

М. С. ПОЛЯК

СОЧЕТАННАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ



**Нестор-История
Санкт-Петербург
2020**

УДК 615.33

ББК 52.81

П54

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

Поляк М. С.

П54 Сочетанная антибиотикотерапия. — СПб. : Нестор-История, 2020. — 200 с.

ISBN 978-5-4469-1831-7

Книга представляет собой продолжение монографических работ автора по проблеме антибиотикотерапии, опубликованных в последнее десятилетие. Рассматривается существующая практика применения сочетаний антибиотиков при заболеваниях легких, сепсисе, эндокардите, ряде хирургических инфекций. Обобщены данные о применении комплекса антимикробных препаратов при патологии, вызванной бактериями семейства кишечных, неферментирующими грамотрицательными бактериями, стафилококками, стрептококками, энтерококками. Рассматривается действие сочетаний антибиотиков на возбудителей заболеваний в биопленках. Особое внимание уделено влиянию комплекса антимикробных соединений на развитие и преодоление резистентности бактерий. Книга предназначена для лечащих врачей, клинических микробиологов и клинических фармакологов лечебных учреждений.

ISBN 978-5-4469-1831-7



© Поляк М. С., 2020

© Нестор-История, 2020

ПРЕДИСЛОВИЕ

Книга посвящена проблеме сочетанного применения анти-микробных лекарственных средств в медицинской практике, его теоретическим и практическим (клиническим) аспектам. Она является логичным продолжением вышедших за последнее десятилетие монографических работ автора об антибиотиках, перечень которых представлен в конце этого издания. Сочетанная антибиотикотерапия не раз упоминалась в предшествующих изданиях. Но каждый раз оставалось ощущение недоговоренности, и это не случайно. С одной стороны, нет сомнений в ее клинической реализации, достаточно частой, стабильной, во многих случаях — традиционной. С другой стороны, четкого обоснования приемлемости тех или иных сочетаний в большинстве случаев нет. До сих пор неясно, на какие критерии должен опираться врач при выборе антибиотических пар (или большего количества одновременно используемых препаратов). Какова роль лабораторной (прежде всего — микробиологической) службы в этом процесс. В настоящей книге сделана попытка обобщить существующие взгляды на применение комплекса антибиотиков в медицинской практике, суммировать взгляды врачей (в том числе автора) на данную проблему, каковы перспективы и возможности ее решения.

Книга не претендует на инструктивный формат. Это было бы ограничением для всестороннего рассмотрения теории и практики сочетанной антибиотикотерапии. Да и состояние вопроса этого не позволяет.

Автор будет признателен за любые советы и замечания по данному изданию.

О ЧЕМ ЭТА КНИГА (ВМЕСТО ВВЕДЕНИЯ)

Проблема, которой посвящена данная книга, без преувеличения может быть отнесена к одной из самых неопределенных, противоречивых. Читатель, знакомый с литературой, посвященной разным вопросам клинической медицины, в том числе с методическими пособиями и рекомендациями по терапии тех или иных заболеваний, наверняка встречался с утверждением, что сочетанное применение антибиотиков не должно быть «рутинным», обыденным, более того, зачастую его считают ненужным, бесполезным, затратным. И в то же время в тех же изданиях и во многих иных публикациях приводится перечень лекарственных прописей, сочетающий два и три противомикробных препарата с решительным утверждением, что их следует использовать и для лечения тяжелой патологии, и для предупреждения развития резистентности возбудителя к антибиотикам, и для преодоления устойчивости, в том числе при, казалось бы, безвыходной клинической ситуации. Более того, анализ практики использования этиотропных лекарственных средств в жизни лечебных учреждений показывает, что сочетанная антибиотикотерапия — не только частое явление, но порой носит повседневный характер. Например, при лечении внебольничной пневмонии или острых хирургических заболеваний органов живота. Впрочем, в этом нет врачебного произвола, поскольку в ряде документов такой подход декларируется как по меньшей мере целесообразный (5, 7, 10, 17, 41, 183).

Но это далеко не все, что делает проблему сочетанной антибиотикотерапии сложной, порой весьма трудной для критичного осмысления. Применение антимикробных препаратов базируется на лабораторных данных. Они могут ориентировать врача при терапии конкретного больного, у которого обнаружен возбудитель, они могут дать исходную информацию для выбора того или иного препарата на основании обобщенных материалов, характеризующих ситуацию с чувствительностью патогенов к тем или иным препаратам в определенном регионе, ограниченном или большом.

Микробиологическое обоснование — это тот фундамент, без которого антибиотикотерапия существовать не может. В иных случаях она «слепа». Эмпирическая терапия не в счет, это вынужденная мера. Можно сколь угодно критично относиться к используемым методам определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Но они есть, они стандартизованы, признаны, в том числе и критерии оценки результатов исследований чувствительности (резистентности). Иное дело — с чувствительностью возбудителей к сочетанию антибиотиков. В этом случае говорить о какой-либо завершенности ни в методологии исследований, ни в оценке результатов анализа не приходится. Трактовка получаемых данных носит произвольный характер. Иной она и не может быть в силу различий аналитических приемов, используемых разными исследователями. Сказанное — отнюдь не только мнение автора данного издания. Это хорошо понимают все, кто проявляет интерес к проблеме. И каждый по-своему пытается решить ее, то упрощая, то усложняя подходы к оценке значимости, полезности тех или иных сочетаний антибиотиков (56, 83, 181). Актуальность вопроса для них несомненна. Появилась информация о создании группы при EUCAST по данной проблеме. Но о результатах ее работы пока говорить рано. Впрочем, это повод для оптимизма.

Одна из важных, но достаточно «болезненных» тем сочетанного применения антибиотиков — для чего оно необходимо. Оставим в стороне спор о том, нужны ли сочетания. Этот вопрос тоже обсуждается в книге. Но если они целесообразны, то для чего? Называют несколько вариантов показаний для комплексного назначения противомикробных средств. Они приведены далее. Каждое из них важно. В этом сомнений нет. Уже названы стремление получить потенцированный терапевтический эффект, предупредить и преодолеть устойчивость микроорганизмов к антибиотикам. Однако не решенным остается вопрос, насколько совместимы подходы к решению каждой из этих задач. Что это — разные показания, требующие своего сочетания, или они могут решаться одновременно? На практике разделить эффективность, влияние на потенциальную и возникшую устойчивость трудно. Эти явления связаны и взаимозависимы. Но ответа на вопрос, как при этом использовать сочетания антибиотиков, пока нет. Каждая из упомянутых задач решается отдельно. Если, как уже отмечено, комплексное назначение антимикробных препаратов вошло в серию методических пособий, то естественно возникает другой вопрос — какую

цель в данном случае преследовали разработчики, ради чего рекомендованы антибиотические комплексы.

Наиболее часто упоминают в числе важнейших целей сочетанной антибиотикотерапии достижение синергидного действия. Оставим в стороне те сомнения, которые высказывают теоретики о неясности самого понятия «синергизм». Важно другое. Каков практический смысл достижения синергидного эффекта, что он дает? В этой связи возникает важнейшая тема — сочетанное действие антибиотиков как способ обеспечения бактерицидного (летального) действия на микроб. В том, что подавление жизнеспособности (а не репродукции) микроба — особо значимый элемент терапии инфекционной патологии, никто не сомневается. Дискуссия ведется только о степени важности получения такого результата. Когда речь идет о тяжелой патологии, то вопрос отпадает вообще. Антибиотикотерапия должна убить возбудителя. Только так можно предупредить рецидив заболевания и возникновение устойчивости к этиотропным средствам. С введением такого понятия, как мутационное окно, решение подобной задачи стало еще более обоснованным, поскольку концентрации препаратов, обеспечивающие «закрытие окна», близки к МБК или скорее совпадают с этой величиной. Однако вся система оценки чувствительности микробов к антибиотикам базируется на определении МПК, т. е. концентрации, достаточной для прекращения размножения микроба. Наиболее часто применяемый способ оценки сочетанного действия антибиотиков на возбудителя, так называемый метод «шахматной доски» (перекрестного титрования) тоже базируется на определении МПК, т. е. прекращения репродукции клеток, но не их гибели. Более информативен в этом отношении метод, позволяющий судить об отмирании клеток возбудителя во времени (time-kill assay). Но он достаточно трудоемок, да и не стандартизован. Впрочем, ни один из упомянутых методов в клинической практике не используется и служит только целью научного поиска. Исключения не в счет.

Проблема бактерицидности антибиотикотерапии, будь то при использовании одного препарата или сочетаний антибиотиков, рассматривается в данной работе как принципиальная, предполагающая изменения в методологии и критериях оценки чувствительности микробов к антибиотикам.

Определенное внимание в книге уделено роли сочетанной терапии в предупреждении развития устойчивости бактерий

к антибиотикам. Об актуальности проблемы говорить не приходится. Достаточно вспомнить заявление ВОЗ 2017 г. Характерно, что среди микроорганизмов, названных ВОЗ в числе тех, что представляют особую опасность для человека в силу невосприимчивости к действию антибиотиков, названы те, что являются предметом дискуссии о целесообразности сочетанной терапии вызванных ими инфекций. Напомним, что согласно списку ВОЗ существует «критически высокий уровень» потребности в новых антибиотиках для лечения инфекций, вызванных бактериями семейства кишечных, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, устойчивых к карбапенемам. Последняя характеристика означает, что микробы резистентны ко всем бета-лактамам и, как правило, еще к ряду других антибиотиков. Среди бактерий, для которых проблема устойчивости является «высокой», названы *Enterococcus faecium*, резистентные к ванкомицину, и «метициллинрезистентные» стафилококки, к тому же теряющие восприимчивость к действию ванкомицина. Установка ВОЗ не является неожиданной. Она достаточно критично обсуждалась ранее как весьма тревожная для перспективы существования антибиотикотерапии в недалеком будущем (13). Сочетанная терапия, возможно, внесет свой вклад в решение проблемы. Об этом спорят. Выявление такого эффекта, как «коллатеральная чувствительность», дает пока очень мало оснований для оптимизма. Но чтобы надежда стала более существенной, нужны серьезные исследования, клинических микробиологов особенно. Похоже, что о таком развитии событий говорить пока рано. Можно ли использовать феномен «коллатеральная чувствительность» для предупреждения развития и преодоления резистентности бактерий? Эти вопросы еще ждут ответа.

Серьезное внимание в данном издании уделено клиническому опыту совместного применения нескольких антибиотиков для лечения инфекционной патологии. Речь пойдет о тех заболеваниях, терапия которых вызывает споры — целесообразны или нет антимикробные сочетания. Из обсуждения исключен туберкулез, в лечении которого применение нескольких антимикробных препаратов давно считается нормой. К слову надо заметить, что подобная практика широко используется онкологами. Химиотерапия злокачественных опухолей традиционно базируется на комплексном применении этиотропных лекарственных средств. Он ограничивает резистентность опухолевых клеток к применяемым препаратам. Аналогичный подход узаконен и при ВИЧ-инфекции. Эти

три направления имеют своих авторов и своих читателей. В данной работе основное внимание уделено клиническому опыту сочетанной антибиотикотерапии таких широко распространенных и тяжелых, опасных для жизни больных заболеваний, как сепсис, эндокардит, пневмония, абдоминальная патология (острый живот) и т. п. Это те заболевания, терапия которых, при всех несомненных успехах в данной области, остается объектом тревожного внимания, поскольку результаты лечения далеко не всегда могут считаться оптимальными. Смертность при септических процессах еще существенна, пребывание больных на больничной койке длительно, сам комплекс терапевтических мероприятий затратен. Насколько на все это влияет сочетанная антибиотикотерапия, что об этом говорят исследователи и клиницисты, и клинические микробиологи, и клинические фармакологи? Попробовать суммировать их опыт, их взгляды тоже является важной задачей издания.

Автор отнюдь не ставил целью скрупулезно собрать всю существующую информацию по проблеме. Как уже отмечено, она очень противоречива, хотя обильна и разнопланова. Да этого и не нужно. Главное — выявить основные точки зрения, их аргументацию клиницистами в первую очередь. Привести то новое, что нащупали исследователи разных научных дисциплин, в том числе генетики, биохимики, молекулярные биологи. Естественно, автор позволил себе высказать личную точку зрения на некоторые вопросы, поднятые в книге. Тем более что дискуссионность самой проблемы это не только позволяет, но и предполагает.

Противоречивость суждений по проблеме, безусловно, способна породить разные, диаметрально противоположные утверждения, не совпадающие со взглядами автора. Тем не менее все замечания и предложения по содержанию данной работы будут приняты с вниманием и благодарностью.

Комплексное применение лекарственных средств — давняя и постоянно обсуждаемая практика. Одно лекарственное средство — хорошо, но два лучше. Утверждение, которое вряд ли сегодня получит одобрение, по меньшей мере как универсальное. Но если оценить реализуемую фармакотерапию по факту, то практически во всех клинических дисциплинах так оно и есть. Антибиотикотерапия с применением нескольких этиотропных препаратов — далеко не исключение. Более того, с момента ее появления в конце 1940-х гг. делались многочисленные попытки использовать пенициллин с сульфаниламидами, потом с вновь рождаемыми антибиотиками, а последние друг с другом. Распространение получили фиксированные сочетанные противомикробные лекарственные формы, многие из которых оставались в номенклатуре противомикробных препаратов десятилетиями (вспомним хотя бы олететрин, тетрациклин с нистатином, ампиокс, ампилокс и др.). Параллельно разрабатывались теоретические основы сочетанного применения антибиотиков. Принципы, сформулированные в работах E. Jawetz, J. Gunnison, A. Manten, R. Mouton (это все 1950–1960-е гг.) во многом способствовали обоснованному подходу к выбору антибиотических пар. Более того, та «вакханалия», которая была принята с выпуском и использованием фиксированных по дозам комплексных препаратов, сошла на нет во многом благодаря этим исследованиям. Сегодня фактически в широкой практике остались только триметоприм с сульфаметоксазолом, целесообразность сочетания которых общепризнана и обоснованна. Сочетания бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз — это отдельная тема, которая в данной работе не обсуждается: ингибиторы лишь структурно близки к антибиотикам (да и то не все). Единственное исключение — сульбактам по действию на *Acinetobacter spp.* Но это действительно уникальное и неожиданное исключение.

Сочетанная антибиотикотерапия, как это упомянуто выше, не является чем-то исключительным, она — элемент комплексного

использования лекарственных средств. Многие термины и формулировки, которые будут упоминаться далее, пришли из тех времен, когда об антибиотиках не имели представления. Например, понятия о синергидном и антагонистическом действии химических соединений были введены еще в 1926 г. S. Loewe и H. Muischne и позже в 1939 г. расширены С. Bliss. В учебниках фармакологии и работах по лечению больных можно найти множество указаний по совместному использованию лекарств, информации о полезности и, наоборот, о противопоказаниях к их использованию. К антибиотикам в большинстве случаев они отношения не имеют.

Однако не будет преувеличением сказать, что антибиотикотерапия породила особую проблему в свете комплексного использования препаратов. В одних случаях спорят, нужна ли она (об этом далее), в других (туберкулез, ВИЧ-инфекции, причислим сюда и онкологические заболевания) значимость сочетаний признается как данность, не вызывающая сомнений. Последнее — это тоже самостоятельная область. Лечение туберкулеза, ВИЧ-инфекций, онко-патологии — объект особого освещения, в этом издании мы не будем на нем останавливаться.

Иное дело — гнойная, гнойно-септическая патология, иные инфекции легких, органов живота, кожи и мягких тканей и прочих структур.

Тема (сочетанная антибиотикотерапия), обсуждаемая в данной книге, безусловно относится к числу дискуссионных, противоречивых. Комплексное применение антибиотиков ничего не дает — декларируют одни авторы, закономерно ссылаясь на специальные исследования (199). В них действительно с цифрами в руках доказывается отсутствие каких-либо преимуществ совместного применения антибиотиков при сравнении с результатами монотерапии теми же препаратами. Нет, для сочетанной терапии есть серьезные показания, убеждены другие. Они, эти показания, очевидны и убедительны. Более того, клиническая практика свидетельствует о ее полезности. С последним утверждением трудно спорить, поскольку совместное применение двух и даже более антибиотиков возможно. С момента их появления в клинике оно существовало, существует, и, вероятно, еще долго будет «заурядным» явлением при лечении больных. Сочетанная антибиотикотерапия имеет характер традиционной, сколько бы ни убеждали практикующих врачей в противоположном. В последнее десятилетие была предпринята серьезная попытка ограничить применение антибиотиков,

тем более в комплексе. Появилось такое понятие, как ограниченная, деэскалационная противомикробная терапия (136, 179). Ее смысл, ее задачу трактуют по-разному, но в целом все сводится к одному — во всех возможных случаях использовать антибиотики как можно реже и меньше количественно. Ставится задача и по спектру действия — акцент делается на узкоспектральные препараты. Ограниченное использование антибиотиков касается и сочетаний — их должно быть меньше. Такая постановка вопроса в век полирезистентности возбудителей заболеваний к антибиотикам выглядит, казалось бы, оправданной, правильной. Если бы не два существенных «но». Никаких заметных успехов в преодолении устойчивости бактерий к противомикробным средствам за счет ограничительных мер нет и не намечается. Одновременно отсутствуют сколь-нибудь значимые сдвиги в повышении эффективности антибиотикотерапии при лечении тяжелых заболеваний. Тут, как принято говорить, результаты вышли «на плато». Ретроспективный анализ убеждает в том, что дело не в лимитации применения антибиотиков, а в более обоснованном их использовании, в том числе в комплексе.

Если рассматривать ограниченную (деэскалационную) антибиотикотерапию как один из способов «наведения порядка» в использовании противомикробных средств, в обоснованности их назначения, то ее следует признать полезной, целесообразной. Но она не должна быть принципиальной установкой. Использование антибиотиков, в том числе их сочетаний, не может исходно определяться как первопричина соображениями экономики, а в первую очередь необходимостью достижения клинического эффекта. О стоимости лечения надо помнить, но во вторую очередь. Все это в полной мере относится к сочетанной терапии, ее лечебному потенциалу. Комплексное применение этиотропных препаратов окажется дешевле монотерапии, если больной выздоровеет, а возбудитель не станет устойчивым к антибиотикам.

Негативный подход к сочетанной терапии, желание продемонстрировать ее ненужность не могли не породить осторожное отношение к проблеме у многих авторов научных статей и распорядительных документов (методических рекомендаций и пособий), в том числе одобренных авторитетными структурами. Однако очевидно существенное противоречие между критическими суждениями и тем, что предложено в этих же методических изданиях. С одной стороны, оговаривается, что сочетанная терапия не является

правилом, что она нужна лишь в особых случаях. С другой — сами рекомендации, в которых приводятся серии, порой значительные, показаний для сочетанной терапии, в ряде случаев безальтернативны. Это касается и отечественных, и зарубежных документов. Далее приведен далеко не полный перечень предложений, из которых следует, что при любой патологии существует необходимость в сочетанном назначении антибиотиков. Речь идет не только об эмпирической терапии или о заболеваниях, возникновение которых определяется ассоциацией разных по чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, а о патологии, вызванной ограниченным количеством возбудителей или даже одним патогеном. Авторы, лимитирующие практику комплексного применения антибиотиков, когда речь идет о конкретных инфекционных процессах, становятся ее пропагандистами. Это не случайно, здесь нет противоречия. Сочетанная антибиотикотерапия по ее методическому, в первую очередь микробиологическому обеспечению находится на недопустимо низком уровне. Фактически лабораторного обоснования нет. Впрочем, и клинические аспекты проблемы разработаны слабо, мнения разноречивы, рекомендации не совпадают, иногда существенно. Достаточно заглянуть в ряд регламентирующих работ (изданий) и отечественных, и зарубежных (4, 5, 10, 21, 156, 176 и др., см. далее).

Читатель может убедиться в этом по содержанию приведенных далее таблиц. Они составлены исключительно на материалах методических пособий и рекомендаций и тех работ (их в данном случае немного) обзорно-методического плана, на которые часто делают ссылки. Обращено внимание на распространенность заболеваний, их тяжесть (пневмонии, абдоминальная патология, септические процессы). Сознательно приведены материалы, изложенные в пособиях и рекомендациях самого разного уровня: от общегосударственных до внутрибольничных.

Во всех случаях тенденции однотипны. Они не оставляют сомнений в том, что для авторов сочетанное применение антимикробных препаратов не является чем-то редким и исключительным. Это повседневная практика. Данный тезис вынужденно упоминался и будет упоминаться далее в той или иной редакции, поскольку он — отражение существующих реалий.

Но прежде чем перейти к содержанию таблиц, упомянем некоторые любопытные работы, которые посвящены обсуждаемым противоречиям.

В плане оценки врачебного подхода к целесообразности сочетанной антибиотикотерапии, той клинической практики, которая реально существует, заметный интерес представляет исследование, выполненное относительно давно, в 2003 г. (дата опубликования результатов) (87). Однако знакомство с множеством более поздних публикаций по теме заставляет считать работу актуальной и сегодня. Авторы поставили перед собой задачу оценить, как часто и насколько обоснованно используют антибиотики в комплексе (два или более двух препаратов) для терапии больных с разной патологией. Особо выделены пациенты хирургического профиля и требующие интенсивной терапии. Объектом анализа было лечение почти 7 тыс. больных. Выводы оказались достаточно интересны. Во-первых, было подтверждено, что сочетанная антибиотикотерапия имеет широкое распространение. Более половины больных лечились комплексом антибиотиков, из них 17% получали более двух препаратов. Но что главное, было найдено, что треть больных из тех, кого лечили двумя и более антимикробными соединениями, могли бы, по мнению авторов, лечиться монопрепаратами. Комплексное лечение, с их точки зрения, было излишним. В результате стоимость терапии возросла, а в некоторых случаях (правда, редких) возникли осложнения, которые можно было связать с излишним введением антибиотиков. Наиболее часто сочетанную антибиотикотерапию использовали при ведении больных с тяжелой патологией, что естественно. Авторы не дали развернутой характеристики причин, по которым они признали комплексную терапию нерациональной. Среди таких сочетаний названы ванкомицин с цефазолином, клиндамицин с цефазолином, левофлоксацин с эритромицином, клиндамицин с пенициллином и др. Когда речь идет о совместном использовании бактерицидных и бактериостатически действующих препаратов, с этим можно согласиться. Но это только один из возможных доводов, причем не всегда убедительных. Принципиальный вывод этого исследования (а он перекликается с мнением многих других авторов) — сочетанная терапия нужна, полезна, но эффективна тогда, когда используется по конкретным показаниям и имеет источником клинико-лабораторное обоснование. Последний тезис не раз будет использован в настоящей работе. Он не только очевиден по своей практической направленности, но и является «слабым местом» существующего положения в сочетанной антибиотикотерапии.

