательная палочка, аэроб, образует пигмент, пиоцианин. Пигмент обладает антимикробными свойствами (бактериоцин) и имеет сине-зеленую окраску. Отсюда и название микроба.

P. aeruginosa не единственный представитель рода, патогенный для человека; но остальные виды редко являются возбудителями заболеваний и в целом не составляют серьезной проблемы для выбора адекватного лечебного средства. Впрочем, и о вызванных ими инфекциях известно явно мало. Иное дело *P. aeruginosa*. Пожалуй, это единственный микроорганизм, единственный род бактерий, который потребовал объединения усилий изыскателей, химиков, врачей для целенаправленного поиска антимикробных препаратов с одной целью — лечить заболевания, вызванные именно *P. aeruginosa*, и только. Эти препараты были созданы. Они получили название (не очень удачное) антипсевдомонадных. Хотя в спектр действия таких антибиотиков входят другие микробы, но это скорее «побочный» эффект. Главное их свойство — активность в отношении палочек сине-зеленого гноя. Отсюда и название группы препаратов — антипсевдомонадные.

Проблему антибиотикотерапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, образно говоря, породили сами антибиотики. Те врачи, которым (как и автору) довелось практиковать в далекие 50–60-е годы, наверняка помнят, как широко по поводу и без повода больным назначали бензилпенициллин и его первые дериваты

(ампициллин, оксациллин и пр.), аминогликозиды первого поколения (неомицин, мономицин, канамицин), макролиды (эритромицин, олеандомицин), тетрациклины, хлорамфеникол (левомицетин). Очень разные антибиотики во всех смыслах слова, но нетрудно заметить, ни один из них (может быть, за исключением неомицина, да и то в ограниченной степени) не активен в отношении палочек сине-зеленого гноя. *P. aeruginosa* к этим антибиотикам природно устойчива. Зато чувствительны многие другие бактерии — как возбудители заболеваний, так и представители резидентной (нормальной) микрофлоры человека. Чем больше лечили больных антимикробными препаратами того давнего периода, тем чаще выделяли из пораженных тканей *P. aeruginosa*. Явление закономерное, уходят бактерии, чувствительные к применяемым антибиотикам, на их место приходят резистентные микроорганизмы — грибы и бактерии. *P. aeruginosa* из их числа.

Существует некий кажущийся дисбаланс между свойствами этого микроба и той патологией, что он вызывает. *P. aeruginosa* можно выделить из самых разных источников во внешней среде, в том числе не имеющих отношения к человеку. Микроб обнаруживают в воде, продуктах питания, на различных предметах человеческого жилища. Наконец, его можно выделить с поверхности кожи, из кишечного содержимого, из отделяемого слизистой носа и верхних дыхательных путей здоровых людей. Некоторые авторы даже считают *P. aeruginosa* представителем резидентной микрофлоры человека. Но, как правило, если человек здоров, обсемененность его этим микроорганизмом очень мала. Скорее *P. aeruginosa* можно отнести (в данном случае) к транзитной микрофлоре — она может быть, а может и не быть. И тем не менее микроб вызывает тяжелейшие патологические процессы, способные привести к трагедии, такие заболевания, которые трудно лечить и которые требуют интенсивной, целенаправленной, порой исключительно сложной по выбору препаратов антибиотикотерапии (чему и посвящен данный раздел книги). Насколько это предопределено, вытекает из нескольких характеристик и микроба, и вызываемых им заболеваний. Этот распространенный, «миролюбивый» микроорганизм обладает набором факторов патогенности. Они были изучены еще в прошлом веке, на пике той тревоги, которая возникла в связи с отсутствием надежных антимикробных средств лечения вызванных *P. aeruginosa* инфекций. Затем интерес к ним поутих. Тем не менее известно, что микроорганизм обладает способностью

синтезировать адгезины, способствующие колонизации микроба на слизистой человека. Он продуцирует несколько ферментов, которые могут лизировать ткани и подавлять активность фагоцитов. *P. aeruginosa* образует экзо- и эндотоксины, которые, вероятно, определяют клинику токсикоза при септических процессах с поражением паренхиматозных органов. Но эти факторы патогенности (вирулентности) *P. aeruginosa* проявляют себя только в определенных условиях. Если нет предрасполагающих обстоятельств, микроб ведет себя достаточно миролюбиво. Все меняется, когда он попадает на пораженную поверхность: это могут быть механические или термические повреждения тканей, генетическая недостаточность барьерной функции тканевых мембран, деструктивный процесс, вызванный другими микроорганизмами, и т. п. Микробу нужна комфортная среда обитания; чем выраженнее повреждение тканей, тем быстрее развивается инфекция, вызванная этим микроорганизмом. Вместе с тем, проявлению болезнетворных свойств палочек сине-зеленого гноя весьма способствует недостаточность защитных сил самого больного: любой природы иммунодефицитное состояние, истощение, терапия цитостатическими препаратами, нейтропения того или иного происхождения — все помогает микробу размножаться и проявлять его патогенные свойства. Антибиотикорезистентность весьма этому способствует. Налицо все признаки т. н. оппортунистической инфекции, и большинство авторов так и считают: *P. aeruginosa* вызывает именно оппортунистические заболевания. Подтверждением этому может служить тот факт, что первые многочисленные случаи осложнений, вызванных этим микробом, были в условиях стационаров и, как правило, в палатах интенсивной терапии, в отделениях ожоговой травмы и гнойной хирургии. Впрочем, сегодня можно говорить, что инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, вышли за пределы стационаров. Чем более сложные манипуляции выполняют во внебольничных условиях, чем тяжелее больные, которых лечат на дому, тем чаще возникают внегоспитальные инфекции, вызванные *P. aeruginosa*. Очевидно, что это имеет прямое отношение к тому, чем и как осуществляют антибиотикотерапию со всеми возникающими в этом случае проблемами.

Далее неоднократно придется возвращаться к тем заболеваниям, в происхождении которых *P. aeruginosa* играет ведущую роль. Назовем некоторые из них, отметив вариабельность способов и режимов применения антибиотиков в зависимости от локализации

и тяжести вызываемых микробом процессов. Именно исходя из этого, сознавая условность предлагаемой градации, выделим три группы состояний, предполагающих тот или иной вариант применения антимикробных препаратов. Во-первых, это поражения кожи, включая раны, пролежни, трофические язвы и пр. Это гнойные заболевания наружного слухового прохода. Керато-конъюнктивит, вызванный *P. aeruginosa*, часто связан с ношением оптических линз или применением инфицированных растворов. Другой вариант патологии — это следствие колонизации микроба на поверхности различных устройств медицинского назначения. Среди них ингаляторы, интубационные трубки, катетеры, в том числе внутрисосудистые. К ним же можно причислить различного рода и разного назначения растворы, не обладающие антимикробными свойствами. Способность *P. aeruginosa* образовывать биопленки обеспечивает микробу стабильную колонизацию на поверхностях инородных для человека предметов. Это в свою очередь ведет к поступлению инфекта в организм больного и возникновению тяжелых, в том числе септических, заболеваний. Третья группа — это как раз патологии внутренних органов, которые, конечно, далеко не всегда возникают из-за колонизации бактериями медицинских приспособлений. Естественно, что третья группа представляет собой наиболее сложную проблему для осуществления антибиотикотерапии. Те рекомендации, те мнения, которые будут приведены далее, прежде всего касаются лечения именно таких, обычно тяжело протекающих заболеваний. Среди наиболее часто встречающихся госпитальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, поражения легких, инфекции мочевыводящих путей, бактериемия, сепсис. По некоторым данным, микроб является наиболее распространенным возбудителем госпитальной пневмонии после искусственной вентиляции легких; смертность при этом превышает 40% [195, 336]. Сепсис, вызванный палочками сине-зеленого гноя, в том числе как следствие внутрисосудистой катетеризации, уносит жизнь от 30 до 60% больных. Высока летальность при поражении этим микроорганизмом ожоговой раны. Закономерно, что чем обширнее термическое поражение, тем чаще оно осложняется сепсисом и тем тяжелее поддается антимикробной терапии. Перечень тяжелых патологий, вызванных *P. aeruginosa*, может быть пополнен такими менее частыми заболеваниями, как эндокардит и менингит, как внутрибрюшинные абсцессы разной локализации (обычно они являются осложнением после оперативных пособий),

как остеомиелит и септический артрит. Все это достаточно известно, но, подчеркнем еще раз, терапия этих процессов сложна, а в наше время вдвойне сложна, поскольку возбудитель все чаще устойчив к антибиотикам; более того, все чаще не просто устойчив, но множественно резистентен. Для *P. aeruginosa* это особенно типично [33, 242, 314].

Проблема устойчивости палочек сине-зеленого гноя к антибиотикам по сути сегодня стала центральной в изучении этого микроба. Исследований, посвященных его вирулентности, его токсинам, его физиологии и пр., немного. Зато не стихает интерес к механизмам резистентности *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам, к эпидемиологическим аспектам устойчивости, к клинической значимости этого явления. Для этого есть все основания. В целом ответы на подобные вопросы такие же, что и для многих других грамотрицательных бактерий. Но есть и особенности. Тут и рост числа резистентных штаммов (для *P. aeruginosa* вопрос не самый драматичный). Это, что более тревожно, новые механизмы этого явления и тот факт, что уже назывался, — превращение резистентности к отдельным антибиотикам в полирезистентность или, как выражаются не без основания некоторые наиболее эмоциональные авторы, — в панрезистентность. Данный феномен — полирезистентность к антибиотикам — имеет явную тенденцию к росту, именно он делает вызванные микробом инфекции проблемными, уже сегодня, образно говоря, возвращая медицину у доантибиотическую эру.

Когда в медицинской литературе упоминают особую устойчивость *P. aeruginosa* к антибиотикам, авторы исходят не только из результатов прямых тестов (например, определения МПК), но в еще большей степени опираясь на установленную способность микроба задействовать самые различные механизмы «отражения антибиотической атаки». А это ферментативный гидролиз и ферментативная трансформация молекулы антибиотика, это ограничение или полное прекращение доступа антимикробного препарата внутрь микробной клетки, это активное выведение (выброс) антибиотика из внутренней среды клетки, наконец, это такое изменение структуры — мишени действия молекулы антибиотика, что он становится «беспомощным», ему не с кем связаться в микробной клетке, не на что воздействовать. А это совсем не четыре варианта механизмов устойчивости, каждый из них многокомпонентен, и каждый компонент проявляет себя в зависимости от того, какой препарат, в какой

дозе, в каком сочетании и как долго используется. И большинством из них *P. aeruginosa* владеет [33, 150, 239, 314, 331].

Естественно, в плане обсуждаемой проблемы особый интерес представляют те механизмы, которые определяют множественную устойчивость *P. aeruginosa*, те, которые делают вызванные микробом инфекции проблемными, делают вопрос выбора антимикробных препаратов в лечебных целях трудноразрешимым. Начать надо с того, что *P. aeruginosa* способна продуцировать бета-лактамазы, ферменты, гидролизующие бета-лактамное кольцо в молекуле пенициллинов (включая антипсевдомонадные), цефалоспоринов (тоже включая антипсевдомонадные), карбапенемов и монобактама (азтреонама). Дело не только в их продукции, но и разнообразии, или, лучше сказать, многообразии по активности и специфичности (способности избирательно действовать на одну, несколько или многие структуры, имеющие бета-лактамное кольцо). Соответственно, в зависимости от того, какие бета-лактамазы образует штамм *P. aeruginosa*, микроб будет резистентен к тому или иному бета-лактамному антибиотику(-ам). Палочки сине-зеленого гноя исторически изначально были известны способностью продуцировать бета-лактамазы. Некоторые из них даже собрали в группу (теперь модно говорить — кластер) PSE бета-лактамаз, от первых трех букв названия рода (*Pseudomonas*). Их много, но не они в рамках обсуждаемой темы главные. Понятие «множественно резистентные штаммы» в значительной мере определяется теми бета-лактамазами, которые инактивируют антипсевдомонадные бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и азтреонам). Их уже называли в предыдущей главе: это бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), AmpC-бета-лактамазы (AmpСБЛ) и карбапенемазы, в том числе металло-бета-лактамазы (МБЛ). *P. aeruginosa* способна продуцировать все перечисленные ферменты, их много в каждой группе, а число штаммов-продуцентов, преимущественно МБЛ, имеет тенденцию к росту [189, 239, 287]. Напомним, что БЛРС инактивируют пенициллины, в том числе антипсевдомонадные (пиперациллин, пиперациллин с тазобактамом, карбенициллин, тикарциллин), цефалоспорины, включая активные в отношении *P. aeruginosa* (цефтазидим, цефоперазон, цефепим), и монобактам (азтреонам). Но эти ферменты не гидролизуют карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем), а также цефамицины (цефокситин). AmpСБЛ разрушают все те же пенициллины и цефалоспорины, но также цефамицины. К этим

ферментам устойчивы карбапенемы и часто, но не всегда, цефепим (цефалоспорин четвертого поколения). Карбапенемазы активны в отношении всех бета-лактамов, включая карбапенемы, почему их продукция микробами, в том числе *P. aeruginosa*, вызывает наибольшую обеспокоенность.

Говоря о спектре действия бета-лактамаз, следует сделать одно важное уточнение. В принципиальном плане перечисленные и здесь, и в других разделах этого издания мишени инактивирующего действия БЛРС, AmpСБЛ, карбапенемаз названы правильно. Однако уже упоминалось, что ферменты каждой группы — это несколько или ряд ферментов и каждый из этих нескольких — индивидуален по активности. Его действие на один антибиотик может быть значительным, а на другой — минимальным и не улавливаться теми т. н. фенотипическими методами, которые использует микробиолог для тестирования чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам. Зато в процессе антибиотикотерапии бета-лактамами эта устойчивость ферментативной природы способна проявиться, причем быстро и в полной мере. При этом она может распространяться не только на применяемый бета-лактаменный антибиотик, но и на группу антипсевдомонадных препаратов, правда, в рамках того спектра действия, который присущ данной группе ферментов. В частности, не затрагивать карбапенемы, если речь идет об образовании БЛРС или AmpСБЛ, что для терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, очень важно. Поэтому лабораторное выявление способности микроба к продукции тех или иных бета-лактамаз имеет большое практическое значение, порой решающее, когда речь идет о патологии, вызванной палочками сине-зеленого гноя. При наличии такой информации можно выбрать или, скажем так, — успеть выбрать антимикробное лекарственное средство, пока терапия бета-лактамами не привела к проявлению активности ферментов или появлению новых бета-лактамаз более широкого (иногo) спектра гидролизующего действия на отдельные бета-лактаменные структуры или на все антибиотики, имеющие в молекуле бета-лактаманное кольцо.

Высказанное выше положение отнюдь не авторское. В той или иной редакции необходимость своевременной, на ранних этапах лечения больного, микробиологической диагностики образования бета-лактамаз, карбапенемаз особенно, декларируют все исследователи, изучавшие проблему терапии инфекций, вызванных палочками сине-зеленого гноя. Внимание к карбапенемазам неслучайно.

Дело не только в том, что они универсально активны по действию на бета-лактамы антибиотики. Есть еще по меньшей мере два важных обстоятельства. Первое — число штаммов, их продуцирующих, растет. В этом сомнения нет. В разных регионах их количество может быть различно, но, вероятнее всего, цифра 15–20% штаммов, образующих МБЛ, близка к реальной или достаточно часта [33, 244]. Во-вторых, среди карбапенемаз МБЛ могут быть выявлены с применением простых, доступных любой микробиологической лаборатории методик, причем до того, как их образование проявится в увеличении МПК или уменьшении зон подавления роста вокруг индикаторных дисков [9]. Заметим, что не только синтез МБЛ палочками сине-зеленого гноя, но и БЛРС, и AmpСБЛ может (и должен) быть установлен с помощью весьма несложных, но специальных бактериологических исследований.

Однако возникает иная проблема, порождаемая именно *P. aeruginosa*. Когда речь шла о бактериях сем. *Enterobacteriaceae*, подчеркивалась особая роль бета-лактамаз как факторов резистентности. С *P. aeruginosa* все обстоит не так просто. Ферментативный механизм резистентности к бета-лактамам присущ не более трети штаммов. Этот микроб использует и другие способы защиты. На них следует остановиться особо.

В микробную клетку из внешней среды проникают многие необходимые ей вещества (сахара, аминокислоты, пептиды, соли и т. п.). Для этого в ее наружной оболочке есть специальные каналы, их называют поринами. Собственно говоря, порины — это не каналы в буквальном смысле слова, а достаточно сложные структуры, обеспечивающие отбор (селекцию) нужных продуктов, количество и скорость их поступления внутрь клетки. Порины действительно селективны, далеко не все вещества могут через них проникнуть. Но вот для антибиотиков они не барьер, правда, при условии, если микроб к этим антибиотикам чувствителен. Резистентность микроба к противомикробным препаратам может определяться тем, что в наружной мембране нет канала (порина), через который антибиотик способен проникнуть в клетку. Порины — структуры не однородные, они разные, в том числе и по способности отбора пропускаемых веществ, — одних «пускают», других нет. Это в полной мере относится к антибиотикам. Есть порины, которые являются проводниками для антибиотиков, в то время как другие — непроходимы. Среди первых у микробной клетки *P. aeruginosa* имеется порин, обозначенный как OprD.

Запомним его, он еще будет упомянут при обсуждении резистентности палочек сине-зеленого гноя к бета-лактамам, особенно — карбапенемам.

Микробы разных родов и видов используют структурные изменения поринов как средство (механизм) защиты от антибиотиков. *P. aeruginosa* в этом отношении весьма активный микроорганизм. У палочек сине-зеленого гноя есть особые порины, которые служат путем проникновения внутрь клетки бета-лактамных антибиотиков, аминогликозидов, многих фторхинолонов, тетрациклинов. Упомянутый выше OprD из их числа. Микроб активно использует этот фактор, изменяя проницаемость поринов, «спасая» себя тем самым от действия антимикробных соединений. Нетрудно заметить, что среди названных антибиотиков и те, что относятся к числу антипсевдомонадных или во всяком случае используются при инфекциях соответствующей этиологии. Следовательно, меняя структуру и, как следствие, функцию того или иного порина, *P. aeruginosa* способна прекратить доступ внутрь клетки опасного для нее продукта, и одного, и нескольких, и многих. Что микроб и делает. Непроницаемость для антибиотиков поринов — это механизм и природной (конститутивной), и вторичной (индуцированной) резистентности *P. aeruginosa* к тем или иным антибиотикам. Особенность этого микроорганизма заключается в том, что он очень активно использует такой механизм для устойчивости к действию наиболее применяемым антибиотикам. В этом вопросе еще не все ясно, есть все основания, в том числе практической направленности, глубже изучать подобный феномен. Но очевидно одно важное и доказанное обстоятельство: *P. aeruginosa* способна так изменить структуру порина OprD, что тот становится непроходимым для карбапенемов — тех антибиотиков, что играют роль «палочки-выручалочки» при устойчивости микроба к антипсевдомонадным пенициллинам и цефалоспорином. Выходит, что *P. aeruginosa* не только разрушает (гидролизует) карбапенемы благодаря целому набору карбапенемаз (сериновых и металло-бета-лактамаз), но к тому же способна перекрыть им доступ к тем мишеням, на которые в клетке действуют эти антибиотики (т. е. к ПСБ). Важно, что названные способы защиты могут существовать параллельно, а вот различить наличие того или иного механизма резистентности лабораторная служба клинических учреждений еще не может. Существующие на этот счет рекомендации пока малоубедительны. А ведь это важно было бы для взвешенного выбора

антимикробного препарата при полирезистентности возбудителя. Еще раз подчеркнем, что структурная трансформация поринов — это фактор устойчивости *P. aeruginosa* ко многим антибиотикам, в том числе к аминогликозидам и некоторым фторхинолонам, а не только к бета-лактамам.

Но раз есть системы проникновения веществ разной функции и структуры из внешней среды в микробную клетку, то должны быть такие органеллы, такие устройства, которые обеспечивали бы обратный процесс — выведения ненужных клетке соединений. В природе все сбалансировано, микроб устроен по такой же принципиальной схеме, что и куда более организованные существа (вплоть до высших). Система выведения у микроба (в данном случае речь идет о *P. aeruginosa*) не так уж и проста. В литературе читатель найдет упрощенное название этой системы — система эффлюкса или насоса (помпы) эффлюкса (от английского *efflux pumps*). В русской литературе часто просто говорят — эффлюкс. На самом деле эти органеллы выведения отнюдь не простые каналы, а многокомпонентные устройства, причем разные, каждый из которых способен выполнять только определенные функции; они обладают избирательностью: одни из этих систем выводят много веществ, другие — узкий круг соединений, но всегда это молекулы определенной структуры. Эти системы эффлюкса функционируют в определенном режиме в зависимости от стадии существования микробной клетки, от ее физиологии. Их образование и деятельность регулируются определенными генами, чутко реагирующими на любое повреждение клетки, на проникновение в нее опасных для жизнеспособности микроба токсичных продуктов. Системы выведения не застывшие образования. Они способны «по команде» регулирующих генов менять свою структуру и функцию. Это важно подчеркнуть с учетом обсуждаемой проблемы — «умения» микроба защищать себя от антибактериальных препаратов, в том числе с помощью «насосов выведения». *P. aeruginosa* из числа таких бактерий, причем в этом отношении достаточно эффективных. По мере увеличения концентрации антибиотика во внутренней среде клетки по команде из мутирующего гена(-ов) система выведения начинает работать в усиленном режиме, причем именно та из них, которая ответственна за выведение этого антибиотика, или группы сходных по структуре антимикробных препаратов, или даже препаратов нескольких групп. Микроб обладает системами, одни из которых выводят (лучше

сказать: выбрасывают) все бета-лактамы, кроме карбапенемов, а также фторхинолоны; зато другие способны интенсивно удалять карбапенемы и те же фторхинолоны. Есть и такие, что активны в отношении антипсевдомонадных цефалоспоринов, аминогликозидов и некоторых карбапенемов. Не все механизмы этого явления пока до конца изучены. Главное, однако, это то, что активация систем эффлюкса делает *P. aeruginosa* устойчивой к тем антибиотикам, которые входят в обиход основных противомикробных препаратов, тех из них, что применяют для лечения вызванных этим микробом заболеваний. А это антипсевдомонадные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны, аминогликозиды.

Но есть еще один интересный факт, установленный при изучении устойчивости *P. aeruginosa* к антибиотикам. Микроб умеет синхронизировать запуск механизмов резистентности. Он как бы параллельно производит активацию систем выведения антибиотика из внутренней среды клетки и перестраивает те порыны, которые пропускают этот препарат в клетку, ограничивая его проникновение внутрь клетки, тем самым облегчая функцию выводящей (эффлюкс) структуры. Эта синхронизация тоже является результатом «команды», поступающей из генома микроорганизма.

Ферментативная трансформация является одним из ведущих механизмов устойчивости *P. aeruginosa* к антибиотикам аминогликозидной группы. Микроб образует по меньшей мере 5 аминогликозидтрансфераз (есть и другие ферменты, но их встречают редко), причем четыре из них модифицируют молекулу гентамицина, четыре — тобрамицина, три — нетилмицина; лишь один фермент трансформирует амикацин. Аминогликозиды с измененной ферментами молекулой становятся малоактивными или полностью теряют способность воздействовать на палочки сине-зеленого гноя. Сочетание ферментативной трансформации с активацией выведения (эффлюкса) антибиотиков делает *P. aeruginosa* резистентными или высокорезистентными к аминогликозидам.

Еще один механизм, который *P. aeruginosa* активно использует, защищаясь от антибиотиков, — изменение структуры тех мишеней внутри клетки, на которые действуют антимикробные препараты. Это один из основных способов преодоления антимикробной активности фторхинолонов, в том числе ципрофлоксацина, — единственного антибиотика группы, который реально нашел свое место в перечне антипсевдомонадных антибиотиков. Меняя структуру гиразы и/или топоизомеразы, основных мишеней фторхинолонов

в микробной клетке, *P. aeruginosa* становится устойчивой к этим препаратам.

Изменение в клеточной мембране *P. aeruginosa* является основным механизмом, обуславливающим резистентность микроба к полимиксидам. Естественно, что во всех случаях при этих изменениях мишеней во внутренней среде микробной клетки сохраняются не только жизнеспособность, но и болезнетворность микроорганизма.

Следует также заметить, что *P. aeruginosa*, используя разные механизмы преодоления действия антибиотиков, часто делает это достаточно быстро, уже в течение первого курса антибиотикотерапии. Кроме того, как уже подчеркивалось, индуцированная резистентность может проявляться не к одному, а к нескольким или многим антибиотикам, чему весьма способствует запуск одновременно нескольких механизмов устойчивости, которые синхронно обеспечивают защитный эффект. Все это, вместе взятое, ведет к тому феномену, который является важным элементом основной темы настоящей главы — множественной резистентности (поли-, панрезистентности) *P. aeruginosa* к антимикробным лекарственным средствам.

Теперь целесообразно вернуться к вопросу о том, насколько нашли распространение штаммы *P. aeruginosa*, устойчивые к антибиотикам, в том числе множественно устойчивые. Естественно, что интерес представляет резистентность к тем препаратам, которые используют для лечения инфекций, вызванных этим микробом. Если исходить из усредненных данных, накопленных в разное время и на разных континентах, то при всей их пестроте ситуация с устойчивостью *P. aeruginosa* выглядит хотя и тревожно, но не драматично и во многом связана с применением тех или иных препаратов [239, 295, 412]. Наиболее часто микроб был устойчив к ципрофлоксацину, азтреонаму, тикарциллину и его сочетанию с клавулановой кислотой, гентамицину. Количество резистентных штаммов колебалось в пределах (усредненно) 30–40%. Каждая пятая культура *P. aeruginosa* была устойчива к цефтазидиму, пиперациллину и его сочетанию с тазобактамом. От 10 до 20% штаммов оказалось резистентно к карбапенемам (имипенем, меропенем, дорипенем), амикацину, цефепиму. Но все это, подчеркнем еще раз, усредненно, без учета места и времени выделения штамма. Не более чем общая характеристика. Куда хуже ситуация выглядит в том случае, если оценивать устойчивость этих микроорганизмов

в динамике, учитывая источник выделения, его связь с проводимой терапией. Как и следовало ожидать, уровень резистентности и число устойчивых штаммов резко возрастает, если их выделяют от больных, длительно находящихся в стационаре, особенно в палатах интенсивной терапии или отделениях, в которых концентрировались больные с тяжелой гнойной патологией. В этом случае резистентность *P. aeruginosa* к большинству перечисленных выше антибиотиков достигает 50–70%, а МПК антибиотиков значительно, в десятки раз, превышают существующие контрольные значения чувствительности. Число устойчивых культур прямо зависит от того, какой, как долго и (обратим на это внимание) насколько продуманно использовали тот или иной антимикробный препарат. Есть определенная логика в том, что наименьшее количество резистентных культур найдено на территориях, расположенных в тихоокеанском бассейне, а наибольшее — в Латинской Америке; в европейских странах (суммарно) их обнаруживали в 1,5–2 раза чаще, чем в США. Есть о чем задуматься.

Однако главная проблема — это не резистентность *P. aeruginosa* к отдельным антипсевдомонадным препаратам (хотя нет сомнений в ее клинической значимости). Некоторые исследователи считают, что процесс роста числа устойчивых штаммов замедлился или даже, как говорят, «вышел на плато», прекратился. В этом есть доля истины. Центральный момент, основной источник тревоги — это уже упомянутая множественная резистентность (панрезистентность) *P. aeruginosa* к антибиотикам. Вот то, что число таких штаммов увеличивается, сомнений не вызывает [239, 258, 295, 305, 336]. Трудно назвать наиболее верные числа, характеризующие частоту этой множественной резистентности. И в данном случае все зависит от того, откуда выделен штамм, какой биосубстрат явился его источником, чем страдал и как лечился больной, у которого взят субстрат. Предлагаемая значительная цифра — 20% множественно резистентных штаммов *P. aeruginosa* — очень тревожна. Ведь это значит, что каждого пятого больного, образно говоря, «нечем лечить». Впрочем, количественная характеристика этого явления разная. Приводят и более тревожные цифры [258, 295]. Главное, а это сомнений не вызывает, тенденция — число множественно устойчивых культур палочки сине-зеленого гноя увеличивается. И в этом большая опасность для клиники.

Возникновению и распространению множественной резистентности к антибиотикам *P. aeruginosa* способствует ряд фак-

торов. Это уже упомянутые выше разнообразные механизмы резистентности, которые микроб умеет задействовать, подавляя активность антимикробных соединений. Это способность палочек синезеленого гноя запускать разные механизмы параллельно в синхронном режиме, суммируя или даже потенцируя активность механизмов устойчивости. Возникновению резистентности *P. aeruginosa* весьма способствует антибиотикотерапия. Антибиотики с одной стороны подавляют микроб, а с другой стороны индуцируют запуск микробом тех самых механизмов, которые делают его невосприимчивым к препаратам. Исследований на этот счет было много. Они убедительно доказали реальность подобного эффекта. С другой стороны, в ответах на вопрос о том, какие из противомикробных препаратов в большей или меньшей степени активируют факторы защиты микроба, существует достаточно много противоречий. То особые свойства приписывают имипенему, то антипсевдомонадным цефалоспорином, то пиперациллину. Безусловно, ясность в этом вопросе была бы весьма полезна. Но, наверное, главное другое: применение, особенно непродуманное, бета-лактамовых антибиотиков может служить «спусковым крючком» для развития устойчивости *P. aeruginosa* к этим антибиотикам. И не просто к тому из них, который применяют, но и группе бета-лактамовых соединений, обладающих антипсевдомонадным действием. Присутствие ингибитора бета-лактамаз в таких препаратах, как пиперациллин — тазобактам или тикарциллин — клавулановая кислота, мало влияет на развитие резистентности к ним микроба или на индукцию устойчивости к иным бета-лактамам. Как уже подчеркивалось, устойчивые штаммы чаще всего находили у больных в отделениях интенсивной терапии и в хирургических подразделениях стационаров. Множественно резистентные не исключение. Именно больные, длительно повторно получавшие антимикробные препараты, являются носителями таких штаммов *P. aeruginosa*. Именно из подразделений длительного пребывания наиболее тяжелых, интенсивно леченных антибиотиками больных происходит распространение множественно устойчивых штаммов по всему медицинскому учреждению, да и за его пределы тоже.

Итак, проблема резистентности *P. aeruginosa* является достаточно острой, особенно благодаря возникновению такого феномена, как множественная устойчивость. Каким же образом ее решали ранее и решают сегодня?

Целенаправленный поиск антипсевдомонадных лекарственных средств был достаточно успешным. Сегодня можно говорить о целом арсенале таких препаратов. Более того, от некоторых из них даже оказалось возможным отказаться. Напомним, что первыми были карбоксипенициллины — карбенициллин и тикарциллин; их применяют до настоящего времени. Позднее признание получило, кроме того, сочетание тикарциллина с клавулановой кислотой (т.е. с ингибитором микробных бета-лактамаз). Затем появилась целая группа уреидопенициллинов. Четыре препарата были разрешены к клиническому применению (мезлоциллин, азлоциллин, апалциллин, пиперациллин). Правда сегодня, как правило, применяют пиперациллин и его сочетание с ингибитором бета-лактамаз тазобактамом. Остальные уреидопенициллины полностью или частично оказались ненужными. Свой вклад в номенклатуру антипсевдомонадных препаратов внесли цефалоспорины. Среди них антибиотики третьего поколения — цефтазидим и цефоперазон — и четвертого поколения — цефепим. К числу антипсевдомонадных антибиотиков можно с полным основанием отнести карбапенемы — имипенем и меропенем. Активность эртапенема в отношении палочек сине-зеленого гноя оказалась недостаточной. Дорипенем в этом отношении более перспективен, но его терапевтический потенциал в полной мере пока не изучен. Наконец, среди бета-лактамных антибиотиков, активных в отношении *P. aeruginosa*, следует назвать и азтреонам, единственный монобактам, дошедший до клинической практики.