Среди авторов, критически оценивающих потенциал сочетаний антимикробных препаратов, есть и те, кто задает себе не лишенный смысла вопрос: зачем нужно применять их вместе, когда есть антибиотики широкого спектра действия, например цефтазидим (195). Они активны в отношении такого же круга бактерий, что и многие сочетания, малотоксичны для человека, в ряде случаев могут быть экономически выгодны. Это действительно так, подобная ситуация реальна. Более того, такая точка зрения часто укладывается в рамки уже упомянутого модного подхода к необходимости (целесообразности) так называемой деэскалационной (лимитированной) антибиотикотерапии. Напомним, что последняя предлагает во всех возможных случаях ограничивать продолжительность их курсового введения, а при наличии альтернативы вообще не назначать антимикробных препаратов. Цель, безусловно, благая — предупредить процесс возникновения устойчивости возбудителей к антибиотикам, а также снизить опасность повреждающего действия и ограничить затраты на лечение. Заметим пока лишь, что взгляды сторонников монотерапии (против сочетанной), приведенные выше, на самом деле не являются антагонистическими. Они рассматривают лишь такой клинический вариант, когда целесообразность сочетанной терапии действительно неочевидна, а порой она просто не нужна. Дискуссии заслуживают те показания, которые приведены далее и оспорить которые в категорической форме невозможно. Если патология того не требует, если есть достаточные микробиологические данные о возбудителе(ях), и его (их) чувствительности к антибиотикам, если вероятность потенцированного действия на микроб сомнительна, а опасность повреждающего действия на больного, наоборот, существует, прибегать к сочетанному применению антибиотиков и не нужно, и опасно, и дорого.

А теперь остановимся на материалах, которые реально характеризуют отношение и клиницистов, и микробиологов, и клинических фармакологов к проблеме комплексного применения антибиотиков.

В табл. 1 приведены те сочетания антибиотиков, которые предложены для применения при заболеваниях легких и которые вошли в работы методического плана. Как источники информации в таблице использованы прежде всего отечественные и зарубежные методические рекомендации (guidelines), а также некоторые обзорные публикации, наиболее полно отражающие данную проблему.

При составлении таблицы не ставилась задача в полной мере собрать весь имеющийся мировой опыт. Целью было другое — показать, насколько комплексное использование антимикробных препаратов при пневмониях различной природы является приемлемым и признанным, какие антибиотические сочетания наиболее часто рекомендованы именно в документах, являющихся в определенной степени регламентирующими. Нельзя не упомянуть и авторитет авторов подобных изданий.

Из приводимых в таблице данных с очевидностью вытекает ряд положений. Прежде всего, несомненно — сочетанная антибиотикотерапия признана целесообразной практически при всех формах воспаления легких (госпитальная, внебольничная, аспирационная, вентиляционно-ассоциированная пневмония). Это исключает необходимость дискуссии о том, нужна ли она вообще. Все авторы, как упомянутые, так и многие не названные в подобных работах признают комплексную антибиотикотерапию целесообразной. Однако, что естественно, она, по мнению авторов, не должна быть рутинной, а использоваться по определенным показаниям (заметим, что именно такой подход к назначению антибиотиков должен быть рутинным).

Еще раз необходимо подчеркнуть, что выбор антибиотиков для терапии инфекционной патологии легких, в том числе и их сочетаний, диктуется особенностями микрофлоры при каждом из вариантов этой патологии и, соответственно, ее чувствительностью к антибиотикам. При внебольничной пневмонии важную этиологическую роль играют грамположительные бактерии *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) и (заметно реже) *Staphylococcus aureus*, в том числе получившие в последние годы широкое распространение пневмококки, устойчивые к пеницилину и «метициллинрезистентные» стафилококки. Далее могут быть названы грамотрицательные бактерии, прежде всего гемофильные палочки, а также бактерии семейства кишечных и так называемые неферментирующие бактерии, включая *Pseudomonas aeruginosa*. Большое значение некоторые авторы придают хламидиям (*Chlamydophila pneumoniae*) и микоплазмам (*Mycoplasma pneumoniae*). Однако роль последних не всегда признается убедительной. По очевидной причине более широк спектр возбудителей при госпитальной пневмонии, который определяется не только (и зачастую не столько) микрофлорой дыхательных путей, а теми микроорганизмами, что доминируют в окружающей больного среде. Эти грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, бактерии

Сочетанная антибиотикотерапия при

Источник	Вариант патологии легких и дыхательных путей	Особенности заболевания (показаний)	Сочетание антибиотиков	
11, 19, 20, 25, 37, 111, 134, 135	Внебольничная пневмония	Эмпирическая терапия	Ампициллин в/в + кларитромицин (эритромицин) внутрь (в/в)	
		Пневмония средней тяжести	Ампициллин (цефуроским, цефтриаксон, цефтазидим) в/в, в/м + доксициклин (эритромицин, кларитромицин, левофлоксацин) внутрь (в/в)	
		Пневмония тяжелой форма	Ампициллин / сульбактам (цефотаксим, цефтриаксон) в/в + азитромицин (ципрофлоксацин, моксифлоксацин) в/в	
		Среди возбудителей <i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин / тазобактам (цефтазидим, цефепим, меропенем, имипенем) в/в + левофлоксацин (ципрофлоксацин, гентамицин, тобрамицин) в/в ± азитромицин (в/в, внутрь)	
		Аллергия на введение бета-лактамов	Ципрофлоксацин (моксифлоксацин) в/в + гентамицин (тобрамицин) ± азитромицин (кларитромицин, эритромицин) в/в, внутрь	
4, 25, 108, 116, 134, 135, 184	Госпитальная (нозокомиальная) пневмония	Эмпирическая терапия	Ампициллин / сульбактам + ципрофлоксацин (моксифлоксацин) в/в	
		Возможен МРСА (MRSA)	То же + ванкомицин (линезолид) в/в	
		Среди возбудителей <i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин / тазобактам ± тобрамицин (гентамицин, амикацин) в/в	
		Смешанная микрофлора, возможен МРСА (MRSA)	Цефепим (цефтазидим) + тобрамицин ± ванкомицин (линезолид) в/в	
		Среди возбудителей <i>A. baumannii</i>	Меропенем (дорипенем) + полимиксин (тигециклин) в/в	
		То же, микроб устойчив к карбапенемам	Полимиксин + тигециклин ± гентамицин (тобрамицин) ± фосфомидин в/в	

инфекционной патологии легких (выборочно)

	Дозы	Комментарии
	Ампициллин 2,0 г ×4* кларитромицин 250–500 мг ×2, эритромицин 0,5 ×3–4	*Количество, введенное в сутки (здесь и далее); эритромицин рекомендован при беременности
	Цефуроксим 1,5 ×3, цефтриаксон 2,0 г/сутки, цефотаксим 2,0 г ×3 доксициклин 100–200 мг/сутки, левофлоксацин 500–750 мг/сутки	
	Ампициллин / сульбактам 1,5–3,0 ×4, азитромицин 500–1000 мг/сутки, ципрофлоксацин 400 мг ×2–3, моксифлоксацин 400 мг/сутки	Наиболее часто используемая доза азитромицина — 500 мг/сутки в/в или внутрь; моксифлоксацина — допускается двойная доза (с осторожностью)
	Пиперациллин / сульбактам 4,5 г ×3, цефепим 1,0 г ×3–4, меропенем 1,0 г ×3, имипенем 500 мг ×4, гентамицин 5–7 мг/кг/сутки, тобрамицин 5–7 мг/кг/сутки, азитромицин 500–1000 мг/сутки	Здесь и далее: аминогликозиды могут вводиться внутримышечно
	Дозы — см. выше	Подключение антибиотика-макролида и выбор пути введения (в/в, внутрь) определяются по течению заболевания
	Ампициллин / сульбактам 1,5–3,0 ×4, ципрофлоксацин 400 мг ×3, моксифлоксацин 400 мг/сутки	
	Ванкомицин 1,0–1,5 г ×2, линезолид 600 мг ×2	Доза ванкомицина выбирается в зависимости от тяжести процесса. Требуется особый контроль (определения концентрации в крови)
	Пиперациллин / тазобактам 4,5 г ×3, амикацин 15 мг/кг/сутки	Дозы других аминогликозидов — см. выше
	Цефепим 1,0 г ×4, цефтазидим 2,0 г ×3–4	При тяжелой форме заболевания цефтазидим рекомендуют в дозе 8,0 г в сутки
	меропенем 1,0–2,0 г ×3–4, дорипенем 0,5–1,0 г ×3	
	Тигециклин 100 мг (50 мг) ×2, полимиксин (см. примечание), фосфомицин 1,0–2,0 г ×1–2	Тигециклин 100 мг — начальная доза, далее по 50 мг ×2 р. в сутки. Полимиксин — доза приводится по колестиметату 9,0–12,0 млн ЕД ×2 р. в сутки. Некоторые авторы ограничивают применение полимиксинов только ингаляционным введением

Источник	Вариант патологии легких и дыхательных путей	Особенности заболевания (показаний)	Сочетание антибиотиков	
		Аллергия на введение бета-лактамов	Левифлоксацин + тобрамицин в/в	
		Также при МРСА (MRSA)	Левифлоксацин + тобрамицин + ванкомицин (линезолид) в/в	
		Тяжелая форма аллергии	Ванкомицин в/в ± азтреонам в/в ± тобрамицин в/в	
1, 19, 69, 133, 158	Аспирационная пневмония	Аспирационная пневмония внебольничная	Ампициллин/ сульбактам (эртапенем, левифлоксацин) в/в + клиндамицин (в/в, внутрь)	
		Эмпирическая терапия	Ампициллин (цефотаксим) + метронидазол в/в, цефоперазон / сульбактам + левифлоксацин (ципрофлоксацин) в/в, цефтриаксон (цефотаксим) + клиндамицин (метронидазол) в/в	
		Множественная микрофлора, в том числе резистентная к антибиотикам	Пиперациллин/ тазобактам (цефепим, имипенем, левифлоксацин) + полимиксин (гентамицин, тобрамицин) + ванкомицин (линезолид в/в)	
9, 23, 25, 107, 184	Вентиляторно-ассоциированная пневмония (ВАП)	Профилактика возникновения ВАП при наличии факторов риска	Пиперациллин/ тазобактам + тобрамицин (ципрофлоксацин) ± ванкомицин	
		То же при аллергии к бета-лактамам	Левифлоксацин + тобрамицин (ципрофлоксацин) ± ванкомицин	
		Эмпирическая терапия	Имипенем (меропенем) + ванкомицин, цефтазидим (цефоперазон) + амикацин (нетилмицин)	
		Терапия при установленном возбудителе(ях)	Пиперациллин / тазобактам + гентамицин (тобрамицин, амикацин), цефепим + ванкомицин ± тобрамицин	
		Аллергия на введение бета-лактамов, смешанная микрофлора	Ванкомицин + азтреонам + тобрамицин	

	Дозы	Комментарии
	Дозы — см. выше	
	азтреонам 2,0 г ×3, тобрамицин 7,0 мг/кг/сутки	
	Клиндамицин 600–900 мг ×2–3	
	Метронидазол 500 мг ×4 1,0 г ×2, цефоперазон / сульбактам 3,0 г 2	Метронидазол рекомендован в/в и внутрь
	Дозы — см. выше	

родов *Pseudomonas* и *Acinetobacter*, а также полирезистентные стафилококки. Достаточно многообразна микрофлора при вентиляторно-ассоциированной пневмонии, которую часто сравнивают с возбудителями госпитальной. По некоторым данным (107), наиболее часто встречаются *P. aeruginosa*, а также *S. aureus*, бактерии семейства кишечных, и лишь потом — стрептококки. Среди возбудителей находят также такие полирезистентные бактерии, как *Acinetobacter sp.* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Многие грамотрицательные бактерии являются продуцентами разного типа широкоспектральных бета-лактамаз, ограничивающих или даже исключаящих применение бета-лактамовых антибиотиков. Уместно вспомнить еще раз, что последние играют важнейшую роль в лечении пневмоний, в том числе являясь основным компонентом антибиотических сочетаний. Это видно из приведенных в таблице данных.

Многообразие микрофлоры при аспирационной пневмонии имеет очевидные причины: аспират может содержать разные микроорганизмы в зависимости от его источника (1, 116, 158). Преобладают грамотрицательные бактерии родов *Escherichia*, *Klebsiella*, другие представители родов семейства *Enterobacteriaceae*. Исследователи подчеркивают возможность присутствие облигатно анаэробных бактерий, в том числе тех, которые являются возбудителями гнойно-некротических процессов (родов *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, анаэробные кокки). Естественно, что это накладывает серьезный отпечаток на выбор антибиотиков, особенно в сочетаниях. Облигатные анаэробы своеобразны по чувствительности к антимикробным препаратам и, как правило, при легочной патологии присутствуют не в монокультуре, а в ассоциации с факультативно анаэробными бактериями. Отсюда потребность в сочетаниях, предусматривающих действие на представителей той и другой микрофлоры (14).

Как бы ни оговаривались ограничения в использовании комплекса антимикробных препаратов при терапии легочной патологии инфекционной природы, рекомендации, изложенные в многочисленных и разнообразных по содержанию работах, не оставляют сомнений в их целесообразности. Остается только сожалеть об отсутствии единообразия в рекомендациях и адекватного микробиологического обеспечения таких лечебных мероприятий.

Если механически перечислить сочетаемые антибиотики, которые названы в публикациях методического плана, то список окажется достаточно длинным (тут большинство бета-лактамов,

аминогликозидов, фторхинолонов, многие макролиды, а также представители других групп антимикробных соединений). Однако их значимость различна. Можно назвать несколько квалификационных подходов к разделению антибиотиков по весомости в той или иной ситуации. Безусловно, есть антимикробные препараты, которые можно считать базовыми. Здесь, как и в других клинических вариантах показаний к антибиотикотерапии, доминируют бета-лактамы. Они упоминаются как ведущая группа в этиотропном лечении пневмоний. А вот договориться, какой (какие) из бета-лактамов может быть назван первым, авторам пока не удалось, хотя просматривается определенная тенденция. Аминопенициллины чаще всего упоминают при пневмониях с умеренной тяжестью течения, а пиперациллин (особенно в сочетании с тазобактамом) — при тяжелых процессах. Впрочем, имеются сторонники цефалоспоринов третьего и четвертого поколений. Надежным и бесспорным критерием для выбора того или иного препарата является возбудитель заболевания и его чувствительность к антибиотикам. Пневмококки, эшерихии, палочки сине-зеленого гноя, ацинетобактеры и прочие — это все разные мишени для антибиотиков. Естественно, если в этиологии заболевания основной микроб — цепочковые кокки или кишечная палочка, ампициллин (амоксцициллин), особенно вместе с ингибиторами бета-лактамаз (сульбактам, клавулановая кислота) будет предпочтителен и по эффективности, и по экономическим соображениям. Но если возбудителем окажется *P. aeruginosa*, то эти антибиотики будут малоперспективными, зато на первый план выйдет пиперациллин в оптимальном варианте — тоже с ингибитором бета-лактамаз (тазобактамом).

Перечень антимикробных средств, усиливающих или дополняющих потенциал бета-лактамов при лечении заболеваний легких, тоже достаточно велик и они не всегда оцениваются одинаково. Традиционно используют аминогликозиды второго поколения (гентамицин, тобрамицин, амикацин, редко — нетилмицин). Основанием для этого служат многолетний опыт их применения вместе с бета-лактамами по самым разным клиническим поводам, принадлежность к так называемой группе бактерицидных антибиотиков (как и бета-лактамы), что считается важным условием для синергидного действия двух препаратов, и отсутствие антагонизма, наличие давних и многочисленных результатов всевозможных экспериментов, говорящих о совместимости аминогликозидов с бета-лактамидами. Однако нефро- и ототоксичность, строгая лимитация

разовой и курсовой доз, вторичная резистентность к ним бактерий породили определенный скепсис, который проявился в безуспешных попытках заменить аминогликозиды на фторхинолоны, тоже широкоспектральные и бактерицидные антибиотики, устойчивость к которым микроорганизмов хотя и растет, но пока не носит драматичного характера (во всяком случае при патологии легких). К наиболее используемым вместе с бета-лактамами относятся ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин. Преимущество моксифлоксацина (а также гатифлоксацина) — активность в отношении цепочковых кокков, включая пневмококки. Это свойство не присуще фторхинолонам первого поколения (включая ципрофлоксацин) и лишь ограничено — левофлоксацину. Существующие экспериментально-клинические наблюдения дают основание для положительной оценки самой возможности использования бета-лактамов с фторхинолонами, что и отражено в ряде методических пособий.

Очевидна причина, побудившая использовать в сочетании с бета-лактамами ванкомицин или линезолид. Стафилококки — частый возбудитель патологии дыхательных путей и легких. Поэтому возможность участия в процессе «метициллинрезистентных» штаммов весьма велика. А это в свою очередь означает, что ни один из бета-лактаменных антибиотиков не будет активен или полностью, или в значительной степени. Ванкомицин, как и линезолид, способны сами по себе или вместе с бета-лактамами воздействовать на «метициллинрезистентные» кокки. Что и учитывается.

Такова же логика совместного применения с бета-лактамами полимиксина (обычно используют полимиксин Е, колистин). Только в этом случае мишенью сочетания являются граммотрицательные бактерии, образующие широкоспектральные бета-лактамазы. В специальном разделе книги обсуждается вопрос об этих ферментах и их роли в резистентности бактерий. Упомянем только, что образование бактериями так называемых карбапенемаз практически сводит к нулю возможность использования бета-лактамов в качестве монопрепаратов при инфекциях, вызванных такими возбудителями. Однако сочетанная терапия оставляет пусть ограниченную, но возможность достижения эффекта. Это и предлагается использовать при пневмониях, особенно когда речь идет об этиологической роли такого микроба, как *P. aeruginosa*.

В табл. 1 достаточно широко представлены рекомендации — использовать бета-лактамы в сочетании с макролидами

и тетрацилинами (доксциклин). Следует заметить, что подобная практика присуща только лечению патологии легких. Это исключение из правила, а оно (правило) достаточно простое и убедительное: не использовать вместе антибиотики, относимые к бактерицидным, с бактериостатическими (макролиды, тетрациклины). И тем не менее, при лечении пневмоний эта рекомендация была решительным образом нарушена. Более того, применение, казалось бы, несовместимых антибиотиков вошло в отечественные и некоторые зарубежные методические пособия. Истоком такого предложения — применять бета-лактамы вместе с макролидами, были клинические наблюдения конца прошлого столетия, которые показали, что сочетания антибиотиков этих двух групп дают при пневмониях больший эффект, чем монотерапия. В значительной степени это касалось эмпирической терапии, но не исключалось и более широкое толкование (37). Акцент делался на нескольких факторах: это получившая распространение резистентность пневмококков к пенициллинам (главным антипневмококковым антибиотикам) и в меньшей степени к макролидам, что перекрывалось при совместном использовании двух препаратов, активность макролидов в отношении микоплазм и хламидий при ее отсутствии у бета-лактамов. Упоминались еще и другие резоны. Например, перспектива проявления коллатеральной чувствительности. Однако достаточно быстро родилось предложение использовать в сочетании с бета-лактамами не только макролиды, но и фторхинолоны. Наличие (установленное или предполагаемое) среди возбудителей неферментирующих грамотрицательных бактерий (родов *Pseudomonas*, *Acinetobacter*) исключало применение сочетаний с макролидами, равно как и установленная полирезистентность любого возбудителя легочной патологии.

Логичное широкое применение бета-лактамов в том числе в сочетании с другими антибиотиками при заболеваниях легких имеет, кроме полирезистентности, по сути только одно серьезное препятствие — их аллергенность. Антибиотики этой группы, пенициллины особенно, способны вызывать разные по тяжести реакции, вплоть до анафилактического шока. Безусловно, разные группы бета-лактамов отличаются друг от друга по аллергенности. Отсюда вытекает предложение при сенсibilизации больного к пенициллинам использовать цефалоспорины. Такое предложение можно найти и у авторов, чьи данные использованы в таблице. Однако не менее вероятно перекрестная чувствительность больного

к антибиотикам, имеющим в своей структуре бета-лактамно кольцо. Поэтому существует другое, вполне обоснованное мнение — не использовать ни один из антибиотиков бета-лактамной структуры, если известно, что хотя бы к какому-нибудь из них в анамнезе была аллергическая реакция. И эта точка зрения тоже нашла отражение в рекомендациях, приведенных в табл. 1.

Итак, еще один повод разделить сочетания антибиотиков — это аллергенный статус больного. Одни сочетания могут содержать антибиотики бета-лактамной структуры, другие — нет. Последнее порождает необходимость непростого решения — заменить бета-лактамы, что сложно. В последние годы при лечении легочных процессов предлагают использовать фторхинолоны в сочетании с другими антибиотиками (аминогликозиды, реже рифампицин или фосфомицин). Они не способны в полной мере заменить сочетания с бета-лактамами, что и порождает стремление использовать различную алергенность, присущую представителям разных групп этих антибиотиков. Наиболее «безопасным» считают монобактам-азтреонам.

В табл. 2 представлены те сочетания антибиотиков, которые рекомендованы для терапии сепсиса и инфекционного эндокардита. Они даны для той и другой патологии отдельно, хотя предложения во многом схожи. В таблице представлены далеко не все упоминаемые сочетания. Их больше, но в целом отражены основные тенденции в использовании комплекса противомикробных препаратов для лечения генерализованной инфекции.

Хотя и в данном случае многие авторы предупреждают о том, что сочетанная антибиотикотерапия не должна быть рутинной, и в отечественных, и в зарубежных пособиях комплексное назначение антибиотиков представлено весьма широко. Даже в том неполном перечне, что представлен в таблице, приведено несколько десятков рекомендуемых комплексов, а показания для их назначения мало в чем уступают целям для монотерапии.

Как и при патологии легких, есть несколько аналогичных подходов к формированию комплекса антимикробных средств. Это естественно, если учесть, что в основе любой антимикробной терапии лежит принцип выбора в зависимости от возбудителя и его чувствительности к препаратам (первый принцип Флеминга). Однако, необходима еще и эмпирическая терапия, когда нет бактериологических данных, может существовать неблагоприятный аллергенный статус больного, исключающий возможность назначения

целой группы антибиотиков (в том числе бета-лактамов), существует органопатология, вносящая свой вклад в лимитацию возможности применения антибиотиков с высоким потенциалом прямого токсического действия на больного. Все это вместе взятое формирует практику совместного использования антибиотиков при такой особо тяжелой патологии, как сепсис. Однако необходимо признать, что в последние годы большое влияние на целесообразность тех или иных сочетаний оказывает устойчивость микроорганизмов к антибиотикам. При септических процессах этот фактор в наши дни привлекает особое внимание, что закономерно.

Поскольку сепсис может иметь самое различное происхождение и источник его не всегда может быть установлен, это не могло не отразиться на составе антибиотических комплексов. Зачастую он имеет в основании неубедительные в данном случае предположения о достаточно разных возможных возбудителях. Поэтому сочетания различаются по характеристикам антимикробных препаратов, спектр действия которых порой может быть предметом дискуссии. Тем не менее очевидно, что основной группой антибиотиков, с которыми совмещают иные антимикробные лекарственные средства, являются бета-лактамы — пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, азтреонам (монобактам). Существуют две основные причины отхода от антибиотиков этого семейства. Первая — сенсibilизация к ним больного. Ранее уже обсуждалась спорная проблема: является ли аллергия к одному бета-лактаму противопоказанием для применения других представителей этого семейства. Например, можно ли назначать цефалоспорины при аллергии к пенициллинам. Ряд специалистов (как и автор данной работы) считают опасным использовать в подобной ситуации антибиотики сходной структуры, поскольку реально прогнозировать перекрестную сенсibilизацию очень трудно. В обыденной жизни лечебных учреждений такой прогноз исключен. Еще одна причина, ограничивающая возможность назначения бета-лактамов — полирезистентность возбудителя («метициллин-резистентность» стафилококков, образование грамтрицательными бактериями карбапенемаз). Поскольку лечебный потенциал бета-лактамовых антибиотиков воспроизвести с помощью других препаратов трудно (или невозможно), сочетанная антибиотикотерапия остается одним из наиболее надежных способов возместить потерянное. Чаще всего в такой ситуации рекомендуют использовать внутривенно вводимые фторхинолоны, а в качестве второго

**Сочетанная терапия антибиотиками,
в методических пособиях**

Источники	Патология	Особенности патологии, оговоренные в публикациях	Сочетания антимикробных препаратов
5, 22, 23, 138, 139, 183	Сепсис	Эмпирическая терапия, источник инфекции не установлен. Продуценты БЛРС (ESBL) не предполагаются	Цефотаксим (или цефтриаксон, или левофлоксацин) ± метронидазол
			Офлоксацин ± метронидазол
		Сепсис нозокомиальный. Не предполагаются MRSA и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ампициллин / сульбактам ± амикацин, моксифлоксацин ± амикацин ± метронидазол
		Сепсис нозокомиальный. Септический шок	Карбапенемы (имипенем, или меропенем, или дорипенем) ± амикацин, левофлоксацин ± метронидазол ± амикацин
		Источник инфекции установлен	
		Очаг — брюшная полость	Левофлоксацин + метронидазол
		Внутрибольничный сепсис, осложняющие факторы	Цефепим (или левофлоксацин) + метронидазол ± амикацин
		То же при наличии MRSA	Добавить ванкомицин (или линезолид)
		Очаг — патология легких	Имипенем (или меропенем, или дорипенем) ± тобрамицин (или амикацин, или полимиксин Е)
		Очаг — патология кожи и мягких тканей, мионекроз	Цефтаролин + метронидазол
			Цефепим (или левофлоксацин, или бензилпенициллин) ± клиндамицин
		Некроз кожи и мягких тканей	Пиперациллин / тазобактам + ванкомицин ± клиндамицин
Сепсис ассоциированный с внутрисосудистым катетером	Ванкомицин + цефепим ± тобрамицин (или амикацин)		

**предлагаемая при сепсисе и эндокардите
и обзорных публикациях (выборочно)**

	Дозирование	Комментарии
	Цефтриаксон 2,0 г ×1–2 в/в, цефотаксим 2,0 г ×3–4 в/в, левофлоксацин 1,0 г в/в, метронидазол 500 мг ×3–4 р. о. в/в	Сочетание основное при выборе терапии
	Офлоксацин 400 мг ×2 р. о. в/в	Сочетание резервное, целесообразно при аллергии к бета-лактамам
	Ампициллин / сульбактам 3,0 г ×3–4 в/в, амикацин 15 мг/кг, в/в, в/м, метронидазол — см. выше	Амикацин — контроль концентрации в крови
	Имипенем 1,0 г ×3–4 в/в, меропенем 1,0–2,0 г ×3–4 в/в, дорипенем 0,5–1,0 г ×3 в/в, левофлоксацин 0,5 ×2 в/в	При МРСА (MRSA) карбапенем + ванкомицин или линезолид, максимально 6,0 г в сутки
	См. выше	Предложено как резерв противомикробной терапии
	Цефепим 2,0 г ×3 в/в	
	Ванкомицин 1,0 г ×2 в/в, линезолид 600 мг ×2 в/в	
	Полимиксин ингаляционно 4,5 млн ЕД ×2	Полимиксин Е (колистин) рекомендован для аэрозольного введения. Возможность иного (парентерального) введения оспаривается
	Цефтаролин 600 мг ×2, в/в	Рассматривается как основное средство терапии
	Бензилпенициллин 20 млн ЕД / сутки 4 введениями в/в, клиндамицин 600 мг ×3–4 в/в	Суточная доза бензилпенициллина при тяжелой патологии рекомендована до 40 млн ЕД / сутки
	Пиперациллин / тазобактам 4,5 г ×3–4 в/в	
	Тобрамицин 4,0–5,0 мг/кг в/в, в/м	При крайней необходимости рекомендуют 7,0 мг/кг в сутки в/в

Источники	Патология	Особенности патологии, оговоренные в публикациях	Сочетания antimicrobных препаратов
		Очаг — мочевыделительная система	Цефтриаксон ± гентамицин
		То же при аллергии к бета-лактамам	Азтреонам ± гентамицин
		Стафилококковый сепсис	Флуоксациллин + ванкомицин
		Сепсис, вызванный <i>P. aeruginosa</i>	Цефепим (или меропенем, или имипенем, или пиперациллин / тазобактам) ± амикацин (или тобрамицин)
3, 7, 10, 17, 30, 41, 89, 95	Инфекционный эндокардит	Эмпирическая терапия	Ампициллин / сульбактам (или амоксициллин / клавулановая кислота) + гентамицин
		При аллергии к бета-лактамам	Ванкомицин + гентамицин + ципрофлоксацин
		При наличии протеза клапана	Ванкомицин + гентамицин + рифампицин
		Стрептококковый эндокардит	Бензилпенициллин (или амоксициллин, или цефтриаксон) + гентамицин (или тобрамицин или нетилмицин)
		При резистентности к пенициллину	Цефтриаксон + гентамицин (или тобрамицин или нетилмицин)
		При аллергии к бета-лактамам	Ванкомицин + гентамицин
		Стафилококковый эндокардит, «метициллинрезистентность» (MRSA, MRSA)	Ванкомицин + рифампицин + гентамицин
		«метициллинчувствительность» (MSSA, MRSA)	Оксациллин (или клоксациллин, или нафциллин) + рифампицин + гентамицин (или тобрамицин)
		При аллергии к бета-лактамам	Ванкомицин + рифампицин + гентамицин (или тобрамицин)
	Энтерококковый эндокардит	При чувствительности микроба	Ампициллин (или амоксициллин) + гентамицин

	Дозирование	Комментарии
	Гентамицин 7,0 мг/кг, в/в	
	Азтреонам 2,0 г ×3 в/в	Азтреонам относится к бета-лактамным антибиотикам
	Флуклоксациллин 2,0 г ×4 в/в, ванкомицин 1,5 ×2 в/в	При бактериемии сокращает время циркуляции микроба в крови
	Амоксициллин / клавулановая кислота 1,2 г ×3–4 в/в	
	Ципрофлоксацин 200–400 мг ×2–4 в/в	
	Рифампицин 300–400 мг	
	Нетилмицин 150 мг ×2 в/в, в/м	Допускается в особых случаях 3-кратное введение
	Оксациллин 2,0 г ×4–8 в/в, клоксациллин 1,0–2,0 ×4–6 в/в, нафциллин 2,0 г ×6 в/в	
		Гентамицин может быть заменен на стрептомицин (15 мг/кг в сутки двумя введениями в/в)

Источники	Патология	Особенности патологии, оговоренные в публикациях	Сочетания антимикробных препаратов
			Ампициллин + цефтриаксон
		При аллергии к бета-лактамам	Ванкомицин + гентамицин
		При устойчивости микроба	Даптомицин + эртапенем (или цефтаролин)
			Даптомицин + ампициллин

(а иногда и третьего) антибиотика — аминогликозиды, клиндамицин, метронидазол, ванкомицин. Естественно, если есть данные о гемокультуре, они являются основой для выбора антибиотической пары. Например, ванкомицин целесообразен, если сепсис вызван «метициллинрезистентным» стафилококком. Таким же является показание для назначения линезолида или клиндамицина.

Сложной, и по сути своей далеко не решенной остается проблема терапии септических процессов, вызванных грамотрицательными бактериями, образующими карбапенемазы. В роли «палочки-выручалочки» выступают фторхинолоны и полимиксины, потенциал которых при сепсисе далеко не всегда достаточен. В этой ситуации вполне адекватными выглядят попытки использовать сочетание бета-лактамов с другими препаратами. Ставка делается на возможность применения первых в достаточно больших дозах, позволяющих хотя бы частично преодолеть устойчивость возбудителя, на синергидное действие двух антибиотиков и на ограниченное образование резистентных клеток. Наиболее часто в такой ситуации в качестве второго антибиотика рекомендуют использовать аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин), которые сами по себе активны в отношении грамотрицательных бактерий. Однако известны и лимитирующие факторы для их использования (нефротоксичность, вторичная устойчивость к ним бактерий). А это еще один повод для обязательного динамического наблюдения и за состоянием больного, и за чувствительностью микроба к применяемым антибиотикам.

В приведенном перечне сочетаний антибиотиков, рекомендованных для терапии сепсиса (табл. 2) обращает на себя внимание частое упоминание метронидазола. Его рекомендуют для совместного

	Дозирование	Комментарии
		Контролировать концентрацию в крови гентамицина, стрептомицина, ванкомицина
	Даптомицин 4,0–6,0 мг/кг в сутки в/в эртапенем 1,0 г в сутки в/в	

использования с другими антимикробными препаратами и для эмпирической терапии, и при госпитальных инфекциях, в том числе при наличии осложняющих течение заболевания факторов. У метронидазола есть две группы мишеней. Одна из них — простейшие. Они в данном издании не являются предметом обсуждения. Зато другая — это облигатно-анаэробные бактерии, роль которых в патологии человека значительна, хотя и не всегда достаточно учитывается (14). Облигатно-анаэробные бактерии способны вызвать моноинфекционный процесс, но часто они входят в состав смешанной микрофлоры вместе с факультативно-анаэробными бактериями. «Анаэробный» сепсис — достаточно известное заболевание. Его вызывают бактероиды, пептострептококки, клостридии, фузобактерии. Все эти микроорганизмы чувствительны к метронидазолу. Однако есть и исключение. Сепсис может быть вызван пропионибактериями, достаточно часто выделяемыми при поражениях кожи и мягких тканей (что может являться первопричиной генерализованной инфекции). Эти микробы природно устойчивы к метронидазолу. Характер сочетанного действия этого средства с другими антибиотиками на микроорганизмы изучен мало. Его совместное использование с препаратами, активными в отношении факультативно-анаэробной микрофлоры, скорее оправдано целесообразностью расширения спектра противомикробного действия. Учитывая достаточно большой опыт совместного применения метронидазола с антибиотиками при абдоминальных поражениях, а также при многих других инфекциях, вызванных в том числе анаэробами, такие сочетания выглядят вполне приемлемыми.

Своеобразие сочетанного применения антибиотиков при эндокардите, как следует из приведенных в таблице данных,

в значительной степени определяется этиологией заболевания, прежде всего — той ролью, которую играют грамположительные бактерии: стрептококки, стафилококки, энтерококки. Вместе с тем необходимо учитывать, что процесс, пусть значительно реже, может быть вызван и грамотрицательными бактериями. Достаточно часто возбудителем может быть гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*). Возможно возникновение заболевания, причиной которого являются бактерии группы НАСЕК, эшерихии, палочки сине-зеленого гноя и др. Поэтому эмпирическая терапия при инфекционном эндокардите включает препараты бета-лактамовой структуры, имеющие широкий спектр действия, но обязательно активные в отношении цепочковых кокков, а в качестве второго часто предлагается аминогликозид. Последний активен в отношении грамотрицательных бактерий, потенцирует действие бета-лактама (пенициллиновой группы) на энтерококки и, что зачастую возможно, подавляет МРСА (MRSA). Все это отражено в приведенных рекомендациях разных авторов.

Естественно, терапия инфекционного эндокардита предполагает выделение и определение чувствительности к антибиотикам гемокультуры. И если посев подтверждает стрептококковую природу процесса, то на первый план выступают пенициллины, причем (что в наше время не часто) бензилпенициллин. Основание очевидно — *Streptococcus pyogenes* не бывает устойчив к этому антибиотику. А основная группа возбудителей эндокардита — стрептококки других видов (их обычно объединяют давним и не очень корректным названием — зеленышние стрептококки), хотя и может быть резистентна к бензилпенициллину, но это не частое и не очень глубокое явление. Хотя с их устойчивостью к пенициллинам необходимо считаться. У пенициллинов, у бензилпенициллина в том числе, есть важная особенность — возможность назначения в больших дозах («мегадозах»), что позволяет в ряде случаев преодолевать устойчивость стрептококков (и не только их). Пенициллины, бензилпенициллин в том числе, совместимы с аминогликозидами. Их сочетания с гентамицином, тобрамицином, амикацином, нетилмицином широко изучены и в большинстве случаев результаты исследований заслужили положительную оценку. Поэтому столь частое упоминание антибиотиков этой группы как второго препарата с бета-лактамами отражает давнюю и мало оспариваемую практику. Однако аминогликозиды, как это упоминалось выше, не всегда приемлемы. Их недостаток в нефротоксичности,

ограничивающей дозирование, в том числе курсовое. К ним микроб может быть вторично устойчив, в том числе стафилококки и грамотрицательные бактерии (цепочковые кокки к аминогликозидам природно резистентны). Неудивительно, что в качестве замены предлагаются (пусть нечасто) другие препараты — фторхинолоны, рифампицин, фосфомицин. Хотя опыт их применения вместе с бета-лактамами ограничен, эти антибиотики вошли в ряд рекомендательных документов. Учитывают, что рифампицин надежен по действию на грамположительные бактерии. Зато фторхинолоны — широкоспектральные средства. Традиционно при аллергии к бета-лактамам, если патология определяется стафилококками и цепочковыми кокками, рекомендуют ванкомицин, тоже в сочетании с аминогликозидом или (что реже) рифампицином. Подобное сочетание предлагают использовать при «метициллин-резистентности» стафилококков, поскольку в этой ситуации бета-лактамы или полностью, или в большой степени (все зависит от МПК) не перспективны.

Особое место занимают рекомендации по комплексной терапии эндокардита, вызванного энтерококками. В этом случае по давней и пока не очень оспариваемой традиции используют сочетание пенициллинов с аминогликозидом. Длительное время в число предлагаемых антибиотиков входили и бензилпенициллин, и стрептомицин. Сегодня основная рекомендация — назначать ампициллин (или его производное — амоксициллин) и гентамицин. Энтерококки природно резистентны к аминогликозидам, в том числе гентамицину. Тем не менее считается целесообразным назначение гентамицина как средства, синергидно действующего с ампициллином на энтерококки. Но при этом степень устойчивости энтерококка к гентамицину должна быть ограниченной. Допускается МПК не более 250 мкг/мл. Это очень большая цифра, однако она признана действенной, приемлемой, но только для совместного применения гентамицина с бета-лактамом.

Энтерококки достаточно часто устойчивы и к ампициллину, и к гентамицину. Особенно распространена резистентность среди штаммов *E. faecium*. Предложено несколько вариантов выхода из такой ситуации. В этом издании упоминается об исследованиях, которые показали, что два бета-лактаменных антибиотика, действующих как ингибиторы разных ПСБ (пенициллин-связывающих белков, т. е. ферментов, формирующих клеточную стенку) могут быть синергистами. Этот вариант позволяет исключить использование

аминогликозида. Еще один подход к преодолению устойчивости энтерококков — применение тех антибиотиков, к которым устойчивость встречается редко. В таблице приведено сочетание даптомицина с другими препаратами (эртапенем, ампициллин, цефтаролин), с которыми антибиотик признан совместимым, хотя результатов таких исследований пока немного. Даптомицин активен в отношении грамположительных бактерий, в том числе энтерококков. Антибиотик достаточно изучен, в том числе в клинических условиях, но по ряду причин (токсичность) применяется редко (13).

Практика антимикробной терапии при хирургической абдоминальной инфекции (включая патологию органов малого таза) — еще одно свидетельство использования сочетаний этиотропных препаратов. Примером этого могут служить данные, приведенные в табл. 3. В ней отражены рекомендации, изложенные в ряде медицинских пособий, в том числе международных и национальных. В каждом из этих документов можно найти прописи комплексного лечения инфекций брюшной полости, включающие два-три антибиотика. Чем тяжелее процесс, чем больше факторов риска, способных усложнить получение лечебного эффекта, тем чаще и более полно представлена сочетанная антибиотикотерапия. Как и в других клинических ситуациях, наиболее широко в комплексах упоминаются бета-лактамы антибиотиками. Акцент сделан на тех из них, которые активны в отношении грамотрицательной флоры, что закономерно с учетом тех бактерий, которые населяют кишечник (ампициллин, пиперациллин, цефалоспорины 3–4 поколений, азтреонам). Достаточно часто в комплекс рекомендовано включать метронидазол. Уже упоминалось выше, что этот препарат рассматривают как одно из главных средств воздействия на облигатные анаэробы. А они представлены в кишечнике человека значительно больше, чем факультативно-анаэробные бактерии. Это бактероиды — доминирующий микроорганизм толстого кишечника, клостридии, бифилов (микроорганизм, который считают причиной гангренозных поражений и перфораций), пептострептококки. Они различны по чувствительности к антибиотикам, а бактероиды можно считать микроорганизмами, природно устойчивыми ко многим препаратам. Облигатные анаэробы редко бывают в монокультуре. Обычно их находят в ассоциации с другими, менее требовательными к ростовым факторам бактериями. Отсюда вытекает необходимость в широко-спектральной противомикробной терапии с учетом чувствительности всех бактерий и облигатно-, и факультативно-анаэробных.

Сочетанная антимикробная терапия — одно из решений этой задачи. Оно нашло отражение в рекомендациях, приведенных в таблице. В качестве средства, активного в отношении облигатно-анаэробных бактерий, наиболее широко представлен метронидазол, что следует признать удачным, поскольку те анаэробы, которые вегетируют в кишечнике, к нему чувствительны. Это относится в том числе к бактериям родов *Bacteroides* и *Bilophila*. Заметим, что ко многим другим антибиотикам, которые названы в сочетании с метронидазолом (пенициллины, многие цефалоспорины, аминогликозиды, макролиды), эти микробы или резистентны, или чувствительны *in vitro*, но резистентны *in vivo*.

Упомянутые в табл. 3 антимикробные препараты, используемые в сочетаниях для подавления факультативно-анаэробной флоры, мало чем отличаются от тех, что приведены в предшествующих рекомендациях. В первую очередь это сочетания с бета-лактамами. При аллергии к ним большого или устойчивости бактерий предлагаются фторхинолоны, в случае кокковой микрофлоры — ванкомицин в разных комплексах. Свообразие заключается в том внимании, которое разработчики рекомендаций по антибиотикотерапии острых абдоминальных патологий уделили микоофлоре, патогенным грибам. Затяжные процессы, интенсивная противобактериальная терапия, недостаточность иммунной системы человека способствуют развитию осложнений, вызванных грибами, в первую очередь рода кандиды. В таблице, в качестве примера, приведена одна пропись с противогрибным препаратом флюконазолом, фактически их больше (170). Рекомендуют, в частности, использовать полусинтетические противогрибные препараты на основе эхинокандина — каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин. При тяжелой форме абдоминальной патологии их предлагают сочетать с карбапенемами, гликопептидами, широкоспектральными пенициллинами. Грибная инфекция — это прежде всего поражение дрожжеподобными грибами рода *Candidi*, включая *C. albicans*. Эти грибы чувствительны к перечисленным антимикробным препаратам, имидазольным производным и эхинокандинам.