Среди препаратов других групп, не бета-лактамной структуры, можно упомянуть фторхинолоны и аминогликозиды, которые, не являясь в буквальном смысле слова антипсевдомонадными антибиотиками, тем не менее в ряде случаев (об этом далее) могут быть использованы для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*. Наконец, полимиксины. Их основной микробной мишенью изначально были и остаются до сего дня именно палочки сине-зеленого гноя. Полимиксин В и полимиксин Е (колистин) с полным основанием можно причислить к антипсевдомонадным препаратам. Так было, как упомянуто, в прошлом, так было и в период их весьма лимитированного применения, так во многом (хотя не исключительно об этом уже говорилось в предыдущей главе) обстоит дело в наше время. Возвращение полимиксинов определяется той ситуацией, которая сложилась с чувствительностью к антибиотикам ряда грамотрицательных бактерий, в том числе и в первую очередь *P. aeruginosa*.

О роли антимикробных препаратов не бета-лактамно́й структуры в лечении инфекций, вызванных палочками сине-зеленого гноя, речь пойдет далее. Однако нетрудно заметить, что центральную роль в терапевтических мероприятиях играют не они, а антибиотики бета-лакта́миды, антипсевдомонадные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы. Именно эти антибиотики составляют «костяк», основную группу терапевтических средств для подавления *P. aeruginosa*, какой бы процесс микроб ни вызвал. Однако универсальное правило: возбудитель должен быть чувствителен к выбранному препарату — неизбежно и в данном случае. Как уже подчеркивалось выше, проблема возникла тогда, когда оказалось, что культуры *P. aeruginosa* могут быть устойчивы к антипсевдомонадным антибиотикам бета-лактамно́й структуры. Они могут быть резистентны к отдельным препаратам, группе соединений или всем (даже так) бета-лакта́мным антибиотикам. А к этому может прибавиться резистентность к антимикробным лекарственным средствам иных групп, не бета-лакта́мной природы. Множественная резистентность превращается в панрезистентность со всеми вытекающими для терапии последствиями. Насколько это реально, как часто и каков выход из этой ситуации — все это вопросы, заслуживающие рассмотрения. На них и пытаются дать ответ [186, 321a, 379].

Можно условно выделить несколько направлений в подходах к выбору антимикробных препаратов при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*. Первое — это их местное применение при поражениях кожи, слизистых, ранах, в том числе термических и т. п. При всей внешней простоте на самом деле проблема антимикробной терапии таких поражений — задача сложная и эффективность ее далеко не всегда зависима только от подавления контаминирующих микроорганизмов. Резистентность возбудителя, безусловно, накладывает свой отпечаток на выбор антибиотика (или антисептика, что в данном случае вполне уместно). Однако возможность местного применения препаратов в больших дозах, достаточные их концентрации на поверхности пораженных тканей, применение сочетаний препаратов создают определенный дополнительный потенциал для подавления возбудителей, в том числе множественно резистентных.

Второе направление — это антибиотикотерапия инфекций, вызванных чувствительными к антипсевдомонадным препаратам штаммами. Речь, естественно, идет не о тех заболеваниях, которые

предполагают местное применение антибиотиков, а о патологии, требующей создания достаточных («лечебных») концентраций во внутренних органах, в тканях, т.е. системного введения. В такой ситуации все авторы единодушны в том, что следует применять антипсевдомонадные бета-лактамы антибиотиков. Тут спора нет. А дальше начинается разногласия. Кто-то предпочитает антипсевдомонадные пенициллины (пиперациллин, тикарциллин) и их сочетания с ингибиторами бета-лактамаз, другие рекомендуют антипсевдомонадные цефалоспорины (обычно цефтазидим, реже цефоперазон) или цефалоспорин четвертого поколения цефепим. В обойму препаратов первого ряда входят и карбапенемы. В одних случаях бета-лактамы предпочитают использовать в виде монопрепаратов, в других, что чаще, в сочетаниях, обычно с аминогликозидами. Антибиотикотерапия инфекций, вызванных чувствительными к бета-лактамам палочками сине-зеленого гноя, не тема настоящей главы. Применение в данном случае тех или иных представителей всех трех групп бета-лактамов не является медицинской ошибкой, если она есть, то скорее не медицинская, а экономическая. Однако, по мнению автора, когда речь идет о тяжелой инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, всегда следует начинать с препарата активного и менее токсичного, с такого лекарственного средства, которое дает возможность варьировать дозы, подбирать их в каждом конкретном случае индивидуально, ориентируясь на состояние больного и течение процесса. Безусловно, пенициллины в этом случае выглядят предпочтительнее, чем и цефалоспорины, и карбапенемы. Среди пенициллинов наиболее активен пиперациллин. С него и целесообразно начинать, если нет каких-либо объективных данных против. А вот применение пенициллинов в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз (тазобактамом, клавулановой кислотой) в данной ситуации представляется по меньшей мере нелогичным. Они ничего не добавляют в терапевтическом плане, ограничивают дозирование основного антибиотика и служат дополнительным повреждающим компонентом для больного даже при условии, что их повреждающий потенциал невелик.

Ситуация радикально меняется с возникновением устойчивости *P. aeruginosa* к бета-лактамам антибиотикам. Вот тут-то на первый план и выходят те механизмы, которые определяют резистентность. Они или оставляют шанс на применение каких-либо препаратов этой группы, или исключают такую возможность.

Продукция БЛРС и AmpСБЛ оставляет в арсенале карбапенемы, которые не разрушаются этими ферментами. Иногда (если устойчивость определяется AmpСБЛ) свой антипсевдомонадный потенциал сохраняет цефепим. Иное дело, если микроб продуцирует карбапенемазы, в том числе МБЛ; по всем формальным признакам это исключает возможность применения в лечебных целях всех бета-лактамовых антибиотиков, включая антипсевдомонадные пенициллины, антипсевдомонадные цефалоспорины, карбапенемы и азтреонам. О возможных исключениях чуть позже. А вот тут-то приходится вернуться к уже обсуждавшимся в предыдущих разделах темам: что считать устойчивостью, исключающей возможность применения бета-лактамов и какова роль бактериологической службы в этом процессе, почему необходим тесный контакт лечащего врача и бактериолога? Совершенно очевидно, что важнейшую информацию для выбора того или иного антибиотика может дать установление природы бета-лактамаз, их принадлежности к той или иной группе. На вопрос можно или нет использовать те же карбапенемы или цефепим, способна ответить только лаборатория. Более того, она не только может, но и должна предупредить клинициста о потенциальной возможности образования тех или иных бета-лактамаз. Как уже подчеркивалось, резистентность микроба к бета-лактамам, механизм которой определяется продукцией БЛРС, AmpСБЛ, МБЛ, часто не выявляется прямым традиционным тестированием на чувствительность к бета-лактамовым антибиотикам. Она может носить скрытый характер и устанавливается только с использованием специальных методов, несложных, вполне доступных любой лаборатории, но не имеющих прямого отношения ни к методу серийных разведений, ни к методу «дисков». Лечащий врач, получив заключение о чувствительности возбудителя заболевания, *P. aeruginosa*, к антибиотикам с указанием на то, что активность пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов сохранена, вправе поставить вопрос о дополнительной информации. Более того, если речь идет о тяжелой патологии, об опасной для больного ситуации, ее, эту «дополнительную» информацию, целесообразно предусмотреть изначально. Речь, понятно, идет о возможной продукции БЛРС, AmpСБЛ и карбапенемаз. Но не только. Важным элементом для определения перспективы применения того или иного бета-лактамового препарата (тех, что обладают антипсевдомонадной активностью) является чувствительность (устойчивость), определенная методом

серийных разведений с установлением МПК. Этот показатель чувствительности (устойчивости) позволяет с большой долей вероятности предсказать скрытую способность микроба к образованию бета-лактамаз и, с другой стороны, оценить возможность применения антибиотиков в таких дозах, которые позволили бы преодолеть их устойчивость к антимикробному препарату.

Методология определения ферментообразования микробом изложена детально в другом издании [9]. И лечащему врачу, и микробиологу целесообразно учитывать несколько моментов. Для каждой группы бета-лактамаз есть свои методические подходы к их определению. Две методики получили официальное признание. Это определение бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и определение карбапенемаз [33, 200, 243]. Первая, определение БЛРС, вошла в отечественные методические указания и, по сути дела, является обязательной для исполнения. Другие, позволяющие выявить образование карбапенемаз, вошли в зарубежные стандарты. Это, во-первых, так называемый *Hodge test*, который автор позволил себе назвать по-русски «тест с помощником». В качестве «помощника» выступает штамм, чувствительный к действию антибиотика — того препарата, который, как предполагается, исследуемый микроб может разрушать образуемой им бета-лактамазой. Если опытный штамм образует определяемую бета-лактамазу (в частности, карбапенемазу), то штамм-помощник даст рост там, где его мог бы подавить антимикробный препарат; если фермент опытный штамм не продуцирует, антибиотик с микробом-помощником «расправится», не даст ему возможность образовать газон. *Hodge test* несложен в исполнении, он доступен любой микробиологической лаборатории клинического учреждения. Но кроме этой методики есть еще другие, не менее, а в чем-то и более информативные и несложные в исполнении. Они основаны на том, что каждая группа бета-лактамаз чувствительна к определенным строго специфичным ингибиторам. Активность БЛРС подавляет клавулановая кислота, но на AmpСБЛ и МБЛ она не действует. Клоксациллин подавляет AmpСБЛ, но не действует на БЛРС и МБЛ. А МБЛ (но не сериновые карбапенемазы) ингибируют хелатообразующие агенты, в том числе хорошо известная этилендиаминтетрауксусная кислота (ее обычно знают по аббревиатуре ЭДТК). Этот ингибитор неактивен в отношении БЛРС и AmpСБЛ. Есть ряд вариантов методик использования этих и некоторых других ингибиторов для выявления и дифференциации бета-лактамаз, образуемых

тестируемыми штаммами возбудителя. Методики с применением ингибиторов просты, их можно в ряде случаев реализовать даже с дисками, применяемыми для определения чувствительности микроба к антибиотикам. «Беда» в том, что все они не формализованы, не вошли в отечественную распорядительную документацию. Но может ли этот момент служить противопоказанием для решения вопроса о рациональном применении антибиотиков при лечении тяжелых больных? Формально — да, по сути — нет. Вот этот момент и заслуживает взаимной оценки и врача-лаборанта, и лечащего доктора. Применение такой методики, кстати говоря, юридически ничего не нарушит, но врач получит важную дополнительную информацию, которая в то же время может оказаться решающей.

Итак, очевидно, какие антибиотики могут быть основными, если возбудитель заболевания, *P. aeruginosa*, образует БЛРС и AmpСБЛ. Это, как подчеркивалось выше, карбапенемы. Тут мнения исследователей не расходятся. Антибиотиками выбора становятся карбапенемы или они же в сочетании с другими антибиотиками [124, 173, 183, 258, 336]. Но если микроб продуцирует карбапенемазы, то в этом случае возможны два решения. Первое — исключить бета-лактамы антибиотики из номенклатуры возможных средств терапии заболевания, искать препараты не бета-лактамой структуры и, опираясь на данные о чувствительности к ним возбудителя, т. е. *P. aeruginosa*, выбрать наиболее приемлемый по активности в отношении микроба и безвредности для человека препарат. С этой целью рассматривают возможность назначения полимиксинов, фторхинолонов, аминогликозидов [34, 35, 227, 258, 336]. Однако перспектива применения антибиотиков каждой из названных групп различна. Пожалуй, самым неожиданным моментом оказалась лимитированная активность фторхинолонов. Надежды, связанные с препаратами четвертого поколения, не оправдались. Левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин и др. оказались малоактивны в отношении *P. aeruginosa* и обоснованного применения при вызванных микробом заболеваниях не нашли. А что касается их предшественников, т. н. третьего поколения хинолонов, то среди них лишь цiproфлоксацин оказался приемлем для использования при соответствующей патологии: к нему может быть чувствительно до 70% культур палочек сине-зеленого гноя, и он действительно оказался в ряде случаев эффективным при инфекциях, вызванных этим микробом. Но, безусловно,

лечебный потенциал ципрофлоксацина ограничен. При тяжелых процессах он может оказаться недостаточным, что и подтверждает клиническая практика. Поэтому ципрофлоксацин рассматривают как один из возможных компонентов сочетанной терапии (о чем чуть далее). Что касается аминогликозидов (гентамицина, тобрамицина, амикацина, нетилмицина), то возможность их применения как антибиотиков первого ряда в случае инфекций, вызванных множественно резистентными штаммами *P. aeruginosa*, вызывает достаточно разные суждения. Исследователи единодушны только в одном: аминогликозиды токсичны, и применять их надо в строго оговоренной дозе, непродолжительными курсами, с учетом патологии (функции) почек и контролируя содержание (концентрации) антибиотиков в крови. Единодушия нет в другом: достаточна или нет эффективность этих антибиотиков как монопрепаратов. Кто-то считает их потенциал приемлемым, другие рассматривают аминогликозиды как важную составляющую сочетанной антибиотикотерапии [390]. В целом опыт показывает, что правы и те, и те. При менее тяжелых заболеваниях аминогликозиды, несомненно, эффективны. Привлекает сравнительно ограниченная резистентность к ним, особенно к амикацину, культур *P. aeruginosa*. В то же время аминогликозиды (при всех дискуссионных моментах) были и остаются самыми приемлемыми и применяемыми антибиотиками в сочетании с другими препаратами. Сочетания с ними и бета-лактамов, и антибиотиков других групп рассматриваются как серьезный элемент преодоления резистентности *P. aeruginosa* к применяемым антимикробным средствам.

Итак, остаются полимиксины. Их краткая характеристика приведена в предшествующей главе. Подчеркнем еще раз, полимиксины исторически и ранее, и во многом сегодня тоже считаются прежде всего антипсевдомонадными антибиотиками. Лишь множественная резистентность бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, образование ими карбапенемаз побудило пересмотреть существующие взгляды на спектр действия полимиксинов и рассматривать сферу их применения более широко. Сегодня в нее включены все инфекции, вызванные грамотрицательными палочками, чувствительными к полимиксинам, но резистентными к другим антибиотикам. Культуры *P. aeruginosa* на сегодняшний день сохранили чувствительность к полимиксинам. Число устойчивых штаммов не превышает 10–20% [219]. Но возникновение в процессе антибиотикотерапии устойчивости микроба к полимиксинам — это

реальность, и с этим приходится считаться, т. е. повторно контролировать чувствительность возбудителя заболевания к этим антибиотикам по мере их введения больному.

Существует клинический опыт применения полимиксинов при различных, в том числе тяжелых, заболеваниях, вызванных полирезистентными штаммами *P. aeruginosa*. Он не очень велик, но в целом положителен. Среди инфекций, которые лечили этими антибиотиками (преимущественно назначали колистин в виде его производного — колестиметата), осложненные формы поражений кожи и мягких тканей, пневмонии, абсцессы брюшной полости и малого таза, сепсис, эндокардит [124, 219, 258, 321а, 390]. Практически во всех случаях основным показанием для выбора именно полимиксина была множественная резистентность возбудителя. Особую группу составляют больные муковисцидозом, у которых полирезистентные штаммы *P. aeruginosa* выделяют особенно часто. И в этом случае зачастую именно полимиксины остаются в числе очень немногих препаратов, которые возможно использовать в силу высокой устойчивости микроба к большинству других антибиотиков. Более того, именно они при этой патологии остаются наиболее перспективными по действию на устойчивые палочки сине-зеленого гноя. Однако лечебный потенциал полимиксинов как монопрепаратов далеко не всегда считают достаточным. Учитывают и их повреждающее действие (это обсуждалось в предшествующей главе), и особенности фармакокинетики (она не оптимальна), и сравнительно большие МПК для культур *P. aeruginosa*, даже в том случае, если микроб к полимиксинам чувствителен. В этой связи наиболее частая практика — применять полимиксины в сочетании с другими антибиотиками, в том числе с фторхинолонами (обычно это ципрофлоксацин), рифампицином, бета-лактамами (даже если микроб к ним устойчив), аминогликозидами. Последнее, однако, представляется ошибочным в силу выраженной нефротоксичности и тех, и других. Вероятность в таком случае потенцированного повреждающего действия двух антибиотиков на почки велика. По убеждению автора, подобная практика не только ошибочна, но и к тому же не очень обоснованна в плане антимикробного действия на возбудителя, особенно *in vivo*.

Другой путь, предлагаемый для повышения эффективности полимиксинов при процессах, вызванных *P. aeruginosa*, это применение их в больших дозах [98, 332]. Основанием к тому служит возникшее в последнее время достаточно спорное предположение,

что опасность повреждающего действия полимиксинов (колистиметата в первую очередь) несколько преувеличена. Выше уже было отмечено, что для подобного убеждения пока оснований недостаточно. Слишком мало количество клинических наблюдений. Есть и такие, которые заставляют усомниться в обоснованности оптимизма в столь ответственном вопросе, как повреждающее действие полимиксинов. Идея «больших доз» сводится в основном к использованию двойной первой дозы, которую не очень удачно называют «нагрузочной», с переходом на последующее дозирование, близкое к стандартному. Для первой дозы, в частности, рекомендуют 9–12 млн ЕД колистиметата, для последующих — по 4,5 млн ЕД 2 раза в сутки. Практически это удвоенная доза, около того. Естественно, речь идет о внутривенном введении. Первую дозу рекомендуют вводить длительно, несколько часов. Продолжительная инфузия — это еще одна обсуждаемая возможность повышения эффективности полимиксинов. Результаты противоречивы. Это естественно, антимикробное действие полимиксинов зависит от концентрации. Поэтому при большой дозе антибиотика пролонгированное введение целесообразно, при обычной — ожидаемое повышение эффективности сомнительно. Однако правы те, кто рекомендует при лечении больных полимиксином (естественно, речь идет о терапии тяжелых процессов) ориентироваться на результаты определения концентраций антибиотика в крови, сопоставляя их с МПК. Не преувеличивая значимость подобных исследований (полученные данные носят сугубо ориентировочный характер), тем не менее они дают важную информацию и для выбора дозы, и для прогнозирования результативности антибиотикотерапии. В заключение темы полимиксинов следует еще раз упомянуть об опасности их повреждающего действия. С ним надо считаться во всех ситуациях [18].

Итак, применение полимиксинов является одним из возможных решений проблемы антимикробной терапии при заболеваниях, вызванных полирезистентным штаммом *P. aeruginosa*. Упомянулось выше еще одно решение — применение тех антибиотиков (речь практически идет только о бета-лактамах), к которым возбудитель по формальным критериям устойчив. Если подавляющие концентрации (МПК) этого антибиотика относительно невелики, а он в силу низкой токсичности может назначаться в больших дозах, то окажется, что резистентность возбудителя преодолеваема. Для этого антибиотик следует вводить в больших, но допустимых

дозах. К таким антибиотикам прежде всего относятся пенициллины, в частности, наиболее часто применяемый антипсевдомонадный препарат пиперациллин. К ним же могут быть причислены антипсевдомонадные цефалоспорины (цефтазидим, цефоперазон), а также цефепим. Увеличенные дозы узаконены также для имипенема. Есть все основания считать, что и меропенем можно назначать в удвоенной дозе, без особого риска для больного (хотя «узаконенных» рекомендаций на этот счет нет). Что важно для такого выбора? Прежде всего ориентиром должна служить МПК. Необходимо иметь реальное представление о том, насколько микроб резистентен к тому или иному антибиотику. Возьмем для примера цефтазидим. *P. aeruginosa* считается чувствительной к этому антибиотику при МПК 8 мкг/мл. При МПК 16 мкг/мл микроб признается малочувствительным, а при МПК 32 мкг/мл и более — резистентным к цефтазидиму. Между тем, если антибиотик ввести парентерально больному в дозе 2 г и в течение суток повторять эту процедуру трижды, то его концентрация в крови будет в несколько раз превышать МПК большую часть времени (от инъекции до инъекции). Такую же возможность дают пенициллины — пиперациллин, карбенициллин, тикарциллин. К пиперациллину микроб считают чувствительным при МПК до 64 мкг/мл, но эту величину можно превысить в 5–8 раз, вводя антибиотик внутривенно в дозе 4–6 г. Заметим, что по критериям чувствительности EUCAST контрольная концентрация еще меньше — 16 мкг/мл. При повторных инфузиях в течение суток это обеспечивает терапевтически значимые концентрации в крови по меньшей мере 50% всего периода от введения до введения. Значит ли это, что проблема преодоления резистентности в этом случае легко решается? Отнюдь нет. И фармакокинетика антибиотиков у больных различна, и концентрация в тканях (там, где локализуется воспалительный процесс, а следовательно, и микроб) может быть существенно меньше, чем в крови, и МПК — величина достаточно условная, и еще есть ряд причин, которые делают возможность преодоления устойчивости *P. aeruginosa* далеко не обязательным исходом. Речь идет только о шансе, который можно использовать. Помимо определения МПК важную информацию в этом случае может дать определение концентрации антибиотика в крови и (если возможно) в тканях.

Еще одна важная в практическом плане тема. Исследователи, изучавшие проблему антибиотикотерапии тяжелых инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, сознавая ее сложность, особенно в тех

случаях, когда микроб полирезистентен, сходятся (за редким исключением) в том, что сочетанное применение антимикробных лекарственных средств предпочтительнее, чем их назначение в виде монопрепаратов. Это тем более так, когда антибиотик используют при низкой резистентности к нему возбудителя. Однако этот довод отнюдь не является единственным и решающим для одновременного применения двух (или более) антибиотиков при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*. Сам по себе этиологический фактор его свойства, как и тяжесть вызываемых микробом патологических процессов, служит основанием для сочетанной терапии [20, 34, 390]. На подобной точке зрения настаивают многие авторы, в том числе разработчики методической документации, направленной на стандартизацию терапии многих тяжелых заболеваний в хирургии, онкологии, гематологии и пр. Нельзя сказать, что предлагаемые сочетания антимикробных препаратов отличались бы от тех, что широко приняты в терапевтической практике. Они известны, уже упоминались в предшествующей главе и будут упомянуты далее. Доводы в пользу сочетанного применения антибиотиков при процессах, вызванных *P. aeruginosa*, тоже традиционны. Как уже упоминалось выше, их пять. Напомним еще раз кратко их суть. Отбросим сразу возможность применения двух антибиотиков в уменьшенной дозе с целью профилактики их повреждающего действия. Это показание сегодня не выдерживает критики. Более обоснованно выглядит сочетанная антибиотикотерапия при отсутствии данных о возбудителе(-ях) или при смешанной микрофлоре, если чувствительность каждого из микробов к антибиотикам существенно различается. Палочки сине-зеленого гноя хотя и обладают определенными конкурентными свойствами (вспомним антибиотик пиоцианин), и способны «вытеснять» микробы других родов из места совместной вегетации, тем не менее часто сосуществуют с другими микроорганизмами. Более того, некоторые из последних способны потенцировать патогенность (вирулентность) *P. aeruginosa* (в частности, стафилококки). Отсюда вытекает целесообразность совместного применения антибиотиков при эмпирической терапии (если наличие в месте поражения *P. aeruginosa* только предполагается) и для расширения спектра антимикробного действия антибиотиков, если бактериологические исследования говорят о такой необходимости. Важным показанием для сочетанного применения антибиотиков является профилактика появления и размножения резистентных к используемому препарату клеток

микроба. Это достаточно известный универсальный прием преодоления резистентности возбудителя в процессе антибиотикотерапии. Вероятность такого эффекта экспериментально доказана. Только вот предсказать его, получить лабораторное подтверждение вероятности такого действия тех или иных препаратов, взятых вместе, невозможно. Если и надеяться на подобный эффект сочетания, то только «вслепую». Критики сочетанной антибиотикотерапии не без основания замечают, что она вместо искомого подавления резистентности микроба может дать противоположный результат — устойчивость уже не к одному, а к обоим антибиотикам, взятым в сочетании. Сказанное, и положительное, и отрицательное, вполне приложимо к *P. aeruginosa*. Но предсказать результат и в таком варианте невозможно.

Наконец, сочетанная терапия дает шанс на достижение т. н. синергидного (потенцированного) действия антибиотиков на микроб. Не будем останавливаться на том, как определяется и как достоверно учитывается подобный эффект, это обсуждается в ряде специальных публикаций [9, 390]. Главное заключается в существенном (достоверном) увеличении чувствительности возбудителя и к бактериостатическому (по МПК), и к бактерицидному (по МБК) действию антибиотиков. Особо ценится способность двух препаратов усиливать летальное действие (бактерицидность), столь необходимое при тяжелых инфекционных процессах. Но, кроме синергидного эффекта, применение двух препаратов может проявиться в т. н. суммарном действии (сложении эффектов), что в принципиальном плане явление неплохое; они могут действовать в индифферентном варианте, когда один антибиотик активен, а второй действует не на микроб, а лишь повреждающе на человека (что плохо). Наконец, возможный эффект, который должен быть исключен, это антагонистическое действие. Конкурентное, антагонистическое действие антибиотиков при их сочетанном применении недопустимо. Тот или иной вариант сочетанного действия антимикробных препаратов на определенный штамм возбудителя может быть убедительно продемонстрирован *in vitro*. Для этого существуют специальные лабораторные тесты (и по МПК, и по МБК). В экспериментальных условиях (в опытах на животных) он проявляется снижением (или, наоборот, увеличением) смертности, изменением продолжительности жизни, динамикой микробной обсемененности тканей животных. Значительно труднее (а очень часто просто невозможно) установить характер

сочетанного действия антибиотиков на течение заболеваний человека. Слишком много факторов влияет на состояние больного, динамику процесса, эффективность проводимой терапии. Это тем более так, если учесть, что антимикробные препараты — важный, но не единственный и далеко не всегда решающий элемент терапевтических мероприятий. Вот почему статистически наиболее достоверные данные о действии двух (или более) антибиотиков на *P. aeruginosa* получены *in vitro*. Тот или иной эффект более или менее убедительно продемонстрирован в опытах на животных. Что же касается эффективности сочетанной антибиотикотерапии при заболеваниях человека, особенно тяжелых, вызванных палочками сине-зеленого гноя, то оценка ее результатов носит относительный характер, часто на уровне впечатления врача. Что естественно. Но и эти данные важны. Они в ряде случаев позволяют исключить антагонистический вариант и (или) подтвердить возможность синергидного действия, установленные в опытах *in vitro* и *in vivo*. Следует обратить особое внимание на конкурентное (антагонистическое) действие; в исследованиях последних лет этот вопрос, такая возможность отошли на задний план, что неверно. Опасностью антагонизма не должно пренебрегать. Конкурентное действие — реальность, но в условиях клиники его выявить очень сложно.

Какие же сочетания антибиотиков предлагают использовать для лечения тяжелых инфекций, вызванных *P. aeruginosa* и особенно множественно резистентными штаммами? Наиболее часто рекомендуют бета-лактамы препараты в сочетании с аминогликозидами [115, 227]. Это традиционный, хронологически давний подход к выбору совместно используемых антибактериальных лекарственных средств. Отношение к такому сочетанию (как уже отмечено ранее) не одинаковое. Большинство авторов рассматривают его как вполне приемлемое, перспективное. Есть и те, кто считает бета-лактамы самодостаточными и что аминогликозиды ничего к их эффективности не добавляют. Безусловно, превалирует первая точка зрения. Для этого есть ряд оснований. Однако применение тех и других вместе предполагает соблюдение некоторых правил. Прежде всего заметим, что в данном конкретном случае — действие на *P. aeruginosa* — речь идет о сочетании антипсевдомонадных бета-лактамов препаратов (пиперациллин, цефтазидим, цефепим, карбенициллин, тикарциллин) с аминогликозидами второго поколения. Среди последних как объект

и изучения, и применения обычно называют гентамицин, реже тобрамицин и амикацин и, как исключение, другие. Это важно подчеркнуть, поскольку использование бета-лактамов, не обладающих антипсевдомонадным действием (например, ампициллина), бесперспективно. В равной степени нецелесообразно применять аминогликозиды первого поколения (стрептомицин, канамицин) или малоизученные антибиотики этой группы. Второе условие — микроб должен быть чувствителен к обоим препаратам — и бета-лактаму, и аминогликозиду. Чем меньше МПК того и другого антибиотика, тем вероятнее достижение потенцированного действия и, что особенно важно для терапии осложненных процессов, бактерицидного эффекта. Возникает естественный вопрос: а как же быть в том случае, если микроб устойчив к одному из препаратов? Ведь выше утверждалось, что сочетанная антибиотикотерапия в такой ситуации может оказаться приемлемой, возможным выходом из создавшегося трудного (с подбором адекватных лекарственных средств) положения. Тут нет противоречия. Все зависит от степени устойчивости *P. aeruginosa* к бета-лактамам, от того, насколько МПК превышает критерий чувствительности. Если речь идет о промежуточной чувствительности (устойчивости) или двукратном превышении предельной МПК, увеличение дозы, применение антибиотика в максимально допустимом количестве и в сочетании с антибиотиком аминогликозидной группы вполне может решить проблему преодоления резистентности [115]. Хуже обстоит дело в случае устойчивости к аминогликозидам. Увеличивать дозу этих антибиотиков опасно, к этому лучше не прибегать. Такого же опыта, что есть с сочетанной терапией энтерококковых инфекций (когда допускается возможность синергидного действия при ограниченной устойчивости энтерококка к аминогликозидам) при возбудителе заболевания *P. aeruginosa* нет. Единственным основанием для терапии бета-лактамом и аминогликозидом при резистентности микроба к последнему могут служить результаты определения чувствительности микроба, возбудителя заболевания, к сочетанию выбранного аминогликозида с антипсевдомонадным препаратом. Такая методика есть, за рубежом она узаконена, внесена в стандарт. Приведена она и в отечественной литературе [9]. Как уже подчеркнуто выше, такой антибиотический комплекс по действию на *P. aeruginosa* не конкурентен. Многолетние наблюдения показывают, что опасаться антагонизма этих антибиотиков не приходится (он возможен только теоретически). Практика дает

основание считать, что сочетание бета-лактамов с аминогликозидом в худшем варианте индифферентно по действию на микроб, но оно может быть и синергидным, и суммарным (аддитивным). Это подтверждает опыт клинического применения таких сочетаний при ряде тяжелых инфекций, вызванных палочками сине-зеленого гноя [115, 295, 390]. Среди них сепсис, эндокардит, обширные поражения мягких тканей, абсцессы брюшной полости и т. д.

Однако возможная устойчивость *P. aeruginosa* к аминогликозидам, их повреждающее действие, которое ограничивает и разовую, и суточную, и, что особо неблагоприятно при заболеваниях, вызванных *P. aeruginosa*, курсовую дозу (продолжительность курса), заставляет искать возможность сочетанного применения бета-лактамов с другими антибиотиками. Предлагается, в частности, использовать фторхинолоны [238, 295]. Существует опыт использования в сочетаниях ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина. Однако, уже подчеркивалось ранее, только ципрофлоксацин активен в отношении палочек сине-зеленого гноя в концентрациях, позволяющих считать его достаточно перспективным. Остальные фторхинолоны, в том числе последнего поколения, оказались менее целесообразны — их МПК для микроба, даже если он чувствителен, близки к предельным (к *break-points*). Поэтому для сочетанного применения с антипсевдомонадными пенициллинами и цефалоспоридами наиболее приемлем ципрофлоксацин (и только). Естественно, что важным условием для его сочетанного использования является чувствительность к нему микроба. Что касается других фторхинолонов, то их не следует полностью исключать из числа перспективных. Но для назначения того или иного препарата необходимо установить его МПК для возбудителя и убедиться в его преимуществе перед иными антибиотиками данной группы, в том числе и в первую очередь при сравнении с ципрофлоксацином.

Среди других сочетаний, которые использовали для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, — антипсевдомонадные пенициллины или цефалоспорины с рифампицином, полимиксином, фосфомицином. Однако число таких наблюдений мало и о каких-либо обоснованных рекомендациях говорить рано. Настороженность вызывает то обстоятельство, что активность рифампицина и фосфомицина в отношении палочек сине-зеленого гноя мала. Большинство штаммов к этим антибиотикам конститутивно устойчиво.