Естественно, лабораторные данные о чувствительности микрофлоры к противомикробным препаратам могут внести радикальные поправки в состав сочетаний. Это касается и патогенных грибов, чья вторичная резистентность к препаратам хотя пока не приобрела драматического характера, но с ней встречаются все чаще и игнорировать такую возможность было бы опрометчиво.

Сочетания антимикробных препаратов, рекомендованных для профилактики и терапии при абдоминальной хирургической патологии в методических пособиях и обзорных публикациях (выборочно)

Источники	Показания к применению сочетаний	Сочетания антибиотиков	Дозы	Дополнительные сведения	
	Эмпирическая терапия при «остром животе»	Цефотаксим (или цефтриаксон) + метронидазол		Рекомендовано при патологии умеренной тяжести	
		Цефепим + метронидазол	Цефепим 2,0 г × 2 в/в, метронидазол 500 мг в/в р. о.	Рекомендовано при тяжелой форме абдоминальной патологии	
		Азтреонам + метронидазол + ванкомицин	Азтреонам 2,0 г × 3 в/в, ванкомицин 15 мг/кг × 2 в/в		
	При аллергии на бета-лактамы	Ампициллин + гентамицин (или тобрамицин) + метронидазол	Ампициллин 2,0 г × 4 в/в, гентамицин и тобрамицин 5–7 мг/кг однократно, в/в		При дозировании гентамицина (тобрамицина) учитывать функцию почек
		Ципрофлоксацин + метронидазол	Ципрофлоксацин 400 мг × 3 в/в		
15, 24, 25, 61, 77, 91, 92, 137, 141, 155, 170	При установленной множественной устойчивости возбудителя(ей)	Азтреонам + метронидазол + ванкомицин	См. выше		
		Амоксициллин / клавулановая кислота + гентамицин	Амоксициллин / клавулановая кислота 1,2 г в/в	Целесообразность применения ципрофлоксацина при абдоминальной патологии оспаривается	

При инфекции, вызванной множественно-устойчивой <i>P. aeruginosa</i>	Цефазидим / авибактам + гентамицин (или тобрамицин, или нетилмицин)	Цефазидим / авибактам 1,0–2,0 г × 2–3 в/в, нетилмицин 150–200 мг × 2 в/в, в/М	
При инфекции, вызванной <i>Acinetobacter sp.</i>	Левовлоксацин + аминоксацин (или нетилмицин)	Левовлоксацин 750 мг в/в, р. о., аминоксацин 15–20 мг/кг однократно в/в	
То же при множественной устойчивости <i>Acinetobacter sp.</i>	Меропенем (или имипенем) + полимиксин Е (или тигециклин)	Полмиксин Е (колистин) 240 мг × 2 в/М	Целесообразность применения полимиксина оспаривается. Дозу полимиксина рекомендуется варьировать по состоянию почек
То же, возбудитель <i>Enterococcus faecium</i>	Ампициллин + ванкомицин	Ампициллин 2,0 г × 4 в/в	Требуется микробиологическое подтверждение
То же при множественной устойчивости возбудителей семейства кишечных	Меропенем (или имипенем, или дорипенем) + полимиксин Е (или гентамицин, или тигециклин)		
При проникающей травме живота	Ципрофлоксацин + метронидазол		
Внутрибольничная инфекция. Фактор риска — множественная устойчивость бактерий. Тяжесть патологии умеренная	Пиперациллин + тигециклин + флюконазол	Пиперациллин 4,0 г × 4 в/в, тигециклин 100 мг (нагрузочная доза), 50 мг × 2 в/в, флюконазол 600 мг (нагрузочная доза), 400 мг однократно в/в	

Среди отечественных документов, в которых сочетанная антибиотикотерапия представлена достаточно широко, заслуживают упоминания национальные рекомендации по лечению хирургических инфекций кожи и мягких тканей (6). Авторы считают целесообразным использовать комплекс антибиотиков при некротическом целлюлите и фасциите, в том числе как препараты первого ряда ампициллин-сульбактам вместе с клиндамицином или пиперациллин-тазобактам также с клиндамицином. Среди альтернативных средств по этим же показаниям рекомендованы цефтаролин с линкомицином или клиндамицином. При процессах, вызванных *Clostridium perfringens* (а это мионекроз), к широкому выбору бета-лактамов сочтено целесообразным во всех случаях добавлять клиндамицин или линкомицин. При мионекрозе, вызванном неклостридиальной флорой, помимо карбапенемов (монопрепаратов) предложено использовать левофлоксацин с клиндамицином, а в качестве альтернативных средств линезолид с пиперациллин-тазобактамом или цефепим с клиндамицином.

Сочетания антибиотиков упоминаются среди средств профилактики инфекций при хирургических операциях (цефазолин или цефуросксим с метронидазолом). Они широко представлены в качестве препаратов для терапии инфекций области хирургического вмешательства. Их рекомендовано использовать как при глубоких осложнениях, так и при поверхностных. Особо обращено внимание на комплексное лечение тяжелых форм осложнений, приведших к сепсису. Среди рекомендуемых сочетаний — имипенем с линезолидом, меропенем с этим же антибиотиком (средства первого ряда). Как альтернативные препараты названы пиперациллин-тазобактам с линезолидом и левофлоксацин с линезолидом. Среди других показаний для сочетанной антибиотикотерапии в рекомендациях названы некротические формы диабетической стопы, укусы, ожоги, пролежни, инфицированные раны. Естественно, рекомендованные комплексы не исключают во всех возможных случаях применение монопрепаратов. Они в документе представлены достаточно широко. Подчеркивается необходимость микробиологического обеспечения антибиотикотерапии. Однако, как и во всех работах подобного рода (вне зависимости от страны происхождения), каким образом такие аналитические исследования должны осуществляться именно для выбора сочетаний антимикробных препаратов — не упоминается. Справедливо обращено внимание на то, что есть микроорганизмы (например, *P. aeruginosa*), которые

вызывают инфекцию, чаще других, предполагающую надобность в комплексном назначении антибиотиков. Но и в этом случае фундаментом терапии должны были бы быть микробиологические данные. А этого нет. Впрочем, авторы рекомендаций к сложившейся ситуации отношения не имеют. Такие задачи решают совсем иные службы.

Из приведенных выше материалов с очевидностью следует тот факт, что при всех оговорках, сомнениях, возражениях сочетанное применение антибиотиков при самой разной патологии микробной природы является реальностью. Оно признано как отечественными, так и зарубежными врачами. Подобная практика не просто существует. Она узаконена, фигурирует в документах общегосударственных, региональных, госпитальных. Но раз это так, то и основания для сочетанной антибиотикотерапии должны быть реальными клинически и лабораторно обоснованными, стандартизованными хотя бы в такой же степени, как это уже принято для оценки чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Остановимся вкратце на тех показаниях для сочетанной антибиотикотерапии, которые уже много лет практически не меняются. Их формулируют по-разному, вносят дополнения или что-то исключают, но в принципиальном плане их суть остается прежней. Первым обычно (в разных редакциях) называют расширение спектра противомикробного действия препаратов. Речь чаще всего идет о так называемой эмпирической терапии — о назначении антибиотиков в отсутствии данных о возбудителе(ях). При многих патологиях микрофлора может быть разной, в том числе комплексной. Ее представители могут существенно различаться по природной и вторичной устойчивости к тем или иным антибиотикам, и терапия одним препаратом не всегда в состоянии обеспечить воздействие на потенциальных возбудителей. «Можно промахнуться». Хотя такой подход противоречит принципам столь обсуждаемой сегодня лимитированной терапии этиотропными препаратами, к нему достаточно часто прибегают.

Второе показание близко по смыслу к первому. Микрофлора, вызвавшая инфекционный процесс, может быть известна, но при этом способна включать в свой состав столь разных представителей, что подобрать для лечебных целей один антибиотик оказывается невозможным. «Атаковать» их, возбудителей, способно лишь сочетание двух (а иногда и больше) антимикробных препаратов. Самая очевидная ситуация — когда заболевание вызвано

бактериальной и грибной микрофлорой, например при хронической легочной патологии. Столь же сложно подобрать универсальный препарат при тяжелых поражениях (перитоните) органов живота и во многих других случаях (тяжелая патология легких, раны, ожоги и т.п.). В эпоху полирезистентности возбудителей к антибиотикам подбор двух разных по механизму действия антибиотиков для подавления смешанной микрофлоры порой становится единственным выходом из создавшегося положения.

Резистентность микроорганизмов к противомикробным препаратам, ее предупреждение и преодоление — это третье очень давнее показание к сочетанному применению антибиотиков. Не будет преувеличением сказать, что сегодня это наиболее обсуждаемая проблема. Если вчера основное внимание привлекала возможность достижения с помощью нескольких препаратов потенцированного (синергидного) лечебного эффекта, то сегодня на первый план вышла устойчивость, приобретающая катастрофический характер. Главное в ней — динамика процесса. Шаг за шагом микробы «учатся» защищаться от препаратов этиотропного действия и делают это достаточно эффективно. Но это, как принято говорить, полбеда. Второе — это практически полное отсутствие таких новых препаратов, антибиотиков с таким особым механизмом действия, доступных технологически и экономически, которые (как это было еще в сравнительно недалеком прошлом) позволили бы решить проблему устойчивости микробов к «старым» антибиотикам за счет «новых». Кладовая природы оказалась исчерпанной. Те оригинальные соединения, которые сегодня предлагаются, проблему резистентности или вовсе не решают, или обеспечивают ограниченный эффект. К тому же их синтез сложен и очень дорог. Пока попытки как-то решить проблему устойчивости возбудителей заболеваний человека к антибиотикам никаких существенных результатов не дали. Естественно, давнее предположение, что сочетанная антибиотикотерапия может оказаться в данном случае «палочкой-выручалочкой», вновь стало предметом экспериментальной проверки и интенсивного обсуждения. Как и много лет тому назад, сегодня констатируется: сочетания антибиотиков действительно способны повлиять на развитие устойчивости и ее преодоление. Как это использовать в повседневной клинической практике, мы по-прежнему не знаем. Но накопленные за последние годы данные многое заставило переосмыслить. Проблема оказалась еще более сложной, многогранной, чем ее представляли

ранее. Особый интерес вызвали результаты исследований влияния конкурентных антибиотиков на реверсию резистентности бактерий и грибов. Это заставило обратить особое внимание на мутационный процесс, его зависимость от действия антибиотиков и их сочетаний на геном микробной клетки. Освещение этих вопросов требует специального раздела, который представлен далее.

Многие годы наиболее признаваемым показанием для сочетанного применения антибиотиков была задача достоверного повышения эффективности терапии, достижение потенцированно-го действия или, как его чаще называют, синергидного действия. Значительным оно остается и сегодня, хотя, как уже упомянуто, конкуренцию ему составляет в наши дни проблема преодоления резистентности. Синергидность двух антимикробных препаратов по действию на микроб — это реальность, которую можно продемонстрировать и в ряде случаев — предсказать. Более того. Существуют относительно (подчеркнем последнее слово) очерченные методы определения чувствительности микроорганизмов к действию антибиотической пары. Они далеки от совершенства, не пользуются популярностью в лабораториях клинических учреждений, но они есть.

Понятие «синергизм» (как и антагонизм) очень условны, дискутабельны. Их трактуют по-разному. Тем не менее синергидное действие антибиотиков (двух или, что реже, большего числа) предполагает, что эффект по действию на микроб наиболее активного препарата в присутствии второго повышается более чем в два раза. Положительный результат (например, гибель клеток возбудителя) должен быть достоверно выше суммарного. В витальных исследованиях, в опытах на животных и, что значительно реже, в клинике было показано, что некоторые сочетания антибиотиков в определенном диапазоне их концентраций позволяют получить эффект, который может рассматриваться как синергидный и выражаться в уменьшении МПК, в большей гибели микробных клеток, т. е. в достижении бактерицидного действия, продлении и сохранении жизни зараженных животных, уменьшении смертности и положительном влиянии на течение заболеваний человека.

Но все имеет и противоположную сторону. Синергидный эффект двух антибиотиков не единственно возможный, более того, не самый частый. Сочетание антибиотической пары может действовать суммарно. Более того, один препарат способен подавлять микроб в присутствии второго, но его напарник при этом только

присутствует. Такое действие называют индифферентным. Со всем нежелательный вариант. Второй антибиотик в данном случае не лечит, но его повреждающий потенциал (для больного человека) никуда не делся. Наконец, еще одна возможность сочетанного действия противомикробных препаратов — антагонизм. В этом варианте антибиотики по действию на микроб мешают друг другу, снижают эффективность. При таком варианте действие одного, наиболее активного антибиотика заметно выраженнее, чем в присутствии другого. Критерии эффективности сочетанного действия антибиотиков оказываются со знаком минус: микробы не гибнут или гибнут меньше, чем при действии одного препарата, заражаемые экспериментальные животные живут меньше, а гибнут больше и т. д. Антагонистическое действие породило еще одно явление, свое крайнее выражение — супрессивное действие, супрессию. В этом случае развитие патогенной микрофлоры приобретает драматичный характер. С другой стороны, антагонизм антибиотиков, как уже упомянуто выше, может способствовать реверсии резистентности. Впрочем, если иметь в виду показания для применения сочетания антибиотиков, сегодня реально учитывают только синергидность, возможность потенцированного действия. Как использовать иной потенциал взятых вместе антимикробных препаратов или лимитировать их негативное действие — остается вопросом.

Спорным, пусть редко, но упоминаемым показанием для сочетанной антибиотикотерапии является возможность их назначения в лимитированной дозе. Антибиотики обладают повреждающим потенциалом, только уже не для микроба, а для человека. Прямое токсическое действие — это не просто неприятная реальность, именно оно заставило ограничить дозу каждого из антибиотиков. От многих препаратов пришлось отказаться, не допустить до клинического применения или снять с производства уже разрешенные, именно из-за повреждающего действия.

Прямое токсическое действие зависит от дозы. Чем больше концентрация антибиотика в организме человека, тем вероятнее возникновение тех или иных поражений его органов и тканей. Идея, заложенная в показания для применения двух антимикробных лекарств, проста. Снизить дозу каждого до пределов, безопасных для больного, но обеспечить лечебный эффект за счет сочетания. У каждого из антибиотиков в организме человека есть свои мишени. Известны нефротоксичные и ототоксичные препараты

(например, аминогликозиды), есть гепатотоксичные (например, тетрациклины), есть гематотоксичные (например, хлорамфеникол) и т. д. Взяв в сочетании два антибиотика, действующих на разные ткани человека, в неопасной дозе, но суммарно активных в отношении микроба-возбудителя, можно решить проблему использования именно тех лекарственных средств, которые в силу каких-либо причин наиболее целесообразны. В такой постановке вопроса есть определенный резон. Сбрасывать его со счетов не стоит. Но в повседневной жизни с ним считаются очень редко. Для этого есть несколько причин. Суммарная доза антибиотиков далеко не всегда адекватна по активности двойной дозе одного препарата. Эффект суммы меньше эффекта монолекарственного средства, взятого в полной дозе. Каких-либо объективных критериев для подбора нужных в такой ситуации доз нет. Известно также, что уменьшенная концентрация антибиотиков заметно влияет на вероятность синергидного действия. Оно становится менее достижимым или просто исключается. Реальный опыт применения антибиотиков в уменьшенной дозе отсутствует, критериев нет. Конечно, хорошо профессионально подготовленный врач способен использовать такое показание в особой клинической ситуации, но на практике это скорее очень большое исключение. Впрочем, о такой возможности забывать не стоит.

Выше уже кратко обсуждались такие характеристики сочетанного действия антибиотиков на микроорганизмы, возбудителей заболеваний человека, как синергизм и антагонизм. Между ними возможны аддитивное (суммарное) действие, а некоторые авторы называют и индифферентное. Суть их хорошо характеризуют представленные далее графики, которые читатель найдет во многих публикациях по проблеме (рис. 1).

Об антагонизме и синергизме целесообразно упомянуть более подробно, поскольку эти два эффекта не только определяют целесообразность (или ненужность) сочетаний, но и являются важнейшим побудительным мотивом для применения комплекса препаратов или, наоборот, отказа от него. Казалось бы, два очевидных понятия, имеющих конкретное отражение и в витральных исследованиях, и в опытах *in vivo*, наконец, способных проявиться в клинических условиях. Однако дискуссия о том, в чем их суть, где границы проявления того и другого, каково значение в лечебном процессе и синергидного, и антагонистического действия, не утихает до сих пор (83, 154, 180, 188). Внешне, казалось бы, все достаточно просто. Если активность антибиотика А принять за единицу, а активность антибиотика В тоже за единицу, то $A + B$ ($1 + 1 = 2$). Это суммарный эффект. Но если $1 + 1 > 2$, то речь идет о потенцированном эффекте. И это может быть названо синергизмом. На самом же деле $1 + 1$ — это идеализированный, упрощенный вариант, в реальной жизни маловероятный. Антибиотиком А может быть (в сочетании) и 0,1, и 0,5, и 0,8, и что угодно. То же и у антибиотика В. А это уже предполагает многовариантность результатов, от нулевого до ста процентов. А разве возможно, чтобы эффект был более 100%, спрашивают некоторые статистики. Опережая изложение материала по проблеме, целесообразно упомянуть те условия, которые определяют проявление синергизма или антагонизма, влияют на тот или иной эффект.

Этот перечень не может быть идеальным, коль скоро условия оценки эффекта *in vitro* и *in vivo* (не говоря уж о клинике) весьма

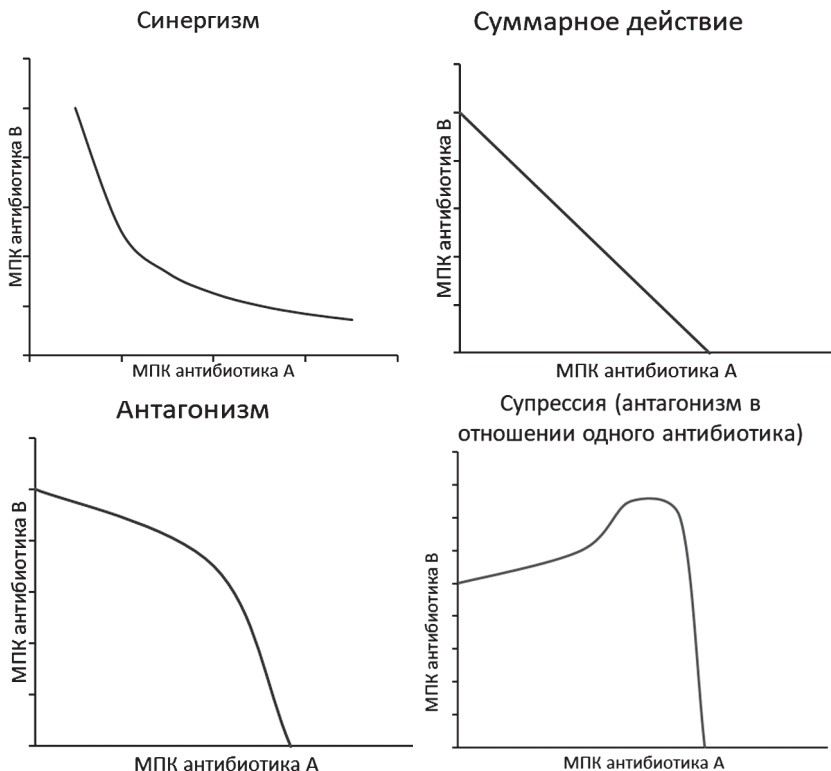


Рис. 1. Варианты действия двух антибиотиков (А и В) по изменению МПК (200, 201)

различны. Но в целом они отражают возможность вариантов и влияние на результат сочетанного действия этиотропных средств. Порядок изложения условий не отражает их ту или иную значимость, коль скоро они не только важны, но и взаимосвязаны, взаимозависимы (44, 52, 167). Первыми могут быть упомянуты концентрационные характеристики. Просто потому, что их значимость лежит на поверхности. Если антибиотиков будет недостаточно (одного или обоих), то эффекта от взаимодействия или не будет, или он окажется ограниченным. Если какого-либо антимикробного препарата будет «много», если он будет бактерициден, то это исключает действие другого препарата. Таким образом, речь идет о том, что и синергидное действие, и антагонизм проявляются в определенном диапазоне концентраций двух (или более) антибиотиков, взятых вместе. Но ясно, что такие характеристики, как «много»

или «мало», должны быть по отношению к чему-то, к какой-то величине. И она тоже очевидна — это та концентрация, которая характеризует чувствительность микроба (объекта действия сочетаемых препаратов) к этим двум (или более) антибиотикам. В сегодняшней практике такими показателями являются минимальные подавляющие концентрации (МПК). Ими же могут быть и минимальные бактерицидные концентрации (МБК), что в ряде случаев более информативно. Это означает, что проявление того или иного действия комплекса антибиотиков на микроб, возбудитель заболевания, независимо от соотношения концентраций антибиотиков, достижимых в системе анализа, и тех величин, которые характеризуют восприимчивость возбудителя заболевания к действию сочетаемых препаратов (т. е. МПК).

В практическом (лечебном) плане данные показатели имеют значительно более сложное выражение. В опытах *in vitro* действие на микроб каждого из препаратов и их сочетаний можно считать стабильным. Определенные изменения активности в подобном случае допустимо не принимать в расчет. Иное дело *in vivo*. В организме живого существа, человека в том числе, концентрация введенного антибиотика постоянно меняется. Все определяется особенностями его фармакокинетики. А она у каждого антибиотика своя, зависит от дозы, режима и способа введения препарата, а в ряде случаев и состоянием больного. Может ли все это повлиять на действие сочетания, на возможность синергизма (антагонизма) — очевидно, что так. Отсюда попытки моделировать тот или иной вариант ситуации *in vivo*, в том числе используя потенциал вычислительной техники. Хотя до практического применения подобных разработок дело пока не дошло.