Высокая резистентность *P. aeruginosa* к бета-лактамным антибиотикам, в том числе к карбапенемам при образовании карбапенемаз, с особой остротой поставила вопрос о возможности сочетанного применения полимиксинов с другими антибиотиками. Как уже отмечено выше, в такой ситуации отнюдь не оптимальные по своим свойствам полимиксины становятся чуть ли не единственно реальными для применения антипсевдомонадными препаратами. Поскольку их лечебный потенциал ограничивается опасностью повреждающего действия на больного (с соответствующим дозированием), то сочетанное применение полимиксинов с другими антибиотиками выглядит весьма целесообразным. Вопрос только в том — с какими? Эти «другие» должны быть совместимы с полимиксинами и по противомикробному действию на *P. aeruginosa*, и по повреждающему действию на больного. Неприемлемой представляется рекомендация использовать полимиксины с аминогликозидами. У них общие мишени в организме больного — почки, нервная система. Назначение таких антибиотиков вместе скорее надо трактовать как врачебную ошибку. Более приемлемо сочетанное применение полимиксина с фторхинолонами. По уже упомянутой выше причине наиболее целесообразным следует считать ципрофлоксацин. Однако решающее значение имеет чувствительность штамма к фторхинолонам, установленная по МПК. Есть указания на возможность совместного использования полимиксина с рифампицином. Во всех случаях речь идет о достаточно небольшом количестве исследований, выполненных *in vitro*, и об очень ограниченных клинических наблюдениях. Единственное, что можно утверждать с большой долей вероятности, что подобные сочетания полимиксина с фторхинолонами или рифампицином не конкурентны [34, 295].

Суммируя сказанное, можно выделить следующие моменты. Сочетанная антибиотикотерапия тяжелых процессов, вызванных *P. aeruginosa*, считается целесообразной. Множественная резистентность возбудителя к антибиотикам является важным дополнительным основанием для совместного применения в лечебных целях антимикробных лекарственных средств. Во всех возможных случаях базовым препаратом в сочетании должны быть антипсевдомонадные бета-лактамные антибиотики (пиперациллин, цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем и др.). Наиболее принятым вторым компонентом в сочетании являются антибиотики аминогликозидной группы (гентамицин, тобрамицин, амикацин) при

условии, что микроб чувствителен к этим антибиотикам. В противном случае для сочетанного использования с бета-лактамами целесообразны фторхинолоны, в первую очередь ципрофлоксацин. При высокой резистентности *P. aeruginosa* к антипсевдомонадным бета-лактамам антибиотикам рекомендовано использовать полимиксины, которые могут быть сочетаемы с фторхинолонами. Как препарат резерва для сочетанной антибиотикотерапии может быть использован рифампицин.

В таблице 14 представлен перечень тех антибиотиков, которые часто называют среди лекарственных препаратов, предназначенных

Антибиотики, наиболее часто рекомендуемые при лечении

Антимикробный препарат	Способ введения	Разовая доза	Количество введений в сутки	Суточная доза
Имипенем	в.в.	500–1000 мг	3–4	4000 мг
Меропенем	в.в.	500–1000 мг	3	3000 мг
Дорипенем	в.в.	500 мг	3	1500 мг
Пиперациллин	в.в.	3000–4000 мг	4–6	24000 мг
Пиперациллин–тазобактам	в.в.	4500 мг	3–4	18000 мг
Тикарциллин	в.в.	2000–4000 мг	4–6	18000 мг
	в.м.	1000–2000 мг	4	
Цефепим	в.в.	1000–2000 мг	2–3	до 6000 мг
Цефтазидим	в.в.	500–2000 мг	2–3	до 6000 мг
	в.м.	500–2000 мг		
Цефоперазон	в.в.	2000–4000 мг	2–3	до 6000 мг
	в.м.	2000 мг	2–3	
Азтреонам	в.в.	2000 мг	2–4	до 8000 мг
	в.м.	1000 мг	2–4	
Гентамицин, тобрамицин, амикацин	в.в.	Использовать только в стандартном режиме дозирования.		
	в.м.			
Тобрамицин	ИНГ	300 мг	1–2	300–600 мг
Колистин (колистиметат)	в.в.	1,25 мг/кг	2–4	5 мг/кг
Колистин	ИНГ	75–150 мг	2	300 мг/кг
Ципрофлоксацин	в.в.	600–800 мг	2	до 1600 мг
	в.м.	400 мг	2	800 мг

для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*. Используем эти данные для заключения. Список включает очень разные по значимости антимикробные средства, да и показания к применению каждого из них очень различны.

Суммируем приведенные выше материалы. Если вспомнить, что глава посвящена прежде всего антибиотикотерапии процессов, вызванных полирезистентными штаммами (а это в самом плохом варианте возбудитель, образующий карбапенемазы), то как резерв наиболее приемлемыми оказываются полимиксины. К ним пока резистентность *P. aeruginosa* проявляется нечасто, хотя

Таблица 14

инфекций, вызванных *P. aeruginosa* [1, 34, 40, 98, 236, 269, 379]

	Примечания (см. также комментарий в тексте)
	Назначают с учетом МПК и образования микробом карбапенемаз.
	В особо тяжелых случаях дозу увеличивали до 4000 мг/сутки. Назначают с учетом образования микробом карбапенемаз.
	Опыт применения ограничен. При образовании микробом карбапенемаз не использовать.
	Назначение возможно с учетом синтеза бета-лактамаз и МПК.
	Назначение возможно с учетом синтеза бета-лактамаз и МПК.
	Назначение возможно с учетом синтеза бета-лактамаз и МПК.
	Назначение возможно с учетом синтеза бета-лактамаз и МПК.
	Назначение возможно с учетом синтеза бета-лактамаз и МПК.
	Назначение возможно с учетом синтеза бета-лактамаз и МПК.
	Назначение возможно с учетом синтеза бета-лактамаз и МПК.
	Чаще применяют в сочетании с другими антибиотиками.
	Назначают только при патологии дыхательных путей и легких, чаще — при муковисцидозе.
	Доза дана по активному полимиксину Е (колистину). Допускается возможность удвоения дозы.
	Назначают только при патологии дыхательных путей и легких, чаще — при муковисцидозе.
	Учитывать возможную резистентность микроба.

и возможна. Однако их токсичность остается проблемой, ограничивающей и дозы препарата, и саму возможность применения. Образование БЛРС и АмрСБЛ исключает назначение пенициллинов и цефалоспоринов, но оставляет в арсенале карбапенемы. Впрочем, как подчеркнуто выше, определенный шанс дает устойчивость *P. aeruginosa*, которая близка по МПК к контрольной точке, т. е. незначительная резистентность к тем или иным пенициллинам или цефалоспорином. Большие дозы малотоксичных антибиотиков бета-лактамной структуры оставляют надежду на преодоление резистентности возбудителя. Однако при этом очень важно постоянно контролировать чувствительность микроба к применяемому препарату: число высокоустойчивых клеток может увеличиваться очень быстро. Еще одна возможность для эффективной терапии — различие в чувствительности *P. aeruginosa* к бета-лактамам: к одним микроб может быть резистентен, к другим малочувствителен или даже чувствителен. Поэтому, в частности, целесообразно контролировать параллельно восприимчивость возбудителя к действию цефепима, цефтазида и цефоперазона — может быть, какой-либо из них окажется перспективным для применения. В ряде работ авторы полагают, что устойчивость *P. aeruginosa* к бета-лактамам антибиотикам (речь может идти только о резистентности, близкой к пороговой, незначительной) возможно преодолеть с помощью сочетаний бета-лактамов с другими препаратами, аминокликозидами в первую очередь. Сами аминокликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин) тоже рассматривают как антибиотики резерва при полирезистентности *P. aeruginosa*. Однако их применению в качестве монопрепаратов часто препятствуют устойчивость к ним микроба, токсичность и невозможность использовать антибиотики в количествах, превышающих достаточно жесткий лимит дозирования. Недостаточно очевидна и требует осторожного подхода перспектива применения фторхинолонов. Из тех препаратов этой группы, которые широко применяют в клинической практике, таких, которые нашли бы признание как антипсевдомонадные, способные конкурировать с другими подобными антибиотиками, таких нет. Лишь «старый» ципрофлоксацин активен в отношении некоторой части культур *P. aeruginosa*. Его, если микроб к нему чувствителен, используют как антибиотик резерва при инфекциях, вызванных палочкой сине-зеленого гноя.

Итак, казалось бы, список препаратов, приведенных в таблице, велик, а фактически очень и очень недостаточен. Врач, фигурально

говоря, может столкнуться с ситуацией, что «лечить нечем». Однако если существует тесный контакт между лабораторной службой и клиницистом, если микробиологи используют весь набор известных и несложных аналитических исследований, если у тех и других накоплен достаточный объем знаний в области дисциплин, объединяемых понятием «противомикробная химиотерапия», то выход из самой сложной ситуации может и должен быть найден. Другого не дано.

Приведенные выше материалы дают повод затронуть несколько важных вопросов рациональной антибиотикотерапии, ее тактики.

Оценивая данные, приведенные в специальной литературе, об устойчивости *P. aeruginosa* к антибиотикам, следует упомянуть о необходимости осторожного (если не сказать критического) к ним отношения. Безусловно, они дают общее представление о ситуации, справедливо отражая в целом направленность процесса появления и распространения резистентности микроба к антипсевдомонадным препаратам. В глобальном плане эти показатели, скорее всего, достаточно информативны. Их можно и должно учитывать. Но вот когда речь идет об отдельно взятом лечебном учреждении, о каком-либо структурном подразделении этого учреждения и тем более о конкретном больном, если оценивают резистентность *P. aeruginosa* в таком масштабе, вот тут-то и приходится вспомнить о надежности результатов исследования, об их методической обоснованности, о том, что и как необходимо анализировать при установлении чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам.

Оговоримся сразу: все, что будет обсуждаемо далее, не так уж и важно, если речь идет об антибиотикотерапии обычных, не тяжелых инфекций у больных с хорошим иммунитетом. Синергидная атака на возбудителя противомикробного препарата и собственных защитных сил больного в такой клинической ситуации часто достаточны, даже если выясняется, что микроб формально нечувствителен к антибиотику (а «чувствительность» устанавливали традиционным методом, например, с помощью дисков). Это тем более так, если среди терапевтических мероприятий центральное место занимает хирургическое пособие, а антибиотики служат лишь дополнительным лечебным средством, далеко не всегда необходимым. Проблема чувствительности — резистентности возбудителя становится качественно иной, когда речь идет о тяжелой патологии, ставящей в опасность жизнь больного, когда иммунитет

его дефицитен, когда высокая вирулентность возбудителя или возбудителей накладывает свой отпечаток на распространенность, скоротечность и выраженность деструктивных проявлений заболевания. Таких «когда» любой врач может вспомнить достаточно много. Но вот в такой ситуации антибиотикотерапия должна быть предельно точной, выверенной. Фактор резистентности возбудителя при выборе антибиотика должен быть исключаяющим, а антимикробная активность отобранного препарата(-ов) — максимально возможной. Тут-то и приходится говорить о тех характеристиках, о тех особенностях *P. aeruginosa*, которые могут помешать, причем существенно, реализации рациональной антибиотикотерапии.

И в ряде исследований, и в данной книге уже говорилось о том, что некоторые микроорганизмы являются трудным объектом при определении их чувствительности к антибиотикам [9]. Вспомним о грамотрицательных бактериях, образующих бета-лактамазы расширенного спектра, или о «метициллинрезистентности» стафилококков — устойчивость тех и других к бета-лактамам антибиотикам традиционными «фенотипическими» методами часто не определяется, хотя она есть и клинически способна проявиться самым неблагоприятным для лечебного процесса (т. е. для больного) образом. И это далеко не единичный случай. Палочка синезеленого гноя, как это ни парадоксально, тоже не самый удобный объект для тестирования. Казалось бы, неприхотливый микроб, образующий ровный газон на поверхности плотной питательной среды и обеспечивающий отчетливо видимый рост в жидкой питательной среде при минимально возможной продолжительности инкубации, он, однако, способен дать неверный результат определения его чувствительности к антимикробным препаратам [56, 200, 243, 287]. И добро бы, если чувствительный штамм был назван устойчивым (это плохо, но такая ошибка не дает оснований для назначения неэффективного препарата). Может быть наоборот — устойчивый штамм признается чувствительным. А это уже основание для неверного выбора лечебного средства. Почему это происходит, почему микробиолог приходит к неверному заключению? Как это было установлено в специальном исследовании, грамотрицательные бактерии, в т. ч. *P. aeruginosa*, при тестировании их чувствительности к антибиотикам приводят к неверному заключению в 10–20% исследований [56]. Цифры очень большие, непозволительно велики. Для этого есть несколько причин, если тестирование проводят шаблонно с использованием только

диск-диффузионного метода (что чаще) или метода серийных разведений (что реже). Не будем в книге, предназначенной в значительной степени для врачей, не занятых в сфере лабораторного обеспечения, останавливаться на технических деталях. Отметим только, что сама технология исследования методом дисков и те процессы, которые при этом происходят, чреваты образованием зон подавления роста микроба, неадекватных критериям чувствительности. *P. aeruginosa* с ее быстрым ростом популяции, слизееобразованием, гетерогенностью клеток по чувствительности к препаратам этому весьма способствует. Существует дисбаланс между чувствительностью популяции *P. aeruginosa* к антибиотикам, если микроб вегетирует в аэробных условиях, например на поверхности раны, в анаэробных условиях, например в глубине тканей, или в биопленках. Образование биопленок — это одно из ярко выраженных особенностей микроба. *P. aeruginosa* образует их на поверхности дренирующих устройств, протезов любой локализации, инородных тел; но, что особо важно, — на поверхности слизистых. Наиболее драматично образование биопленок в дыхательных путях больных муковисцидозом. Как полагают, именно это приводит к трагическому исходу. Но в свете обсуждаемой проблемы важно, что микроб, вегетирующий в анаэробных условиях и в биопленках, значительно устойчивее к антибиотикам, чем при определении его чувствительности в лабораторных условиях с использованием т. н. стандартизованных методов. Заметим, речь не идет о влиянии фармакокинетических свойств антибиотиков *in vivo*, а именно о чувствительности к ним и клеток, и популяции микроба в целом. Однако в свете обсуждаемой темы особенно внимания заслуживает ярко выраженная у *P. aeruginosa* способность достаточно быстро использовать разнообразные механизмы защиты от антибиотической атаки, становиться резистентными. К сказанному ранее следует добавить скрытую готовность микроба к ферментообразованию, к синтезу разнообразных по спектру действия бета-лактамаз (предполагают, что не только их), которая проявляется в лечебном процессе, но не выявляется до его начала, т. е. в лаборатории. Нетрудно заметить, как в один узел сплелись культуральные свойства микроорганизма, информативная ограниченность существующих расхожих методов определения чувствительности и обусловленная генетически потенциальная способность возбудителя к инаktivации противомикробных средств. И все это, вместе взятое, проявляется в одном — необоснованном,

неточном или просто ошибочном выборе и назначении больному противомикробного лекарственного средства, индуктором чего может быть лабораторная служба. О допустимости такой ситуации говорить не приходится.

Но раз так ставится вопрос, коль скоро речь идет об антибиотикотерапии вызванных *P. aeruginosa* тяжелых заболеваний при условии, что тестирование возбудителя на его восприимчивость к действию противомикробных препаратов может быть в лучшем случае неполным, а в худшем — просто неинформативным, то закономерно напрашивается встречный вопрос: каким образом проблема решается, что рекомендуют, какие предложения в этом отношении приемлемы. Ожидаемо, что ответ лежит в сфере конкретных рекомендаций — что и как надо делать. Но автор позволит себе начать с другого, с того, что не укладывается просто в рамки антибиотикотерапии тяжелых инфекций, происхождения которых замыкается на *P. aeruginosa*. Синегнойная палочка с ее полирезистентностью — и природной, и вторичной, — та патология, которую вызывает этот микроб, патология, способная в ряде случаев поставить в тупик любого профессионала, выбирающего противомикробное лекарственное средство, это лишь яркий образец сложности и многозначности обсуждаемой проблемы. Фармакотерапия сегодня — это самостоятельная и очень объемная дисциплина, требующая особой подготовки. Противомикробная фармакотерапия не только одна из ее составляющих, это наиболее трудный фрагмент данной дисциплины, поскольку требует умения параллельно анализировать данные клиники, клинической фармакологии и клинической микробиологии и на основе такого комплекса знаний, такого анализа выбирать в каждом конкретном случае (подчеркнем еще раз, при тяжелом, смертельно опасном заболевании) тот наилучший препарат и тот оптимальный режим его применения, которые возможны в конкретной, порой архисложной, ситуации. Автор с уважением относится к мировому опыту стандартизации лечебного процесса, в том числе и антибиотикотерапии. Протоколы (стандарты), несомненно, полезны, но тогда, когда клиническая ситуация не выходит за рамки обычного течения заболевания, когда не требуется принятия «нестандартных» решений. Полирезистентность возбудителя, все те варианты его «чувствительности», что обсуждались выше, не могут быть учтены в рамках даже самого продуманного документа. Значит, необходимы решения, носящие сугубо индивидуальный, ситуационный характер,

касающиеся антимикробной терапии только одного больного, учитывающие особенности только данного возбудителя(-лей) и только одного пациента, у которого этот микроб вызвал заболевание. Для этого требуются знания, очень часто значительные знания, такие, чтобы и неформально, и формально (с юридической стороны дела врачу тоже надо считаться) выбор антибиотика, его дозы и режима введения были оптимальны. И все это в трудной клинической ситуации. Многие ли врачи обладают такими знаниями, такой информацией? Надо отдать должное составителям инструкций по применению ко многим зарубежным антибиотическим лекарственным средствам. Они выгодно отличаются последовательностью и детальным изложением необходимого для врача материала. Но в них (и это естественно) говорится о том, как надо применять антибиотик. Однако не дается ответа на вопрос — почему. Такие инструкции, как и стандарты, хороши для расхожих клинических ситуаций, но явно недостаточны для сложных. Отсюда вытекает острая необходимость в базовых (хотя бы) знаниях в области клинической фармакологии и клинической микробиологии, естественно, в тех их частях, которые имеют прямое отношение к антибиотикам и антибиотикотерапии. Мысль отнюдь не новая. Она звучала и продолжает обсуждаться в ряде работ отечественных и зарубежных, в том числе последних лет [5, 54]. Дело, однако, не в постановке вопроса, а в его реализации. Анализ ошибок, которые были допущены лечащими врачами и клиническими микробиологами в процессе осуществления мероприятий, связанных с антибиотикотерапией инфекций (а он проводился неоднократно), не дает оснований для особого оптимизма [8]. Скорее наоборот. В частности, он свидетельствует о неумении определенной части врачей в практической деятельности считаться с таким явлением, как резистентность бактерий к антибиотикам, а лабораторной службы — грамотно распорядиться теми методами, которые позволяют в полной мере оценить эту важнейшую характеристику возбудителя. И это лишь часть того, что необходимо для полноценной антибиотикотерапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, в том числе *P. aeruginosa*.

При антибиотикотерапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, особенно его полирезистентным штаммом, исключительное значение имеет тесный контакт, взаимодействие клинициста и бактериологической службы. Микроб ставит перед теми и другими достаточно сложные вопросы, непосредственно влияющие на тактику

лечебного процесса, антибиотикотерапии в первую очередь. И это касается не только устойчивости возбудителя к антибиотикам. Палочки сине-зеленого гноя принадлежат к той небольшой группе микроорганизмов, для которых установлен достаточно сложный в плане этиопатогенеза вызываемых ими заболеваний характер взаимодействия с другими микроорганизмами. Это известное, хотя и не очень хорошо изученное явление. Напомним его. *P. aeruginosa*, с одной стороны, продуцент антибиотика, того самого пиоцианина, с которым связана окраска и колоний микроба, и биосубстратов, в том числе экссудата. Он обеспечивает, как предполагают, подавление сопутствующей микрофлоры; пусть ограниченно, пусть лишь небольшой части контаминирующих бактерий, но, тем не менее, способствует выживанию *P. aeruginosa* в конкурентной борьбе с другими микроорганизмами. Микробиологам хорошо известен факт вегетации микроба как монокультуры в тех пораженных тканях, где ассоциация микроорганизмов, казалось бы, обязательна (раны, язвенные поражения кожи и т. п.). Но это бывает далеко не всегда. Синегнойные палочки могут быть обнаружены вместе с другими микробами, в том числе с такими частыми при поражениях кожи и мягких тканей, как стафилококки, *S. aureus* в первую очередь. И вот в этом случае происходят два разнонаправленных процесса — подавление репродукции одного микроба другим и в то же время стимуляция токсикообразования палочками сине-зеленого гноя под влиянием биосубстратов стафилококка. Вирулентность *P. aeruginosa* в результате существенно возрастает со всеми вытекающими для течения заболевания неблагоприятными последствиями. Но происходит это в случае вегетации штаммов золотистого стафилококка при его достаточной биомассе, состоящей из физиологически активных клеток. Ответить на вопрос, какова ассоциация микроорганизмов, какова их патогенность и насколько существенна обсемененность тканей, может только бактериологическая служба. За этим должна последовать важная коррекция в выборе антимикробного средства. Другое важное обстоятельство — одновременно с антибиотикотерапией происходит появление устойчивых клеток возбудителя. Для *P. aeruginosa* типично быстрое развитие резистентности к антибиотикам, причем не обязательно только к тем, которые применяют (хотя, конечно, к ним в первую очередь). Механизм устойчивости может быть различен, как и различна по степени сама устойчивость. И этот ход событий может отследить только микробиолог. А вот клиницист

в это же время судит о динамике заболевания, о клиническом ответе на проводимое лечение, антибиотиками в том числе. Сопоставляя то и другое, характер микрофлоры, наличие ассоциации и ее состав, резистентность к антимикробным препаратам и ход заболевания, клиницист совместно с микробиологом могут сделать ряд важных для проводимой терапии в целом и антибиотиками (прежде всего) уточнений. Но для этого специалисты должны работать вместе, понимать друг друга и принимать совместные решения и по противомикробной терапии, и о проведении новых аналитических процедур. Только так возможны неординарные решения. Автору этих строк не везло, он очень редко встречал такое взаимопонимание и взаимодействие. А ведь речь, напомним это, идет о лечении тяжелых больных.

Однако эффективное сотрудничество той и другой службы возможно при условии, если бактериологи владеют современной методологией и используют весь комплекс методических приемов, позволяющих разносторонне охарактеризовать чувствительность возбудителя к антибиотикам. Взвешенная, тем более неординарная антибиотикотерапия возможна только при условии, если о возможности (или невозможности) подавления репродукции и жизнеспособности микроба будет известно все, — все, что сегодня может определить микробиологическая лаборатория. А это немало, совсем немало и при этом вполне доступно. Ни в коей степени не пытаюсь обобщать, тем не менее приходится признать, что отечественная практика слишком часто ограничивается определением чувствительности возбудителя с использованием диск-диффузионного метода. И все. Напомним, что обсуждается только проблема антибиотикотерапии тяжелых инфекций, к тому же вызванных мультирезистентными штаммами. Автор уже высказывал свое мнение об ограниченной информативности и недостаточной точности результатов, полученных таким методом [8]. Он приемлем, когда не стоит вопрос о жизни и смерти больного, об опасности продолжительного инвалидирующего процесса. В такой «спокойной» ситуации информация, полученная с использованием «метода дисков», достаточна. Но ведь речь идет не об этом. Значит, более адекватен метод серийных разведений. Он далеко не оптимален, результат его применения условен, но количественная характеристика чувствительности — это шаг вперед. Можно хотя бы в приближении судить о соответствии МПК тем концентрациям препарата, которые достижимы в крови и тканях больного. А если при

этом определяют концентрацию препарата хотя бы в крови больного, логика выбора антибиотика и его дозы становится еще более взвешенной. Впрочем, и литературные данные о фармакокинетике антимикробного средства способны дать вполне приемлемый ориентир для сравнения с МПК. Итак, начинать надо с подавляющей концентрации. Но только ее при лечении тяжелых больных мало. Вспомним, о каких больных идет речь. Как правило, их иммунитет недостаточен, собственные защитные силы лимитированы. Синхронное, синергидное действие на микроб антибиотиков и факторов иммунитета полностью или частично исключается. Значит, бактериостатическое действие антимикробных препаратов недостаточно. И это в лучшем случае. Такая «недостаточность» способна привести лишь к ограниченному временному клиническому эффекту, но весьма способствует селекции резистентных клеток и мутационным процессам, приводящим к устойчивости популяции возбудителя к антибиотику(-ам). А ведь так часто микроб уже резистентен ко многим из них. Значит, нужен не бактериостатический, а бактерицидный эффект, антибиотик должен создавать в организме больного летальные для микроба концентрации. Но каковы они? И на этот вопрос может и должна дать ответ бактериологическая лаборатория. Определение МБК (минимальной бактерицидной концентрации) — это ее задача. Заметим еще раз, что речь не идет о технически сложной методологии. Определение МБК доступно любой микробиологической структуре лечебного учреждения, а сама процедура не требует ни существенных трудозатрат, ни специального оборудования. Итак, важную, полезную информацию для выбора и антибиотика, и его дозы, и режима введения дает определение МБК. Но и этого недостаточно. Еще один тест, который следует иметь в виду, когда речь идет о терапии тяжелого заболевания, вызванного полирезистентным штаммом *P. aeruginosa*, это чувствительность к сочетанию антибиотиков. Его реализация может дать существенную информацию о совместимости двух (или более) антимикробных препаратов, в том числе об отсутствии антагонизма и о возможности синергидного действия. Хотя не стоит преувеличивать информативность исследования, тем не менее оно способно дать важный ориентир при выборе антимикробных лекарственных средств, сделать этот выбор неслучайным. Из двух стандартизованных методов определения сочетанного действия антибиотиков на микроб вариант с «шахматной доской» является достаточно простым, доступным

любой микробиологической лаборатории без особых трудозатрат. Второй метод, позволяющий оценить бактерицидность сочетания, тоже несложен, но требует от исследователя определенного расхода времени.

Наконец, о тех тестах, которые должны привлечь особое внимание микробиолога, если объектом изучения является *P. aeruginosa*. В сегодняшней ситуации их можно было бы назвать обязательными, когда речь идет о госпитальных штаммах, и очень желательными, если МПК антипсевдомонадных бета-лактамных антибиотиков для любого штамма приближаются к критической отметке чувствительности. Речь идет об определении бета-лактамаз, таких как бета-лактамазы расширенного спектра действия, AmpC-бета-лактамазы и карбапенемазы. Продукция этих ферментов — основная причина ошибочных заключений, которые дает микробиологическая служба о чувствительности того или иного штамма *P. aeruginosa* (и не только этих бактерий) к антибиотикам. Как уже подчеркивалось, т. н. фенотипические методы (метод серийных разведений, диск-диффузионный метод) не обеспечивают в значительной части случаев установления устойчивости бактерий к бета-лактамным антибиотикам, механизм которой — это продукция перечисленных бета-лактамаз. Для этого нужны другие методы. Они несложны в исполнении, не требуют больших усилий и достаточно информативны. Врач-бактериолог, исследуя грамотрицательные бактерии, в том числе и в первую очередь палочки сине-зеленого гноя, всегда должен помнить, что его благополучное заключение о чувствительности штамма к бета-лактамным препаратам может оказаться ошибочным, что существует скрытая форма резистентности, которая способна проявиться в процессе лечения больного, причем самым неблагоприятным образом (для больного, естественно). Т. н. «скрининговые» тесты, *Hodge test*, тесты с ингибиторами доступны, и чем больше их в комплексе используют, тем вероятнее точные, взвешенные рекомендации о том круге антибиотиков, которые могут быть применены в лечебных целях.

Наверное, перечисленным не ограничиваются те комментарии, которые возможны к вопросу о рациональной антибиотикотерапии тяжелых инфекций, вызванных *P. aeruginosa* (да и многими другими грамотрицательными бактериями), но даже сказанное, безусловно, способно существенно улучшить качество, эффективность лечебных мероприятий.

Возбудитель заболеваний бактерии рода *Acinetobacter*

Бактерии рода *Acinetobacter* известны около 100 лет. Их в разные годы причисляли то к одному, то другому роду (*Micrococcus*, *Moraxella*, *Achromobacter* и др.), пока в середине прошлого века не выделили в самостоятельный род, *Acinetobacter*. Впрочем, и нынешнее название утвердилось не сразу, как и названия видов, принадлежащих роду *Acinetobacter*. На это стоит обратить внимание потому, что далекий от микробиологических (таксономических) проблем читатель в специальной литературе может встретить то лишь одно название возбудителей заболеваний человека данного рода — *A. baumannii*, то два — еще и *A. lwoffii*, то *A. calcoaceticus* var. *lwoffii*, то *A. calcoaceticus* — *A. baumannii* комплекс, то *A. anitratus*. Последнее название используют как единое для комплекса. Фактически речь может идти о двух видах: *A. baumannii* и *A. calcoaceticus* var. *lwoffii*, но на самом деле в подавляющем большинстве источников, посвященных вопросам антибиотикотерапии инфекций, вызванных бактериями рода *Acinetobacter*, фигурирует только один вид, одно название — *A. baumannii*. Это не очень верно: бактерии второго вида имеют свои особенности, они более чувствительны к антибиотикам. Но *A. calcoaceticus* var. *lwoffii* — редкий возбудитель заболеваний человека, дифференциальная диагностика двух видов непроста. В результате и возникла практика, говоря об антибиотикотерапии вызванных ацинетобактерами процессов, иметь в виду лишь *A. baumannii*. На решение практических вопросов в условиях клиники это допущение существенно повлиять не может. Соответственно, и в данном разделе будут фигурировать или бактерии рода (*Acinetobacter* spp.) или *A. baumannii*.

Напомним, что ацинетобактеры — это грамотрицательные бактерии, палочки, но очень небольшие, напоминающие кокки, в литературе их часто называют коккобациллами. Они не ферментируют глюкозу (и многие другие сахара), почему род *Acinetobacter* причисляют к группе т. н. неферментирующих. А это своеобразный «приговор» — раз неферментирующие, то, значит, устойчивые ко многим антибиотикам. Не очень научно, но где-то верно. Многие десятилетия на бактерии рода *Acinetobacter* как на возбудителя заболеваний человека практически не обращали внимания, и это соответствовало реальной ситуации. Они таковыми были исключительно редко. Ситуация стала меняться по мере развития антибиотикотерапии. Внедрение в клинический обиход широкого арсенала

противомикробных лекарственных средств привело к подавлению одних микробов, более чувствительных к антибиотикам, и замещение образовавшейся «ниши» резистентными к антибактериальным препаратам микроорганизмами. Ситуация с *Acinetobacter spp.* во многом напоминает ту, что сложилась с *P. aeruginosa*. Ацинетобактеры и считают вторыми по частоте возбудителями госпитальных инфекций среди неферментирующих бактерий после палочек сине-зеленого гноя. Да и заболевания, которые они вызывают, имеют много общего: внутрибольничная пневмония, раневые инфекции, в том числе после т. н. «чистых» операций, воспаления мочевыводящих путей, септицемия [13, 154, 241]. Микроб может обсеменять аппаратуру для ингаляций и диализа, колонизовать катетеры (включая внутрисосудистые) и дренажи, образуя биопленки и пр. И все это наряду с устойчивостью к антибиотикам, в том числе множественной.