На возможность того или иного эффекта при сочетанном назначении антибиотиков несомненное влияние может оказать индуцированный препаратами или спонтанно возникающий мутационный процесс, характерный для микробов данного вида или отдельного штамма. В этом случае речь опять же идет о возможности появления клеток с особой (прежде всего ограниченной) чувствительностью к антибиотикам, их восприимчивостью к антимикробному действию при тех или иных концентрациях. Говоря фактически о возникновении в силу мутационного процесса устойчивых клеток, нельзя не упомянуть и о противоположном феномене, так называемой коллатеральной чувствительности (о ней речь пойдет в этой книге далее). Антибиотики,

взятые вместе, антагонисты особенно, способны привести к реверсии резистентности микроба. Она может возникнуть к одному из взятых антибиотиков, обоим препаратам или даже к другим соединениям, не используемым в конкретном исследовании (33, 36, 132, 142). Коллатеральная чувствительность изучена недостаточно, если не сказать неудовлетворительно. Ее потенциал оценен мало. Но то, что изменение чувствительности микроба к одному или обоим взятым в сочетании антибиотикам способно повлиять на результат действия двух антимикробных соединений, сомнений не вызывает. Уже упоминалось о мутационном окне, «закрытие» которого способно радикально изменить эффект в результате действия антибиотиков на микробную популяцию. Это тоже важное, но мало изученное явление.

Синергизм, как и антагонизм, зависимы от того, какие антибиотики использованы в исследовании, каков механизм действия того и другого, какова их фармакокинетика, как их используют *in vivo*, насколько им присуще постантибиотическое действие — все сказанное способно повлиять на конечный эффект двух препаратов.

Наиболее частым поводом для сомнений при обсуждении того, что ждать, — синергизм, антагонизм, суммацию, если антибиотики используются в сочетании, является их совместимость. Устоявшийся подход (44, 87) таков: есть те препараты, которые сочетать целесообразно, и те, которые конкурентны и их совместное применение скорее врачебная ошибка. Предложены схемы и таблицы, в которых авторы с большой долей убежденности излагают эти рекомендации. Нельзя не признать, что они достаточно близки, расхождения есть, но они немногочисленны. Однако объем приведенных рекомендаций порой весьма различен. В основу градации положено два основных момента: каковы мишени для того или иного антибиотика в микробной клетке и насколько подавление той или иной функции (структуры) меняет восприимчивость микроба к действию другого антибиотика. Есть ряд устоявшихся представлений. Уже упоминалось одно общее, не очень конкретное утверждение о несовместимости антибиотиков, действующих бактерицидно и бактериостатически. Этот принцип взаимодействия, хотя и учитывается, но не универсален. На практике он тоже может быть назван относительным, если вспомнить терапию внебольничной пневмонии. Сами по себе понятия «бактериостатичность» и «бактерицидность» условны

и в значительной степени связаны с особенностями метаболизма микроба, концентрациями препаратов в системе, будь то *in vitro* и *in vivo*, особенностями системы, в которой действует антибиотик или сочетание препаратов. Тем не менее общепризнано, что «бактерицидные» бета-лактамы и аминогликозиды — потенциальные синергисты, но не антагонисты. Столь же убежденно говорят о конкурентности аминогликозидов с хлорамфениколом и индифферентным или суммарным действием хлорамфеникола с тетрациклином. Некоторые из декларируемых вариантов синергидного сочетанного действия, полученных в витральных исследованиях, можно считать достаточно доказанными. Это сочетания бета-лактамов с аминогликозидами, их же с фторхинолонами. Что же касается некоторых других синергидных сочетаний, то очевидно, что существенного практического значения они не имеют (например, сочетания бета-лактамов с триметопримом или нитрофуранами). Некоторые закономерности приведены на рис. 2 (44, 45).

Закономерны попытки увязать особенности действия антибиотических пар на микроб с их действием на те или иные структуры (функции) в микробной клетке. Логичность такого подхода очевидна. Однако выводы пока выглядят достаточно скромными. Утверждается, что способность бета-лактамов делать наружную мембрану микроорганизма деструктивной дает возможность аминогликозидам проникать внутрь клетки, устойчивой к ним. Отсюда возможность синергидного действия. Или, наоборот, подавление тетрациклинами и макролидами синтеза белка на уровне 50S субъединиц рибосом препятствует проявлению активности бета-лактамов, для действия которых важны полноценность метаболических процессов в микробной клетке, ее репродуктивность. Если этого нет, бета-лактамы «не работают». Возникает феномен антагонизма. Было бы преувеличением считать, что подобный подход (безусловно, приемлемый) достаточно продуктивен. Он что-то объясняет, но далеко не все. Впрочем, при нынешнем состоянии вопроса это закономерно.

В скобках дана структура или функциональная мишень действия антибиотиков данной группы (рис. 2).

Данные, приведенные в табл. 4, отражают основные представления большинства исследователей о совместимости антибиотиков по механизму их действия на многие бактерии, возбудители гнойно-септической патологии (стафилококки, бактерии

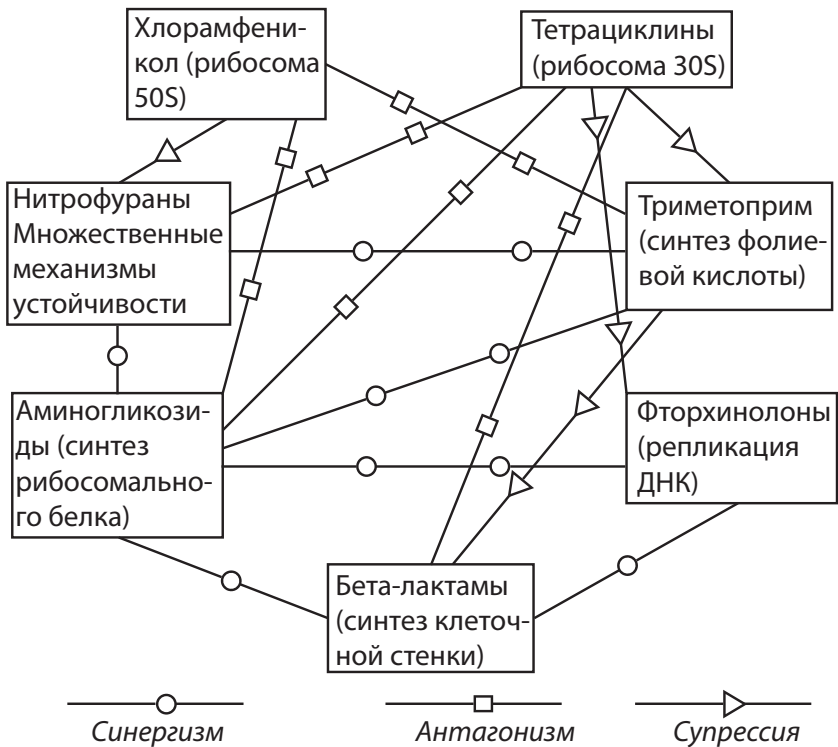


Рис. 2. Взаимодействие антибиотиков, действующих на различные мишени в микробной клетке (44)

семейства кишечных, «неферментирующие» бактерии). Их нельзя абсолютизировать, хотя в целом они отражают мнение большинства авторов. Какую бы градацию препаратов ни использовали, всегда приходится учитывать влияние на результат их концентраций, степени чувствительности (резистентности) микроба, методологии исследования, а они многое меняют. Основной критерий, из которого исходят авторы — антибиотики не должны «мешать друг другу». Подавление мишеней, которые являются объектами воздействия препаратов, должно суммировать эффект, что в результате может привести не просто к их суммации, а к синергизму. Если же мишенями антибиотиков являются функционально разноплановые структуры клетки, то это, наоборот, способствует конкурентному действию, антагонизму. В таблице мало упоминаются такие варианты эффекта антибиотических пар, как аддитивное

**Варианты сочетанного действия
подавления ими структур или**

Действие антибиотиков	Нарушение синтеза на уровне 50S субъединиц рибосом (например, хлорамфеникол)	Нарушение синтеза белка на уровне 30S субъединицы рибосом (например, тетрациклины)	Подавление синтеза клеточной стенки (например, бета-лактамы)	
Нарушение синтеза белка на уровне 50S субъединиц рибосом (например, хлорамфеникол)	–	Индифферентное или суммарное действие	Антагонизм	
Нарушение синтеза белка на уровне 30S субъединицы рибосом (например, тетрациклины)	Индифферентное или суммарное действие	–	Антагонизм	
Подавление синтеза клеточной стенки (например, бета-лактамы)	Антагонизм	Антагонизм	–	
Подавление синтеза ДНК (например, фторхинолоны)	Антагонизм	Супрессивное действие	–	
Подавление синтеза рибосомального белка и др. (например, аминогликозиды)	Антагонизм	Антагонизм, индифферентное или суммарное действие	Синергизм	
Подавление синтеза фолиевой кислоты (например, триметоприм)	Антагонизм	Супрессивное действие	Антагонизм	
Множественный механизм действия (например, нитрофураны)	Супрессивное действие	–	Антагонизм	

антибиотиков в соответствии с механизмом функций микробной клетки (44, 200, 201)

	Подавление синтеза ДНК (например, фторхинолоны)	Подавление синтеза рибосомального белка (например, аминогликозиды)	Подавление синтеза фолиевой кислоты (например, триметоприм)	Множественный механизм действия (например, нитрофураны)
	Антагонизм	Антагонизм	Антагонизм	–
	Антагонизм	Антагонизм, индифферентное или суммарное действие	Синергизм, индифферентное или суммарное действие	–
	–	Синергизм	Супрессивное действие	Антагонизм
	–	Синергизм	Индифферентное или суммарное действие	–
	Синергизм	–	Синергизм	Синергизм
	Супрессивное действие	Синергизм, индифферентное или суммарное действие	–	Индифферентное или суммарное действие
	–	Синергизм	Синергизм	–

или индифферентное действие. Заметим, что ряд авторов игнорируют эти варианты, считая их несущественными. Упомянуты только те, которые встречаются наиболее часто. Акцент сделан на таких комплексах, которые предполагают или, наоборот, исключают совместное применение антимикробных препаратов. В таблице сохранен перечень тех антибиотиков, которые явились объектами соответствующих авторских исследований. Очевидно, что он не полон. Кроме того, в таблице не дано действие сочетаний, которые авторы сочли недостаточно убедительными. В определенной степени такое мнение субъективно, поскольку существуют и иные взгляды. На их многообразии обращено внимание в данном издании далее.

Как ни парадоксально, но смысл таких понятий, как синергизм (синергидное действие), суммарное (аддитивное) действие остается обсуждаемым, вызывая порой острую дискуссию. Важные характеристики лечебного потенциала сочетаний лекарств оказались вне рамок стандартизации, а отсюда и разногласия в самом определении эффекта. Справедливо мнение, что многое зависит от того, какую задачу ставит исследователь при изучении сочетанного действия антибиотиков, какую методологию он для этого выбирает, какова мишень, на которую действуют два (или более) антимикробных препарата (56). Эффект оценивают от самого простого «достоверно лучше» до достаточно сложного, полученного путем математического обсчета, требующего вычислительной техники.

И все-таки, что такое синергизм при действии противомикробных лекарственных средств на микробную популяцию *in vitro*? Такой же вопрос может быть поставлен при оценке лечебного действия сочетаний на зараженных экспериментальных животных. И, наконец, что самое сложное, это поиск ответа на него в клинике. Естественно, синергизм всегда обсуждают вместе с аддитивным, индифферентным и даже антагоническим действием (иначе не с чем сравнивать).

Самое простое и очевидное выражение сочетанного действия антибиотиков на микробы дано графически. В витальных экспериментах речь обычно идет об изменении МПК или МБК (первое значительно чаще), уменьшении (или увеличении) плотности биомассы в жидкой питательной среде, уменьшении, сохранении или увеличении количества жизнеспособных клеток во временных точках и др.

Авторы приводят различные иллюстрации того или иного эффекта. Для читателя эти графики достаточно демонстративны, но всех их объединяют несколько серьезных недостатков — они не дают количественной характеристики явления, не отражают многообразие проявлений и синергидного, и антагонистического действия. Они лишь демонстрируют в принципе результат сочетанного действия антибиотиков на примере наиболее очевидных его проявлений. Приведем некоторые из них, допустив незначительные обобщения (200, 201).

Представленные далее на рисунках варианты сочетанного действия двух антибиотиков обычно используются для удовлетворения потребности в анализе демонстрации их подавляющего действия. Первая серия графиков отражает изменения подавляющих концентраций (МПК) в зависимости от концентрации того и другого препарата. Условно говоря, от 0 до 1,0. Если максимальный эффект принять за 1, то при сочетании $1 + 1$ может быть суммарным ($1 + 1 = 2,0$) или он будет больше 2 ($1 + 1 > 2,0$), и тогда речь пойдет о возможности синергидного действия. Если, повторим, $1 + 1 = 2,0$, то это очевидный суммарный эффект, но если $1 + 1 < 2,0$, то это конкурентное взаимодействие. В таком подходе к характеристике действия двух антибиотиков отсутствует очень важный элемент, а собственно говоря, будь результат $>1,0$ или $<1,0$, где та величина, которая достоверно говорит об антагонизме или синергизме? Какая должна быть, например, МПК (или иной показатель), чтобы констатировать тот или другой эффект? Этот же вопрос возникает, если судить о взаимодействии двух препаратов по изменению плотности биомассы. Такой график приемлем, но и в данном случае отсутствует важный признак: какова граница, от которой следует отталкиваться, характеризуя результат? В истории антибиотикотерапии было несколько попыток придать полученным лабораторным данным о сочетанном действии антибиотиков объективный характер. Не все методы выдержали испытание временем. Но некоторые сохраняют свое предназначение. Для заключения о действии двух антибиотиков обычно пользуются принятым микробиологами ряда стран индексом действия сочетания антибиотиков (fractional inhibitory concentration index: FICI). Его иногда обозначают как FIC, или индекс FIC в том числе в русской транскрипции — ФИК (полное английское написание дано выше).

Этот критерий был введен достаточно давно, в 1954 г. группой авторов (G. Elion, S. Singer, C. Hitchings), изучавших отнюдь

не антибиотики, а производные нуклеиновых кислот как антимаболиты. Позднее целый ряд авторов использовали его как показатель сочетанного действия противомикробных соединений на бактерии. В частности, индекс был взят для характеристики активности триметоприма и сульфаметоксазола в тех или иных концентрациях. Это позволило отобрать те их количества, что признаны оптимальными в сочетании (фиксированный сочетанный препарат).

Отсутствие стандартизации в методологии определения сочетанного действия антибиотиков на микроорганизм *in vitro* (т. е. в аналитических исследованиях) породило вариабельность критериев. Так, синергидным действие признается по разным данным в пределах $FIC \leq 0,5 < 1,0$, антагонистическое от $>1,0$ до $>4,0$.

Определяют индекс по формуле:

$$\frac{МПК_{AC}}{МПК_A} + \frac{МПК_{BC}}{МПК_B} = \text{индекс } FIC,$$

где $МПК_{AC}$ — минимальная концентрация антибиотика А (в мкг/мл), взятого в сочетании с другим антибиотиком (В);

$МПК_A$ — минимальная подавляющая концентрация антибиотика А, взятого как монопрепарат (в мкг/мл);

$МПК_{BC}$ — минимальная концентрация антибиотика В (в мкг/мл), взятого в сочетании с другим антибиотиком (А);

$МПК_B$ — минимальная подавляющая концентрация антибиотика В, взятого как монопрепарат (в мкг/мл);

Важно подчеркнуть, что этот показатель (индекс FIC) реально дает характеристику того или иного сочетанного действия двух антибиотиков только при использовании метода «шахматной доски».

Например: $МПК$ антибиотика А для некоего микроба 1 мкг/мл; его концентрация в сочетании с другим антибиотиком В — 0,25 мкг/мл. $МПК$ антибиотика В для того же микроба 2 мкг/мл; его концентрация в сочетании с другим антибиотиком А в том же ряду (это важно!) — 0,5 мкг/мл. Тогда

$$\text{Индекс } FIC = \frac{МПК_{AC}}{МПК_A} + \frac{МПК_{BC}}{МПК_B} = \frac{0,25}{1,0} + \frac{0,5}{2,0} = 0,25 + 0,25 = 0,5.$$

Еще раз важно подчеркнуть, что индекс определяется для каждого ряда сочетаний двух антибиотиков, поскольку тот или иной

эффект (синергидное действие или иное) проявляется только в определенном диапазоне концентраций, порой достаточно узком. Именно предусмотренный «шахматной доской» порядный обсчет индекса дает цельную картину того, что можно ожидать при сочетанном применении антибиотиков. О потенцированном действии можно говорить только при его величине не более 0,5, а об антагонистическом, конкурентном, если учитывать аддитивное действие — более 4. Уже упоминалось о том, что существуют более сложные варианты обсчета индекса, требующие вычислительной техники и с использованием «уточненных» критериев. Не все авторы придерживаются той размерности критериев, что приведены выше.

Синергидное, как и любое другое сочетанное действие антимикробных лекарственных средств на микроба-возбудителя заболевания, в сегодняшней клинической ситуации непредсказуемо. Оно зависит от многих факторов, от ряда характеристик как больного, так и микроорганизма. Единственная реальная возможность оценить перспективу совместного использования двух или более препаратов — это лабораторное исследование. Оно требует стандартизованной методики, обоснованных критериев и соответствующей квалификации исследователя.

Необходимость в таком исследовании (при наличии показаний, естественно) не меньшая, чем традиционное определение чувствительности микроба к антибиотикам, которое в повседневной практике осуществляется привычно, даже если целесообразность его сомнительна.

Потребность в анализе чувствительности микроба к сочетанию антимикробных препаратов должна стать естественной для клинициста. Заметим к тому же, что это не только основание для выбора средств медикаментозного лечения (что главное), но и юридический документ, свидетельствующий об обоснованности терапевтических пособий.

Обсуждая проблему синергидного действия двух (или более) антибиотиков, необходимо еще раз вернуться к бактерицидности. Сочетанное действие противомикробных препаратов на микроб — одна из возможностей обеспечения летального эффекта — уничтожения возбудителя заболевания. Это реальная перспектива значимого влияния на лечебный потенциал антибиотиков сегодня — перестройка подхода к самой современной основе противомикробной терапии, выбора этиотропных препаратов исходя из чувствительности возбудителя к подавляющему действию

антибиотиков. Сочетанное применение антибиотиков — распространенная практика при лечении тяжелой инфекционной патологии. И она не может базироваться только на подавлении репродукции микроба. Опасная для жизни и здоровья патология требует уничтожения возбудителя. В противном случае при разносторонней и очевидной недостаточности собственных защитных сил больного антимикробная терапия способна зачастую дать лишь временный, ограниченный эффект, она опасна рецидивами, обострением инфекционного процесса. Лечащего врача и врача-лаборанта в таком случае должна интересовать чувствительность возбудителя к бактерицидному действию антибиотиков и, в том числе, возможность достижения летального эффекта при сочетании двух (или более) препаратов. А это в свою очередь означает, что медицина стоит перед необходимостью изменения критериев оценки чувствительности микроба к антибиотикам, основанном не на величинах подавляющих концентраций (МПК), а на их бактерицидных количествах. Составным элементом этой оценки является чувствительность возбудителя заболевания к летальному действию сочетаний препаратов. Несмотря на декларируемое согласие с необходимостью бактерицидного эффекта, клиническая практика не получила стандартизованного лабораторного обоснования ни методологически, ни по критериям оценки (без чего стандартизация невозможна). Заметим, что в той или иной редакции о необходимости усовершенствовать методологию определения чувствительности микробов к комплексу антибиотиков упоминает ряд микробиологов (47, 48, 68, 72). И это в первую очередь связано с перспективой синергидного действия.

Возможность с помощью сочетаний антибиотиков обеспечить бактерицидный эффект — задача отнюдь не простая, многовариантная. Как и в случае с подавляющим действием, результат может быть и искомым, и неприемлемым. Действие двух антимикробных препаратов по данному критерию (гибель клеток возбудителя) способно быть и синергидным, и суммарным, и индифферентным, и антагонистическим, что было продемонстрировано в эксперименте. В обобщенном виде перечисленные варианты представлены далее на рис. 3 и 4. Приведенные рисунки могут характеризовать число жизнеспособных клеток, сохранившихся (или не сохранившихся) в результате действия двух антибиотиков. Это могут быть и иные показатели. Сравнение обычно проводят с контролем (без антибиотика), и с действием монопрепаратов. Следует отметить,

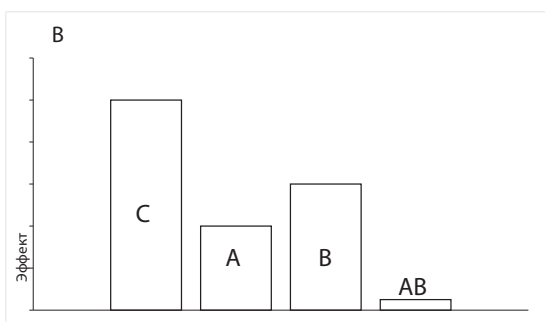
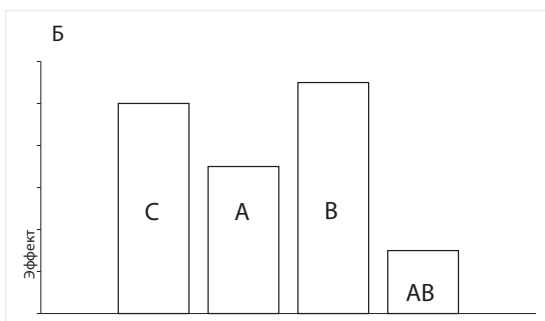
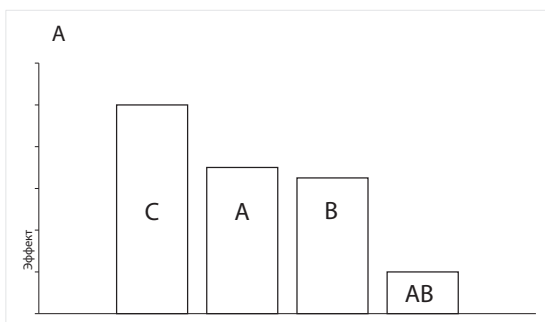


Рис. 3. Варианты синергидного действия антибиотиков:

С — контроль; А — активность первого антибиотика; В — активность второго антибиотика; АВ — сочетанное действие антибиотиков; А, А, В, В — возможные варианты (примеры)

что подобный метод оценки эффективности антибиотического сочетания нашел определенное признание (12, 181, 189) и к нему прибегают при изучении действия нескольких препаратов на микроб (time-kill assay, иногда используют название time-kill curves, time-kill plots). Помимо того, что он дает информацию о возможности достижения летального эффекта, с его помощью можно характеризовать интенсивность процесса. Временный характер немаловажен в суммарной лабораторной оценке сочетанного действия.