Последнее замечание, собственно говоря, является ключевым. Очевидная природная устойчивость бактерий рода *Acinetobacter* к антибиотикам, еще более их вторичная (индуцированная) резистентность, в том числе к тем немногим препаратам, которые решают проблему терапии вызванных микробом заболеваний, — вот что сегодня является предметом тревоги и обсуждения. Трудно провести грань между природной и вторичной резистентностью к антибиотикам этого микроорганизма. Анализ ряда исследований, выполненных во второй половине прошлого века, позволяет утверждать, что круг антимикробных лекарственных средств, к которым *Acinetobacter spp.*, в первую очередь *A. baumannii*, был изначально чувствителен, в большинстве наблюдений оказался невелик. Это карбапенемы; причем все — от имипенема до дорипенема. Каждый из них был практически в равной степени активен. МПК усредненно составляли 0,5–1 мкг/мл, но в основном колебались в пределах 0,25–4 мкг/мл. Лишь единичные штаммы были устойчивы к антибиотикам этой группы (если исходить из тех критериев чувствительности, что были приняты на момент внедрения каждого из карбапенемов). А вот что касается чувствительности *Acinetobacter spp.* к другим антибиотикам, то приводимые цифры оказались неоднозначны и даже противоречивы. Напомним, что речь идет об исследованиях, выполненных в прошлом веке. По данным, приведенным в ряде обзорных и специальных работ 1983–1991 гг., наиболее часто (60–80% штаммов) микроб был чувствителен к цефтазидиму, цефоперазону, цефепиму, фторхинолонам, полимиксидам.

Ситуация стала радикально меняться с конца прошлого века, что продолжается и в наше время. Если попробовать суммировать материалы последних 10–15 лет, то можно сделать следующие выводы:

1. Число резистентных к антибиотикам штаммов *Acinetobacter spp.* неуклонно увеличивается. Это касается всех антимикробных лекарственных средств, в том числе и тех, которые применяют для лечения вызванных этим микроорганизмом инфекций.

2. Получили распространение штаммы *Acinetobacter spp.*, устойчивые к большинству антибиотиков (множественно резистентные).

3. Резистентность *Acinetobacter spp.* обуславливается многими механизмами, в том числе образованием бета-лактамаз широкого спектра действия. Среди них — бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), AmpC-бета-лактамазы (AmpСБЛ), карбапенемазы (включая металло-бета-лактамазы).

4. Особую тревогу вызывает нарастающая устойчивость микроба к карбапенемам, которые в течение длительного времени рассматривались как основные антибиотики для лечения наиболее тяжелых инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*

5. Сегодня резистентность микроба к бета-лактамам не всегда может быть установлена традиционными (фенотипическими) методами — серийных разведений и диск-диффузионным — и требует от бактериологической службы использования специальных методических приемов выявления продукции бета-лактамаз широкого спектра.

Проблема резистентности *Acinetobacter spp.* к антибиотикам, столь важная для рационализации лечебных мероприятий и непростая для диагностики (выявления) лабораторной службой, во многом связана со способностью микроба «защищать» себя, используя различные механизмы. Устойчивость к бета-лактамам антибиотикам — это прежде всего их ферментативный гидролиз, но она также может определяться изменением ферментов цитоплазматической мембраны клетки, мишени действия бета-лактамов (т. е. изменением ПСБ-пенициллинсвязывающих белков), активным выбросом (выведением) антибиотиков из внутренней среды клетки и такой перестройкой ее наружной мембраны (стенки), что она перестает «пропускать» антибиотик внутрь клетки (изменением т. н. поринов) [257, 317, 340]. Однако повторим: главный механизм, который использует микроб, это образование ферментов,

бета-лактамаз, разрушающих амидную связь бета-лактамного кольца в молекуле антибиотиков, имеющих такой фрагмент (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы). И вот тут необходимо вернуться к очень важному вопросу и с точки зрения возможности применения бета-лактамных антибиотиков в лечебных целях, и для диагностики резистентности: какие бета-лактамазы образуют устойчивые штаммы *Acinetobacter spp.*? В предшествующей главе он уже обсуждался детально применительно к другим грамотрицательным бактериям сем. *Enterobacteriaceae*; были выделены три группы ферментов, наиболее изученных и, что важно, пусть не полностью, но выявляемых с использованием несложных микробиологических методов. Это бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), AmpC-бета-лактамазы (AmpСБЛ) и карбапенемазы, в том числе металло-бета-лактамазы (МБЛ). Установлено, что микроб способен продуцировать бета-лактамазы всех перечисленных групп [16, 85, 180, 340, 425]. Если же вспомнить классификацию бета-лактамаз, приведенную в той же предшествующей главе, то можно сказать и так: бактерии рода *Acinetobacter* образуют бета-лактамазы четырех классов — А, В, С, и D. Напомним, что БЛРС принадлежат к классу А, карбапенемазы — к классам В и D, причем МБЛ — к классу В, наконец, AmpСБЛ — к классу С (автор намеренно опускает некоторые дискуссионные моменты в принадлежности тех или иных ферментов к определенным классам, считая, что в данном конкретном случае это не имеет принципиального значения). Сказанное следует учитывать не только с познавательной точки зрения, например при ознакомлении с этиопатогенезом заболевания. Но главное: оно позволяет обозначить особенность резистентности *Acinetobacter spp.*, те терапевтические и диагностические (микробиологические) проблемы, которые связаны с ферментообразованием. Вспомним приведенную в предыдущей главе цепочку — установление факта образования бета-лактамазы определенного класса или потенциальная возможность ее образования и, как следствие, выбор адекватного лечебного средства.

А теперь напомним еще одно. Когда речь шла о мультирезистентности бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, подчеркивалось, что наиболее часто они образуют БЛРС, те ферменты, которые разрушают многие пенициллины и цефалоспорины, но не карбапенемы и цефокситин. Иное дело, когда речь идет об *Acinetobacter spp.* В этом случае особую тревогу вызывает синтез карбапенемаз,

в том числе металло-бета-лактамаз, инактивирующих и пенициллины, и цефалоспорины, и карбапенемы [14, 131, 209]. К тому же эти ферменты нечувствительны к действию ингибиторов бета-лактамаз, которые могли бы быть применены в качестве лечебных средств. В этом тоже их отличие от БЛРС (напомним, что активность последних подавляют и клавулановая кислота, и другие ингибиторы, используемые в терапевтических целях).

Карбапенемазы, которые продуцируют бактерии рода *Acinetobacter*, разные, и их много. Детально описаны по меньшей мере 17 ферментов, но фактически их больше. Образование этих бета-лактамаз кодируется генами, локализованными и в хромосомах, и на подвижных ДНК-структурах (включая плазмиды), т. е. способных к межклеточной передаче. Речь идет об эпидемиологическом аспекте проблемы — реальной возможности распространения устойчивости благодаря передаче генного материала, кодирующего образование бета-лактамаз. Это и констатируется в условиях стационаров, особо — отделений (палат) интенсивной терапии.

Еще раз отметим, что карбапенемазы, образуемые бактериями рода *Acinetobacter*, разные и принадлежат к разным классам. Это и МБЛ (т. е. относящиеся к классу В), и сериновые гидролазы (не содержащие в молекуле металла), относящиеся к классу D; последние обычно помечают как ОХА бета-лактамазы (от оксациллиназы, ферментов, гидролизующих оксациллин). Не все ОХА ферменты карбапенемазы, но группа этих бета-лактамаз, инактивирующих карбапенемы, как полагают, играет не меньшую или даже большую роль в устойчивости *Acinetobacter spp.* к карбапенемам, чем МБЛ. Впрочем, и этим дело не ограничивается. Есть сообщения о бета-лактамазах, гидролизующих карбапенемы, классов А и С. Интересны данные о том, что *Acinetobacter baumannii* способен «защищать» себя от действия карбапенемов не только путем их гидролиза бета-лактамазами. Микроб способен таким образом изменить белки проводящих путей (поринов) наружной стенки, что карбапенемы не могут через эту мембрану проникнуть внутрь клетки. С другой стороны, он может использовать и такой механизм устойчивости к карбапенемам, как активное выведение (выброс) их молекул из внутренней среды клетки, снижая концентрацию проникшего в нее антибиотика до безопасного уровня. Т. о. бактерии рода *Acinetobacter* оказались способны использовать разные механизмы устойчивости к действию карбапенемов — тех

антибиотиков, которые были и в значительной степени остаются главными в терапии инфекций, вызванных этим микробом. Более того, показано, что бактерии рода *Acinetobacter* могут запустить параллельно несколько механизмов резистентности к карбапенемам. С точки зрения диагностики устойчивости следует отметить, что главной, видимо, пока остается ферментативная инактивация антибиотика; другие механизмы потенцируют защитный эффект.

Уже упоминалось, что в качестве антибиотиков резерва при патологии, вызванной *Acinetobacter spp.*, пытались и пытаются использовать фторхинолоны, аминогликозиды, тетрациклины, полимиксины. Закономерно, что применение каждого антибиотика способствует возникновению устойчивости микроба именно к этому препарату или группе однотипных соединений. Механизмы, которые при этом задействует микроб, различны. Мутация приводит к такому изменению мишени в микробной клетке для фторхинолонов (ДНК-гиразы), что антибиотик не на что действовать; с «обновленной» мишенью он связаться не может. Как принято говорить, сродство мишени и антибиотика теряется. Микроб может использовать и механизм активного выброса фторхинолона из внутренней среды клетки. Традиционен механизм устойчивости микроба к аминогликозидам (гентамицину и др.) — он образует такие ферменты, трансферазы, которые меняют структуру молекулы антибиотика. В результате он оказывается не в состоянии действовать на мишень в бактериальной клетке; молекула антибиотика не способна вступить в контакт с этой микробной мишенью (одной из субчастиц рибосом). Микроб может активировать и те механизмы, которые обеспечивают быстрое выведение аминогликозида из клетки [253]. Механизм резистентности *Acinetobacter spp.* к тетрациклинам (тетрациклину, доксициклину и миноциклину, но не тигециклину) также достаточно традиционен — он достигается благодаря синтезу специфических «транспортных» структур, обеспечивающих активный выброс (выведение) антибиотика из внутренней структуры микробной клетки. Этот механизм устойчивости к тетрациклинам присущ многим микробам. Интересен еще один способ защиты, используемый устойчивыми клетками *Acinetobacter spp.* Микроб образует белок, экранирующий ту структуру в клетке, которая является мишенью для тетрациклинов (а это тоже один из фрагментов рибосом). Этот «щит» не дает антибиотик вступить в контакт с мишенью, и в результате его действия на клетку (подавляющего или летального) не происходит.

Механизм устойчивости *Acinetobacter spp.* к полимиксинам изучен меньше, чем резистентность микроба к другим наиболее применяемым в данном случае антибиотикам. Возможно, это связано с тем, что интерес к полимиксинам возник (лучше сказать: возродился) относительно недавно как к лечебной «палочке-выручалочке» при полирезистентности бактерий данного рода к антимикробным препаратам. Предполагается, что причина устойчивости заключается в способности микроба менять структуру той мишени в клетке, с которой связывается и которую делает функционально неполноценной антибиотик (т. е. изменяя липополисахарид клеточной мембраны).

Приведенный перечень механизмов устойчивости бактерий рода *Acinetobacter*, в том числе *A. baumannii*, свидетельствует о способности микроба «защищать» себя от любого противомикробного средства; он объясняет возникновение такого феномена, как его множественная резистентность к антибиотикам, и связанную с этим непростую проблему выбора препарата для терапии вызванных возбудителем инфекций. Сказанное еще раз подтверждает ту истину, что лабораторная служба должна обеспечить лечебный процесс полной, не формальной, не ограниченной и по возможности опережающей информацией о чувствительности микроба к антибиотикам.

Что же происходит с резистентностью *Acinetobacter spp.* к антибиотикам в последние годы? Уже подчеркивалось, что она постепенно и неуклонно нарастает, распространяясь на все большее количество культур и проявляясь практически ко всем применяемым антимикробным лекарственным средствам. Сегодня уже не приходится говорить, что устойчивость характерна только для госпитальных штаммов; чем дальше, тем чаще упоминают о внегоспитальных культурах этого микроорганизма, невосприимчивых к действию антибиотиков [317, 361]. Впрочем, это универсальное явление, типичное для многих микроорганизмов, не только рода *Acinetobacter*.

Данные о числе устойчивых штаммов *Acinetobacter spp.* очень пестрые. В разных странах на одних и тех же континентах, да и в пределах одной страны их количество может отличаться во много раз [181, 247, 317]. Однако тенденции достаточно схожи. Остановимся на резистентности только к тем антибиотикам, которые используют (или применительно к некоторым лучше сказать — пытаются использовать) для лечения процессов, вызванных этим

микробом [181, 247, 313, 317, 361]. К цефтазидиму в среднем резистентно около 50% штаммов, но может быть и более (до 77%). Устойчивость к цефепиму несколько меньшая, но от 40 до 60% штаммов к антибиотику резистентно. Есть куда тревожнее цифры (до 80%), но они единичны. Не внушают оптимизма данные об активности препаратов, сочетающих пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз. К пиперациллину с тазобактамом резистентно от 40 до 80% культур *Acinetobacter*. Труднее оценить чувствительность к ампициллину с сульбактамом. Микроб может быть чувствителен только к сульбактаму (об этом далее), но устойчив к ампициллину, что достаточно часто, и к сочетанию как таковому. И тем не менее число устойчивых штаммов к комплексному препарату тоже достаточно велико — около 50–60%, иногда больше, иногда меньше, но в самых «благополучных» исследованиях не менее 30%. Удручающие цифры получены при изучении чувствительности *Acinetobacter spp.* к фторхинолонам. К ципрофлоксацину устойчиво до 90% штаммов, но не менее 60%, к левофлоксацину их число чуть меньше, но и только. К гентамицину резистентно более половины изученных культур, в некоторых исследованиях — более 80%.

Однако особо привлекает проблема чувствительности (устойчивости) бактерий рода *Acinetobacter* к карбапенемам. Как уже подчеркивалось, число устойчивых к этим антибиотикам штаммов увеличивается. Если в 1998 г их было (усредненно) 5,9%, то к 2005 г. возросло до 28,6% (т. е. почти в 5 раз). В отдельных исследованиях называют и большие цифры — до 50% штаммов, устойчивых к имипенему и меропенему [317]. Однако количество резистентных к карбапенемам культур *Acinetobacter* все же отстает от этой же характеристики микроба применительно к пенициллинам и цефалоспорином; с чувствительностью к последним дело обстоит хуже.

Таким образом, проблема резистентности *Acinetobacter* к наиболее активным и наименее токсичным для человека антибиотикам (а это карбапенемы, пенициллины и цефалоспорины) представляется достаточно острой и имеет тенденцию лишь к ухудшению. Возникает естественный вопрос: чем лечить больных, если инфекционный процесс вызван полирезистентным штаммом микроба, который устойчив к основным группам антибиотиков? Вопрос тем более тревожен, коль скоро речь часто идет о больных с тяжелой патологией и с наличием ряда отягчающих обстоятельств (пожилой

возраст, тяжелые сопутствующие заболевания, обширные оперативные вмешательства, предшествующая массивная фармакотерапия, в т. ч. антибиотикотерапия и т. п.). Среди заболеваний, вызванных *Acinetobacter spp.* (обычно называют *A. baumannii*) — бактериемия, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, абсцессы различной локализации, причем речь, как правило, идет о тяжелых осложненных процессах, плохо поддающихся терапии. Такие больные, естественно, лечатся комплексно; если необходимо, осуществляется оперативное вмешательство. Но во всех случаях важным компонентом остается противомикробная терапия, которая должна быть адекватной, в том числе соответствовать чувствительности микроба к антибиотикам. Если этого не происходит, если антибиотик выбран без учета фактора резистентности к нему возбудителя, то эффективность терапии достоверно снижается — увеличиваются смертность, продолжительность пребывания больного на больничной койке, стоимость лечения и др. [224]. И вот в такой клинической ситуации, при полирезистентном штамме *Acinetobacter spp.* встает вопрос о выборе противомикробного лекарственного средства.

То многообразие мнений, которые приведены в специальной литературе, отражает сложность решения проблемы отбора противомикробного препарата [132, 154, 241, 272, 313]. Пожалуй, лишь карбапенемы изначально могли считаться средством выбора и для эмпирической, и для лабораторно обоснованной антибиотикотерапии. Остальные антибиотики по тем или иным критериям могли не соответствовать поставленной задаче — обеспечить достаточно эффективную антибиотикотерапию инфекции, вызванной *Acinetobacter spp.* Это могла быть устойчивость возбудителя к препарату, в данном случае труднопредсказуемая (вспомним хотя бы цефалоспорины и аминогликозиды), это низкая активность антибиотика, отсутствие возможности достижения летального (бактерицидного) действия (это и тетрациклины, и сульбактам), это и токсичность препаратов, не позволяющая использовать их в больших дозах и длительно (примером могут быть полимиксины, аминогликозиды). Если попытаться суммировать все аспекты клинической практики — подходы к реализации антимикробной терапии заболеваний (подчеркнем: тяжелых, опасных для жизни больного), вызванных *Acinetobacter spp.*, то можно выделить следующее.

1. При отсутствии множественной резистентности возбудителя к антибиотикам лечебный препарат может выбираться в соответ-

ствии с результатами бактериологического тестирования чувствительности микроба. В их числе как наиболее перспективные рассматриваются карбапенемы (имипенем, меропенем), ампициллин с сульбактамом, цефалоспорины (цефепим, цефтазидим), цефалоспорины в сочетании с аминогликозидами или фторхинолонами.

2. При отсутствии бактериологических данных наиболее приемлемыми для терапии, в том числе эмпирической, признаны карбапенемы. Наиболее исследованы с этой целью имипенем и меропенем, причем существенных различий в их терапевтическом потенциале не выявлено. Есть указания на возможность применения в этих случаях эртапенема и дорипенема, однако эти исследования ограничены и не дают пока оснований для окончательного суждения о перспективе их применения при тяжелой патологии, вызванной *Acinetobacter spp.*

3. Наиболее сложной проблемой является терапия инфекций, вызванных полирезистентным штаммом возбудителя, в первую очередь и особенно если микроб резистентен к карбапенемам. В подобной ситуации весьма полезную (в практическом плане) информацию может дать установление механизма устойчивости к бета-лактамам, карбапенемам в том числе, а также степень устойчивости. Проблема с выбором лечебного препарата может быть решаемая следующим образом:

а) Осуществление микробиологического исследования чувствительности микроба к широкому кругу антибактериальных препаратов с целью поиска тех из них, к которым возбудитель чувствителен. В их номенклатуру должны входить: карбапенемы, пенициллины широкого спектра действия (ампициллин-сульбактам, пиперациллин), цефалоспорины (цефепим, цефтазидим, цефоперазон), азтреонам, фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин), тетрациклины (доксициклин, миноциклин), сульбактам;

б) Определение степени резистентности микроба к карбапенемам и др. бета-лактамам. Оценка возможности преодоления резистентности путем допустимого изменения дозирования, т. е. применением больших доз антибиотиков;

в) Назначение антибактериальных препаратов, к которым устойчивость *Acinetobacter spp.* редка, — полимиксинов, сульбактама. При этом необходимо оценить возможность повреждающего действия полимиксина применительно к состоянию конкретного

больного, а также перспективу назначения сульбактама в силу его лимитированного лечебного потенциала (см. далее);

г) Применение сочетаний антибиотиков на основании данных о чувствительности возбудителя к тем или иным совместимым лекарственным средствам. В оптимальном варианте за основу должны быть взяты лабораторные данные о чувствительности микроба к сочетанию антибиотиков.

Очевидно, что наиболее драматичная ситуация наступает, когда процесс вызван мультирезистентным штаммом *Acinetobacter spp.* (практически всегда это *A. baumannii*) с такой степенью устойчивости (с такой МПК большинства антимикробных препаратов), которая полностью исключает целесообразность применения бета-лактамов антибиотиков. Подобный микроб часто к тому же устойчив ко многим другим препаратам: аминогликозидам, фторхинолонам и тетрациклинам в том числе. В руках лечащего врача реально остаются только полимиксины В и Е (колистин) и сульбактам. О полимиксинах общая информация приведена в предшествующей главе. Что же касается их эффективности при заболеваниях, вызванных *A. baumannii*, то общая оценка может рассматриваться как положительная [117, 133, 257]. Однако результат во многом зависел от того, какую группу больных, с какой патологией лечили. При инфекции мягких тканей, пневмонии, при заболеваниях мочевыводящих путей выздоровление или заметное улучшение состояния (и клинически, и бактериологически) наблюдали усредненно у 70–80% больных. При септических процессах эффект был скромнее, положительная динамика отмечена у половины пациентов. Тяжесть патологии часто заставляла врача использовать полимиксин в сочетании с другим антимикробным препаратом. Во многих случаях начинали антибиотикотерапию и (или) завершали ее, применяя другие антибиотики. Это, конечно, затрудняет общую оценку значимости полимиксинов как лечебных средств. Тем не менее, повторим, практически все авторы полагают, что полимиксины могут назначаться как антимикробные лекарственные средства резерва при заболеваниях, вызванных *Acinetobacter spp.* Что же касается токсического действия полимиксинов, вводимых внутривенно, то его наблюдали, но не все авторы. Нейротоксичность проявлялась редко в виде мышечной слабости или судорог разной степени интенсивности. Чаше наблюдали симптомы нефротоксического действия. Проявлялось оно по-разному — в основном изменениями лабораторных показателей крови (уровень

креатинина) и мочи (белок, форменные элементы). Однако то, что те или иные проявления нефротоксичности наблюдали у каждого третьего или четвертого больного, получавшего полимиксин внутривенно, настораживает. Более благополучны данные о повреждающем действии полимиксинов у больных с патологией дыхательных путей и легких, вызванных *Acinetobacter spp.*, которые получали антибиотик ингаляционно.

Наиболее неожиданным и даже парадоксальным является утверждение, причем достаточно обоснованное, что к числу перспективных лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, принадлежит сульбактам. В справочниках, в руководствах по противомикробной терапии, когда речь идет о бета-лактамных антибиотиках в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз (клавулановой кислотой, тазобактамом, сульбактамом), безоговорочно подчеркивается, что последние только инактиваторы бактериальных ферментов, тех, что принято называть пенициллиназами, цефалоспориноазами или едино — бета-лактамазами [112]. Что все три ингибитора, хотя они тоже бета-лактамы, т. е. имеют в своей молекуле бета-лактамное кольцо, как антибиотики бесперспективны. Их противомикробная активность ничтожна (выше, в этой книге, декларируется то же самое). Надо заметить, что авторы подобных утверждений не кривили душой, так оно и есть: ингибиторы не антибиотики. Но в медицине «исключения» не редкость. К их числу, причем очень неожиданных, надо причислить и антибиотическое действие сульбактама, но с важной оговоркой — только в отношении *Acinetobacter spp.* Есть, правда, указания на то, что среди бактероидов и нейссерий могут быть чувствительные к сульбактаму штаммы. Но дальше ограниченных витральных исследований дело не пошло. Реально, только при инфекциях, вызванных *A. baumannii*, сульбактам был использован не как ингибитор бета-лактамаз, а как противомикробное лекарственное средство, как антибиотик. В европейских странах (Великобритания, Испания, Германия) существует лекарственная форма только сульбактама, т. е. традиционного монопрепарата. В США практика иная: когда необходим сульбактам, то назначают его в виде сочетанной лекарственной формы с ампициллином. Практика спорная, ведь к ампициллину микроб очень часто резистентен.

Оценивая сульбактам как препарат для терапии заболеваний, вызванных *Acinetobacter spp.*, исходят из следующих положений [145].

1. Чувствительность возбудителя к этому бета-лактаму, если его используют для лечебных целей (не как ингибитор бета-лактамаз), является обязательной. Однако ряд штаммов *Acinetobacter* может быть устойчив к сульбактаму как природно, так и вторично, индуцированно. Поэтому необходимо определять чувствительность микроба к антибиотику, прежде чем он будет назначен. Методика определения этого показателя, как и критерии чувствительности, пока разработаны не лучшим образом. Вследствие этого рекомендовано использовать метод серийных разведений (а не диск-диффузионный), как более точный и единственно информативный. Микроб должен быть чувствителен к подавляющему действию 4 мкг/мл сульбактама, не более, (МПК \leq 4 мкг/мл).

2. Сульбактам способен действовать на возбудителя не только бактериостатически, но и бактерицидно. Естественно, чем более чувствителен микроб к антибиотику и чем больше концентрации препарата в биосубстрате (кровь и др.), тем вероятнее проявление его летального действия. Для достижения подобного эффекта рекомендовано использовать сульбактам при инфекциях, вызванных *Acinetobacter spp.*, в больших дозах и оценивать чувствительность микроба к его бактерицидному действию.

3. Наиболее приемлемой минимальной дозой сульбактама считается 6,0 г в сутки. Имеется опыт введения сульбактама в дозах до 12,0 г в сутки без каких-либо особых проявлений его повреждающего действия. Однако такая практика пока очень мала и недостаточна для обоснованных рекомендаций.

4. Сульбактам рекомендовано вводить внутривенно, инфузионно, по 2,0–3,0 г 2–3 раза в сутки (есть рекомендация вводить по 1,5–2 г 3–4 раза в сутки).

5. Хотя лечебный потенциал сульбактама при инфекциях, вызванных *Acinetobacter spp.* (*A. baumannii* в первую очередь), общепризнан, однако его рекомендуют применять только при заболеваниях, не являющихся тяжелыми. Для лечения тяжелых процессов сульбактам предложено назначать в сочетании с другими антибиотиками.

Тем не менее следует упомянуть, что в ограниченном количестве наблюдений антибиотик был использован как монопрепарат при достаточно тяжело протекающей пневмонии (после ИВЛ) и при сепсисе с положительным результатом. Есть небольшой опыт назначения при такой же по тяжести патологии ампициллина с сульбактамом. С учетом ограниченной активности ампициллина

(или ее полного отсутствия) в отношении *Acinetobacter spp.* достигнутый эффект рассматривают как проявление лечебного действия сульбактама. Подчеркнем еще раз, пока основная рекомендация — не использовать сульбактам как монопрепарат при тяжелых инфекционных процессах, вызванных *Acinetobacter spp.*

Сложнее обстоит вопрос с тем, можно ли в подобном случае, при мультирезистентности возбудителя, использовать потенциал антибиотиков бета-лактамов. Формально говоря — нельзя. Микроб устойчив. И все-таки полностью отказываться от такой перспективы было бы опрометчиво. Логика подобного подхода уже упоминалась в предшествующей главе. Сводится все к тому, что бета-лактамы антибиотики в силу их очень ограниченного прямого токсического действия можно назначать в дозах, создающих большие концентрации препаратов в организме больного. Эти концентрации могут быть больше тех показателей, тех МПК, которые отделяют чувствительные штаммы возбудителя от устойчивых. В стандартах последних лет (США и Европа) установлены достаточно жесткие *break-points*, концентрации перехода грамотрицательных бактерий от чувствительных к резистентным. По документу EUCAST (2014 г.), например, контрольная величина карбапенемов для *Acinetobacter spp.* 2 мкг/мл или менее (дорипенем). Если МПК выше этого показателя — микроб устойчив. Но фармакокинетика бета-лактамовых антибиотиков, в том числе карбапенемов (имипенем и меропенем), такова, что создать нужные концентрации путем подбора допустимых (подчеркнем это) больших доз, заметно превышающих *break-points*, возможно, причем не только максимальные, но и те, что поддерживаются в течение значительной части периода от введения антибиотика до повторного введения (в т. н. бета-фазе). Все зависит от степени устойчивости. Микроб считается резистентным (по стандарту EUCAST) к меропенему и имипенему, если МПК >2 мкг/мл. При МПК 4 и 8 мкг/мл микроб резистентен, но создать такие (и существенно большие) концентрации антибиотиков в организме больного можно, причем достаточно продолжительный промежуток времени. А раз так, то создается возможность рассчитывать и на терапевтический успех. Но вот если МПК препаратов для возбудителя 16 мкг/мл или более, то эффект сомнителен или просто нереален. Как видим, многое зависит от лабораторной службы — желания и умения определять чувствительность микроба методом серийных разведений, а в оптимальном варианте и концентрацию антибиотика в крови больного.

Еще одна возможность преодолеть устойчивость *Acinetobacter spp.* к карбапенемам (тоже при условии, что эта устойчивость невелика) — использовать их сочетания с другими антибиотиками. Каких-либо устоявшихся рекомендаций по сочетанной антибиотикотерапии инфекций, вызванных *A. baumannii*, нет. Но есть определенный, хотя и весьма ограниченный, опыт, есть положительное мнение о некоторых вариантах комплексного применения антимикробных препаратов. Часто речь идет о бета-лактамах вместе с другими препаратами, но могут быть сочетания антибиотиков иных групп [157, 203, 313, 324]. Обилие апробированных в эксперименте и клинике сочетаний является отражением того факта, что каких-либо достоверно надежных, убедительно эффективных комбинаций на сегодняшний день нет. Эффект может быть, может и не быть. Тот или иной тип потенцированного действия в его клиническом или микробиологическом варианте может проявиться, но может и не найти убедительного выражения. Это хорошо показано в опытах *in vitro* и на модельных инфекциях. Авторы согласны с тем, что синергидный эффект наиболее вероятен при чувствительности микроба к обоим антибиотикам. Чем более устойчив возбудитель к какому-либо из препаратов, тем менее вероятен положительный результат [390]. Но даже если он был, то всегда частичным, ограниченным. И все-таки даже такой опыт говорит о возможной полезности сочетаний карбапенемов или антипсевдомонадных пенициллинов и цефалоспоринов с другими антибиотиками, имеющими иную структуру. Сочетания имипенема и меропенема с гентамицином, или тобрамицином, или амикацином традиционны. Но при этом предполагается, что микроб должен быть чувствителен к аминогликозидам, а этого, как уже отмечено выше, в настоящее время может и не быть, причем достаточно часто. Напомним (об этом говорилось в предшествующих главах), при всей традиционности сочетаний бета-лактамов с аминогликозидами некоторые авторы полагают, что преимущество такого комплекса требует реальных доказательств. К терапии инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, это относится в полной мере. Доказательств немного и в основном витральные. Интересны и во многом новы сочетания карбапенемов с полимиксинами (колистином или полимиксином В). Исследования *in vitro* показали, что два антибиотика этих групп, взятые вместе, конкурентным действием не обладают. Это логично, коль скоро они принадлежат по действию

на микроб к бактерицидным. Синергидное действие было прослежено, но оно не было частым. Как и в иных случаях, для этого микроб должен быть чувствителен и к карбапенему, и к полимиксину. Иначе их потенцированное действие на *Acinetobacter spp.* практически исключается. Можно перечислить попытки использовать карбапенемы, цефтазидим, цефепим, пиперациллин в сочетании с рифампицином, фторхинолонами, сульбактамом и некоторыми другими препаратами, причем авторы часто находили что-то положительное в результатах этих исследований. Однако пока полученные данные не выглядят достаточно убедительными. Единичные клинические наблюдения тоже недостаточны, чтобы судить о целесообразности тех или иных сочетаний. Впрочем, очевидных противопоказаний тоже не приводится. Правы те, кто говорит о необходимости накопления и экспериментальных, и клинических наблюдений.

Не лучше обстоит дело с доказательствами преимуществ иных сочетаний противомикробных препаратов, без бета-лактамов (кроме сульбактама). Объектами изучения были взятые вместе один из полимиксинов и рифампицин, полимиксин и фторхинолон (ципрофлоксацин, левофлоксацин), полимиксин и сульбактам, рифампицин и гентамицин, рифампицин и сульбактам и некоторые другие. Исследования были выполнены в основном *in vitro*. Иногда в опытах на животных и, как исключение, при лечении больных. Конкурентного действия отмечено не было. В витральных исследованиях была показана возможность синергидного действия при ряде сочетаний антибиотиков, в том числе рифампицина с другими препаратами. Но изучение эффективности рифампицина и полимиксина Е (колистина), взятых вместе, при лечении инфекций, вызванных *A. baumannii*, каких-либо достоверных преимуществ сочетанной терапии по сравнению с активностью только полимиксина не выявило. Однако авторы не исключают, что при тяжелых инфекциях такое сочетание может оказаться полезным [117]. Положительными моментами является то, что в микробной клетке у них мишени разные и подавление активности этих мишеней не конкурентно; и в организме человека эти антибиотики как повреждающий агент действуют на разные структуры, их токсичность не синергидна и не суммарна. Это дает надежду (пусть не очевидную) на перспективу сочетанного применения полимиксина с другими антибиотиками иного механизма действия, в том числе с рифампицином [157, 297].

**Антибиотики, наиболее часто
вызванных полирезистентным штаммом**

Антимикробный препарат	Способ введения	Разовая доза	Количество введений в сутки	Суточная доза
Имипенем	в.в.	500–1000 мг	3–4	4000 мг
Меропенем	в.в.	500–1000 мг	3	3000 мг
Сульбактам	в.в.	2000–3000 мг	2–3	9000 мг
Ампициллин-сульбактам	в.в.	1000–2000 мг	3–4	8000 мг
	в.м.		3	6000 мг
Колистин (колистиметат)	в.в.	1,25 мг/кг	2–4	5 мг/кг
Цефепим	в.в.	1000–2000 мг	2–3	до 6000 мг
Цефтазидим	в.в. в.м.	500–2000 мг	2–3	до 6000 мг
Гентамицин, тобрамицин, амикацин	в.в. в.м.	Использовать только в стандартном режиме дозирования		
Ципрофлоксацин	в.в.	600–800 мг	2	до 1600 мг
	в.м.	400 мг	2	800 мг

Приведенный в таблице перечень антимикробных лекарственных средств, которые наиболее часто упоминают в связи с терапией инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.* (как правило *A. baumannii*), невелик. Но даже он фактически преувеличивает потенциал антибиотиков, если иметь в виду мультирезистентные штаммы этого микроба с высокой степенью продукции БЛРС, АmрСБЛ и особенно карбапенемаз (включая МБЛ). Если микроб продуцирует карбапенемазы, перспектива применения имипенема и меропенема становится сомнительной. Все бета-лактамазы способны обесценить цефепим и цефтазидим. Активность сочетания ампициллина с сульбактамом скорее определяется сульбактамом, а не ампициллином, к которому микроб очень часто устойчив. О надежности фторхинолонов пока судить рано, тем более что нарастающая резистентность к ним очевидна.

Сульбактам расценивают как лечебное средство с достаточно небольшим потенциалом. Полимиксины переживают вторую жизнь именно в связи с той ситуацией, которая сложилась с перспективой применения других препаратов, что названы в таблице. Правомерность утверждения о приглушенной угрозе проявлений их токсичности еще требует доказательств. Пока с ними

**рекомендуемые для лечения инфекций,
Acinetobacter baumannii [1, 15, 91, 145, 186а, 377]**

	Примечания (см. также комментарии в тексте).
	Назначают с учетом МПК и образования карбапенемаз (см. текст.)
	В особых случаях препарат использовали в суточной дозе до 12000 мг (3–4 введениями)
	Доза дана по ампициллину. Назначение возможно только при наличии данных о чувствительности микроба
	Доза дана по активному полимиксину Е (колистину)
	Назначение возможно только при наличии данных о чувствительности микроба
	Назначение возможно только при наличии данных о чувствительности микроба
	Могут быть применены в сочетании с другими антибиотиками (кроме полимиксинов). Как монопрепараты используются редко
	Опыт применения незначителен, учитывать чувствительность возбудителя

не очень хорошо. Все сказанное очевидно. С этим вынуждены считаться все, кто критически оценивает сложности, возникающие в процессе выбора антибиотика для терапии тех тяжелых заболеваний, в этиологии которых ведущую роль играют бактерии рода *Acinetobacter*. Этот сложный вопрос клиницист и лаборант-микробиолог должны решать вместе.

Возбудитель заболеваний *Stenotrophomonas maltophilia*

Еще один привлекающий внимание микроб, название которого многократно менялось, — *Stenotrophomonas maltophilia*. Впервые он был описан еще в 1943 г. как *Bacterium booker*; затем был переименован в *Pseudomonas maltophilia*, т. е. причислен к тому же роду, что палочка сине-зеленого гноя. Микробиологи постарше долго знали этот микроорганизм именно под таким названием. Затем на основании фенотипических признаков его отнесли к роду *Xanthomonas* (*X. maltophilia*). Это название уже не история. Во многих публикациях, относительно недавних, цитируемых

сегодня, микроорганизм называют именно так (в том числе в работах, посвященных антибиотикотерапии вызванных микробом инфекций). Но род *Xanthomonas* отнюдь не нов, он включает ряд видов непатогенных бактерий. В результате генетического анализа (rRNA генов) *X. maltophilia* был выделен в отдельный род и переименован в *Stenotrophomonas maltophilia*. Сегодня врачи знают этот микроорганизм именно под таким названием, но возникла дискуссия о его адекватности. И она до сих пор не закончена. Эта маленькая таксономическая справка необходима, поскольку в материалах о чувствительности микроба к антибиотикам он фигурирует под разными наименованиями. Не исключено, что и последнее не является окончательным.

Микроб (*S. maltophilia*) широко распространен в окружающей среде. Его находят в почве, воде, сточных водах, на растениях, на коже, слизистых и в кишечнике различных животных и т. п. [65]. Но, что важно, что является главным для обсуждаемой проблемы устойчивости микроба к антибиотикам, это его присутствие на различных объектах в медицинских стационарах. *S. maltophilia* привлекает внимание прежде всего как возбудитель госпитальных инфекций, как «госпитальный штамм».

По продукции факторов вирулентности микроб вряд ли можно отнести к высокопатогенным. Он образует несколько протеолитических ферментов, в том числе эластазу, способных разрушать ткани больного, а также т. н. факторы адгезии, в том числе прилипания к поверхностям синтетической природы. Отсюда их роль в образовании биопленок, постоянных источников инфекции, довольно надежно защищающих возбудителя от компонентов иммунитета больного и от антимикробных препаратов [8]. И хотя микроб не очень хорошо «вооружен» для агрессии в отношении человека, он способен вызвать ряд тяжелых заболеваний, лечение которых остается сложной проблемой до сегодняшнего дня. Но для этого должны быть определенные предпосылки. Патология, как правило, возникает у ослабленных больных. Уже подчеркнуто, что речь идет преимущественно о госпитальных инфекциях, возникающих у пациентов, перенесших тяжелые операции, истощенных, с подавленным иммунитетом, с наличием множественных и (или) тяжелых сопутствующих заболеваний и т. п. [65, 289]. Все, что приводит к подавлению защитных сил больного, его способности защищаться, благоприятствует возникновению инфекционной патологии, вызванной *S. maltophilia*. А это,

по разным источникам, не очень частое, но и не редкое событие: от 7 до 38 больных на 10000 пациентов медицинских стационаров (чаще всего отделений интенсивной терапии, гнойной хирургии, термических поражений и т. п.). Круг заболеваний, вызванных *S. maltophilia*, типичен для госпитальных инфекций: пневмония, поражения мочевыводящих путей, нагноение послеоперационных ран, бактериемия и сепсис, гнойные поражения кожи и мягких тканей. Хотя и редко, микроб вызывает менингит, эндокардит, эндофтальмит. Заболевания часто протекают тяжело и сопровождаются высокой смертностью. При бактериемии (сепсисе) она достигает 69% [289]. Факторы, способствующие тяжести патологии, уже названы выше, но к ним надо добавить длительность пребывания больного в условиях стационара, протезирование, требующее тяжелых и обширных оперативных пособий, продолжительная катетеризация, особенно внутрисосудистая. Однако важное, особое место в этом перечне занимает устойчивость микроба к антибиотикам, те сложности, которые возникают в обеспечении надежной, эффективной антибиотикотерапии.

Резистентность *S. maltophilia* к антибиотикам во всех смыслах слова понятие комплексное. Она и конститутивная (природная), и вторичная (индуцированная). Защищая себя от антибиотиков, микроб использует разные механизмы, причем трудно сказать, какие из них главные, а какие минорные, необязательные. Самое простое назвать те антибиотики, к которым этот микроорганизм, как правило, устойчив, практически тем самым исключив их из перечня возможных терапевтических средств [137, 153, 407]. Начнем с длинного ряда тех препаратов, к которым *S. maltophilia* резистентен конститутивно, «врожденно». Практически это все бета-лактамы: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы. Немногочисленные (5–20%) штаммы, которые по формальным критериям (МПК ≤ 16 мкг/мл) можно назвать чувствительными к пиперациллину и тикарциклину, в целом проблемы их возможной утилизации для лечебных целей не решают. То же можно отметить применительно к сочетаниям пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз. Микроб устойчив к таким препаратам, как ампициллин и сульбактам, амоксициллин и клавулановая кислота. Около половины штаммов или более резистентно к сочетаниям пиперациллина с тазобактамом и тикарциллина с клавулановой кислотой. Полностью резистентен микроб к цефалоспорином первого, второго и третьего поколений, кроме цефтазидима. К этому антипсевдомонадному

цефалоспорины может быть чувствительно от 5 до 40% штаммов. Но даже для чувствительных культур МПК близки к предельным. Приблизительно такая же ситуация с чувствительностью к цефепиму (т. е. к цефалоспорины четвертого поколения). *S. maltophilia* принадлежит к тем не самым частым бактериям, которые устойчивы к карбапенемам (имипенему, меропенему, эртапенему и дорипенему); их МПК превышают 16 мкг/мл для подавляющего большинства штаммов, достигая 200 мкг/мл и более. Не оправдались надежды на азтреонам; повторные исследования показали, что микроб в большинстве случаев к нему резистентен. Итак, первый вывод, который можно сделать из приведенных выше данных, — культуры *S. maltophilia* устойчивы к бета-лактамам антибиотикам вне зависимости от их структуры. Они не могут быть надежным средством лечения инфекций, вызванных *S. maltophilia*. Самая обширная, наиболее активная и хорошо переносимая больными группа бактерицидных антибиотиков в этих случаях оказалась малоперспективной из-за конститутивной устойчивости к ним возбудителя.

А что же чувствительность к другим антибиотикам? Она тоже «не внушает оптимизма». Микроб устойчив к аминогликозидам: МПК гентамицина, тобрамицина, амикацина и нетилмицина для 90% штаммов превышают 200 мкг/мл. Лишь в единичных случаях (около 5–10%) микроб чувствителен к этим антибиотикам. Нет надобности рассматривать чувствительность *S. maltophilia* к той группе антибиотиков, которые неактивны в отношении грамотрицательных палочек (макролиды, гликопептиды и пр.). Остается совсем небольшое число препаратов, которые могли бы теоретически подавлять микроб. И вот тут-то возникает проблема очень противоречивой информации, не позволяющей сделать какие-либо полезные в практическом плане выводы. Начнем с тетрациклинов. Не самые надежные для лечения тяжелых инфекций антибиотики. Но, тем не менее, оказалось, что культуры *S. maltophilia* резистентны к тетрациклину, но они могут быть чувствительны к миноциклину и доксициклину, т. е. к полусинтетическим производным этой группы антибиотиков [137, 166, 289, 407]. Однако МПК двух последних препаратов варьируют в широких пределах, от <1 мкг/мл до 256 мкг/мл и более. В одном наблюдении все штаммы были чувствительны к доксициклину, в других — не более половины, в третьих — все устойчивы. Аналогичные результаты получены при изучении чувствительности микроорганизма к полимиксинам В и Е. Также был

отмечен широкий диапазон тех концентраций антибиотиков, которые подавляли *S. maltophilia* (от терапевтически значимых, до значительных, недостижимых в биосубстратах больного). Кроме того, найдено, что при использовании разных методов определения чувствительности микроба к полимиксинам результаты могут не совпадать [289]. Наименее надежным признан диск-диффузионный метод, что закономерно (вспомним приведенное выше замечание о влиянии плохой диффузионной способности полимиксинов на зонообразование). Забегая вперед, отметим, что ни тетрациклины, ни полимиксины не вошли в перечень основных препаратов, рекомендуемых для терапии инфекций, вызванных *S. maltophilia*.

Особый интерес представляет чувствительность *S. maltophilia* к фторхинолонам. Первые исследования породили надежду, что появились антибиотики, к которым этот микроб в значительной части случаев чувствителен. По мере появления новых фторхинолонов (т. н. четвертого поколения) оптимизм в этом вопросе нарастал. Действительно, в ряде исследований, особенно ранних, было найдено, что микроб чувствителен к этим антибиотикам, причем МПК в ряде случаев были достаточно малы — 0,5 мкг/мл и менее [88, 289, 407]. Наиболее активными найдены моксифлоксацин, гатифлоксацин, тровафлоксацин и некоторые другие, т. е. фторхинолоны «последнего» поколения. Число резистентных штаммов было невелико, в пределах 10–20%, причем в основном устойчивых к фторхинолонам «старым», длительно применяемым в клинической практике (ципрофлоксацин, офлоксацин). Однако в дальнейшем подобное «благополучие» сменилось на явную тенденцию к увеличению и числа резистентных штаммов, и степени устойчивости. Трудно провести грань, где речь идет о природном явлении или об индуцированной резистентности. Если судить по МПК, то скорее приходится говорить о вторичном, защитном процессе. МПК для устойчивых штаммов достигают 200 мкг/мл и более. Впрочем, с учетом условности таких понятий, как «чувствительность — устойчивость», судить о давности и природе этой характеристики микроба можно разве что по выявлению механизмов резистентности, а это делается лишь в специальных исследованиях. Главное, что сегодня число штаммов *S. maltophilia*, жизнеспособность и репродукция которых не может быть подавлена фторхинолонами в клинически значимых концентрациях, достигает 50% и более; в некоторых исследованиях 100%, особенно если речь идет о ципрофлоксацине и офлоксацине.

Особо следует остановиться на чувствительности *S. maltophilia* к сочетанному препарату: сульфаметоксазол-триметоприм. Он хорошо известен отечественным врачам под «патентованными» названиями: ко-тримоксазол, бисептол и др. Речь пойдет об активности антимикробного средства, которое признается ведущим в терапии инфекций, вызванных *S. maltophilia*. Насколько это оправдано и почему — об этом далее. А вот чувствительность к нему микроба — важнейшая отправная точка для признания (или непризнания) сульфаметоксазола-триметоприма надежным или хотя бы приемлемым антимикробным средством. Естественно, что сам по себе этот хорошо известный, длительно используемый в клинической практике препарат возражений вызывать не может. Чувствительность к нему многих бактерий давно установлена. Она базируется на уникальной способности двух синтетических соединений синергидно действовать на метаболические процессы в микробной клетке. Каждый из них по отдельности можно считать сравнительно слабым препаратом бактериостатического действия. В микробной клетке они ингибируют синтез фолиевой кислоты, но делают это на разных стадиях процесса. В результате, если они действуют вместе, происходит глубокое подавление синтеза и белка, и нуклеиновых кислот, особенно тимина. Клетка гибнет в результате т. н. «timiнового голода». Два препарата с бактериостатическим типом действия вместе обеспечивают бактерицидный эффект. Но это происходит лишь в том случае, если каждый из препаратов присутствует в необходимой концентрации или, можно сказать и по-другому, если микроб чувствителен и к триметоприму, и к сульфаметоксазолу (наиболее частое условие для обеспечения синергидного действия). Это относится в полной мере и к действию на *S. maltophilia*, только в этом случае реален клинический эффект [161]. А вот ответ на вопрос о чувствительности микроба к сочетанному препарату оказался неоднозначным. Ряд исследований показывает, что чувствительность *S. maltophilia* к триметоприму-сульфаметоксазолу варьирует в широких пределах [136,137, 166, 182, 289, 407]. Наряду с достаточно благополучными данными, найдено, что резистентность микроба к этому препарату не редкость и может быть высокой. Число устойчивых штаммов в некоторых наблюдениях достигает 30% с МПК 128–512 мкг/мл. Представляется неслучайным, что наименее обнадеживающие данные приведены в работах последних лет. Это говорит об увеличении числа резистентных культур

и индуцированной природе устойчивости, ее связи с проводимой антибиотикотерапией.

О чем свидетельствует приведенный небольшой обзор результатов определения чувствительности *S. maltophilia* к антимикробным лекарственным средствам? Можно сделать по меньшей мере два существенных для клиники заключения. Микроб конститутивно устойчив к наиболее применяемым бактерицидным антибиотикам — бета-лактамам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенмам, азтреонаму), а также к аминогликозидам (гентамицину, тобрамицину и др.). Второе — *S. maltophilia* достаточно часто резистентен к другим антибактериальным препаратам, причем число резистентных штаммов увеличивается. В итоге, трудно назвать такое противомикробное лекарственное средство, которое по признаку чувствительности к нему этого микроба можно назвать надежным, особенно если иметь в виду те тяжелые инфекции, которые он способен вызвать.

Сказанное возвращает к уже упомянутой проблеме — вторичной резистентности микроба, возникающей в процессе антибиотикотерапии. Ее признают достаточно острой, тревожной [289]. Особое место она занимает в связи с той ролью *S. maltophilia*, которую микроорганизм играет при легочных осложнениях у больных муковисцидозом [35, 83]. Как известно, антибиотики внесли существенную лепту в борьбу с негативными последствиями этой патологии бактериальной природы. Однако устойчивость к антибиотикам возбудителей, *P. aeruginosa* прежде всего, а также *S. maltophilia*, существенно ограничивает и без того очень небольшой арсенал приемлемых в данном случае антимикробных средств. По очевидным причинам резистентность микроорганизмов к антибиотикам при этом заболевании проявляется наиболее часто и в большей степени. Однако проблема вторичной резистентности *S. maltophilia* остро стоит не только при муковисцидозе, но и в целом. Как уже отмечено, она возникает достаточно быстро в процессе терапии теми немногочисленными антибиотиками, к которым возбудитель изначально может быть чувствителен, т. е. устойчивость к триметоприм-сульфаметоксазолу, фторхинолонам, включая моксифлоксацин, левофлоксацин и др., с серьезными оговорками к аминогликозидам (гентамицин и др.), тетрациклином, цефтазидиму [137, 154, 428]. Вторичная устойчивость микроба исключает возможность применения антимикробного препарата в лечебных целях, и она требует тщательной лабораторной оценки,

определения не качественного, а количественного показателя резистентности. Слишком ограничен выбор антимикробных лекарственных средств, чтобы «легко отмахнуться» от того или иного препарата, без должной оценки его активности.

Множественная природная и приобретенная устойчивость *S. maltophilia* к антибиотикам определяется способностью микробной клетки использовать разные механизмы инактивации антимикробных соединений. Ферментативная модификация и ферментативное разрушение молекулы антибиотика, ограничение или полное прекращение поступления антимикробного соединения внутрь клетки путем изменения проницаемости наружной клеточной мембраны, активное выведение (выброс) антибиотика из клетки до того, как он достигнет мишени и окажет на микробные структуры свое действие, изменение самой мишени таким образом, что антибиотик не может ее «найти» и (или) создать с ней комплекс. Все это в арсенале, используемом *S. maltophilia* для защиты от антимикробных лекарственных средств. Тут не было бы ничего особенного, если бы не одна деталь. Микроб способен защищаться от одного и того же антибиотика или группы однотипных по структуре антибиотиков, используя несколько механизмов. Например, резистентность к бета-лактамам может быть связана с образованием бета-лактамаз (что традиционно), изменением проницаемости клеточных мембран, синтезом ферментов модифицирующих (но не гидролизующих, как бета-лактамазы) и активным выведением антибиотика из клетки. Резистентность к фторхинолонам может реализовываться благодаря активному выведению из клетки и ограничению возможности их проникновения через клеточные мембраны внутрь клетки. Защищаясь от антибиотиков-аминогликозидов (гентамицин и др.), микроб использует ферменты, модифицирующие молекулу препаратов и активное их выведение. Следует заметить, что одной из особенностей резистентности к антибиотикам *S. maltophilia*, которой не обладает большинство других микробов, является активное использование механизма выброса (выведения) антимикробных препаратов, проникших внутрь клетки. В мировой литературе этот механизм резистентности обычно обозначают как эффлюкс или как «откачивающий насос» (от *efflux* или *efflux pumps*). На самом деле, о чем уже говорилось выше, это достаточно сложная система белков, осуществляющая подобную функцию. У *S. maltophilia* этот механизм определяет одновременно устойчивость не к одному или однотипной

группе антибиотиков (чаще к тетрациклам), а ко многим из них: к уже упомянутым фторхинолонам, бета-лактамам, аминогликозидам, тетрациклам, а также макролидам и хлорамфениколу (левомицетину). Этот механизм обеспечивает не просто устойчивость, а множественную резистентность именно этого микроба к антибиотикам.

Еще один момент, на который необходимо обратить внимание (из практических соображений в том числе), — какие бета-лактамазы образует *S. maltophilia*. Из материалов предшествующей главы с очевидностью вытекает, что и в плане выбора лечебного средства, и для диагностики антибиотикорезистентности, и ее прогнозирования важно знать, какие бета-лактамазы микроб способен продуцировать или уже образует. Установлено, что *S. maltophilia* является продуцентом целого набора бета-лактамаз разной активности и субстратоспецифичности, т. е. способности гидролитически действовать на те или иные бета-лактамные антибиотики [188, 268, 287]. Одни из них по своим свойствам, в т. ч. по чувствительности к ингибиторам, могут быть отнесены к металло-бета-лактамазам. Другие адекватны бета-лактамазам расширенного спектра действия. Третьи имеют много общего с AmpCBЛ. С практической точки зрения, главное заключается в следующем. Бета-лактамазы являются важным механизмом устойчивости *S. maltophilia* к бета-лактамным антибиотикам, в том числе и тем, которые, по мнению некоторых авторов, можно попытаться использовать в лечебных целях (цефтазидим, цефепим). Как уже отмечено выше, устойчивость, обусловленная многими бета-лактамазами, не выявляется традиционными стандартизованными методами, а требует особых исследований [9]. Наконец, бета-лактамные препараты, карбапенемы особенно, являются индукторами образования бета-лактамаз. Непродуманное их применение может усугубить ситуацию.

Гены, кодирующие антибиотикорезистентность *S. maltophilia*, могут локализоваться в хромосомах и тех «подвижных» структурах (плазмиды, транспозоны, интегроны и подобные интегронам элементы), которые могут передавать ген от одной клетки другой.

Сказанное — это отнюдь не «теория», все это имеет прямое отношение к практике антибиотикотерапии. Очевидна необходимость системного контроля чувствительности *S. maltophilia* к антибиотикам в процессе проведения лечебных мероприятий с использованием всего необходимого арсенала методических приемов. Результаты лабораторных исследований являются основой

не только для терапевтических пособий, но и для эпидемиологических целей, для профилактики распространения устойчивых штаммов.

Любой врач, назначая антибиотики, выбирая дозу препарата и режим его введения, учитывает особенности заболевания, тяжесть процесса. Это все хорошо известные положения. Но то, что говорилось выше о чувствительности *S. maltophilia* к антимикробным лекарственным средствам, вносит в реальную практику антибиотикотерапии свои коррективы. Подчеркнем еще раз, *S. maltophilia* достаточно часто возбудитель тяжелых заболеваний. Ранее они представляли собой сугубо госпитальные инфекции. Сегодня речь идет и о внебольничной патологии [65, 154, 220]. Среди тех и других сепсис, эндокардит, поражения мочевыводящих путей, раневая инфекция, в том числе после «чистых» операций, тяжелые воспаления легких и плевры, внутрибрюшинные абсцессы, поражения мягких тканей, костей и суставов [65, 195, 207, 290]. Перечень заболеваний, вызванных микробом, велик. Но все-таки чаще всего речь идет о пневмонии, воспалении мочевыводящих путей, бактериемии, особенно при внутрисосудистой катетеризации. Серьезное внимание привлекают эндокардит и эндофтальмит в силу особой тяжести каждого из заболеваний и связанных с ним последствий. Итак, речь идет о патологии, безусловно, требующей интенсивной терапии, в том числе, а часто и в первую очередь, антибиотикотерапии. И вот тут возникла ситуация, полная противоречий. Если собрать воедино все антибиотики, которыми пытались лечить инфекции, вызванные *S. maltophilia*, то список окажется очень велик [65, 136]. Тут и пенициллины, в том числе в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз, цефалоспорины, карбапенемы, аминогликозиды, фторхинолоны, хлорамфеникол и пр., и пр. Даже макролиды попали в этот список. Беда заключается в том, что все это не от хорошей жизни. Уже приводились выше данные об устойчивости *S. maltophilia* ко многим перечисленным антимикробным лекарственным средствам. Как упоминалось, она может быть природной, она может быть вторичной, индуцированной, но сам по себе факт резистентности микроба делает применение этих лекарственных средств по меньшей мере малообоснованным. И вот, когда оценили перспективу применения того или иного соединения по критерию чувствительности к нему возбудителя тяжелых инфекций (*S. maltophilia* в данном случае) и сопоставили эту чувствительность с реально накопленными клиническими

данными об эффективности антибиотиков, то на первое место вышел препарат, казалось бы, не вполне приемлемый для терапии тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными палочками. Им оказалось сочетание триметоприма с сульфаметоксазолом (котримоксазол, бактрим, бисептол). Именно его многие авторы называют антимикробным лекарственным средством первого ряда для лечения заболеваний, вызванных *S. maltophilia* [136, 161, 347, 413]. Выше уже было отмечено, что триметоприм и сульфаниламид, взятые вместе, — это одно из немногих сочетаний антибактериальных средств, синергидное действие которых на микроб проявляется относительно часто, и это приводит к заметному увеличению лечебного потенциала двух не очень активных, не очень пригодных для терапии тяжелых процессов лекарственных соединений. Последнее — это если их брать порознь. А вот вместе они обеспечивают потенцированное действие, и это определило многолетнюю жизнь комплексному препарату.

Сочетание триметоприма с сульфаметоксазолом (ТМ-СЛ) как лекарственное средство настолько хорошо известно медицинской общественности, что нет надобности останавливаться на его свойствах. Подчеркнем только те из них, которые имеют прямое отношение к терапии инфекций, вызванных *S. maltophilia*. Во-первых, ТМ-СЛ можно отнести к антимикробным лекарственным средствам широкого противобактериального спектра действия (о противопрозоной активности, а она есть, в данном случае речи не идет). Поскольку *S. maltophilia* может быть обнаружен при заболеваниях полимикробной природы, это свойство сочетанного препарата следует рассматривать как положительное. А вот дальше к такой оценке не придешь. Второе, что необходимо подчеркнуть, это часто проявляющийся бактериостатический характер действия ТМ-СЛ. Каждый из компонентов в предельных концентрациях лишь прекращает репродукцию возбудителя, и в сочетании чаще всего они на *S. maltophilia* действуют также. Правда, в некоторых случаях летальный эффект возможен, но это больше имеет отношение к действию препарата на некоторые грамположительные бактерии, а не *S. maltophilia*. В-третьих, ТМ-СЛ относится к противомикробным лекарственным средствам строго дозирования. Это не пенициллины и даже не цефалоспорины, дозу которых в зависимости от клинической ситуации можно варьировать. Некоторые возможности выбора дозы (о чем ниже) очень лимитированы. С учетом бактериостатического типа

действия ТМ-СЛ это, безусловно, негативно влияет на эффективность препарата при столь часто тяжело протекающих заболеваниях, вызванных *S. maltophilia*, особенно у ослабленных больных. А именно такой контингент, как уже подчеркивалось, в данном случае дело обычное. Еще одна характеристика препарата, тесно связанная с его дозированием, — повреждающее действие. Трудно провести грань между осложнениями, вызванными сульфаниламидом и триметопримом: первый принадлежит к числу тех препаратов, которые изучены во всех отношениях несравненно больше, чем диаминопиримидин (триметоприм). Так сложилось исторически, да и применяют сульфаниламиды как монопрепараты значительно чаще, чем триметоприм. Тем не менее определенный параллелизм в тех проявлениях повреждающего действия, которые связаны с приемом каждого из препаратов, есть: тут и гематотоксичность, и тяжелые токсикодермии, включая синдромы Лайла и Стивенса-Джонсона. При поражении почечной паренхимы оба препарата способны существенно ухудшить течение заболевания, вплоть до подавления функции органа. Комплекс ТМ-СЛ гепатотоксичен. И сульфаниламиды, и сочетанный препарат часто вызывают суперинфекцию, особенно ротовой полости, глотки, пищеварительного тракта, в том числе грибной природы. Этот перечень может быть продолжен за счет проявлений и прямого токсического, и аллергенного действия ТМ-СЛ. Как перечисленные, так и иные осложнения при введении и сульфаниламидов, и ТМ-СМ значительно чаще возникают у пожилых, ослабленных больных, т. е. у той же группы, у которой наиболее часты инфекции, вызванные *S. maltophilia*. Наконец, еще один момент, с которым в последние годы нередко приходится считаться при назначении ТМ-СМ, это резистентность к нему возбудителя. Об этом уже говорилось выше. Подчеркнем еще раз: устойчивость *S. maltophilia* к ТМ-СМ обычно возникает в процессе терапии этим препаратом. Она требует повторного бактериологического контроля. Резистентность *S. maltophilia* к сочетанному лекарственному средству существенно ограничивает его эффективность, а ведь его в данном случае называют препаратом выбора.

Итак, с одной стороны триметоприм-сульфаметоксазол наиболее применяемый, многократно апробированный препарат при самых разных заболеваниях, вызванных *S. maltophilia*, с другой — целый ряд его свойств, перечисленных выше, не дает оснований считать ТМ-СМ оптимальным и даже надежным. Последнее, если

учесть тяжесть возможной патологии и особенности тех больных, у которых она возникает, порождает неоднозначное мнение об его эффективности. Некоторые авторы не очень справедливо замечают, что ТМ-СМ нужен потому, что ему просто нет замены [347]. Другие считают эффективность препарата в целом удовлетворительной. Усредненно около 70–80% больных при лечении ТМ-СМ выздоравливают или состояние их значительно улучшается. Все зависит от тяжести заболевания, вызванного *S. maltophilia*. Положительную оценку препарату дают при его назначении больным с костной патологией, поражениями кожи и мягких тканей, пневмонией (но не при муковисцидозе), воспалением мочевыводящих путей [49, 136, 161, 220, 413]. Более скромные результаты получены при осложненных процессах в легких, при системных заболеваниях (бактериемия — сепсис, эндокардит), в частности, при осложнениях, вызванных внутрисосудистой катетеризацией [207, 424]. При такой патологии эффективность была близка к 50% или даже меньшей. В этой связи высказано и реализовано предложение применять ТМ-СЛ в сочетании с другими противобактериальными лекарственными средствами [65, 347]. Особую тревогу у исследователей вызывает возникающая в процессе терапии устойчивость возбудителя к препаратам. Этот момент выделяют многие авторы [65, 154, 161, 347]. Поэтому с особой остротой обсуждается вопрос об антибиотиках резерва, о возможности замены ТМ-СЛ.

Среди препаратов второго ряда, резервных, чаще всего называют фторхинолоны и тикарциллин в сочетании с клавулановой кислотой. Эти антимикробные лекарственные средства некоторые авторы считают реальными конкурентами ТМ-СЛ. Фторхинолоны практически с момента их появления с той или иной убежденностью рассматриваются как средства терапии инфекций, вызванные *S. maltophilia*. Появление новых соединений этой группы (т. н. четвертого поколения) лишь укрепило данную точку зрения [65, 136, 289, 413]. Тем не менее было бы преувеличением сказать, что фторхинолоны прочно вошли в арсенал средств, используемых по данному показанию. Как всегда, когда речь идет о проблеме лечебного воздействия на *S. maltophilia*, есть свои «за» и «против». К положительным моментам можно отнести конститутивную чувствительность к фторхинолонам многих (но далеко не всех) штаммов этого микроба. Вторым важным обстоятельством, говорящим в пользу данной группы лечебных препаратов, является их бактерицидность. В-третьих, уже упоминалось, что лечение фторхинолонами

в целом неплохо переносится больными, хотя и осложнения, связанные с их введением человеку, тоже известны, пренебрегать ими не приходится. Положительно можно оценить и фармакокинетику фторхинолонов, не всех, но некоторых из наиболее перспективных для терапии инфекций, вызванных *S. maltophilia* (моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин).