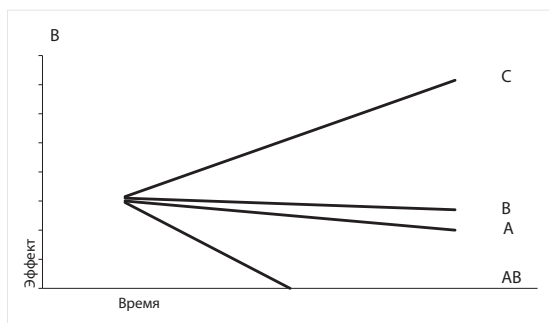
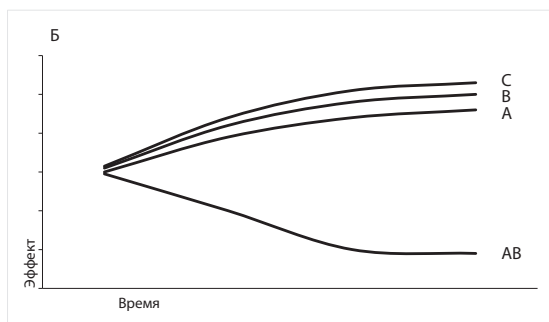
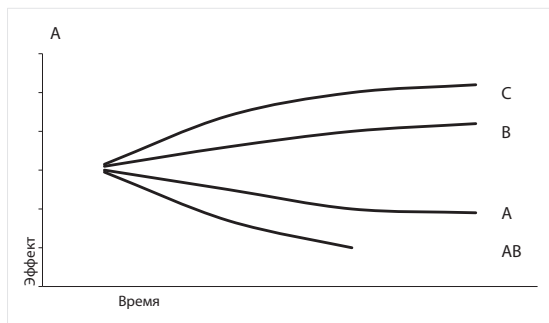


Рис. 4. Варианты синергидного действия антибиотика (временной фактор):
 С — контроль; А — активность первого антибиотика; В — активность второго антибиотика; АВ — сочетанное действие антибиотиков; А, Б, В — возможные варианты синергидного действия

Чем быстрее он проявляется, тем вероятнее благоприятный отклик на проводимое лечение.

Естественно, представленные на рисунках варианты (синергидного действия) являются отражением частных случаев тех эффектов, которые возможны. Их много и неудивительно, что делаются попытки как-то стандартизировать метод исследования и дать количественную характеристику результата. В завершённом виде этого пока нет.

Теперь об антагонизме в действии сочетаний антибиотиков на микроб.

Если оценить существующие публикации, то на антагонистическое (конкурентное) действие сочетаний антибиотиков внимание исследователей обращено значительно меньше, чем на синергидное. Допустимо заметить, что оно недостаточно изучено и мало учитывается в клинической практике. Тому есть достаточно весо-мые причины. Как уже подчеркивалось, методология определения сочетанного действия антибиотиков не стандартизована и ограни-ченно известна широкому кругу микробиологов. Кроме того, и это особенно важно, антагонизм может быть вызван в пробироч-ных опытах, в эксперименте на животных (при условии их необ-ходимого количества), но его практически невозможно установить в клинике. Непозволительно использовать антибиотики, заведо-мо предполагая вероятность отрицательного результата. Да и сама антибиотикотерапия определенных патологий этого не позволяет (тем более у статистически достаточных однотипных групп боль-ных). Все это четко проявилось в документах с упоминанием ком-плексного применения антибиотиков, в которых читатель подоб-ных материалов (речь идет только о клинике) не найдет.

Конкурентное действие антибиотиков методически опреде-ляется так же, как и иные его варианты (включая синергидное). Обычно прибегают к определению МПК, используя как матри-цу «шахматную доску». Реже используют более трудоемкую ме-тодику определения отмирания клеток во времени. Неудовлет-воренность этой методологией проявилась в разработке иных аналитических приемов, в том числе с помощью и специальных систем, и компьютерной обработки полученных результатов. Од-нако во всех случаях речь идет о неких индивидуальных приемах, не имеющих широкого распространения. И в этом кроется опреде-ленная противоречивость в оценке антагонизма.

Необходимо упомянуть о терминологии. Наиболее часто нега-тивное действие на микроб и инфекционный процесс двух (или более) антибиотиков называют антагонизмом, антагонистиче-ским действием. Иногда используют термин «конкурентное дей-ствие», вкладывая в него тот же смысл, что и в антагонизм. В по-следние годы определенное распространение получило понятие «супрессивное действие». Существует различие в его использо-вании. Некоторые авторы упоминают о супрессивном действии, не проводя различия между ним и антагонизмом. Конкурентное,

антагонистическое, супрессивное действие — суть одно и то же, с неопределенной разницей в степени эффекта. Однако другие рассматривают супрессию как наиболее выраженный вариант антагонизма, условно говоря — крайнюю его степень. Некоторые авторы называют супрессивное действие гиперантагонизмом (45), при котором два лекарственных средства не только конкурентны, но стимулируют рост микробной популяции. Правда, такой эффект обычно упоминают только как результат витральных экспериментов. Впрочем, они достаточно демонстративны. Гиперантагонизм — реальность. Поэтому, терминологически и по факту, его упоминание, безусловно, приемлемо и принято. Существует и другой подход. Некоторые авторы в понятие «антагонизм» включают то, что близко к индифферентному действию, а более выраженное конкурентное действие причисляют к супрессивному.

Понятие «антагонизм антибиотиков», их конкурентное действие на микроб, при всей его очевидной клинической значимости, расшифровано достаточно скудно. Это в значительной степени связано с тем, что представления о том, как это происходит, каковы механизмы этого явления, весьма лимитированы. Существует убежденность (она неоднократно упоминается в данном издании), что так называемые бактериостатические и бактерицидные антибиотики при их совместном использовании часто «мешают» друг другу, они антагонисты. Но почему? Вспомним еще раз, что подобное конкурентное действие проявляется чаще всего в том, что гибель клеток под влиянием бактерицидного антибиотика, если его используют вместе с «бактериостатичным» препаратом, в той или иной степени ограничивается. Летальный эффект только от бактерицидного средства выше, чем от него в паре с другим подавляющим соединением. На это было обращено внимание еще в ранних работах 1950-х гг. Возникло естественное предположение, что бактериостатический препарат вызывает такое состояние микробной клетки, которое не дает бактерицидному «напарнику» убить микроб. В целом эта гипотеза осталась неизменной до сих пор и, более того, она находит подтверждение в наши дни (55, 105, 148, 174). Обязательное условие конкурентного действия в данном случае — это чувствительность микроба к ингибитору роста микроба, к «бактериостатику». Антибиотик прекращает деление клеток (тетрациклины) или, преимущественно, рост клеток и в меньшей степени их деление (макролиды), и популяция становится невосприимчивой к летальному действию бактерицидных препаратов.

Такие клетки переживают антибиотическую атаку и при восстановлении надлежащих условий возвращаются к типичному росту и делению. Если бы бактерицидный антибиотик был один, без подавляющего «компаньона», его эффективность была бы заметно большей. Это и было продемонстрировано в ряде экспериментов *in vitro* и *in vivo*.

Еще один механизм антагонизма антибиотиков, обсуждаемый в литературе (174), в определенной степени примыкает к обозначенному выше. Исследователи обратили внимание на конкуренцию антибиотиков, подавляющих синтез ДНК (хинолоны) и белка (тетрациклины, макролиды). Последовательность действия этих клеточных структур очевидна: сначала свою функцию выполняют регуляторы, запускающие процесс синтеза — это нуклеиновые кислоты, а затем по команде и с участием первых начинают действовать «фабрики белка», рибосомы. В нормально функционирующей клетке и те, и другие активны в строго определенной последовательности, сбалансированно. В противном случае микроб был бы дефектен, нежизнеспособен. Это может произойти, если действие ДНК в силу каких-либо причин будет дефектным, например, если на синтез нуклеиновых кислот окажет воздействие противомикробное средство, для которого именно структура этого процесса является мишенью. К числу таких препаратов относятся хинолоны и рифамицины. Первые, ингибируя фермент ДНК-гиразу, препятствуют образованию ДНК, рифампицин подавляет синтез ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Представим себе, что эти ферменты под действием антибиотиков оказались неполноценными. Следовательно, синтез белка пойдет по принципу «без руля и без ветрил». В таком случае действие антибиотиков, подавляющих функцию рибосом (тетрациклины, макролиды), труднопредсказуемо, как полагают, скорее всего оно окажется недостаточным. Антибиотики помешают друг другу подавить микробную клетку. Это, в частности, было продемонстрировано в витральных экспериментах с сочетанием ципрофлоксацина (т. е. фторхинолона) и спирамицина (макролида).

В последние годы серьезное внимание привлекает способность некоторых антибиотиков индуцировать устойчивость к противомикробным препаратам, причем на уровне генетического аппарата микробной клетки. Речь идет не о резистентности к антибиотикам группы индуктора, а о совершенно других соединениях, иной структуры и иного механизма действия на микроорганизм.

Процесс этот может протекать достаточно быстро и с учетом селективного давления на популяцию применяемых препаратов радикально менять их антимикробное действие. Это было убедительно показано при изучении индуктивного потенциала цефалоспоринов (86). Можно допустить, что при сочетанном применении антибиотической пары, один из компонентов которой является индуктором устойчивости к другому, произойдет быстрое накопление резистентных клеток, исключающих действие одного из препаратов сочетания антибиотиков. Проявится это, естественно, как антагонизм взятых вместе антимикробных соединений.

Среди причин конкурентного действия антибиотиков упоминают и возможность их химической несовместимости. Она, однако, проявляется достаточно редко. В частности, установлена именно такая природа инактивации компонентов антибиотической смеси карбенициллина с некоторыми аминокликозидами. Подобная несовместимость убедительно продемонстрирована в витральных аналитических исследованиях, в которых концентрации компонентов относительно велики. Но вряд ли она имеет какое-либо значение *in vivo* с учетом фармакокинетических особенностей препаратов. Впрочем, детально этот вопрос не изучен.

Могут быть упомянуты и некоторые другие версии механизмов антагонистического взаимодействия антибиотических препаратов (174). Они лишь подтверждают ограниченность исследований вопроса. Казалось бы, антагонизм — очевидное, достаточно простое понятие. Если при совместном применении антибиотиков эффект хуже, чем при применении каждого из них, то это и есть конкурентное (антагонистическое) действие. Упомянутый выше показатель FICI дает его характеристику. Но все не так просто. И это проявилось уже в рамках ранее сформулированных представлений. Вернемся к упомянутому выше индифферентному действию. Долгое время оно считалось (наряду с синергидным, аддитивным, антагонистическим) очевидным вариантом эффекта сочетанного применения препаратов: один из них «работает», другой нет. Не будем вдаваться в причину отсутствия активности у второго (тут тоже возможны варианты). Но если при наличии двух препаратов один из них лишь присутствует, но не действует на микроб, его эффективность исключена (подавлена по какой-то причине), то речь идет о несовместимости двух антибиотиков. А это может быть истолковано как антагонизм. Что и происходит. Ряд авторов исключил понятие «индифферентное действие», причислив его

к антагонистическому. По смыслу так оно и есть. В клиническом плане присутствие неактивного лекарства — явление вредное, как и при любом варианте антагонизма. Но это лишь частные случаи. А далее возможны варианты. Они избирательно представлены на рис. 5 и 6. Идеальный случай, когда два антибиотика в равной степени активны в отношении микроба (и, соответственно, «мешают» друг другу), — скорее исключение. Более очевидны преимущественная активность одного антибиотика (в определенной концентрации) и негативное воздействие на его активность другого препарата, зависимое от концентрации, — оно может быть нулевым (если второго антибиотика мало) и возрастать по мере увеличения его количества.

Графики не являются показателем какого-либо конкретного эффекта. Они могут касаться числа погибших (выживших) *in vitro* клеток микроба при действии монопрепаратов и их сочетаний, а также обсемененности возбудителем ткани экспериментального животного. Таким же образом речь может идти о средней продолжительности жизни леченных в том или ином режиме животных (изменив, естественно, смысл обозначений). Главное в данном случае — это ограниченность эффекта при действии комплекса препаратов. Он хуже, чем при использовании одного соединения (только одного или каждого — это уже детали). Рисунок 6 (Б, В) характеризует антагонизм, проявившийся во времени. Он способен стать очевидным в разные периоды эксперимента, быстро или отсроченно. Особо следует обратить внимание на супрессивный эффект, который превышает даже контрольный показатель. В каком случае антагонизм следует считать гиперантагонизмом, что является критерием такого результата, достоверно не установлено. Каждый автор трактует подобное явление по-своему.

Заметим, что все рисунки и комментарии к ним построены на основе анализа взаимодействия двух лекарств. Это самый частый и во многом оправданный подход. Однако есть исследования, которые показали, что в системе с участием большего количества антибиотиков антагонизм может проявляться иначе и чаще (182). Впрочем, как и в других случаях, это зависит от характеристик микроба, его чувствительности к антибиотикам и количества последних.

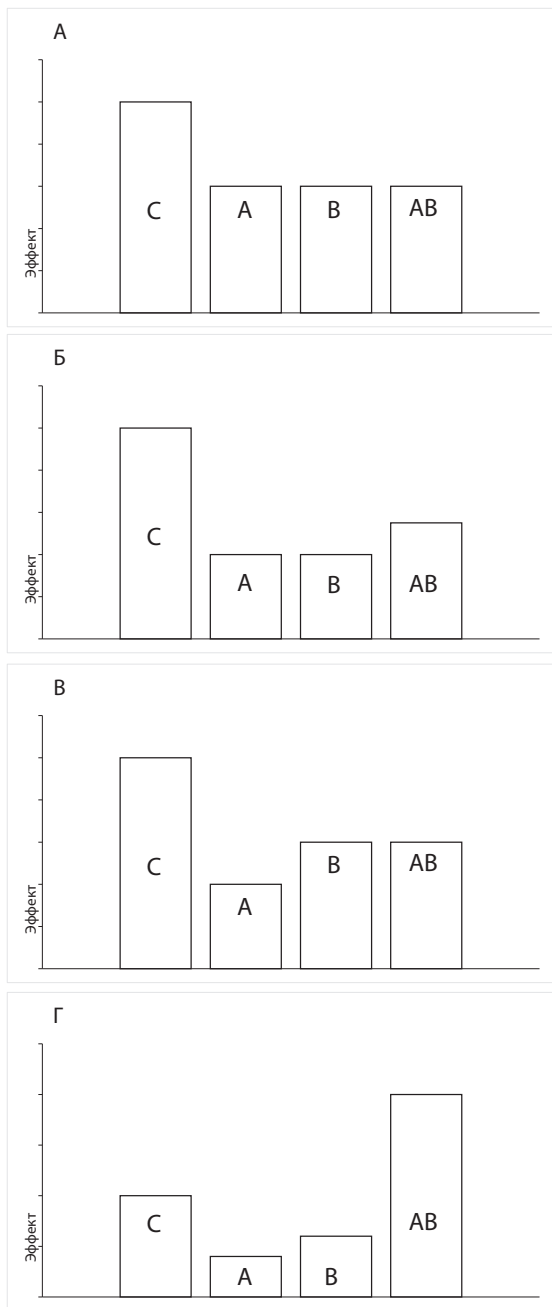


Рис. 5. Варианты антагонистического действия антибиотиков:
 C — контроль; A — активность первого антибиотика; B — активность второго антибиотика; AB — сочетанное действие антибиотиков. А — индифферентное действие; Б и В — антагонистическое действие (возможные варианты); Г — супрессивное (гиперантагонистическое действие)

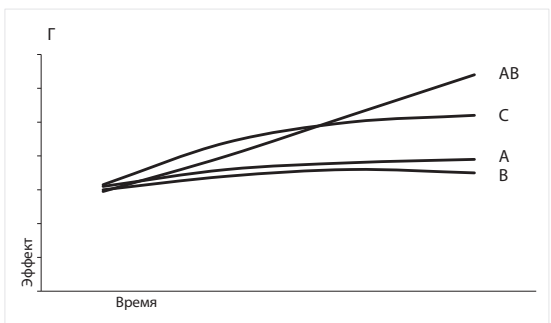
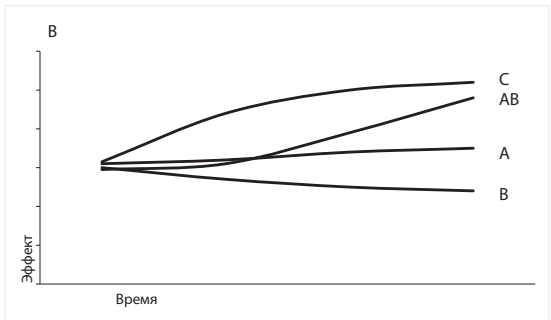
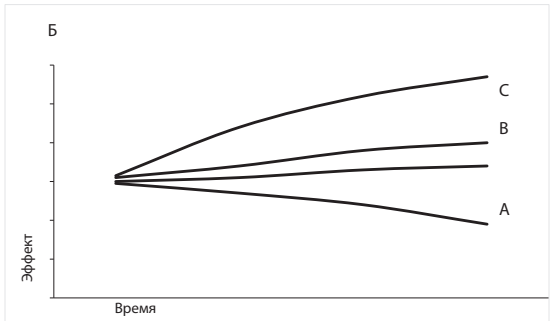
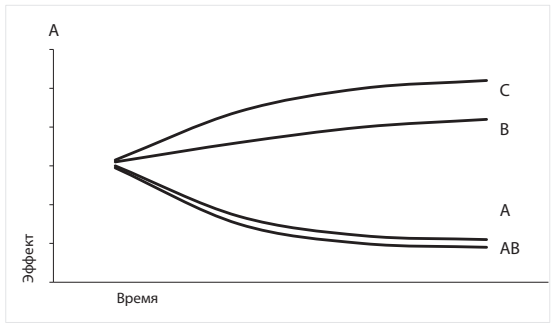


Рис. 6. Варианты антагонистического действия антибиотиков (временной фактор):

К — контроль; А — активность первого антибиотика; В — активность второго антибиотика; АВ — сочетанное действие антибиотиков. А — индифферентное действие; Б и В — варианты антагонистического действия; Г — супрессивное действие

Тема лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, в последнее десятилетие привлекает особое внимание по нескольким причинам. Тяжелая патология, в возникновении которой играют основную роль многие виды микроорганизмов семейства кишечных, а также группы так называемых «неферментирующих», имеет явную тенденцию к росту. Этому явлению способствует распространение среди грамотрицательных бактерий резистентных к антибиотикам штаммов. Все чаще речь идет о микробных клетках, устойчивость которых к противомикробным препаратам определяется новыми механизмами, особенно ферментативной природы. Это определило такие варианты резистентности грамотрицательных бактерий, которые исключили возможность применения широкого круга антибиотиков, прежде всего бета-лактамов. Но не только их. Возникло понятие панрезистентности, которая в наибольшей степени присуща именно данной группе микроорганизмов. Диагностика устойчивости бактерий к антибиотикам, определяемой такими механизмами, оказалась достаточно трудной задачей, которая до сих пор не может считаться решенной. И, наконец, главное — возникла проблема, которая не так уж редка: чем лечить больных, особенно с тяжелыми заболеваниями, если в этиологии их главную роль играют панрезистентные бактерии, если наиболее активные и наименее токсичные для человека антибиотики оказались бесполезны. Такая зачастую тупиковая ситуация потребовала поиска нестандартных решений. Естественно, среди них серьезное внимание привлек потенциал сочетанного использования антибиотиков. И традиционно мнения на этот счет оказались прямо противоположными (82, 166, 180). Дискуссия ведется и о том, стоит ли вообще применять вместе два или более противомикробных препарата, и если сочетать, то какие антибиотики. Проблема множественной устойчивости грамотрицательных бактерий заставила по-новому взглянуть на полимиксины, аминогликозиды фосфомицин, триметоприм-сульфаметоксазол, и даже

рифампицин (29, 124, 180, 193, 206). По разным причинам (токсичность, низкая активность) при тяжелой патологии, вызванной обсуждаемыми в данном случае бактериями, эти антимикробные препараты практически не использовались или применялись в исключительных случаях. Но если «не работают» бета-лактамы, то, возможно, «старые» антибиотики окажутся «палочкой-выручалочкой» и, если да, то остается определить — сами по себе или в комплексе друг с другом или с другими антимикробными препаратами. Вольно или невольно и теоретики, и практики вновь подошли к комплексной терапии.

У противников сочетанной антибиотикотерапии инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, есть два основных довода. Несколько сравнительных исследований эффективности двух антибиотиков и монотерапии не выявили снижения смертности в первой группе больных, в обоих случаях она была сходной. Зато опасность проявления повреждающего действия препаратов при их комплексном применении повышается. Такие наблюдения имеют место, пусть и не часто. Аргументация вполне объективная и не может быть проигнорирована. Кроме того, при обсуждении роли сочетанной терапии заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями, также в качестве довода указывают на отсутствие методики надежного лабораторного обеспечения выбора сочетаний и тех критериев, на которые можно было бы опираться при назначении антибиотической пары (триады и т.д.). Это тоже соответствует действительности. Существующий опыт применения комплексного лечения противомикробными препаратами достаточно пестрый, включает самые разные антибиотики и касается возбудителей, отличающихся как по культуральным свойствам, так и по чувствительности к противомикробным лекарственным средствам. Все это вносит неопределенность в тактику выбора комплексной этиотропной терапии инфекций, вызванных бактериями, относимыми к грамотрицательным.

Сторонники сочетанной антибиотикотерапии опираются на другие данные. Прежде всего указывают на то, что понятие «грамотрицательные бактерии», укоренившееся в специальной литературе в рамках данной темы, включает очень разные микроорганизмы. Даже те бактерии, которые объединены в семейство кишечных (семейство *Enterobacteriaceae*), радикально отличаются по чувствительности к антибиотикам и по целесообразности самой сочетанной антибиотикотерапии вызванных ими инфекций (сравним,

например, сальмонеллез и колибациллярный сепсис). Это тем более так, если речь идет о группе так называемых неферментирующих бактерий, в которую принято включать такие роды бактерий, как *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*. Спектр антибиотиков, которые используют при заболеваниях, вызванных *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *A. lwoffii*, *S. maltophilia*, индивидуален. Соответственно и сочетания, которые могут быть использованы, тоже имеют свои существенные особенности. Поэтому показания для комплексного применения антибиотиков могут в каждом конкретном случае существенно отличаться. Они определяются клиническими данными и результатами лабораторного анализа. А вот с последним дело обстоит крайне неблагоприятно. Как уже отмечено выше, нет ни признанных стандартизованных методик определения чувствительности микроба к сочетаниям, нет надежных критериев, на которые можно было бы опираться, трактуя результат анализа. До этого у стандартизаторов пока просто «не дошли руки». Есть только намерения (EUCAST).

Повторимся, мы живем в век распространения устойчивости грамотрицательных бактерий к антибиотикам. Более того, появились новые (назовем их так) механизмы резистентности, обусловленные синтезом микробами широкоспектральных бета-лактамаз, очень разных по спектру и активности. Сопоставляя это явление с перспективой противомикробной терапии, высшие чиновники ВОЗ заговорили о угрозе конца эры антибиотикотерапии. Характерно, что главным аргументом в данном случае остается именно устойчивость грамотрицательных бактерий к бета-лактамам в первую очередь. Возможность применения сочетаний антибиотиков для предупреждения и преодоления подобной ситуации — одно из ограниченного числа пособий, которое, возможно, внесет определенный вклад в решение проблемы. Такая постановка вопроса закономерна, но реализация его, практический вывод представляется сложным. Число бета-лактамаз, которые синтезируют грамотрицательные бактерии, достигло значительной величины, более или менее изученных, имеющих право на своеобразие около трех тысяч. Только за последние четыре года прибавилось около тысячи выделенных ферментов. Одни из них близки по каталитическим свойствам, другие существенно отличаются от известных бета-лактамаз. Клиническая значимость некоторых установлена, другие представляют собой объект изучения. Еще одним важным обстоятельством является вовлеченность большего числа родов

и видов грамотрицательных бактерий в число продуцентов широкого спектра бета-лактамаз. Уже упомянуто (с поправкой на ограниченность и противоречивость результатов соответствующих исследований), что возбудители заболеваний человека среди бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и так называемых «неферментирующих» могут быть устойчивы ко всем бета-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, монобактамам) в силу способности синтезировать те или иные бета-лактамазы, причем в совокупности. Подобное утверждение может вызвать споры. Далеко не у всех видов или родов бактерий определена способность синтезировать столь многочисленные бета-лактамазы. Скорее наоборот. Но в клиническом плане, в том числе в вопросе о возможной роли сочетаний антибиотиков в предупреждении и преодолении резистентности грамотрицательных бактерий унификация подхода уместна и правильна. Тем более что жить надо не только сегодняшним, но и завтрашним днем. А тенденция в этом вопросе сомнений не вызывает.

Классифицировать бета-лактамазы грамотрицательных бактерий с тем или иным успехом пытались не раз. Признание нашли их градация по молекулярной структуре R. Ambler и по спектру действия и чувствительности к ингибиторам бета-лактамаз K. Vuch (46). Исторически часто вспоминают терминологию, которая была предложена в процессе развития антибиотической эры — пеницилиназы, цефалоспорины, карбапенемазы. Очевидно, какие группы антибиотиков способны разрушать эти ферменты. Особое место заняли те ферменты, продуцируемые грамотрицательными бактериями, которые обладают активностью в отношении бета-лактамов антибиотиков, имеющих разную структуру. Если вспомнить классификацию, предложенную K. Vuch, то это ферменты, разрушающие одновременно пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы. Правда не обязательно все сразу. Есть бета-лактамазы расширенного спектра действия, их обозначают как БАРС (или в английском варианте ESBL — extended-spectrum beta-lactamases), которые разрушают пенициллины, почти все цефалоспорины, монобактамы (азтреонам), но не карбапенемы. К тому же их активность подавляет ингибитор — клавулановая кислота. Вторая клинически важная группа ферментов — AmpC-бета-лактамазы. Они разрушают пенициллины, цефалоспорины, нечувствительны к действию клавулановой кислоты, но неактивны в отношении карбапенемов. Наконец, есть карбапенемазы,

название которых неадекватно их спектру, потому что эти ферменты — и карбапенемазы, и пенициллиназы, и цефалоспорины одновременно. Если микроб образует карбапенемазы, то он устойчив ко всем бета-лактамам антибиотикам. В несколько упрощенном варианте свойства этих трех групп бета-лактамаз объединены в табл. 5.

Таблица 5

Диагностические признаки и активность (выборочно) широкоспектральных бета-лактамаз (13)

Бета-лактамазы (БЛ)	Чувствительность к ингибиторам БЛ**				Антибиотики, инактивируемые БЛ***							
	клавулановая кислота	ЭДК*	клоксациллин	бороневые кислоты	ампициллин	амоксциллин + клавулановая кислота	азтреонам	цефокситин	цефотаксим	цефтазидим	цефепим	карбапенемы****
БЛ расширенного спектра	+	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-
AmpC-БЛ	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	- или ±	-
Металло-БЛ	-	+	-	-	+	+	±	+	+	+	+	+

* Этилендиаминтетрауксусная кислота

** (+) — ингибирует, (-) — не ингибирует

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

**** имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем

В плане обсуждаемой проблемы сочетанного действия антибиотиков особое место занимают микробы, возбудители заболеваний, продуцирующие карбапенемазы. Бета-лактамы, т. е. ампициллин, карбенициллин, пиперациллин, цефалоспорины 3–4-го поколений, азтреонам, они же (не все) с ингибиторами бета-лактамаз, карбапенемы, (имипенем, меропенем, дорипенем, эртапенем) и другие имеют особое значение для терапии инфекций, особенно тяжелых, вызванных грамотрицательными бактериями. Карбапенемы по мере развития и распространения множественной устойчивости этих микроорганизмов долго оставались последним «поплавком», который позволял противомикробной терапии держаться на плаву. Образование карбапенемаз возбудителями исключило такую возможность. «Заменители» — полимиксины, аминокликозиды, фторхинолоны — не выдерживают сравнения с бета-лактамами ни

по активности в отношении бактерий, ни по повреждающему действию на больного. Естественно возникшее предположение в связи с этим: может быть, сочетанное применение антибиотиков закроет возникший пробел (хотя бы частично). Сказанное породило два направления исследований. Первое — попытаться применением двух (или более) препаратов сохранить лечебный потенциал бета-лактамов. В данном случае речь не идет об их применении с ингибиторами бета-лактамаз. Это особая тема. Изучена (да и сегодня эта тема не оставлена) возможность совместного использования самих бета-лактаменных антибиотиков и их же с антимикробными средствами иной структуры. Другое направление, применяя сочетание антибиотиков не бета-лактамов — полимиксины, фосфомицин, аминогликозиды, фторхинолоны, нитрофураны, и др., ставили целью добиться такого действия на грамотрицательные бактерии, которое было бы сравнимо с активностью бета-лактамов. Правда, в последнем случае было очевидно, что безопасность фармакотерапии для больного окажется ущербной, менее надежной (180). Следует отметить, что исследования подобного рода дали достаточно пестрые результаты, хотя положительные моменты были выявлены. Впрочем, считать их завершенными тоже нельзя. Анализируя их, исследователи закономерно обратили внимание на ряд моментов, которые заметно влияли на результат (39, 109, 166, 180). Прежде всего следует обратить внимание на проблему, которая не раз упоминается в этой книге: отсутствие стандартизованного общепринятого метода оценки чувствительности грамотрицательных бактерий к сочетаниям антибиотиков. Существующие две относительно признанные методики «шахматной доски» и летального действия антибиотиков на микроб во времени не могут дать сравнимые результаты, поскольку анализируют два разных эффекта. Поэтому сетование на «несовпадающие результаты» неприемлемо. Иначе не могло быть. Существующая ситуация — это грех тех групп, которые были заняты проблемой резистентности бактерий. Они к чувствительности к сочетаниям антибиотиков интерес проявили совсем недавно. Если вспомнить, как часто в клинике используют антибиотики совместно, то состояние вопроса выглядит неадекватным.

Отсутствие стандартизации методов определения чувствительности грамотрицательных бактерий к сочетаниям антибиотиков влечет за собой ряд других сомнений и возражений по поводу перспективы комплексного их применения. В этой связи вызывают

недоумение ссылки на множественность возможных комбинаций антимикробных средств, зависимость результата от взятых концентраций препаратов и чувствительности к каждому из них микроба (а как может быть иначе?). Естественно, нет и критериев чувствительности (166). Все эти вопросы, и не только они, вкладываются в понятие стандартизации, без которой ни одно рядовое антибиотическое исследование невозможно. Стоит ли после этого удивляться тому, что исследователи в сравнительно недавних работах приходят к выводу о необходимости дальнейшего изучения вопроса — какие и как следует использовать (или не использовать) сочетания антибиотиков при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями. Их выводы можно было бы сформулировать и более категорично — «пока не знаем» (109, 120, 166).

И все-таки определенные данные есть. Ряд исследований выполнен. Можно (и должно) обсуждать полученные результаты, тем более что они (пусть лимитированно) выполнены не только в эксперименте, но и в клинике. В связи с их разнообразием целесообразно отдельно рассмотреть действие сочетаний антибиотиков на бактерии семейства кишечных и на те, что принято называть «неферментирующими». Начнем с первых, семейства *Enterobacteriaceae*.

Лидером среди показаний для сочетанной антибиотикотерапии являются инфекции, вызванные некоторыми группами грамотрицательных бактерий, среди которых в первую очередь могут быть названы многие представители семейства *Enterobacteriaceae* (13, 180). К тому есть несколько серьезных предпосылок. Во-первых, эти микроорганизмы являются широко распространенными возбудителями гнойных и гнойно-септических заболеваний человека. С годами среди них число родов и видов, которые могут быть причислены к патогенным, лишь увеличивается. Старение населения, распространение среди больных иммунодефицитных состояний, усложнение и рост числа инвазивных медицинских вмешательств и многие другие факторы способствуют возникновению инфекций, вызванных этими бактериями. Но пожалуй, центральным моментом, на который в последние годы обращено особое внимание, является их устойчивость к антибиотикам. Ни в коей мере не умаляем значимость проблемы резистентности грамположительных микробов (о ней отдельный материал в этой книге), однако именно невосприимчивость к действию противомикробных

препаратов грамотрицательных бактерий (эшерихий, клебсиелл, бактерий рода *Enterobacter* и др.), их распространение по всему миру, способность использовать новые механизмы устойчивости, в том числе комплексно, породили своего рода «панику», панические опасения грядущего конца эры антибиотиков. Возвращение человечества в доантибиотические времена действительно было бы катастрофой. В настоящем издании резистентность грамотрицательных бактерий к антибиотикам и роль сочетаний препаратов в предупреждении и преодолении этого явления будет обсуждаться не раз. Проблема многогранна. Ее исследовали представители многих специальностей (и не только медицинских). Возникло много противоречивых суждений. Одни отметили клиническую доказательность значимости сочетаний антибиотикотерапии для лечения заболеваний человека, вызванных перечисленными выше бактериями. Другие в этом сомневаются. Поскольку единого суждения на этот счет не существует, мнения разнятся от безусловно положительной оценки до полного отрицания целесообразности (109, 180). И все-таки следует отметить, что в пользу комплексного применения этиотропных препаратов при процессах, вызванных бактериемией семейства кишечных, приводятся достаточно убедительные исследования. Многое зависит от того, о какой патологии идет речь. Чем тяжелее инфекционный процесс, чем устойчивее к антибиотикам возбудитель, тем чаще говорят о несомненной пользе сочетанной антибиотикотерапии. И наоборот, целесообразность ее сомнительна, когда заболевание протекает спокойно, без осложнений и отягчающих обстоятельств. Поскольку ряд аспектов проблемы более детально обсуждается далее, можно привести в качестве примера несколько интернациональных работ, в которых авторам удалось объединить клинические наблюдения, имеющие ряд важных для доказательности признаков.

В одном из недавних исследований большой группы врачей из шести стран Европы и Америки приведены результаты сочетанной и монотерапии антибиотиками 480 больных с септическими заболеваниями (94). Возбудителями процесса были бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia* и др.). У большинства больных возбудителем заболевания были клебсиеллы (*K. pneumoniae*). Микроорганизмы отличались устойчивостью к антибиотикам. Во всех случаях они образовывали бета-лактамазы, в том числе карбапенемазы. Обязательным условием включения больного в исследуемую группу

было выделение гемокультуры. Объектами сочетаний были полимиксин (колистин), тигециклин, карбапенемы, аминогликозиды, фосфомицин, некоторые другие. Эти же препараты главным образом использовались и при монотерапии. Авторы нашли, что комплексная антибиотикотерапия обеспечивает достоверно преимущественный эффект только у наиболее тяжелой группы больных, у тех из них, у которых течение заболевания представляло реальную угрозу для жизни. Среди условий, которые обеспечивали положительный эффект, названы раннее начало противомикробного лечения, точный выбор противомикробных препаратов, своевременное лабораторное (микробиологическое) обеспечение терапии.

Убежденными сторонниками сочетанной антибиотикотерапии выступала большая группа исследователей из различных научных и лечебных учреждений Сингапура. Объектами анализа были результаты комплексной и монотерапии инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, в том числе *K. pneumoniae* (47, 48). Особый интерес в этой работе представляет сравнение эффективности комплексного лечения, основанного на лабораторных данных и без них. Таким образом, три группы больных оказались объектами исследования — леченных одним антибиотиком, двумя антимикробными препаратами на основе лабораторных данных и комплексом антибиотиков без микробиологического обоснования. Еще один важный момент — это чувствительность возбудителей к антибиотикам. Среди них были как чувствительные, так и полирезистентные штаммы, в том числе устойчивые к бета-лактамам. Это послужило основанием для назначения полимиксина как базового антибиотика и его же в сочетании с рядом других антимикробных препаратов, в том числе с такими, к которым микроб был в той или иной степени резистентен. Среди них были карбапенемы (меропенем, имипенем, дорипенем, эртапенем), бета-лактамы в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз (пиперациллин-тазобактам, ампициллин-сульбактам, амоксициллин — клавулановая кислота), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), аминогликозиды (амикацин, гентамицин), цефалоспорины (цефтриаксон, цефтазидим, цефепим). Особо привлекающий момент в данном исследовании — это опора в выборе сочетаний антибиотиков на лабораторные данные. Такой подход, к сожалению, нечаст и отсутствует в подавляющем большинстве работ, ставящих под сомнение целесообразность комплексной терапии противомикробными препаратами.

В данном издании упоминается позиция автора в пользу создания стандартизированной системы определения чувствительности бактерий к сочетанию антибиотиков. Об ее правомерности свидетельствуют и полученные данные, приведенные в обсуждаемых публикациях. Авторы указанных работ нашли, что наибольший лечебный эффект для терапии заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями, достигается в том случае, если выбор антибиотической пары делается осознанно, на основании лабораторной оценки чувствительности микроба к каждому препарату и их сочетаниям. Смертность при этом снижается в 1,5–2 раза. Положительное действие прослежено и по степени обсемененности биосубстратов. Очищение их шло достоверно быстрее, исследователи особо подчеркивают, что лабораторная оценка действия сочетаний на выделенного возбудителя заболевания послужила основанием для замены антибиотиков, назначенных при поступлении больного (эмпирическая терапия). Это пришлось сделать для половины больных. Если бы не микробиологическое исследование, терапия была бы неточной или ошибочной.

Ограниченное количество наблюдений не позволяет во всех случаях реально оценить перспективность тех или иных приведенных сочетаний. С определенной степенью вероятности полезным можно считать совместное назначение полимиксина с карбапенемами, фторхинолонами, пенициллинами. Исследование не выявило негативных последствий сочетанной терапии. Благополучным было применение полимиксина, в том числе при совместном использовании с другими антибиотиками. Нейротоксичность и нефротоксичность проявлялась с одинаковой частотой во всех группах больных, и были редкими. Авторы закономерно отметили влияние степени резистентности бактерий на эффективность комплексного применения антибиотиков, что неоднократно подчеркивалось разными авторами, в том числе и в последней публикации. Естественен их призыв накапливать число наблюдений для окончательного суждения о полезности сочетанной терапии антибиотиками заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями, особенно в случае их полирезистентности.

Сочетанная терапия инфекций, вызванных бактериями семейства кишечных, получила признание у ряда других исследователей (63, 187). Их точка зрения базируется на результатах клинических наблюдений. Особо выделены те септические процессы,

в этиологии которых ведущую роль играют микроорганизмы, продуцирующие карбапенемазы. Критичность ситуации, отсутствие надежных, эффективных и хотя бы относительно безопасных антибиотиков побудила авторов использовать комплекс препаратов.

Серьезный интерес в пользу такой точки зрения представляют объединенные данные, представленные большой группой греческих специалистов из различных стационаров этой страны (63). Авторам удалось проследить результаты комплексной терапии 205 больных со сходным (подчеркнем это) инфекционным процессом (сепсис), вызванным возбудителем одного рода и вида (*Klebsiella pneumoniae*). Причем все штаммы были множественно устойчивы к антибиотикам. В том числе они образовывали карбапенемазы, т. е. были резистентны ко всем бета-лактамам (включая карбапенемы). Авторы проследили эффективность монопрепаратов (полимиксина Е, тигециклина, аминогликозидов, карбапенемов) и сочетаний антибиотиков. Были взяты перечисленные выше карбапенемы, аминогликозиды, тигециклин, полимиксин, которые сочетали друг с другом: карбапенем с каждым названным, тигециклин с аминогликозидом или полимиксином, аминогликозид с полимиксином. Особую группу представляли больные, в лечении которых использовали комплекс из трех антибиотиков: карбапенем с тигециклином и аминогликозидом и карбапенем с тигециклином и полимиксином. Среди карбапенемов были опробованы имипенем, меропенем, дорипенем, среди аминогликозидов — гентамицин и амикацин. Однако данные об активности каждой из этих групп антибиотиков по отдельности авторы не привели, суммируя результаты для всех карбапенемов и аминогликозидов. Кроме того, не все группы больных были существенны по количеству наблюдений. Тем не менее авторы получили данные, которые в ряде случаев выглядят убедительными и статистически достоверными. Что удалось установить. Прежде всего, было обращено особое внимание, на то, что комплексная терапия позволяла значительно снизить смертность среди септических больных (в 1,6 раза), что было статистически значимым. Было отмечено, что не все сочетания антибиотиков в равной степени влияли на этот показатель. Лучший результат получен при совместном использовании карбапенема с другими антибиотиками. В этом случае смертность удалось снизить более чем в два раза. На эффективность антибиотикотерапии влияла тяжесть септического заболевания. Естественно, чем более выражен был процесс, тем действие антибиотиков было

ограниченное. В то же время сочетанное применение антибиотиков оказалось более действенно по сравнению с эффектом от монопрепарата. Наибольшее различие в смертности у той и другой группы больных получено при сепсисе, осложненном коллапсом. Смертность в случае септического шока была в несколько раз меньше, если больные получали комплекс антибиотиков. Наконец, это исследование выявило тенденцию к повышению лечебного потенциала антибиотикотерапии при назначении не двух, а трех препаратов, но обязательно с применением карбапенема.