Негативным моментом, о котором упоминают практически все авторы, является вторичная индуцированная резистентность *S. maltophilia* к фторхинолонам. Этот феномен сегодня практически существенно ограничил возможность применения «старых» фторхинолонов — цiproфлоксацина, офлоксацина, хотя ранее их не без успеха назначали при патологии, вызванной этим микробом (в основном использовали цiproфлоксацин). Усредненно, около половины госпитальных штаммов *S. maltophilia*, выделенных от больных с тяжелой патологией, резистентно к цiproфлоксацину и другим, менее популярным (в данном случае) «ранним» фторхинолонам — офлоксацин и др. [154, 289, 413]. Приводят и более тревожные цифры — устойчивость к цiproфлоксацину до 75% культур *S. maltophilia* [65]. Сегодня, однако, большее внимание привлекает чувствительность (резистентность) микроба к фторхинолонам четвертого поколения: насколько этот фактор может ограничить применение при инфекциях, вызванных данным микроорганизмом, таких препаратов, как моксифлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, а также менее приемлемых в данном случае тровафлоксацина, спарфлоксацина и некоторых других. Чувствительность микроба к этим фторхинолонам пока, безусловно, значительно выше, чем к «старым» препаратам [65, 88, 289, 413]. Число устойчивых штаммов относительно невелико — 10–20%. Но очевиден и другой факт: пусть медленно, но резистентность к ним *S. maltophilia* постепенно увеличивается. Нетрудно предположить, что по мере расширения сферы применения фторхинолонов последнего поколения (по разным показаниям) устойчивость к ним микроба будет нарастать.

Резистентность *S. maltophilia* к фторхинолонам не единственный лимитирующий фактор, с которым приходится считаться. Несколько неожиданно выглядит утверждение, что эффективность фторхинолонов при инфекциях, вызванных этим микробом, на сегодняшний день еще требует подтверждения. Безусловно, клиническая оценка лечебного потенциала любого лекарственного средства — необходимый этап; тут нет места для дискуссии. Речь идет о том, что

на фоне признания перспективности, приемлемости триметоприма-сульфаметоксазола, тем не менее целесообразность применения «новых» фторхинолонов, необходимость большего внимания к ним в клинике при данной патологии выглядит достаточно убедительно. Об этом свидетельствует и тот опыт (пока действительно очень небольшой), который накоплен при лечении инфекций, вызванных *S. maltophilia* [44, 161, 413, 424]. Моксифлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, а также цiproфлоксацин применяли по тем же показаниям, что ТМ-СЛ, т. е. при заболеваниях легких, кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, септических процессах. Все авторы отмечают положительный результат при назначении больным этих препаратов — и клинический, и микробиологический. Более того, некоторые подчеркивают, что эффект был не хуже, чем при применении ТМ-СЛ. Однако справедливо и то, что число наблюдений пока относительно невелико, так что судить о лечебном потенциале последнего поколения фторхинолонов при процессах, вызванных *S. maltophilia*, следует с осторожностью. Естественно, что исходными данными о возможности применения фторхинолонов являются результаты микробиологического изучения чувствительности возбудителя во всех возможных случаях.

Тикарциллин в сочетании с клавулановой кислотой не относится к числу препаратов, широко используемых отечественными специалистами, но определенное хождение он имеет за рубежом. Сам по себе тикарциллин принадлежит к той же группе антибиотиков, что и более хорошо известный в нашей стране карбенициллин. Тот и другой — карбоксипенициллины. Оба в основном рассматриваются как антипсевдомонадные препараты. Считается, что тикарциллин более активен по действию на *P. aeruginosa*, чем карбенициллин; это нашло подтверждение в витральных экспериментах. Тем не менее сегодня тикарциллин не самый активный антипсевдомонадный препарат. Более перспективными найдены уреидопенициллины, пиперациллин в первую очередь. Логика сочетания тикарциллина с клавулановой кислотой формально очевидна — сохранить целостность молекулы пенициллинового антибиотика, чувствительного к действию пеницилиназ грамотрицательных бактерий, при действии образуемых ими этих ферментов. Однако убедительных данных о преимуществе тикарциллина с клавулановой кислотой по активности в отношении палочки сине-зеленого гноя перед тикарциллином как монопрепаратом явно недостаточно. Некоторые авторы утверждают, что их просто нет. Об этом

стоит помнить, когда речь идет о рекомендации использовать тикарциллин с клавулановой кислотой для лечения инфекций, вызванных *S. maltophilia*. Есть достаточно убедительные (можно сказать, и тревожные) данные о частой среди клинических штаммов этого микроба устойчивости к тикарциллину. Присутствие клавулановой кислоты мало что меняет. Усредненно резистентными найдено 50% культур *S. maltophilia* [153, 289, 290]. Цифра достаточно большая, но закономерная, если учесть, что ни один другой бета-лактамный антибиотик не может быть назван надежным, перспективным по действию на *S. maltophilia*. Изучение динамики резистентности позволяет считать, что чем больше применяют тикарциллин, его сочетание с клавулановой кислотой и, что может быть еще более важно, другие пенициллины (ампициллин и амоксициллин в том числе), тем чаще могут быть обнаружены штаммы *S. maltophilia*, устойчивые к тикарциллину и его сочетанию с ингибитором бета-лактамаз. Таким образом, важный вывод, который можно сделать, обсуждая целесообразность применения в качестве антимикробного лекарственного средства тикарциллина с клавулановой кислотой при инфекциях, вызванных *S. maltophilia*, это достаточно частая устойчивость возбудителя к этому антибиотику. Отсюда с очевидностью вытекает необходимость определения чувствительности микроба к тикарциллину прежде, чем он будет использован в лечебных целях. Что же касается результатов применения тикарциллина с клавулановой кислотой при заболеваниях, вызванных *S. maltophilia*, то, если судить по опубликованным данным, такой клинический опыт пока очень мал и неубедителен. Выводы делать рано. Впрочем, некоторые авторы смотрят на лечебный потенциал тикарциллина с клавулановой кислотой не без оптимизма [65], считая, что антибиотик может быть полезен как резерв триметоприма-сульфаметоксазола (но не более того).

Очень невелики материалы об эффективности при процессах, вызванных *S. maltophilia*, полимиксинов, аминогликозидов, полусинтетических тетрациклинов. Все, что можно утверждать на основании клинического опыта разных авторов, что в отдельных случаях каждый из них сам по себе или в сочетании с другими антибиотиками может быть полезен. Однако при том неперенном условии, что микроб будет к каждому из них чувствителен.

Нетрудно заметить, что, когда речь идет о терапии инфекций, вызванных *S. maltophilia*, нет четкости в рекомендациях: какой антибиотик, в какой последовательности и в каком режиме следует

назначать. С натяжкой лишь о триметоприме-сульфаметоксазоле можно говорить с уверенностью, что если микроб к этому препарату чувствителен, то с него следует начинать. Лечащему врачу остается самому решать непростую задачу — чем и как лечить больного в этой сложной ситуации. Помощником его (а лучше сказать: партнером) должен быть бактериолог. Он же может дать важную подсказку — насколько целесообразно использовать сочетание антибиотиков и если да, то каких. Ведь и в этом вопросе нет устоявшегося мнения, нет достаточно обоснованных рекомендаций. Зато есть убеждение (по крайней мере у части авторов), что сочетанная антибиотикотерапия может быть предпочтительней, чем лечение одним препаратом [136, 207, 290]. Выбор двух антимикробных лекарственных средств, которые совместно использовали для терапии заболеваний, вызванных *S. maltophilia*, в некоторых случаях был традиционен — бета-лактамид и аминогликозид: цефтазидим и гентамицин, цефтазидим и амикацин. Использовали также сочетание имипенема с амикацином; но необходимо заметить, что оно может быть целесообразным только при условии чувствительности микроба к карбапенему, а это редкость. Среди других использованных сочетаний антибиотиков, которые представляются приемлемыми (как правило, авторы не дают каких-либо обоснований сделанного ими выбора), — цефтазидим и ципрофлоксацин, цефтазидим, офлоксацин и рифампицин, тикарциллин, рифампицин и гентамицин, карбенициллин, гентамицин и рифампицин и нек. др. В то же время вызывает большие сомнения целесообразность приведенных в некоторых сообщениях назначений больным сульфаниламида с хлорамфениколом, сульфаниламида с доксициклином, тикарциллина с клавулановой кислотой и сульфаниламида. Автор придерживается той точки зрения, что т. н. бактериостатические антибиотики и бактерицидные препараты лучше совместно или не использовать, или назначать их только на основании лабораторных данных. А последние, как правило, говорят не в пользу таких сочетаний.

В таблице 16 приведены те антимикробные препараты, которые наиболее часто используют для терапии заболеваний, вызванных *S. maltophilia*. Значимость их не одинакова. Безусловно, доминирующее место занимает сочетание триметоприма и сульфаметоксазола. Далее закономерно расположены фторхинолоны и тикарциллин в сочетании с клавулановой кислотой. Все сомнения в адрес этих препаратов высказаны выше. Кроме того, необходимо дать еще несколько комментариев. Прежде всего о дозировании.

Антимикробные препараты, рекомендуемые для лечения инфекций,

Антимикробный препарат	Способ введения	Разовая доза	Количество введений в сутки	Суточная доза
Триметоприм-сульфаметоксазол	в.в.	960–1920 мг	2–4	до 3840 мг
	внутри	960 мг	2	1920 мг
Тикарциллин-клавулановая кислота	в.в.	3200 мг	4–6	до 19200 мг
Моксифлоксацин	в.в. внутри	400 мг	1	400 мг
Гатифлоксацин	в.в. внутри	400 мг	1	400 мг
Левифлоксацин	в.в.	500 мг	1	500 мг
Ципрофлоксацин	в.м.	600–800 мг	2	до 1600 мг
	в.в.	400 мг	2	800 мг
Цефтазидим	в.в. в.м.	500–2000 мг	2–3	до 6000 мг
Цефепим	в.в.	1000–2000 мг	2–3	до 6000 мг
Гентамицин, тобрамицин, амикацин	в.в. в.м.	Использовать только в стандартном режиме дозирования.		

Акцент сделан на тех максимальных дозах препаратов, которые допустимы для применения, коль скоро инфекции, вызванные *S. maltophilia*, часто протекают достаточно тяжело. Но это не во всех случаях сочтено возможным. Речь, в частности, идет о «новых» фторхинолонах; прежде всего моксифлоксацине, гатифлоксацине и левифлоксацине. В мировой клинической литературе упоминаются и заметно большие дозы этих препаратов, которые были использованы при их изучении. Например, моксифлоксацин вводили добровольцам и больным в дозах до 12000 мг, гатифлоксацин — до 1000 мг, левифлоксацин — до 750 мг. При этом о каких-либо осложнениях, выходящих за рамки типичных негативных реакций на введение фторхинолонов, не упоминается. Тем не менее эти дозы в таблицу не вошли. Было учтено, что речь в тех исследованиях, в которых использовали большие дозы препаратов, не шла о терапии инфекций, вызванных *S. maltophilia*. А это серьезное ограничение для назначения антибиотиков, опыт применения которых пока не слишком велик. В таблице приведены те дозы фторхинолонов, которые вошли в инструкции по применению. Сочетания триметоприма с сульфаниламидом существуют не только во многих «патентованных» названиях, но и с разным

вызванных *S. maltophilia*, способ введения и дозы [1, 15, 136, 207, 290]

Примечания (см. также комментарии в тексте)	
	Дана суммарная доза двух препаратов при их соотношении 1:5.
	Используют для продления курса.
	Дана суммарная доза двух препаратов для лечения тяжелой патологии.
	Внутрь — при нетяжелой патологии и для продления курса.
	То же
	Только при тяжелой патологии.
	Контроль чувствительности возбудителя обязателен.
	До назначения обязателен контроль чувствительности возбудителя.
	То же
	Обычно применяют в сочетании с другими антибиотиками.

соотношением того и другого компонента. В таблице дозы даны для наиболее принятого сочетания — 1:5, причем для триметоприма с сульфаметоксазолом (а не для другого сульфаниламида; такие препараты тоже были).

В таблице обращено внимание на необходимость бактериологического контроля чувствительности *S. maltophilia* к цефалоспорином и ципрофлоксацину. Причина очевидна. Сегодня микроб часто к ним устойчив. Но он может быть резистентен ко всем антимикробным препаратам, приведенным в таблице. Определение чувствительности возбудителя необходимо во всех доступных случаях. Однако т. н. эмпирическая терапия тоже нужна. А ее лучше начинать с тех антимикробных средств, к которым резистентность *S. maltophilia* встречается реже. Естественно, что при этом необходимо учитывать ситуацию с устойчивостью микробов к препаратам в каждом лечебном учреждении, в каждом регионе в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бартлетт Д.* Антимикробная терапия. М. Практика. 2007, — 440 С.
2. *Богданович Т. М., Страчунский Л. С.* Мупирацин: уникальный антибиотик для местного применения. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 1999, 1, 57–65.
3. *Дворецкий Л. И., Яковлев С. В.* Инфекции нижних дыхательных путей. В кн. *В. П. Яковлев, С. В. Яковлев (Ред.). Рациональная антимикробная фармакотерапия.* М. 2003, с. 244–269.
4. Методические рекомендации. Метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus*. Возбудители внутрибольничных инфекций: идентификация и генотипирование. М. 2006, — 20 С.
5. *Насер Н. Р., Колбин А. С., Шляпников С. А.* Принципы рационального использования антимикробных средств в стационаре. *Инфекции в хирургии.* 2013, 11, 3, 6–10.
6. *Околов И. Н., Гурченко П. А., Вохмяков А. В.* Резистентность к антибиотикам коагулазонегативных стафилококков, выделенных у больных конъюнктивитами. *Офтальмологические ведомости.* 2009, 2, 2, 43–47.
7. *Падейская Е. Н., Яковлев В. П.* Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М. 1998. — 352 С.
8. *Поляк М. С.* Антибиотикотерапия. Теория и практика. СПб., 2010, — 424 С.
9. *Поляк М. С.* Лабораторное обеспечение антибиотикотерапии. СПб., 2012, — 256 С.
10. *Решедько Г. К., Авдеева Т. Г., Стунжас О. С., Иванчик Н. В.* Антибиотикорезистентность штаммов *S. aureus*, выделенных у детей раннего возраста с инфекциями кожи и мягких тканей. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2009, 4, 356–361.
- 10а. *Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Жуков А. О. и др.* (Ред.) Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2009, — 89 С.
11. *Стецюк О. У., Андреева И. В., Козлов Р. С.* Новый карбапенемный антибиотик дорипенем: перспективы применения в клинической практике. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2008, 10, 3, 245–259.
12. *Цветкова И. А.* Сравнительная чувствительность энтерококков к аминогликозидным антибиотикам, определенная различными методами. *Вестник СПб. Гос. Мед. Акад.* 2004, 2, 95–99.

13. Черненкокая Т. В., Борисова Л. А., Александрова К. В. и др. Динамика структуры возбудителей бактериемии и сепсиса у реанимационных больных в многопрофильном стационаре скорой помощи. Антибиотики и химиотерапия. 2013, 58, 5–6, 11–16.
14. Эдельштейн М. В., Скленова Е. Ю., Шевченко О. В. и др. Распространенность и молекулярная эпидемиология граммотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы в России, Беларуси и Казахстане. Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. 2012, 14, 2, 132–152.
15. Яковлев С. В., Яковлев В. П. Цефалоспориновые антибиотики 4-го поколения. Цефепим. М. 2005, — 211 С.
16. Afzal-Shah M., Woodford N., Livermore D. Characterization of OXA-25, OXA-26 and OXA-27, Molecular Class D beta-Lactamases Associated with Carbapenem Resistance in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob. Agents Chemother. 2001, 45, 2, 583–588.
17. Ager S., Gould K. Clinical update on linezolid in the treatment of Gram-positive bacterial infections. Infect. Drug Resist. 2012, 5, 87–105.
18. Akajagbor D., Wilson S., Shere-Wolfe K. et al. Higher Incidence of Acute Kidney Injury With Intravenous Colistimethate Sodium Compared With Polymyxin B in Critically Ill Patients at a Tertiary Care Medical Center. CID, 2013, doi: 10.1093.
19. Akins R., Rybak M. Bactericidal Activities of Two Daptomycin Regimens against Clinical Strains of Glicopeptide Intermediate — Resistant *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*, and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in an In Vitro Pharmacodynamic Model with Simulated Endocardial Vegetations. Antimicrob. Agents Chemother. 2001, 45, 3, 454–459.
20. Al-Hasan M., Wilson J., Lahr B. et al. Beta-Lactam and Fluoroquinolone Combination Antibiotic Therapy for Bacteremia Caused by Gram-Negative Bacilli. Antimicrob. Agents Chemother. 2009, 53, 4, 1386–1394.
21. Allan J., Eliopoulos G., Ferraro M., Moellering R. Comparative In Vitro Activities of Cefpiramide and Apalcillin Individually and in Combination. Antimicrob. Agents Chemother. 1985, 27, 5, 782–790.
22. Allan J., Eliopoulos G., Ferraro M., Moellering R. Comparative In Vitro Activities of Cefpiramide and Apalcillin Individually and in Combination. Antimicrob. Agents Chemother. 1985, 27, 5, 782–790.
23. Ambrose P., Drusano G., Craig W. In Vivo Activity of Oritavancin in Animal Infection Models and Rationale for a New Dosing Regimen in Humans. CID, 2012, 54, Suppl. 3, 220–228.
24. Anderson S., Gums J. Ceftobiprole: An Extended — Spectrum Anti-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Cephalosporin. Ann. Pharmacother. 2008, 42, 6, 806–816.

25. Andrews J., Ashby J., Jevons G. et al. A comparison of antimicrobial resistance in Gram-positive pathogens isolated in the UK from October 1996 to January 1997 and October 1997 to January 1998. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000, 43, 3, 285–293.
26. Appelbaum P. Microbiology of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *CID*, 2007, 45, Suppl. 3, 165–170.
27. Arias C., Contreras G., Murray B. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010, 16, 6, 555–562.
28. Arias C., Reyes J., Zuniga M. et al. Multicentre surveillance of antimicrobial resistance in enterococci and staphylococci from Colombian hospitals, 2001–2002. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, 51, 1, 59–68.
29. Arias C., Singh K., Panesso D., Murray B. Time-Kill Sinergism Studies of Ceftobiprole against *Enterococcus faecalis*. Including beta-lactamase — Producing and Vancomycin-Resistant Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 6, 2043–2047.
30. Arnold H., Hollands J., Skrupky L. et al. Prolonged Infusion Antibiotics for Suspected Gram-Negative Infections in the ICU: A Before — After Study. *Ann. Pharmacother.* 2013, 47, 2, 170–180.
31. Arthur M., Quintiliani R. Regulation of Van A- and Van B-Type Glycopeptide Resistance in Enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 2, 375–381.
32. Athanassopoulos G., Pefanis A., Sakka V. et al. Linezolid in Prophylaxis against Experimental Aortic Valve Endocarditis Due to *Streptococcus oralis* or *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50, 2, 654–657.
33. Attal R., Basak S., Mallick K., Bose S. Metallobetalactamase Producing *Pseudomonas Aeruginosa*: An Emerging Threat To Clinicians. *J. Clin. Diagn. Res.* 2010, 4, 8, 2691–2696.
34. Averbuch D., Cordonnier C., Livermore D. et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematol.* 2013, 98, 12, 1836–1847.
35. Bals R., Hubert D., Tummler B. Antibiotic treatment of CF lung disease: From bench to bedside. *J. Cyst. Fibros.* 2011, 10, Suppl. 2, S146–S151.
36. Balth A., Ritz W., Bopp L. et al. Activities of Daptomycin and Comparative Antimicrobials, Singly and in Combination, against Extracellular and Intracellular *Staphylococcus aureus* and Its Stable Small-Colony Variant in Human Monocyte-Derived Macrophages and in Broth. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52, 5, 1829–1833.
37. Barbous S., Marion C., Kennedy L. et al. Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia in an Observational Cohort of Neutropenic Oncology Patients: Daptomycin Versus Linezolid. *Infect. Dis. Clin. Pract.* 2013, 21, 4, 240–246.

38. Barry A., Fuchs P., Brown S. In Vitro Activities of Daptomycin against 2789 Clinical Isolates from 11 North American Medical Centers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 6, 1919–1922.
39. Baudoux P., Lemaire S., Denis O. et al. Activity of quinupristin/dalfopristin against extracellular and intracellular *Staphylococcus aureus* with various resistance phenotypes. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, 65, 6, 1228–1236.
40. Bauer K., West J., O'Brien J., Coff D. Extended — Infusion Cefepime Reduces Mortality in Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 7, 2907–2912.
- 40a. Bearden D. Clinical pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin. *Clin. Pharmacokinet.* 2004, 43, 4, 239–252.
- 40b. Beceiro A., Tomas M., Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? *Clin. Microbiol. Rev.* 2013, 26, 2, 185–230.
41. Beidenbach D., Bell J., Sader H. et al. Activities of Dalbavancin against a Worldwide Collection of 81673 Gram-Positive Bacterial Isolate. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53, 3, 1260–1263.
42. Belley A., Arhin F., Sarmiento I. et al. Pharmacodynamics of Simulated Single 1200 — Milligram Dose of Oritavancin in a in Vitro Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Model of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 1, 205–211.
43. Belley A., Neesham-Grenon S., McKay G. et al. Oritavancin Kills Stationary-Phase and Biofilm *Staphylococcus aureus* Cells in Vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53, 3, 918–925.
44. Bello G., Alberto Pennisi M., Fragasso T. et al. Acute upper airway obstruction caused by *Stenotrophomonas maltophilia* soft tissue infection. *Scand. J. Infect Dis.* 2005, 37, 10, 734–737.
45. Beneri C., Nicolau D., Seiden H. et al. Successful Treatment of a Neonate with Persistent Vancomycin Resistant Enterococcae Bacteremia with Daptomycin — Containing Regimen. *Infect. Drug Resist.* 2008, 1, 1, 9–11.
46. Bethea J., Walko C., Targos P. Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcus with Quinupristin-Dalfopristin and High-Dose Ampicillin. *Ann. Pharmacother.* 2004, 38, 6, 989–991.
47. Bhavnani S., Rubino C., Ambrose P., Drusano G. Daptomycin Exposure and the Probability of Elevations in the Creatine Phosphokinase Level: Data from a Randomized Trial of Patients with Bacteremia and Endocarditis. *CID.* 2010, 50, 12, 1568–1574.
48. Billeter M., Zervos J., Chen A. et al. Dalbavancin: A Novel Once-Weekly Lipoglycopeptide Antibiotic. *CID.* 2008, 46, 4, 577–583.
49. Bin Abdulhak A., Zimmerman V., Al Beirouti B. et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infections of intact skin: a systematic review of the literature. *Diag. Microbiol. Infect. Dis.* 2009, 63, 3, 330–333.

50. *Birgy A., Bidet P., Ganel N. et al.* Phenotypic Screening of Carbapenemases, and Associated beta-Lactamases in Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *J. Clin. Microbiol.* 2012, 50, 4, 1295–1302.
51. *Birmingham M., Rayner C., Meagher A. et al.* Linezolid for the Treatment of Multidrug-Resistant, Gram-Positive Infections: Experience from a Compassionate — Use Program. *CID.* 2003, 36, 2, 159–168.
52. *Bliziotis I., Samonis G., Vardakas K. et al.* Effect of Aminoglycoside and beta-Lactam Combination Therapy versus beta-Lactam Monotherapy of the Emergence of Antimicrobial Resistance: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *CID.* 2005, 41, 2, 149–158.
53. *Bogdanovich T., Ednie L., Shapiro S., Appelbaum P.* Antistaphylococcal Activity of Ceftobiprole, a New Broad-Spectrum Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 10, 4210–4219.
54. *Bond C.* Education of Patients and Professionals. *Antibiotic Policies: Theory and Practice.* Ed I. Gould, Meer J., 2005, — 759 P.
55. *Bookstaver P., Williamson J., Tucker B. et al.* Activity of Novel Antibiotic Lock Solution in a Model Against Isolates of Catheter – Related Blood-stream Infections. *Ann. Pharmacother.* 2009, 43, 2, 210–219.
56. *Boot R.* Frequent major errors in antimicrobial susceptibility testing of bacterial strains distributed under the Deutsches Krebsforschungszentrum Quality Assurance Program. *Lab. Anim.* 2012, 46, 3, 253–257.
57. *Boucher H., Miller L., Razonable R.* Serious Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *CID.* 2010, 51, Suppl. 2, 183–197.
58. *Boucher H., Sakoulas G.* Perspectives on Daptomycin Resistance with Emphasis on Resistance in *Staphylococcus aureus*. *CID.* 2007, 45, 5, 601–608.
59. *Boucher H., Talbot G., Benjamin D. et al.* 10x20 Progress – Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. *CID.* 2013, 56, 12, 1685–1694.
60. *Bouza E.* New therapeutic choices for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009, 15, Suppl. 7, 44–52.
61. *Boyd L., Maynard M., Morgan-Linnell S. et al.* Relationships among Ciprofloxacin, Gatifloxacin, Levofloxacin, and Norfloxacin MICs for Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Clinical Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53, 1, 229–234.
62. *Bratzler D., Ma A., Nsa W.* Initial Antibiotic Selection and Patient Outcomes: Observation from the National Pneumonia Project. *CID.* 2008, 47, Suppl. 3, 193–201.
63. *Brinkman M., Fan K., Shiveley R., Anglen J.* Successful Treatment of Polymicrobial Calcaneal Osteomyelitis with Telavencin, Rifampin, and Meropenem. *Ann. Pharmacother.* 2012, 46, 6, 15.

64. Broekema N., Van T., Monson T. et al. Comparison of Cefoxitin and Oxacillin Disk Diffusion Methods for Detection of *mecA* — Mediated Resistance in *Staphylococcus aureus* in a Large-Scale Study. *J. Clin. Microbiol.* 2009, 47, 1, 217–219.
65. Brooke J. *Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging Global Opportunistic Pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012, 25, 1, 2–41.
66. Brown D., Edwards D., Hawkey P. et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 56, 6, 1000–1018.
67. Brown D., Hope R., Livermore D. et al. Non-susceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001–06. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, Suppl. 2, ii 75 — ii 85.
68. Brown S., Traczewski M. Comparative In Vitro Antimicrobial Activity of Tigecycline, a New Glycylcycline Compound, in Freshly Prepared Medium and Quality Control. *J. Clin. Microbiol.* 2007, 45, 7, 2173–2179.
69. Brunkhorst F., Oppert M., Marx G. et al. Effect of Empirical Treatment with Moxifloxacin and Meropenem vs Meropenem on Sepsis-Related Organ Dysfunction in Patients With Severe Sepsis. *JAMA.* 2012, 307, 22, 2390–2399.
70. Bubalo J., Munar M., Cherala G. et al. Daptomycin Pharmacokinetics in Adult Oncology Patients with Neutropenic Fever. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53, 2, 428–434.
71. Butaye P., Devriese L., Haesebrouck F. Differences in Antibiotic Resistance Patterns of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Strains Isolated from Farm and Pet Animals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 5, 1374–1378.
72. Callegan M., Ramirez R., Kane S. et al. Antibacterial Activity of the Fourth-Generation Fluoroquinolones Gatifloxacin and Moxifloxacin Against Ocular Pathogens. *Adv. Ther.* 2003, 20, 5, 246–252.
73. Canton R., Ruiz-Garbajosa P., Chaves R., Johnson A. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, 65, 6, 1126–1136.
74. Casapao A., Kullar R., Davis S. et al. Multicenter Study of High-Dose Daptomycin for Treatment of Enterococcal Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 9, 4190–4196.
75. Cerunado E., Torroba L., Canton R. et al. Multicenter Study Evaluating the Role of Enterococci in Secondary Bacterial Peritonitis. *J. Clin. Microbiol.* 2010, 48, 2, 456–459.
76. Cetinkaya Y., Falk P., Mayhall G. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, 13, 4, 686–707.

77. Cha R., Grucz R., Rybak V. Daptomycin Dose — Effect Relationship against Resistant Gram-Positive Organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 5, 1598–1603.
78. Chakraborty A., Roy S., Loeffler J., Chaves R. Comparison of the pharmacokinetics, safety and tolerability of daptomycin in healthy adult volunteers following intravenous administration by 30 min infusion or 2 min injection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009, 64, 1, 151–158.
79. Chambers H. Methicillin Resistance in Staphylococci: Molecular and Biochemical Basis and Clinical Implications. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997, 10, 4, 781–791.
80. Chambers H. Evaluation of Ceftobiprole in a Rabbit Model of Aortic Valve Endocarditis Due Methicillin-Resistant and Vancomycin — Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 3, 884–888.
81. Chen L., Freeman J., Nicholson B. et al. Widespread Dissemination of CTX-M-15 Genotype Extended — Spectrum — beta-Lactamase Producing *Enterobacteriaceae* among Patients Presenting to Community Hospital in the Southeastern United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014, 58, 2, 1200–1202.
82. Chen H., Hung W., Tseng S. et al. Fusidic Acid Resistance Determinants in *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 12, 4985–4991.
- 82a. Chevalier P., Rey J., Pasquier O. et al. Pharmacokinetics of Quinupristin/ Dalfopristin in Patients with Severe Chronic Renal Insufficiency. *Clin. Pharmacokinet.* 2000, 39, 1, 77–84.
83. Chmiel J., Konstan M., Elborn J. Antibiotic and Anti-Inflammatory Therapies for Cystic Fibrosis. *Cold Spring. Harb. Perspect. Med.* 2013, 3:a 009779, 1–17.
84. Chow J. Aminoglycoside Resistance in Enterococci. *CID.* 2000, 31, 2, 586–589.
85. Chu Y., Afzal-Shah M., Houang E. et al. IMP-4, a Novel Metallo-beta-Lactamase from Nosocomial *Acinetobacter spp.* Collected in Hong Kong between 1994 and 1998. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 3, 710–714.
86. Chua K., Howden B. Treating Gram-positive infections: vancomycin update and the whys, wherefores and evidence base for continuous infusion anti-Gram-positive antibiotics. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2009, 22, 6, 525–534.
87. Chua K., Laurent F., Coombs G. et al. Not Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). A Clinician’s Guide to Community MRSA-Its Evolving Antimicrobial Resistance and Implications for Therapy. *CID.* 2011, 52, 1, 99–114.

- 87a. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. M100–S24, 2014.
88. Cohn M., Waites K. Antimicrobial Activities of Gatifloxacin against Nosocomial Isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* Measured by MIC and Time-Kill Studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 7, 2126–2128.
89. Constantinou M., Daniell M., Snibson G. et al. Clinical Efficacy of Moxifloxacin in the Treatment of Bacterial Keratitis. *Ophthalmology.* 2007, 114, 9, 1622–1629.
90. Conte J., Golden J., Kipps J., Zurlinden E. Intrapulmonary Pharmacokinetics of Linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46, 5, 1475–1480.
91. Corbella X., Ariza J., Ardanuy C. et al. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1998, 42, 6, 793–802.
92. Corey G. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: Definitions and Treatment. *CID.* 2009, 48, Suppl. 4, 254–259.
93. Cotter G., Adley C. Comparison and Evaluation of Antimicrobial Susceptibility Testing of Enterococci Performed in Accordance with Six National Committee Standardized Disk Diffusion Procedures. *J. Clin. Microbiol.* 2001, 39, 10, 3753–3756.
94. Cubicin (daptomycin for injection). Full prescribing information. Cubist Pharmaceuticals, Inc. 2012, — 34 p.
95. Cui L., Tominaga E., Neoh H., Hiramatsu K. Correlation between Reduced Daptomycin Susceptibility and Vancomycin Resistance in Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50, 3, 1079–1082.
96. Cunha B. New Uses for Older Antibiotics: Nitrofurantoin, Amikacin, Colistin, Polymyxin B, Doxycycline, and Minocycline Revisited. *Med. Clin. N. Am.* 2006, 90, 6, 1089–1107.
97. Cunha B. Antimicrobial Therapy of Multidrug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*, Vancomycin-Resistant *Enterococci*, and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Med. Clin. N. Am.* 2006, 90, 6, 1165–1182.
98. Dalfino L., Puntillo F., Mosca A. et al. High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study. *CID.* 2012, 54, 12, 1720–1726.
99. Darley E., MacGowan A. Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, 53, 6, 928–935.
100. Datta P., Gulati N., Singla N. et al. Evaluation of various methods for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and susceptibility patterns. *J. Med. Microbiol.* 2011, 60, 11, 1613–1616.

101. Dauner D., Nelson R., Taketa D. Ceftobiprole: A novel, broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2010, 67, 12, 983–993.
102. David M., Daum R. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of Emerging Epidemic. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010, 23, 3, 616–687.
103. Davies T., Queenan A., Morrow B. et al. Longitudinal survey of carbapenem resistance and resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae* and non-fermenters from the USA in 2007–09. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, 10, 2298–2307.
104. Delgado-Valverde M., Sojo-Dorado J., Pascual A., Rodriguez-Bano J. Clinical management of infections caused by multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2013, 1, 2, 49–69.
105. Denisuik A., Lagace-Wiens P., Pitout J. et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-, AmpC beta-lactamase- and carbapenemase — producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Canadian hospitals over a 5 year period: CANWARD 2007–11. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013, 68, Suppl. 1, i 57 — i 65.
106. Deresinski S. Vancomycin in Combination with Other Antibiotics for the Treatment of Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *CID.* 2009, 49, 7, 1072–1079.
107. Diaz Granados C., Jernigan J. Impact of Vancomycin Resistance on Mortality among Patients with Neutropenia and Enterococcal Bloodstream Infection. *J. Infect. Dis.* 2005, 191, 4, 588–595.
- 107a. Dohmen P., Guleri A., Capone A. et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013, 68, 4, 936–942.
108. Doi Y., Park Y., Rivera J. et al. Community-Associated Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Infection in the United States. *CID.* 2013, 56, 5, 641–648.
109. Dorr M., Jabes D., Cavaleri M. et al. Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of dalbavancin, semi-synthetic glycopeptide. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 44, Suppl. 2, ii 25 — ii 30.
110. Draghi D., Benton B., Krause K. et al. Comparative Surveillance Study of Telavancin Activity against Recently Collected Gram-Positive Clinical Isolates from across United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52, 7, 2383–2388.
111. Draghi D., Sheehan D., Hogan P., Sahm D. In Vitro Activity of Linezolid against Gram-Positive Organisms Isolated in the United States: Results of the LEADER 2004 Surveillance Program. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 12, 5024–5032.

112. Drawz S., Bonomo R. Three Decade of beta-Lactamase Inhibitors. Clin. Microbiol. Rev. 2010, 23, 1, 160–201.
113. Dryden M. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. J. Antimicrob. Chemother. 2011, 66, Suppl. 4, iv 7 — iv 15.
- 113a. Dryden M. Complicated skin and soft tissue infection. J. Antimicrob. Chemother. 2010, 65, Suppl. 3, iii 35–44.
114. Dryden M., Andrasevic A., Bassetti M. et al. A European survey of antibiotic management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: current clinical opinion and practice. Clin. Microbiol. Infect. 2010, 16, Suppl. 1, 3–30.
115. Dubois V., Arpin C., Melon M. et al. Nosocomial Outbreak Due to a Multi-resistant Strain of *Pseudomonas aeruginosa* P12: Efficacy of Cefepime — Amikacin Therapy and Analysis of beta-Lactam Resistance. J. Clin. Microbiol. 2001, 39, 6, 2072–2078.
116. Dunbar L., Milata J., McClure T. et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Oritavancin Front-Loaded Dosing Regimens of Daily Dosing: an Analysis of the SIMPLIFI Trial. Antimicrob. Agents Chemother. 2011, 53, 7, 3476–3484.
117. Durante-Mangoni E., Signoriello G., Andini R. et al. Colistin and Rifampicin Compared with Colistin Alone for the Treatment of Serious Infections Due to Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. CID. 2013, 57, 3, 349–358.
118. Dvorchik B., Arbeit R., Chung J. et al. Population Pharmacokinetics of Daptomycin. Antimicrob. Agents Chemother. 2004, 48, 8, 2799–2807.
119. Echevarria K., Datta P., Cadena J., Lewis J. Severe myopathy and possible hepatotoxicity related to daptomycin. J. Antimicrob. Chemother. 2005, 55, 4, 599–600.
120. Edmiston C., Krepel C., Saebrook G et al. In Vitro Activities of Moxifloxacin against 900 Aerobic and Anaerobic Surgical Isolates from Patients with Intra-Abdominal and Diabetic Foot Infections. Antimicrob. Agents Chemother. 2004, 48, 3, 1012–1016.
121. Eiff C., Reinert R., Kresken M. et al. Nationwide German Multicenter Study on Prevalence of Antibiotic Resistance in Staphylococcal Bloodstream Isolates and Comparative In Vitro Activities of Quinupristin–Dalfopristin. J. Clin. Microbiol. 2000, 38, 8, 2819–2823.
122. Eliopoulos G. Quinupristin–Dalfopristin and Linezolid: Evidence and Opinion. CID. 2003, 36, 4, 473–481.
123. Eliopoulos G., Wennersten C. Antimicrobial Activity of Quinupristin–Dalfopristin Combined with Other Antibiotic against Vancomycin-Resistant *Enterococci*. Antimicrob. Agents Chemother. 2002, 46, 9, 1319–1324.
124. El Solh A., Alhajhusain A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. J. Antimicrobial Chemother. 2009, 64, 2, 229–238.

125. Enne V., Delsol A., Roe J., Bennett P. Rifampicin resistance and its fitness cost in *Enterococcus faecium*. J. Antimicrob. Chemother. 2004, 53, 2, 203–207.
126. Entenza J., Veloso T., Vouillamoz J. et al. In Vivo Synergism of Ceftobiprole and Vancomycin against Experimental Endocarditis Due to Vancomycin — Intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 2011, 55, 9, 3977–3984.
127. Erlandson K., Sun J., Iwen P., Rupp M. Impact of the More-Potent Antibiotics Quinupristin–Dalbopristin and Linezolid on Outcome Measure of Patients with Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Bacteremia. CID. 2008, 46, 1, 30–36.
- 127a. Eron L., Lipsky B., Low D. et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. J. Antimicrob. Chemother. 2003, 52, Suppl. S1, i 3 — i 17.
128. Euba G., Lora-Tamayo J., Murillo O. et al. Pilot Study of Ampicillin–Ceftriaxone Combination for Treatment of Orthopedic Infections Due to *Enterococcus faecalis*. Antimicrob. Agents Chemother. 2009, 53, 10, 4305–4310.
129. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. EUCAST, 2013, — p.40
130. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Break-point tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4, 2014-01-01.
131. Evans B., Amyes S. OXA beta-Lactamases. Clin. Microbiol. Rev. 2014, 27, 2, 241–263.
132. Falagas M., Briziotis I. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? Int. J. Antimicrob. Agents. 2007, 29, 7, 630–636.
133. Falagas M., Kasiakou S. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. CID. 2005, 40, 9, 1333–1341.
134. Falagas M., Kasiakou S. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. Crit. Care. 2006, 10, 1, 27–39.
135. Falagas M., Tansarli G., Ikawa K., Vardakas K. Clinical Outcomes With Extended or Continuous versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systemic Review and Meta-analysis. CID. 2013, 56, 2, 272–278.
136. Falagas M., Valkimadi P., Huang Y. et al. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. J. Antimicrob. Chemother. 2008, 62, 5, 889–894.
137. Farrell D., Sader H., Jones R. Antimicrobial Susceptibilities of a Worldwide Collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates Tested against

- Tigecycline and Agents Commonly Used for *S. maltophilia* Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 6, 2735–2737.
138. FDA Designates Durata Therapeutics Dalbavancin a Qualified Infectious Disease Product. *CID.* 2013, 56, 5, ii.
 139. *Fernandes C., Fernandes L., Collignon P.* Cefoxitin resistance as a surrogate marker for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 55, 3, 506–510.
 140. *Fernandes-Hidalgo N., Airimante B., Gavalda B. et al.* Ampicillin Plus Ceftriaxone Is as Effective as Ampicillin Plus Gentamicin for Treating *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis. *CID.* 2013, 56, 9, 1261–1268.
 141. *Fetterly G., Ong K., Bhavnani S. et al.* Pharmacokinetics of Oritavancin in Plasma and Skin Blister Fluid following Administration of a 200-Milligram Dose for 3 Days or a Single 8-Milligram Dose. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 1, 148–152.
 142. *Figueroa D., Mangini E., Amadio-Groton M. et al.* Safety of High-Dose Intravenous Daptomycin Treatment: Three-Year Cumulative Experience in a Clinical Program. *CID.* 2009, 49, 2, 177–180.
 143. *File T., Wilcox M., Stein G.* Summary of Ceftaroline Fosamil Clinical Trial Studies and Clinical Safety. *CID.* 2012, 55, Suppl 3, 173–180.
 144. *Finegold S., Bolanos M., Sumannen P. et al.* In Vitro Activities of Telavancin and Six Comparator Agents against Anaerobic Bacterial Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53, 9, 3996–4001.
 145. *Fishbain J., Peleg A.* Treatment of Acinetobacter Infections. *CID.* 2010, 51, 1, 79–84.
 146. *Fisher K., Phillips S.* The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology.* 2009, 155, 6, 1749–1757.
 147. *Fitzgibbons L., Puls D., Mackay K., Forrest G.* Management of Gram-Positive Coccal Bacteremia and Hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2011, 57, 4, 624–640.
 148. *Flamm R., Mendes R., Ross J. et al.* Linezolid Surveillance Result for the United States: LEADER Surveillance Program 2011. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 2, 1077–1081.
 149. *Flamm R., Sader H., Farrell D., Jones R.* Summary of Ceftarolin in the United States, 2010: Report from Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) Surveillance Program. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 6, 2933–2940.
 150. *Fournier D., Richardot C., Muller E. et al.* Complexity of resistance mechanisms to imipenem in intensive care unit strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013, 68, 8, 1772–1780.
 151. *French G.* Safety and tolerability of linezolid. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, 51, Suppl. 2, ii 45 — ii 53.

152. *Fuchs P., Barry A., Brown S.* Bactericidal Activity of Quinupristin-Dalfopristin against *Staphylococcus aureus*: Clindamycin Susceptibility as a Surrogate Indicator. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 10, 2880–2882.
153. *Gabriel P., Zhou J., Tabibi S. et al.* Antimicrobial Susceptibility and Synergy Studies of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Patients with Cystic Fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 1, 168–171.
154. *Gales A., Jones R., Forward K. et al.* Emerging Importance of Multidrug-Resistant *Acinetobacter Species* and *Stenotrophomonas maltophilia* as Pathogens in Seriously Ill Patients: Geographic Patterns, Epidemiological Features, and Trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999). *CID.* 2001, 32, Suppl. 2, 104–113.
155. *Gales A., Jones R., Sader H.* Global assessment of the antimicrobial activity polymyxin B against 54731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clin. Microbiol. Infect.* 2006, 12, 4, 315–321.
156. *Gallon O., Pina P., Gravet A. et al.* Performance of a New MicroScan Walk-Away PC30 Panel and Disk Diffusion Method for Detection of Oxacillin Resistance in *Staphylococcus spp.* *J. Clin. Microbiol.* 2011, 49, 6, 2269–2271.
157. *Gauthier T.* Rifampicin Plus Colistin in the Era of Extensiveli Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *CID.* 2013, 57, 3, 359–361.
158. *Ge Y., Wikler M., Sahn D. et al.* In Vitro Antimicrobial Activity of Doripenem, a New Carbapenem. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 4, 1384–1396.
159. *Gilmore M., Coburn P., Nallapareddy S., Murray B.* Enterococcal Virulence. In *The Enterococci. Pathogenesis Molecular Biology, and Antibiotic Resistance* (Ed. M. Gilmore) ASM Press. 2002, P. 301–354.
160. *Gold H.* Vancomycin-Resistant Enterococci: Mechanisms and Clinical Observations. *CID.* 2001, 33, 2, 210–219.
161. *Goldberg E., Bishara J.* Contemporary unconventional clinical use of cotrimoxazole. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012, 18, 1, 8–17.
162. *Goldstein E., Citron D., Merriam C. et al.* In Vitro Activities of Daptomycin, Vancomycin, Quinupristin–Dalfopristin, Linezolid, and Five Other Antimicrobial against 307 Gram-Positive Anaerobic and 31 *Corynebacterium* Clinical Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 1, 337–341.
163. *Gomes A., Westh H., Lencastre H.* Origins and Evolution of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Lineages. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50, 10, 3237–3244.
- 163a. *Goss C., Muhlebach M.* Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011, 10, 5, 298–306.
164. *Gould I.* Clinical activity of anti-Gram-positive agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, Suppl. 4, iv 17 — iv 21.

165. Gould F, Denning D, Elliott T. et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012, 67, 2, 269–289.
166. Gould V, Okazaki A, Avison M. Coordinate Hyperproduction of SmeZ and SmeJK Efflux Pumps Extends Drug Resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 1, 655–657.
167. Guardabassi L, Skov R, Schonheyder H. Gentamicin-Resistant *Enterococcus faecalis* Sequence Type 6 with Reduced Penicillin Susceptibility: Diagnostic and Therapeutic Implication. *J. Clin. Microbiol.* 2010, 48, 10, 3820–3821.
168. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C. et al. Bacteraemia due to extended — spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, 65, 2, 333–341.
169. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L. et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, 3, 657–663.
170. Habib G, Hoen B, Toenos P. et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur. Heart J.* 2009, 30, 2369–2413.
171. Hal S, Fowler V. Is It Time to Replace Vancomycin in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections? *CID.* 2013, 56, 12, 1779–1788.
172. Hal S, Paterson D, Lodise T. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 2, 734–744.
173. Hamouda A, Findlay J, Amyes S. Carbapenems: do they have a future? *J. Med. Microbiol.* 2011, 60, 9, 1229–1230.
174. Han L, McDougal L, Gorwitz R. et al. High Frequencies of Clindamycin and Tetracycline Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* pulsed-field Type USA300 Isolates Collected at a Boston Ambulatory Health Center. *J. Clin. Microbiol.*, 2007, 45, 4, 1350–1352.
175. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effect of Antibiotics on Nosocomial Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46, 6, 1619–1628.
176. Hawkey P. Pre-clinical experience with daptomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, Suppl. 3, 7–14.
177. Hayakawa K, Marchaim D, Martin E. et al. Comparison of the Clinical Characteristics and Outcomes Associated with Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* and Vancomycin-Resistant *E. faecium* Bacteremia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 5, 2452–2458.

178. Hayakawa K., Marchaim D., Palla M. et al. Epidemiology of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis*: a Case-Case-Control Study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 57, 1, 49–55.
179. He H., Li J., Nation R. et al. Pharmacokinetics of four different brands of colistimethate and formed colistin in rats. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013, 68, 10, 2311–2317.
180. He C., Xie Y., Zhang L. et al. Increasing imipenem resistance and dissemination of the ISAbal-associated blaOXA-23 gene among *Acinetobacter baumannii* isolates in an intensive care unit. *J. Med. Microbiol.* 2011, 60, 3, 337–341.
181. Heinemann B., Wisplinghoff H., Endmond M., Seifert H. Comparative Activities of Ciprofloxacin, Clinafloxacin, Gatifloxacin, Gemifloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, and Trovafloxacin against Epidemiologically Defined *Acinetobacter baumannii* Strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 8, 2211–2213.
182. Higgins C., Murtough S., Williamson E. et al. Resistance to antibiotics and biocides among non-fermenting Gram-negative bacteria. *Clin. Microbiol. Infect.* 2001, 7, 6, 308–315.
183. Hill D., Rose B., Pajkos A. et al. Antibiotic Susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Derived from Patients with Cystic Fibrosis under Aerobic, Anaerobic, and Biofilm Conditions. *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43, 10, 5085–5090.
184. Hoellman D., Lin G., Jacobs M., Appelbaum P. Activity of HMR3647 Compared to Those of Six Compounds against 235 Strains of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43, 1, 166–168.
185. Holmberg A., Morgelin M., Rasmussen M. Effectiveness of ciprofloxacin or linezolid in combination with rifampicin against *Enterococcus faecalis* in biofilms. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012, 67, 2, 433–439.
186. Horne K., Howden B., Grabsch E. et al. Prospective Comparison of the Clinical Impacts of Heterogeneous Vancomycin — Intermediate Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Vancomycin — Susceptible MRSA. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53, 8, 3447–3452.
- 186a. Hsu A., Tamma P. Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children. *CID.* 2014, 58, 10, 1439–1448.
187. Huang H., Flynn N., King J. et al. Comparison of Community — Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Hospital — Associated MRSA Infections in Sacramento, California. *J. Clin. Microbiol.* 2006, 44, 7, 2433–2427.
188. Huang Y., Lin C., Hu R. et al. AmpN-AmpG Operon is Essential for Expression of L1 and L2 beta-Lactamase in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 6, 2583–2589.

189. *Jacoby G.* AmpC beta-Lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009, 22, 1, 161–182.
190. *Jain A., Agarwal A., Verma R.* Cefoxitin disc diffusion test for detection of methicillin-resistant staphylococci. *J. Med. Microbiol.* 2008, 57, 8, 957–961.
191. *Jauregui L., Babazadeh S., Seltzer E. et al.* Randomized, Double — Blind Comparison of One-Weekly Dalbavancin versus Twice — Daily Linezolid Therapy for the Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections. *CID.* 2005, 41, 10, 1407–1415.
192. *John M., Pletch C., Hussain Z.* In vitro activity of quinupristin/dalfopristin, linezolid, telitromycin and comparator antimicrobial agents against 13 species of coagulase-negative staphylococci. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002, 50, 933–938.
193. *Johnson S., Ernst E., Moores K.* Is double coverage of gram-negative organisms necessary? *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2011, 68, 2, 119–124.
194. *Johnson C., Taylor C., Zimmerman S. et al.* Pharmacokinetics of Quinupristin-Dalfopristin in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43, 1, 152–156.
195. *Jones R.* Microbial Etiologies of Hospital — Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator — Associated Bacterial Pneumonia. *CID.* 2010, 51, Suppl. 1, 581–587.
196. *Jones R., Flamm R., Sader H.* Update of Dalbavancin Activity in the USA: Report from the SENTRY Program (2011). *ICAAC.* 2012, C2–138.
197. *Jones J., Rogers T., Brookmeyer P. et al.* Mupirocin Resistance in Patient Colonized with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Surgical Intensive Care Unit. *CID.* 2007, 45, 5, 541–547.
198. *Jones M., Visser M., Klootwijk M. et al.* Comparative Activities of Clinafloxacin, Grepafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, and Trovafloxacin and Nonquinolones Linezolid, Quinupristin-Dalfopristin, Gentamicin and Vancomycin against Clinical Isolates of Ciprofloxacin-Resistant and — Susceptible *Staphylococcus aureus* Strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43, 2, 421–423.
199. *Jones R., Huynh H., Biedenbach D.* Activities of Doripenem (S-4661) against Drug-Resistant Clinical Pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 8, 3136–3140.
200. *Juan C., Conejo C., Tormo N. et al.* Challenges for accurate susceptibility testing, detection and interpretation of beta-lactam resistance phenotypes in *Pseudomonas aeruginosa*: results from Spanish multicentre study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013, 68, 3, 619–630.
201. *Julian K., Kosowska-Shick K., Whitener C. et al.* Characterization of a Daptomycin — Nonsusceptible Vancomycin — Intermediate *Staphylococcus aureus* Strain in a Patient with Endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 9, 3445–3448.

202. Kak V., Chow J. Acquired Antibiotic Resistances in Enterococci. In *The Enterococci. Pathogenesis, Molecular Biology, and Antibiotic Resistance* (Ed. M. Gilmore). ASM Press, 2002, P. 355–383.
203. Karaoglan L., Zer Y., Bosnak V. et al. In vitro synergistic activity of colistin with tigecycline or beta-lactam antibiotic/ beta-lactamase inhibitor combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Intern. Med. Res.* 2013, 41, 6, 1830–1837.
204. Kassamali Z., Rotschafer J., Jones R. et al. Polymyxins: Wisdom Does Not Always Come With Age. *CID.* 2013, 57, 6, 877–883.
- 204a. Kaya S., Yilmaz G., Kalkan A. et al. Treatment of Gram-positive left-sided infective endocarditis with daptomycin. *J. Infect. Chemother.* 2013, 19, 4, 698–702.
205. Kazopy A., Dibadj K., Weiner D. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient treated with daptomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006, 57, 3, 578–579.
206. Kelly K., Monson J. Hospital-acquired infections. *Surgery.* 2012, 30, 12, 640–644.
207. Khan I., Mehta N. *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis: a systematic review. *Angiology.* 2002, 53, 1, 49–55.
208. Kiehlbauch J., Hannett G., Salfinger M. et al. Use of the National Committee for Clinical Laboratory Standards guidelines for Disk Diffusion Susceptibility Testing in New York State Laboratories. *J. Clin. Microbiol.* 2000, 38, 9, 3341–3348.
209. Kim D., Choi J., Kim H. Spread of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Global Clone 2 in Asia and AbaR-Type Resistance Islands. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 11, 5239–5246.
210. Kim A., Suecof L., Sutherland C. et al. In Vivo Microdialysis Study of the Penetration of Daptomycin into Soft Tissues in Diabetic versus Healthy Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52, 11, 3941–3946.
211. King A., Phillips I., Kaniga K. Comparative in vitro activity of telavancin (TD-6424), a rapidly bactericidal, concentration – dependent anti-infective with multiple mechanisms of action against Gram-positive bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, 53, 5, 797–803.
212. Kollef M. Review of Recent Clinical Trials of Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Perspective from Academia. *CID.* 2010, 51, Suppl. 1, 29–35.
213. Komatsuzawa H., Sugai M., Ohta K. et al. Cloning and Characterization of the *fmt* Gene which Affects the Methicillin Resistance Level and Autolysis in the Presence of Triton X-100 in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 11, 2355–2361.

214. Krause K., Renelli M., Difuntorum S. et al. In Vitro Activity of Telavancin against Resistant Gram-Positive Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52, 7, 2647–2652.
215. Kutscha-Lissberg F., Hebler U., Muhr G., Koller M. Linezolid Penetration into Bone and Joint Tissues Infected with Methicillin-Resistant Staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 12, 3964–3966.
216. Lagace-Wiens P., Adam H., Low D. et al. Trends in antibiotic resistance over time among pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD study 2007-11. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013, 68, Suppl. 1, i 123 — i 129.
217. Lager S., White B., Baumann M. et al. Incidence of Cross-Sensitivity with Carbapenems in Documente Penicillin-Allergic Patients. *J. Pharm. Technol.* 2009, 25, 3, 159–163.
218. Lal Y., Assimacopoulos P. Two Cases of Daptomycin — Induced Eosinophilic Pneumonia and Chronic Pneumonitis. *CID.* 2010, 50, 5, 737–740.
219. Landman D., Georgescu C., Martin D., Quale J. Polymyxin Revisited. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008, 21, 3, 449–465.
220. Landrum M., Conger N., Forgione M. Trimethoprim — Sulfamethoxazole in the Treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* Osteomyelitis. *CID.* 2005, 40, 10, 1550–1551.
221. Laudano J. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, Suppl. 3, iii 11 — iii 18.
222. Le T., Bayer A. Combination Antibiotic Therapy for Infective Endocarditis. *CID.* 2003, 36, 5, 615–621.
223. Lee J., Han S., Jeon S. et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin in Burn Patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 5, 2141–2146.
224. Lee Y., Kuo S., Yang S. et al. Impact of Appropriate Antimicrobial Therapy on Mortality Associated With *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: Relation to Severity of Infection. *CID.* 2012, 55, 2, 209–215.
225. Lee N., Lee C., Huang W. et al. Carbapenem Therapy for Bacteremia Due to Extended — Spectrum — beta-Lactamase — Producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*: Implications of Ertapenem Susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 6, 2888–2893.
226. Lee C., Park S., Lee Y. et al. Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Meningitis Treated with Linezolid: a Case Report and Review of the Literature. *Infect. Chemother.* 2010, 42, 3, 194–197.
227. Leibovici L., Vidal L., Paul M. Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence — based approach. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009, 63, 2, 246–251.
228. Levine D. Clinical experience with daptomycin: bacteraemia and endocarditis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, Suppl. 3, 35–39.

229. Lewis K. Riddle of Biofilm Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001,45, 4, 999–1007.
230. Lewis J., Jorgensen J. Inducible Clindamycin Resistance in Staphylococci: Should Clinicians and Microbiologists be Concerned? *CID.* 2005, 40, 2, 280–285.
231. Li J., Coulthard K., Milne R. et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, 52, 6, 987–992.
232. Li J., Rayner C., Nation R. et al. Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Colistin in a Critically Ill Patient Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 11, 4814–4815.
233. Liebana E., Carattoli A., Coque T. et al. Public Health Risks of Enterobacterial Isolates Producing Extended — Spectrum beta-Lactamases or AmpC beta-Lactamases in Food and Food-Producing Animal: An EU Perspective of Epidemiology, Analytical Methods, Risk Factor, and Control Options. *CID.* 2013, 56, 7, 1030–1037.
234. Limbago B., Fosheim G., Schoonover V. et al. Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates Collected in 2005 and 2006 from Patients with Invasive Disease: a Population — Based Analysis. *J. Clin. Microbiol.* 2009, 47, 5, 1344–1351.
235. Lin J., Aung G., Thomas A. et al. The use of ceftaroline in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis and deep-seated MRSA infections: a retrospective series of 10 patients. *J. Infect. Chemother.* 2013, 19, 1, 42–49.
236. Linden P., Kusne S., Coley K. et al. Use of Parenteral Colistin for the Treatment of Serious Infection Due to Antimicrobial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *CID.* 2003, 37, 11, 154–160.
237. Linden P., Moellering R., Wood C. et al. Treatment of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infections with Quinupristin/Dalfopristin. *CID.* 2001, 33, 11, 1816–1823.
238. Lister P., Wolter D. Levofloxacin-Imipenem Combination Prevents the Emergence of Resistance among Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *CID.* 2005, 40, Suppl. 2, S 105—S 114.
239. Lister P., Wolter D., Hanson N. Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanism. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009, 22, 4, 582–610.
240. Liu C., Bayer A., Cosgrove S. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *CID.* 2011, 52, 3, 18–55.
241. Livermore D. Has the era of untreatable infections arrived? *J. Antimicrob. Chemother.* 2009, 64, Suppl. 1, i 29 — i 36.

242. Livermore D. Fourteen years in resistance. *J. Antimicrob. Agents.* 2012, 30, 4, 283–294.
243. Livermore D., Andrews J., Hawkey P. et al. Are susceptibility enpigh, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directory? *J. Antimicrob. Chemother.* 2012, 67, 7, 1569–1577.
244. Livermore D., Hope R., Brick G. et al. Non-susceptibility trends among *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative Gram-negative bacteria from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001–06. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, Suppl. 2, ii 55 — ii 63.
245. Livermore D., Sefton A., Scott G. Properties and potential of ertapenem. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, 52, 3, 331–334.
246. Logan L. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: an Emerging Problem in Children. *CID.* 2012, 55, 6, 852–859.
247. Loivukene K., Sepp E., Adamson V. et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* in Estonian intensive care units in comparison with European data. *Scand. J. Infect. Dis.* 2006, 38, 11–12, 1001–1008.
248. Low D., File T., Eckburg P. et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community — acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, Suppl. 3, iii 33 — iii 44.
249. Luh K., Hsuen P., Teng L. et al. Quinupristin – Dalfopristin Resistance among Gram-Positive Bacteria in Taiwan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 12, 3374–3380.
250. Luna V., Xu Z., Eiznhamer D. et al. Susceptibility of 170-isolates of the USA 300 clone of MRSA to macrolides, clindamycin and novel ketolid cethromycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, 3, 639–640.
251. MacDougall C., Powell J., Johnson C. et al. Hospital and Community Fluoroquinolone Use and Resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US Hospitals. *CID.* 2005, 41, 4, 435–440.
252. Magiorakos A., Srinivasan A., Carey R. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012, 18, 3, 268–281.
253. Magnet S., Courvalin P., Lambert T. Resistance — Nodulation — Cell Division — Type Efflux Pump Involved in Aminoglycoside Resistance in *Acinetobacter baumannii* Strain BM 4454. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 12, 3375–3380.
254. Malani P., Kauffman C., Zervos M. Enterococcal Disease, Epidemiology, and Treatment. In *The Enterococci. Pathogenesis, Molecular Biology, and Antibiotic Resistance* (Ed. M. Gilmore). ASM Press, 2002, P. 385–408.

255. Mangili A, Bica I, Shydzman D., Hamer D. Daptomycin-Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. CID. 2005, 40, 7, 1058–1060.
256. Maor Y, Rahav G., Belausov N. et al. Prevalence and Characteristics of Heteroresistant Vancomycin — Intermediate *Staphylococcus aureus* Bacteremia in a Tertiary Care Center. J. Clin. Microbiol. 2007, 45, 5, 1511–1514.
257. Maragakis L., Perl T. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. CID. 2008, 46, 8, 1254–1263.
258. Maraki S., Mavros M., Kofteridis D. et al. Epidemiology and antimicrobial sensitivities of 536 multi-drug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients treated on surgical wards. Surg. Infect (Larchmt). 2012, 13, 5, 326–331.
259. Marchese A., Esposito S., Barbieri R. et al. Does the adoption of EUCAST susceptibility breakpoints affect the selection of antimicrobials to treat acute community — acquired respiratory tract infections? BMC Infect. Dis. 2012, 12, 1, 181–189.
260. Marcos L., Camins B., Ritchie D. et al. Acute renal insufficiency during telavancin therapy in clinical practice. J. Antimicrob. Chemother. 2012, 67, 3, 723–726.
261. Martineau F., Picard F., Lansac N. et al. Correlation between the Resistance Genotype Determined by Multiplex PCR Assays and the Antibiotic Susceptibility Patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 2, 231–238.
262. Maurin M., Raoult D. Use of Aminoglycosides in Treatment of Infections Due to Intracellular Bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 2001, 45, 11, 2977–2086.
263. McCracken M., Wong A., Mitchell R. et al. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, 1999–2009. J. Antimicrob. Chemother. 2013, 68, 7, 1505–1509.
264. McLaws F., Larsen A., Skov R. et al. Distribution of Fusidic Acid Resistance Determinants in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 2011, 55, 3, 1173–1176.
265. McNeil S., Clark N., Chandrasekar P., Kauffman C. Successful Treatment of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Bacteremia with Linezolid after Failure of Treatment with Synercid (Quinupristin-Dalfopristin). CID. 2000, 30, 2, 403–404.
266. Mendes R., Farrell D., Sader H., Jones R. Oritavancin Microbiologic Feature and Activity Result From the Surveillance Program in the United States. 2012, 54, Suppl. 3, 203–213.
267. Mendes R., Woosley L., Farrell D. et al. Oritavancin Activity against Vancomycin — Susceptible and Vancomycin-Resistant Enterococci with

- Molecularly Characterized Glycopeptide Resistance Genes Recovered from Bacteremic Patients, 2009–2010. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 3, 1639–1642.
268. *Mercuri P., Ishii Y., Ma L. et al.* Clonal Diversity and Metallo-beta-Lactamase Production in Clinical Isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Microb. Drug. Resist.* 2004, 8, 3, 193–200.
269. *Mermel L., Allon M., Bouza E. et al.* Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter — Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID.* 2009, 49, 1, 1–45.
270. *Micek S.* Alternatives to Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *CID.* 2007, 45, Suppl. 3, 184–190.
271. *Micek S., Kollef K., Reichley R. et al.* Health Care-Associated Pneumonia and Community-Acquired Pneumonia: a Single — Center Experience. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 10, 3568–3573.
272. *Micek S., Welch E., Khan J. et al.* Empiric Combination Antibiotic Therapy Is Associated with Improved Outcome against Due to Gram-Negative Bacteria: a Retrospective Analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 5, 1742–1748.
273. *Michalopoulos A., Falagas M.* Colistin and Polymyxin B in Critical Care. *Crit. Care Clin.* 2008, 24, 2, 377–391.
274. *Miller B., Gray A., LeBlanc T. et al.* Acute Eosinophilic Pneumonia Secondary to Daptomycin: A Report of Three Cases. *CID.* 2010, 50, 11, e 63 — e 68.
275. *Miller D., Urdaneta V., Weltman A. et al.* Public Health Dispatch: Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* — Pennsylvania, 2002. *MMWR.* 2002, 51, 40, 902.
276. *Molton J., Tambyah P., Ang B. et al.* The Global Spread of Healthcare — Associated Multidrug-Resistant Bacteria: a Perspective From Asia. *CID.* 2013, 56, 9, 1310–1318.
277. *Montravers P., Chalfine A., Gauzit R. et al.* Clinical and Therapeutic Features of Nonpostoperative Nosocomial Intra-abdominal Infections. *Ann. Surg.* 2004, 239, 3, 409–416.
278. *Montravers P., Lepape A., Dubreuil L. et al.* Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: result of the French prospective, observational EBIIA study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009, 63, 4, 785–794.
279. *Moor C., Osaki-Kiyam P., Haque N. et al.* Daptomycin Versus Vancomycin for Bloodstream Infections Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* With a High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration: A Case-Control Study. *CID.* 2012, 54, 1, 51–58.

280. Morrissey I., Seifert H., Canton R. et al. Activity of oritavancin against methicillin-resistant staphylococci, vancomycin-resistant enterococci and beta-haemolytic streptococci collected from western European countries in 2011. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013, 68, 1, 164–167.
281. Mundy L., Sahm D., Gilmore M. Relationships between Enterococcal Virulence and Antimicrobial Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, 13, 4, 513–522.
282. Munita J., Arias C., Murray B. Editorial Commentary: *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis: Is It Time to Abandon Aminoglycosides? *CID.* 2013, 50, 9, 1269–1272.
283. Murdoch D., Corey R., Hoen B. et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *Arch. Intern. Med.* 2009, 169, 5, 463–473.
284. Murray K., Zhao J., Davis S. et al. Early Use of Daptomycin Versus Vancomycin for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia with Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration > 1 mg/L: A Matched Cohort Study. *CID.* 2013, 56, 11, 1562–1569.
285. Mushtag S., Ge Y., Livermore D. Comparativities of Doripenem versus Isolates, Mutants, and Transcojugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter spp.* with Characterized beta-Lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 4, 1313–1319.
286. Musta A., Riederer K., Shemes S. et al. Vancomycin MIC plus Heteroresistance and Outcome of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Trends over 11 Years. *J. Clin. Microbiol.* 2009, 47, 6, 1640–1644.
287. Naiemi N., Duim B., Bart A. A CTX-M extended-spectrum beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Med. Microbiol.* 2006, 55, 11, 1607–1608.
288. Nalda-Molina R., Dokoumetzidis A., Charkoftaki G. et al. Pharmacokinetics of doripenem in CSF of patients with non-inflamed meninges. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012, 67, 7, 1722–1729.
289. Nicodemo A., Araujo M., Ruiz A., Gales A. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, 53, 4, 604–608.
290. Nicodemo A., Garcia Paez J. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2007, 26, 4, 229–237.
291. Nicolau D., Sun H., Seltzer E. et al. Pharmacokinetics of dalbavancin in plasma and skin blister-fluid. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007, 60, 3, 681–684.
292. Noel G., Strauss R., Amsler K. et al. Results of a Double-Blind, Randomized Trial of Ceftobiprole Treatment of Complicated Skin and Skin Structure

- Infections Caused by Gram-Positive Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52, 1, 37–44.
293. *Noskin G., Siddiqui F., Stosor V. et al.* In Vitro Activities of Linezolid against Important Gram-Positive Bacterial Pathogens Including Vancomycin-Resistant Enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43, 8, 2059–2062.
 294. *Nsutebu E., Hobson R.* Is Combination Systemic Therapy Superior to Monotherapy for Enterococcal Prosthetic Joint Infection? *CID.* 2009, 48, 4, 495.
 295. *Obritsch M., Fish D., MacLaren R., Jung R.* Nosocomial infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology and treatment options. *Pharmacother.* 2005, 25, 10, 1353–1364.
 296. *Okuma K., Iwakawa K., Turnidge J. et al.* Dissemination of New Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones in the Community. *J. Clin. Microbiol.* 2002, 40, 11, 4289–4294.
 297. *Oleksiuk L., Nguyen M., Press E. et al.* In Vitro Responses of *Acinetobacter baumannii* to Two- and Three Drug Combinations following Exposure to Colistin and Doripenem. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014, 58, 2, 1195–1199.
 298. *Oleson F., Berman C., Kirkpatrick J. et al.* Once — Daily Dosing in Dogs Optimizes Daptomycin Safety. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 11, 2948–2953.
 299. *Olsen K., Rebuck J., Rupp M.* Arthralgias and Myalgias Related to Quinu-
pristin – Dalfopristin Administration. *CID.* 2001, 32, 4, e 83–86.
 300. *Osmon D., Berbari E., Berendt A. et al.* Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *CID.* 2013, 56, 1, e 1 — e 25.
 301. *Panagiotidis G., Bäckström T., Asker-Hagelberg C. et al.* Effect of Ceftriaxone on Normal Human Intestinal Microflora. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 5, 1811–1814.
 302. *Pankey G., Ashcraft D., Patel N.* In Vitro Synergy of Daptomycin plus Rifampicin against *Enterococcus faecium* Resistant to both Linezolid and Vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 12, 5166–5168.
 303. *Papadopoulos S., Ball A., Liewer S. et al.* Rhabdomyolysis during Therapy with Daptomycin. *CID.* 2006, 42, 2, 108–110.
 304. *Papp-Wallace K., Endimiani A., Taracila M., Bonomo R.* Carbapenems: Past, Present and Future. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, 11, 4943–4960.
 305. *Paramythiotou E., Lucet J.-C., Timsit J.-F. et al.* Acquisition of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Patient in Intensive Care Units: Role of Antibiotics with Antipseudomonal Activity. *CID.* 2004, 38, 5, 670–677.
 306. *Patel S., Saravolatz L.* Monotherapy Versus Combination Therapy. *Med. Clin. N. Am.* 2006, 90, 6, 1183–1195.

307. Paterson D. Resistance in gram-negative bacteria: *Enterobacteriaceae*. Am. J. Infect. Control. 2006, 34, 5, Suppl. 1, 20–28.
308. Paterson D. Impact of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacilli on Empirical and Definitive Antibiotic Therapy. CID. 2008, 47, Suppl. 1, S. 14 — S. 20.
309. Paterson D., Bonomo R. Extended-Spectrum beta-Lactamases: a Clinical Update. Clin. Microb. Rev. 2005, 18, 4, 657–686.
310. Paterson D., DePestel D. Doripenem. CID. 2009, 49, 2, 291–298.
311. Peirano G., Bij A., Gregson D., Pitout J. Molecular Epidemiology over an 11-Year Period (2000 to 2010) of Extended — Spectrum beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Causing Bacteremia in a Centralized Canadian Region. J. Clin. Microbiol. 2012, 50, 2, 294–299.
312. Peleg A., Hooper D. Hospital — Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. N. Engl. J. Med. 2010, 362, 5, 1804–1813.
313. Peleg A., Seifert H., Paterson D. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. Clin. Microbiol. Rev. 2008, 21, 3, 538–582.
314. Pena C., Suarez C., Tubau F. et al. Nosocomial Outbreak of a Non-Cefepim-Susceptible Ceftazidim-Susceptible *Pseudomonas aeruginosa* Strain Overexpressing MexXY-OprM and Producing an Integron-Borne PSE-1 beta-Lactamase. J. Clin. Microbiol. 2009, 47, 8, 2381–2387.
315. Perez F., Bonomo R. Can We Really Use beta-Lactam/ beta-Lactam Inhibitor Combination for the Treatment of Infections Caused by Extended — Spectrum beta-Lactamase-Producing Bacteria? CID. 2012, 52, 2, 175–177.
316. Perez F., Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A menace for our most vulnerable patients. Cleveland Clin. J. Med. 2013, 80, 4, 225–233.
317. Perez F., Hujer A., Hujer K. et al. Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob. Agents Chemother. 2007, 51, 10, 3471–3484.
318. Perichon B., Courvalin P. VanA-Type Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 2009, 53, 11, 4580–4587.
319. Pfaller M., Jones R., Doern J. et al. Bacterial Pathogens Isolates from Patients with Bloodstream Infection: Frequencies of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility Patterns from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). Antimicrob. Agents Chemother. 1998, 42, 7, 1762–1770.
320. Prakash D., Saxena R. Antimicrobial susceptibility pattern of human pathogenic bacteria related to *Enterobacteriaceae* family causing urinary tract infection. Adv. Appl. Sci. Res. 2013, 4, 3, 98–104.
321. Prescott W., DePestel D., Ellis J., Regal R. Incidence of Carbapenem-Associated Allergic-Type Reactions among Patients with versus Patients without a Reported Penicillin Allergy. CID. 2004, 38, 8, 1102–1107.

- 321a. *Pulcini C., Bush K., Craig W. et al.* Forgotten Antibiotics: An Inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia. *CID.* 2012, 54, 2, 268–274.
322. *Raad I., Darouiche R., Vasques J. et al.* Efficacy and Safety of Weekly Dalbavancin Therapy for Catheter — Related Bloodstream Infection Caused by Gram-Positive Pathogens. *CID.* 2005, 40, 3, 374–380.
323. *Raad I., Hanna H., Jiang Y. et al.* Comparative Activities of Daptomycin, Linezolid, and Tigecycline against Catheter — Related Methicillin-Resistant *Staphylococcus Bacteremic* Isolates Embedded in Biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 5, 1656–1660.
324. *Rahal J.* Novel Antibiotic Combination against Infections with Almost Completely Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter Species*. *CID.* 2006, 43, Suppl. 2, S. 95 — S. 99.
325. *Ramphal R., Ambrose P.* Extended — Spectrum beta-Lactamases an Clinical Outcomes: Current Data. *CID.* 2006, 42, Suppl. 4, S 164—S 172.
326. *Redman R., File T.* Safety of Intravenous Infusion of Doripenem. *CID.* 2009, 49, Suppl. 1, 28–35.
327. *Riccobene T., Rekeda L., Rank D., Llorens L.* Evaluation of the Effect of a Supratherapeutic Dose of Intravenous Ceftaroline Fosamil on the Corrected QT Interval. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 4, 1777–1783.
328. *Richter S., Heilmann K., Dohrn C. et al.* Activity of Ceftaroline and Epidemiologic Trends in *Staphylococcus aureus* Isolates Collected from 43 Medical Centers in the United States in 2009. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, 9, 4154–4160.
329. *Rice L.* The clinical consequence of antimicrobial resistance. *Curr. Opin. Microbiol.* 2009, 12, 5, 476–481.
330. *Rice D., Mendez-Vigo L.* Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2009, 129, 11, 1495–1504.
331. *Riera E., Cabot G., Mulet X. et al.* *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistance mechanisms in Spain: impact of the activity of imipenem, meropenem and doripenem. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, 9, 2022–2027.
332. *Roberts J., Lipman J.* Closing the Loop — A Colistin Clinical Study to Confirm Dosing Recommendations From PK/PD Modeling. *CID.* 2012, 54, 12, 1727–1729.
333. *Rodriguez-Bano J., Navarro M., Retamar P. et al.* Beta-Lactam/beta-Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum beta-Lactamase Producing *Escherichia coli*: A Post Hoc Analysis of Prospective Cohort. *CID.* 2012, 54, 2, 167–174.
334. *Rodriguez-Bano J., Picon E., Gijon P. et al.* Community — Onset Bacteremia Due to Extended — Spectrum beta-Lactamase — Producing *Escherichia coli*: Risk Factors and Prognosis. *CID.* 2010, 50, 1, 40–48.

335. Rossolini G., Dryden M., Kozlov R. et al. Comparative activity of ceftobiprole against Gram-positive and Gram-negative isolates from Europe and Middle East: the CLASS study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, 1, 151–159.
336. Rossolini G., Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005, 11, Suppl. 4, 17–32.
337. Rubinstein E., Kollef M., Nathwani D. Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *CID.* 2008, 46, Suppl. 5, 378–385.
338. Rubinstein E., Lalani T., Corey R. et al. Telavancin versus Vancomycin for Hospital Acquired Pneumonia due to Gram-positive Pathogens. *CID.* 2011, 52, 1, 31–40.
339. Rubinstein E., Prokocimer P., Talbot G. Safety and tolerability of quinupristin/dalfopristin: administration guidelines. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999, 44, 1, 37–46.
340. Rumbo C., Gato E., Lopez M. et al. Contribution of Efflux Pumps, Porins, and beta-Lactamases to Multidrug Resistance in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 11, 5247–5257.
341. Rybak M. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *CID.* 2006, 42, 1, 36–39.
342. Rybak M., Hershberger E., Moldovan T., Grucz R. In Vitro Activities of Daptomycin, Vancomycin, Linezolid, and Quinupristin-Dalfopristin against *Staphylococci* and *Enterococci*, Including Vancomycin — Intermediate and — Resistant Strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 4, 1962–1966.
343. Sader H., Flamm R., Farrell D., Jones R. Activity Analyses of Staphylococcal Isolates From Pediatric, Adult, and Elderly Patients: AWARE Ceftazolin Surveillance Program. *CID.* 2012, 55, Suppl. 3, 181–186.
344. Sader H., Fritsche T., Kaniga K. et al. Antimicrobial Activity and Spectrum of PPI-0903M (T-91825), a Novel Cephalosporin, Tested against a Worldwide Collection of Clinical Strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 8, 3501–3512.
345. Sader H., Jones R., Rossi K., Rybak M. Occurrence of vancomycin-intermediate strains (hVISA) among *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infections in nine USA hospital. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009, 64, 5, 1024–1028.
346. Saderi H., Owlia P., Shahrbanooie R. Vancomycin resistance among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Arch. Iranian. Med.* 2005, 8, 2, 100–103.
347. Safdar A., Rolston K. *Stenotrophomonas maltophilia*: Changing Spectrum of a Serious Bacterial Pathogen in Patients with Cancer. *CID.* 2007, 45, 12, 1602–1609.

348. *Saleh-Mghir A., Dumitrescu O., Dinh A. et al.* Ceftobiprole Efficacy In Vitro against Pantone — Valentine Leukocidin Production and In Vivo against Community — Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis in Rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 12, 6291–6297.
349. *Samara E., Shaw J., Barriere S. et al.* Population Pharmacokinetics of Telavancin in Healthy Subjects and Patients with Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 4, 2067–2073.
350. *Santayana E., Jourjy J.* Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infections. *AACN Advanced Crit. Care.* 2011, 22, 1, 5–12.
351. *Saravolatz L., Pawlak J., Johnson L.* In Vitro Susceptibilities and Molecular Analysis of Vancomycin-Intermediate and Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates. *CID.* 2012, 55, 4, 582–586.
352. *Saravolatz L., Stein G., Johnson L.* Telavancin: A Novel Lipoglycopeptide. *CID.* 2009, 49, 12, 1908–1914.
353. *Saravolatz L., Stein G., Johnson L.* Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *CID.* 2011, 52, 9, 1156–1163.
354. *Schmitt-Hoffmann A., Nyman L., Roos B. et al.* Multiple-Dose Pharmacokinetics and Safety of a Novel Broad-Spectrum Cephalosporin (BAL5788), in Healthy Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 7, 2576–2580.
355. *Schmitt-Hoffmann A., Roos B., Schleimer M. et al.* Single-Dose Pharmacokinetics and Safety of a Novel Broad-Spectrum Cephalosporin (BAL5788) in Healthy Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 7, 2570–2575.
356. *Schmitz F., Fluit A., Hafner D. et al.* Development of Resistance to Ciprofloxacin, Rifampin, and Mupirocin in Methicillin-Susceptible and-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 11, 3229–3231.
357. *Schutt A., Bohm N.* Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis treated with combination tigecycline and high-dose daptomycin. *Ann. Pharmacother.* 2009, 43, 12, 2108–2112.
358. *Schwaber M., Carmeli Y.* Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007, 60, 5, 913–920.
359. *Seaton R.* Daptomycin: rationale and role in the management of skin and soft tissue infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, Suppl. 3, 15–23.

360. Segarra-Newham M., Church T. Pharmacotherapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia. *Ann. Pharmacother.* 2012, 46, 12, 1678–1687.
361. Sengstock D., Thyagarajan R., Apalara J. et al. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Pathogen among Older Adults in Community Hospital and Nursing Homes. *CID.* 2010, 50, 12, 1611–1616.
362. Shah P., Isaacs R. Ertapenem, the first of a new group of Carbapenems. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, 52, 4, 538–542.
363. Shaw J., Seroogy J., Kaniga K. et al. Pharmacokinetics, Serum Inhibitory and Bactericidal Activity, and Safety of Telavancin in Healthy Subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 1, 195–201.
364. Sheng W., Badal R., Hsueh P. Distribution of Extended-Spectrum beta-Lactamases, AmpC beta-Lactamases, and Carbapenemases among Enterobacteriaceae Isolates Causing Intra-Abdominal Infections in the Asia-Pacific Region: Results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 7, 2981–2988.
- 364a. Shigemura K., Osawa K., Mukai A. et al. Anti-MRSA drug use and antibiotic susceptibilities of MRSA at university hospital in Japan from 2007 to 2011. *J. Antibiot.* 2013, 66, 3, 273–276.
365. Sievert D., Boulton M., Stoltman G. et al. *Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin — United States, 2002. *MMWR.* 2002, 51, 26, 565–567.
366. Silva N., Radhouani H., Goncalves A. et al. In vitro activity of ceftobiprole against Gram-positive and Gram-negative bacteria isolates from humans and animals. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, 65, 4, 801–803.
367. Silverman J., Mortin L., Van Praagh A. et al. Inhibition of Daptomycin by Pulmonary Surfactant: In Vitro Modeling and Clinical Impact. *J. Infect. Dis.* 2005, 191, 12, 2149–2152.
368. Silverman J., Oliver N., Andrew T., Li T. Resistance Studies with Daptomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 6, 1799–1802.
369. Simor A., Louie L., Watt C. et al. Antimicrobial Susceptibilities of Health Care-Associated and Community — Associated Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Hospitalized Patients in Canada, 1995 to 2008. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 5, 2265–2268.
370. Simor A., Stuart T., Louie L. et al. Mupirocin-Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains in Canadian Hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 11, 3880–3886.
371. Singh K., Murray B. Efficacy of Ceftobiprole Medocaril against *Enterococcus faecalis* in a Murine Urinary Tract Infection Model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 6, 3457–3460.
372. Singh K., Weinstock G., Murray B. An *Enterococcus faecalis* ABC Homologue (Lsa) is Required for the Resistance of This Species to Clindamycin

- and Quinupristin–Dalfopristin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46, 6, 1845–1850.
373. *Sitges-Serra A., Lopez M., Girvet M. et al.* Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br. J. Surg.* 2002, 89, 3, 361–367.
 374. *Skov R., Smyth R., Larsen A. et al.* Phenotypic Detection of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* by Disk Diffusion Testing and Etest on Mueller-Hinton Agar. *J. Clin. Microbiol.* 2006, 44, 12, 4395–4399.
 375. *Snydman D., Jacobus N., McDermott L. et al.* Comparative In Vitro Activities of Daptomycin and Vancomycin against Resistant Gram-Positive Pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 12, 3447–3450.
 376. *Sodhi M., Axtell S., Callahan J. Shekar R.* Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, 54, 6, 1155–1157.
 377. *Solomkin J., Mazuski J., Bradley J. et al.* Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and Infectious Diseases Society of America. *CID.* 2010, 50, 2, 133–164.
 378. *Song J., Hiramatsu K., Suh J. et al.* Emergence in Asian Countries of *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 12, 4926–4928.
 379. *Sorde R., Pahissa A., Rello J.* Management of refractory *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Infect. Drug. Resist.* 2011, 4, 1, 31–41.
 380. *Spellberg B., Gidos R., Gilbert D. et al.* The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008, 46, 2, 155–164.
 381. *Spellberg B., Lipski B.* Systemic Antibiotic Therapy for Chronic Osteomyelitis in Adults. *CID.* 2012, 54, 3, 393–407.
 382. *Steed M., Vidailac C., Rose W. et al.* Characterizing Vancomycin-Resistant Enterococcus with Various Mechanisms of Daptomycin Resistance Developed in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, 10, 4748–4754.
 383. *Syein G.* Safety of Newer Parenteral Antibiotics. *CID.* 2005, 41, Suppl. 5, 293–302.
 384. *Stevens M., Edmond M.* Endocarditis Due to Vancomycin-Resistant Enterococci: Case Report and Review of the Literature. *CID.* 2005, 41, 8, 1134–1142.
 385. *Sun H., Duchin K., Nightingale C. et al.* Tissue Penetration of Telavancin after Intravenous Administration in Healthy Subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50, 2, 788–790.

386. Swenson B., Metzger R., Hedrick T. et al. Choosing Antibiotics for Intra-Abdominal Infections: What Do We Mean by “High Risk”? *Surg. Infect (Larchmt)*. 2008, 10, 1, 29–39.
387. Szumowski J., Cohen D., Kanaya F., Mayer K. Treatment and Outcomes of Infections by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* at an Ambulatory Clinic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 2, 423–428.
388. Tafin U., Majic I., Belkhdja C. et al. Gentamicin Improves the Activities of Daptomycin and Vancomycin against *Enterococcus faecalis* in Vitro and in an Experimental Foreign-Body Infection Model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, 10, 4821–4827.
389. Talbot G., Thye D., Das A., Ge Y. Phase 2 Study of Ceftaroline versus Standard Therapy in Treatment of Complicated Skin Structure Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 10, 3612–3616.
390. Tamma P., Cosgrove S., Maragakis L. Combination Therapy for Treatment of Infections with Gram-Negative Bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012, 25, 3, 450–470.
391. Tamma P., Girdwood S., Gopaul R. et al. The Use of Cefepime for Treating AmpC beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. *CID.* 2013, 57, 6, 781–788.
392. Tascini C., Bongiorno M., Doria R. et al. Linezolid for endocarditis: a case series of 14 patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, 3, 679–682.
393. Tattevin P., Basuino L., Bauer D. et al. Ceftobiprole is Superior to Vancomycin, Daptomycin, and Linezolid for Treatment of Experimental Endocarditis in Rabbit Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 2, 610–613.
394. Telavancin (Vibativ). National Drug Monograph. VA PMB Services. March, 2010. — 12 P.
395. Tenover F., Swenson J., O’Hara C. et al. Ability of Commercial and Reference Antimicrobial Susceptibility Testing Methods To Detect Vancomycin Resistance in Enterococci. *J. Clin. Microbiol.* 1995, 33, 6, 1524–1527.
396. Tenover F., Tickler I., Goering R. et al. Characterization of Nasal and Blood Culture Isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Patients in United States Hospital. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 3, 1324–1330.
397. Tenover F., Williams P., Stocker S. et al. Accuracy of Six Antimicrobial Susceptibility Methods for Testing Linezolid against Staphylococci and Enterococci. *J. Clin. Microbiol.* 2007, 45, 9, 2917–2922.
398. Thomson K. Extended-Spectrum — beta-Lactamase, AmpC, and Carbapenemase Issue. *J. Clin. Microbiol.* 2010, 48, 4, 1019–1025.
399. Tice A. Oritavancin: A New Opportunity for Outpatient Therapy of Serious Infections. *CID.* 2012, 54, Suppl. 3, 239–243.

400. Tobin C., Darville J., Lovering A., MacGowan A. An HPLC assay for daptomycin in serum. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, 6, 1462–1463.
401. Torres A. Antibiotic Treatment Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hospital- and Ventilator-acquired Pneumonia: A Step Forward but the Battle Continues. *CID.* 2012, 54, 5, 630–632.
402. Traummüller F., Popovic M., Konz K. et al. A reappraisal of current dosing strategies for intravenous fosfomycin in children and neonates. *Clin. Pharmacokinet.* 2011, 50, 8, 493–503.
403. Traummüller F., Schintler M., Metzler J. et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, 65, 6, 1252–1257.
404. Twilla J., Gelfand M., Cleveland K., Usery J. Telavancin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, 11, 2675–2677.
405. Tzouveleki L., Markogiannakis A., Psychogiou M. et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other *Enterobacteriaceae*: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012, 25, 4, 682–707.
406. Udo E., Mokadas E., Haddad A. et al. Rapid Detection of Methicillin-Resistance in *Staphylococci* Using a Slide Latex Agglutination Kit. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000, 15, 1, 19–24.
407. Valdezate S., Vindel A., Loz E. et al. Antimicrobial Susceptibilities of Unique *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 5, 1581–1584.
408. Van Bambeke F. Glycopeptides and glycopeptidopeptides in clinical development: A comparative review of their antibacterial spectrum, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Cur. Opin. Invest. Drugs.* 2006, 7, 8, 740–749.
409. Van Praagh A., Li T., Zhang S. et al. Daptomycin Antibiotic Lock Therapy in a Rat Model of *Staphylococcal* Central Venous Catheter Biofilm Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, 9, 4081–4089.
410. Vardakas K., Tansarli G., Rafailidis P., Falagas M. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012, 67, 12, 2793–2803.
411. Velasco D., Tomas M., Cartelle M. et al. Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 55, 3, 379–382.
412. Voor A., Severin J., Lesaffre E., Vos M. A Systematic Review and Meta-Analyses Show that Carbapenem Use and Medical Devices Are the Leading Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014, 58, 5, 2626–2637.
413. Wang Y., Scipione M., Dubrovskaya Y. et al. Monotherapy with Fluoroquinolone or Trimethoprim — Sulfamethoxazole for the Treatment of

- Stenotrophomonas maltophilia* Infection. Antimicrob. Agents Chemother. 2014, 58, 1, 176–182
414. Warren R. Daptomycin in endocarditis and bacteraemia: a British perspective. J. Antimicrob. Chemother. 2008, 62, Suppl. 3, 25–33.
415. Watkins R., David M., Salata R. Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Med. Microbiol. 2012, 61, 9, 1179–1193.
416. Weiss E., Spencer H., Daily S. et al. Impact of sarA of Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus* in a Catheter — Associated in Vitro Model of Biofilm Formation. Antimicrob. Agents Chemother. 2009, 53, 6, 2475–2482.
417. Wichelhaus T., Schafer V., Brade V., Boddingtonhaus B. Molecular Characterization of rpoB Mutations Conferring Cross-Resistance to Rifamycins on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 1999, 43, 11, 2813–2816.
418. Wilcox M., Corey G., Talbot G. et al. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J. Antimicrob. Chemother. 2010, 65, Suppl. 4, iv 53–65.
419. Williams K. Why monotherapy? J. Antimicrob. Chemother. 2009, 63, Suppl. 1, i 18 — i 20.
420. Williams J., Moosdeen F. In Vitro Antibacterial Effect of Cephalosporins. Drug. 1987, 34, Suppl. 2, 44–63.
421. Wilson W., Taubert K., Gewitz M. et al. Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines From the American Heart Association. Circulation. 2007, 116, 15, 1736–1754.
422. Wise R., Gee T., Andrews J. et al. Pharmacokinetics and Inflammatory Fluid Penetration of Intravenous Daptomycin in Volunteers. Antimicrob. Agents Chemother. 2002, 46, 1, 31–33.
423. Wunderink R., Niederman M., Kollef M. et al. Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. CID. 2012, 54, 5, 621–629.
424. Yeshurun M., Gafer-Gvili A., Thaler M. et al. Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single center experience. Infection. 2010, 38, 3, 211–215.
425. Yong D., Choi Y., Roh K. et al. Increasing Prevalence and Diversity of Methallo-beta-Lactamases in *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, and *Enterobacteriaceae* from Korea. Antimicrob. Agents Chemother. 2006, 50, 5, 1884–1886.
426. Zavascki A., Goldani L., Cao G. et al. Pharmacokinetics of Intravenous Polymyxin B in Critically Ill Patients. CID. 2008, 47, 10, 1298–1304.

427. Zavascki A., Goldani L., Li J., Nation R. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007, 60, 6, 1206–1215.
428. Zhang L., Li X., Poole K. Fluoroquinolone susceptibilities of efflux-mediated multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001, 48, 4, 549–552.
429. Zhanel G., Hoban D., Karlowsky J. Nitrofurantoin Is Active against Vancomycin-Resistant Enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 1, 324–326.
430. Zhanel G., Snizek G., Schweizer F. et al. Ceftaroline. A Novel Broad-Spectrum Cephalosporin with Activity against Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs.* 2009, 69, 7, 809–831.

ОГЛАВЛЕНИЕ

О чем эта книга (вместо предисловия).....	3
---	---

Глава 1

Антибиотикотерапия инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками.....	8
Стафилококки. Чувствительность к антибиотикам. «Метициллинрезистентность».....	8
Методология выявления «метициллинрезистентности» стафилококков.....	36
Антимикробные препараты для лечения заболеваний, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками.....	49
Практика антибиотикотерапии отдельных групп заболеваний, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками.....	115

Глава 2

Ванкомицинрезистентные энтерококки. антибиотикотерапия вызванных ими инфекций.....	164
Энтерококки: их свойства, патогенность.....	164
Резистентность энтерококков к антибиотикам. Ванкомицинрезистентность.....	175
Антимикробные препараты для терапии энтерококковых инфекций.....	192
Клиническая практика выбора и дозирования антибиотиков при инфекциях, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками.....	217
Сочетанная антибиотикотерапия энтерококковых заболеваний: обоснование и клиническая практика.....	230
Определение чувствительности энтерококков к антибиотикам. Установление ванкомицинрезистентности.....	244

Глава 3

Бета-лактамазы бактерий семейства Enterobacteriaceae и проблема антибиотикотерапии... ..	266
Множественная резистентность бактерий семейства кишечных к антибиотикам и образование бета-лактамаз.....	266
Препараты для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий сем. Enterobacteriaceae.....	297
Антибиотикотерапия инфекций, вызванных бета-лактамазообразующими бактериями сем. Enterobacteriaceae.....	330

Глава 4

Антибиотики в лечении инфекций, вызванных бактериями родов Pseudomonas, Acinetobacter и Stenotrophomonas.....	373
Возбудитель заболеваний Pseudomonas aeruginosa (палочки сине-зеленого гноя).....	374
Возбудитель заболеваний бактерии рода Acinetobacter.....	416
Возбудитель заболеваний Stenotrophomonas maltophilia.....	433

Литература.....	452
------------------------	------------

Научное издание

Марк Соломонович Поляк

**АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРОБЛЕМНЫХ ИНФЕКЦИЙ
(преодоление резистентности)**

Корректор ???

Оригинал-макет, дизайн обложки *Л.Е. Голод*

Подписано в печать 17.12.2014. Формат 60×90^{1/16}

Бумага офсетная. Печать офсетная

Усл.-печ. л. 30,5

Тираж 200 экз. Заказ № 3872

Издательство «Нестор-История»
197110 СПб., Петрозаводская ул., д. 7
Тел. (812)235-15-86
e-mail: nestor_historia@list.ru
www.nestorbook.ru

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии издательства «Нестор-История»
197110 СПб., Петрозаводская ул., д. 7
Тел. (812)622-01-23

QUI BENE DIAGNOSCIT — BENE CURAT



**НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

**► ПРОИЗВОДСТВО И ПОСТАВКИ
ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД, ИНДИКАТОРНЫХ
ДИСКОВ, РЕАКТИВОВ, МАТЕРИАЛОВ
И ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ НУЖД
КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ**

**► НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ
РАЗРАБОТКИ**

**► ЭКСПЕРТНЫЕ,
КОНСУЛЬТАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ
ФУНКЦИИ В ОБЛАСТИ
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ**

Система менеджмента качества на предприятии прошла сертификацию в соответствии с требованиями ISO 9001:2000.

192236, Россия, С.-Петербург, ул. Белы Куна, д. 30 А
тел.: (812)327-5581, 320-7169, 320-7173 (факс)
E-mail: nicf@nicf.spb.ru
www.nicf.spb.ru