К сожалению, некоторые группы больных по числу наблюдений не были достаточно репрезентативными, что не всегда позволяло судить о достоверности полученных результатов. В этой связи следует обратить внимание на еще одно обобщение клинических данных, сделанное итальянскими специалистами (187). В этой работе многое перекликается с предшествующей. Авторы исследовали результаты терапии комплексом антибиотиков и отдельными препаратами больных с септическими заболеваниями. Из крови больных тоже была выделена *Klebsiella pneumoniae*. Микроб был полирезистентен, причиной чего, в частности, было образование карбапенемаз. Монотерапия включала гентамицин, тигециклин, колистин (полимиксин Е). При сочетанном лечении использовали тигециклин с гентамицином или полимиксином, колистин (полимиксин) с гентамицином или меропенемом. Некоторое количество больных получало три препарата, которые включали тигециклин, меропенем и в одних наблюдениях полимиксин, в других — гентамицин. Оставим в стороне неприемлемость назначения двух нефротоксичных препаратов (гентамицина и полимиксина). Это на совести авторов. Отметим также, что число наблюдений в отдельных группах было мало, что затруднило статистическую обработку полученных данных. Тем не менее были отмечены и достоверные результаты, и те из них, которые можно трактовать как очевидную тенденцию. И то, и другое свидетельствовало об эффективности сочетанной терапии и было весьма похоже на итоги исследований, обобщенных в предыдущем обзоре другой группой исследователей иного государства. Прежде всего отмечено снижение смертности в 1,6 раза (полное совпадение) среди больных, получавших комплекс препаратов, по сравнению с группой, которую лечили одним препаратом. Также было отмечено положительное влияние сочетанной антибиотикотерапии на развитие и исход септического шока. Наконец, авторы нашли, что сочетание трех

антибиотиков (меропенем, полимиксин, тигециклин) дает определенное преимущество по результатам исходов септического процесса. Поскольку, однако, число больных было невелико, можно рассматривать этот итог как тенденцию. Но вместе с данными предшествующей работы целесообразность такой «усиленной» противомикробной терапии представляется объектом интересным и полезным для дальнейшего изучения.

В обеих приведенных выше обзорных работах упомянута еще одна группа больных с тяжелой инфекцией, вызванной грамотрицательными бактериями. Это те больные, которые получали в силу ряда причин «неадекватную» антибиотикотерапию, т. е. она была ошибочной. Преимущество сочетанного лечения антибиотиками в этом случае было значительным. Впрочем, это говорит лишь о том, что лечение антибиотиками должно быть грамотным («адекватным»). И только.

Трактовка влияния сочетанной антибиотикотерапии на исход наиболее тяжело протекающих септических заболеваний дана и другими авторами (94, 118, 119, 157). По результатам исследований одних, смертность среди больных при процессах, вызванных различными представителями семейства кишечных, образующих широкоспектральные бета-лактамазы, была сходной что при монотерапии, что при комплексном лечении антибиотиками. Но это если не учитывать тяжесть процесса. Признается, что при тяжелой патологии результат был иной, в пользу комплексного лечения. Сочетанная терапия включала полимиксин (колистин) с тигециклином, полимиксин с карбапенемом (имипенем, меропенем), тигециклин с аминогликозидом. Тенденция к снижению смертности при совместном применении антибиотиков отмечается во всех случаях. В некоторых работах наиболее значительной она была при применении тигециклина с другими препаратами, наименьшей — с аминогликозидом. Но если заболевание протекало относительно благополучно, и угроза гибели больного была небольшой, ни одно сочетание не обеспечивало эффекта большего, чем при монотерапии. Авторы, вслед за другими предшествующими исследователями, склонны считать сочетание полимиксина E (колистина) с карбапенемом перспективным для терапии наиболее опасных форм инфекций (сепсиса — в первую очередь).

Выводы еще одного упомянутого выше исследования практически тождественны с приведенным. Сочетанная терапия достоверно способствовала снижению смертности при септических

процессах, вызванных микробом, образующим карбапенемазы. Также отмечена перспектива сочетания карбапенема с полимиксином и тигециклином.

Результаты клинических исследований с суммированными данными, полученные экспериментально *in vitro* и *in vivo*, казалось бы, дают основание для уверенных рекомендаций для применения комплекса антибиотиков при септических процессах, вызванных бактериями семейства кишечных. Однако сомнения в его целесообразности остаются. При этом (в свою очередь) ссылаются на другие обобщающие работы, которые не дают убедительных оснований для соответствующих оптимистичных выводов. Достаточно частое (и всегда трудно оспоримое) заключение — надо изучать вопрос дальше (88, 153). Против изучения проблемы возразить трудно. Главное — как ее решать, каким способом, в каком объеме. И тут еще раз приходится вернуться к вопросу, не раз упоминаемому в данной работе. Обратим внимание, что ни в одной из клинических публикаций не анализируются результаты терапии сочетанием противомикробных препаратов конкретного больного с чувствительностью возбудителя, выделенного от этого пациента, к выбранному сочетанию. Не суммарно, от всех больных обезличенно (такие работы есть, хоть их немного), а именно в связке: чувствительность микроба к антибиотикам, чувствительность к отобранным сочетаниям препаратов, терапия именно этого больного на основании анализа чувствительности возбудителя, выделенного в данном конкретном случае. Странная ситуация. Логичны требования к учету чувствительности микроба к назначенным антибиотикам. Логичны рассуждения об адекватной и необоснованной терапии, необходимости первой и неприемлемости второй. Но это когда речь идет о монотерапии. Сочетанная антибиотикотерапия, наоборот, базируется на неких отвлеченных данных, не касающихся определенного больного. Более того, сегодня нет ни стандартизированных методов оценки чувствительности к сочетанию антибиотиков, ни соответствующих критериев. Нет единого подхода к тому, «что хорошо, а что плохо». Можно ли в этом случае сравнивать какие-то показатели результативности терапии монопрепаратом и комплексом антибиотиков? Очень условно. Впрочем, как уже отмечено, появился интерес к проблеме, что обнадеживает.

Сочетание антибиотиков с азтреонамом привлекает серьезное внимание по нескольким причинам. Сам препарат имеет ряд особенностей, определяющих своеобразие его антимикробных

свойств. Азтреонам принадлежит к группе так называемых монобактамов. Это тоже бета-лактамы, как и пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы. Но они — моноциклические соединения, второго кольца в их молекуле нет, только бета-лактамовое. Азтреонам — единственный монобактам, внедренный в клиническую практику (хотя их немало). Его особое свойство — активность только в отношении грамотрицательных бактерий. Прежде всего речь идет о представителях семейства кишечных (семейство *Enterobacteriaceae*), в том числе родов *Escherichia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella* и др. Антибиотик закономерно причисляют к узкоспектральным, что в соответствии с современными взглядами является скорее положительным свойством. Однако далеко не все грамотрицательные бактерии к нему чувствительны (роды *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*). Спорно утверждение (оно попало даже в некоторые инструкции) об активности азтреонама в отношении *P. aeruginosa* — не все штаммы к нему чувствительны. Но главное — антибиотики гидролизуют многие бета-лактамазы, продуцируемые множественно устойчивыми штаммами грамотрицательных бактерий, в том числе семейства кишечных. Есть и исключения. В частности, он не разрушается некоторыми сериновыми карбапенемазами. Все сказанное само по себе сделало целесообразным изучение его сочетанного действия с другими антибиотиками. Старт был дан еще исследователями прошлого века, любопытными результатами которых было установленное синергидное действие азтреонама с другими бета-лактамами антибиотиками. Оно было продемонстрировано *in vitro*, в экспериментах на животных и даже в клинических условиях (хотя достаточно ограниченно) (42, 97, 127, 169, 175). Заметим, что речь идет об исследованиях, выполненных и в последние годы, толчком чему был драматичный рост полирезистентных грамотрицательных бактерий.

Логика подобных сочетаний уже упоминалась в данном издании. Исходят из того, что у бета-лактамовых антибиотиков разные мишени в микробной клетке. Бактерии семейства кишечных — не исключение. Во всех случаях это ферменты, участвующие в синтезе микробной стенки. Но этих ферментов (транспептидаз и карбоксипептидаз) несколько. У каждого бета-лактама средство к этим энзимам свое, т. е. мишени для связывания разные. У азтреонама это фермент 3 или, как их обычно называют, «пенициллин-связывающий белок 3» (ПСБ 3). Карбапенемы (имипенем,

меропенем, эртапенем) обладают высоким аффинитетом к ПСБ 2, что, однако, не исключает их способность связываться с ПСБ Ia и Ib (имипенем) и ПСБ 3 (меропенем). Цефалоспорины активны в отношении ПСБ Ia (в том числе цефотаксим, цефтриаксон), но у цефепима основные мишени — ПСБ 2 и ПСБ 3. Однако надо сделать одну важную оговорку. Способность бета-лактамов связываться (ингибировать активность) с ферментами (ПСБ) может существенно меняться в зависимости от того, каков микроб, какова структура его оболочки. Названные выше мишени — это лишь общий ориентир, преимущественно касающийся бактерий семейства кишечных. Кроме того, как уже показано выше, основная мишень для каждого бета-лактама не исключает его действия на некоторые из других ПСБ. Но это большая и отдельная тема. Для обсуждаемой проблемы сочетанного действия антибиотиков важно понять, почему два бета-лактама могут быть синергистами, когда казалось бы, что речь должна идти о суммации эффектов. На самом деле потенцированное действие вполне объяснимо. По сути, это многоцелевая атака на микробную клетку, лишаящая ее оболочки. А это для бактерий смертельно.

Однако, когда речь идет об азтреонаме, допускают и иное объяснение эффективности его совместного использования с другими бета-лактамами. Например, некоторые эксперименты дали основание предполагать его способность подавлять на хромосомном уровне синтез определенных бета-лактамаз, что в свою очередь способствует противомикробному действию второго антибиотика. Экспериментальные наблюдения свидетельствуют о возможном иммуностимулирующем действии антибиотика, его способности влиять на фагоцитарную активность клеток (макрофагов). Сочетание антибиотического действия с иммунной защитой — важный элемент достижения бактерицидности. Впрочем, подобные допущения пока мало подтверждены. Более убедительно выглядит теория комплексного подавления ферментов цитоплазматической мембраны, ответственных за синтез клеточной стенки.

В сочетании с азтреонамом были изучены многие бета-лактамы разных групп: пиперациллин, он же вместе с ингибитором бета-лактамаз, азлоциллин, цефотаксим, цефепим, цефтазидим, в том числе — с ингибитором бета-лактамаз, имипенем, меропенем, эртапенем. Практически во всех случаях результаты исследований можно рассмотреть как положительные. Однако антибиотические пары различались по степени активности — в одних

случаях она оказалась большей, в других — меньшей. Традиционно наиболее часто и в большей степени синергидное действие наблюдали *in vitro*, причем как по подавляющему, так и бактерицидному действию (42, 160, 169). Исследований, выполненных *in vivo*, тем более в клинике, пока мало, чтобы делать какие-либо заключения. В витральных исследованиях наиболее активны оказались сочетания азтреонама с бета-лактамами антибиотиками. В качестве второго препарата использовали цефепим, карбапенемы, в отдельных наблюдениях — цефоперазон и цефокситин. Однако именно при сочетании азтреонама с цефокситином отмечена возможность антагонизма. В целом конкурентное действие наблюдается редко. В опытах *in vivo* (127, 160, 175) было отмечено существенное увеличение бактерицидной активности крови при введении сочетаний азтреонама с цефепимом (в 4–8 раз). Тенденцию к снижению обсемененности клетками *P. aeruginosa* отметили при использовании модели, симулирующей динамику действия иммунопрепаратов и их сочетаний с цефтазидимом и цефепимом. Заметное (достоверное) увеличение терапевтического эффекта при сочетанной терапии прослежено в опытах на восковой моли, зараженной *P. aeruginosa*. Особенно активен был комплекс азтреонама с меропенемом (а также цефтазидима с меропенемом). Ограниченное количество клинических исследований не позволяет убежденно судить об эффективности азтреонама в сочетании с другими бета-лактамами антибиотиками. Все, о чем можно с осторожностью утверждать, — это об отсутствии антагонизма и сколь-нибудь очевидных противопоказаний для терапии инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, азтреонамом в сочетании с цефтазидимом, карбапенемами, цефепимом.

Азтреонам чувствителен к действию многих бета-лактамаз, продуценты которых в свою очередь устойчивы к этому антибиотику. Особое значение в последние годы придается карбапенемазам, способным гидролизовать все бета-лактамы антибиотиков, в том числе и карбапенемы, и азтреонам. Одним из возможных решений вопроса называют применение бета-лактамы антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз. В этом качестве широко известны клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам. Однако эти соединения не блокируют активность карбапенемаз. Проблема создания широкоспектральных ингибиторов активно решается. И хотя успехи в этой области еще достаточно скромны, частично подавление действия карбапенемаз оказалось возможным. К таким веществам,

нашедшим применение в клинике, относятся авибактам и ваборбактам (198). В спектр их действия (способности инактивировать) входят карбапенемазы класса А, а авибактама — еще и класса D. Однако в отношении остальных карбапенемаз, в том числе содержащих в активном центре металл (металло-бета-лактамаз) они не действенны. Тем не менее внедрение в клиническую практику препаратов, представляющих комплекс антибиотик-ингибитор, является несомненным шагом вперед. Среди таких комплексов цефтазидим-авибактам и меропенем-ваборбактам. В одном из недавних исследований сделана удачная попытка использовать азтреонам вместе с другими бета-лактамами и ингибиторами бета-лактамаз, в том числе карбапенемаз. Посыл к такой «золотой пуле» был очевиден — попытаться преодолеть устойчивость грамотрицательных бактерий к бета-лактамным антибиотикам за счет двух механизмов — подавления активности бета-лактамаз (в том числе карбапенемаз) и синергидного действия двух бета-лактамов, активных в отношении разных мишеней в микробной клетке. Поскольку совместное действие антибиотика и ингибитора требует синхронизации фармакокинетики, для таких пар были выбраны цефтазидим (с авибактамом) и меропенем (с ваборбактамом). Эти две пары были изучены вместе с азтреонамом по совместному действию на грамотрицательные бактерии. Данные о совместимости азтреонама с цефтазидимом и сочетанием цетазидима и авибактамом были установлены ранее в исследованиях *in vitro*, подтвердивших возможность достижения потенцированного эффекта. В данных работах опыты также были поставлены *in vitro*. Были взяты культуры *E. coli* и *K. pneumoniae*. Их особенность заключалась в резистентности к обоим антибиотикам с ингибиторами бета-лактамаз и частично — к азтреонаму. Механизм устойчивости определялся главным образом ферментообразованием, в том числе карбапенемаз. Результаты экспериментов оказались достаточно благоприятными и перспективными. Синергидное действие обеспечивали оба сочетания антибиотиков и ингибиторов с азтреонамом. Однако если штамм был чувствителен к азтреонаму, потенцированное действие было минимальным или отсутствовало. Достоверно — эффект оказывался значительным, если культура была устойчива к азтреонаму. Ценность полученных данных заключается в достижении бактерицидного действия. Летальный эффект прослежен с обоими вариантами сочетаний антибиотиков, но он полностью отсутствовал, если препараты использовали

раздельно. Эксперименты показали, что применение азтреонама вместе с широкоспектральными бета-лактамными антибиотиками в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз может оказаться перспективным в преодолении резистентности грамотрицательных бактерий к бета-лактамным антибиотикам. К тому же все препараты этой группы достаточно благополучны по прямому токсическому действию, поэтому повреждающий эффект (на больного) при совместном применении представляется маловероятным, хотя исключить его, особенно по биологическому (побочному) действию, нельзя. Но на этот вопрос можно будет ответить только при накоплении клинических данных. В целом результаты исследований позволяют с некоторым оптимизмом говорить о возможном успехе в преодолении (пусть частичном) резистентности к бета-лактамам.

Понятие «неферментирующие» грамотрицательные бактерии нашло широкое распространение в медицинской литературе. Его используют и клиницисты, и бактериологи, хотя оно очень условно, а строго говоря, неточно. Тем не менее с ним приходится считаться хотя бы по той причине, что оно объединяет очень разные, но очень опасные для человека микроорганизмы, возбудителей многочисленных заболеваний, включая сепсис. И не только это. Микробы к тому же природно (конститутивно) устойчивы ко многим антибиотикам. Не меньшей проблемой является и вторичная резистентность этих бактерий к противомикробным препаратам.

О каких же грамотрицательных микроорганизмах идет речь? Тут нет единого мнения. У каждого автора свой «набор» (13, 117). Солидарно мнение, что к этой группе бактерий принадлежит палочка сине-зеленого гноя, *Pseudomonas aeruginosa*. Очень часто среди возбудителей этой группы упоминают бактерии рода *Acinetobacter*. А вот далее не все едины. Кто-то ограничивается названными родами. Другие к «неферментирующим» бактериям, возбудителям заболеваний человека, достаточно уверенно относят *Stenotrophomonas maltophilia*. Иногда упоминают бактерии родов *Alcaligenes* (*A. faecalis*) и *Achromobacter*. Еще реже к ним относят некоторые другие микроорганизмы. Все микробы этих родов (видов) сходны только в одном — они не ферментируют глюкозу. Это их отличает от большинства других грамотрицательных болезнетворных бактерий. Так возникло основание отнести их группе «неферментирующих» (хотя глюкоза — не единственный из возможных субстратов для ферментации). Можно упомянуть еще одно их свойство — частая резистентность ко многим антибиотикам. Но и в этом отношении каждая из упомянутых групп бактерий имеет свои отличительные особенности, определяющие своеобразие антибиотикотерапии вызванных ими инфекций (2, 13, 18, 20, 180).

Неферментирующие грамотрицательные бактерии в широкой практике — не самый частый возбудитель гнойной патологии

у человека. Они заметно уступают в этом отношении стафилококкам и представителям семейства кишечных, а в некоторых клинических ситуациях и дрожжеподобным грибам рода *Candida*. Зато при госпитальных инфекциях их роль в этиологии поражений легких, мочевыводящей системы, в происхождении бактериемии заметно возрастает. Особенно это проявляется при наличии осложняющих факторов: венозных и мочевых катетеров, эндотрахеальных вмешательствах, наличии дренажных систем и т. п. Впрочем, и в этом случае они относятся к менее частым патогенам, чем стафилококки (бактериемия) или *S. albicans* (инфекция мочевого тракта) (117). Главное заключается в другом. Несмотря на определенную «вторичность», неферментирующие грамотрицательные бактерии, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* наиболее часто вызывают патологию, лечение которой является для врача сложной задачей. Наибольшее число спорных или просто ошибочных назначений антибиотиков при вентиляторно-ассоциированной пневмонии было выявлено в тех случаях, когда возбудителями были именно неферментирующие грамотрицательные бактерии. Это распространялось и на сочетанную антибиотикотерапию. С другими возбудителями справиться оказалось сложно, но решение часто было найти проще.

Именно устойчивость к этиотропным лекарственным средствам традиционно подвела исследователей к мнению о целесообразности сочетанного применения антибиотиков и для профилактики возникновения резистентности среди этих бактерий, и для ее преодоления с достижением клинического эффекта.

Исторически первым микробом среди названных, который побудил сформулировать проблему комплексной терапии, была синегнойная палочка, *Pseudomonas aeruginosa*. Сегодня трудно себе представить, что в доантибиотическую эру эта бактерия была очень редким возбудителем заболеваний человека. Микроб хорошо знали, он был описан еще в конце XIX в. Врачам старшего возраста он был известен то как *Bacillus pyocyaneum*, то как *Bacterium pyocyaneum*. После выделения рода *Pseudomonas* микроб был отнесен к нему и получил нынешнее название. Прозвучит парадоксально, но антибиотики оказались основным индуктором этиологической роли *P. aeruginosa* в патологии человека. Микроб оказался устойчив к препаратам первых двух десятилетий антибиотической эры (бензилпенициллину, ампициллину, пенициллиназоустойчивым пенициллинам, тетрациклинам, хлорамфениколу

и, в значительной степени, хотя и не полностью, к аминогликозидам). Подчеркнем еще раз, речь идет об антибиотиках того периода. Их селективное давление на фоне интенсивного (зачастую бесконтрольного) использования создало конкурентную нишу, в которой *P. aeruginosa* получила благоприятные условия для размножения. Поврежденные ткани, дефектный иммунный статус, применение антибиотиков, к которым палочка сине-зеленого гноя устойчива, все это вместе взятое создало оптимальные условия для развития популяции этого микроба и проявления его болезнетворных свойств. Заболевания, вызванные *P. aeruginosa*, не просто разнообразны, но могут протекать крайне тяжело и, подчеркнем еще раз, плохо поддаваться этиотропной терапии. В результате вынужденно возникло целое направление поиска антибиотиков активных преимущественно в отношении *P. aeruginosa*. Они так и называются до сегодняшнего дня — антипсевдомонадные антибиотики. Поиск в определенной степени был успешным. Вспомним ныне мало применяемые карбенициллин, мезлоциллин, азлоциллин. К числу активно используемых относится сегодня переживающие второе рождение полимиксины В и Е (колистин). Несколько антибиотиков рассматриваются как препараты выбора в наши дни (пиперациллин, пиперациллин-тазобактам, цефтазидим и он же в сочетании с авибактамом или тазобактамом, меропенем и дорипенем). Может быть приведен перечень других антибиотиков, чья антипсевдомонадная активность является предметом рассмотрения (цефидерокол, цефепим-зидебактам и др.). Но несмотря на это, вопрос об антибиотикотерапии вызванных *P. aeruginosa* инфекций остался не только актуальным, но и труднорешаемым.

Культуральные свойства, патогенность, чувствительность к антибиотикам микроба достаточно полно изложены в ряде обзорных работ (13, 101). В плане обсуждаемой проблемы сочетанной терапии вызванных им инфекций выделим тем не менее несколько аспектов. Уже подчеркивалось, что *P. aeruginosa* устойчив к широкому кругу антибиотиков, что, помимо конститутивной (природной) резистентности, тревогу вызывает ее нарастающий вторичный вариант. Возникновение устойчивости связано с применением самих антимикробных препаратов. В первую очередь это коснулось бета-лактамовых антибиотиков. Создание антипсевдомонадных пенициллинов было существенным шагом вперед в лечении инфекций, вызванных палочкой сине-зеленого гноя. Особо прочные позиции в группе этих антибиотиков занял пиперациллин

как эффективный и малотоксичный препарат. Однако, как и многие другие грамотрицательные бактерии, палочка сине-зеленого гноя оказалась способна образовывать широкоспектральные бета-лактамазы, карбапенемазы в том числе, существенно ограничивающие или исключают возможность использования так называемых антипсевдомонадных пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов. Ингибиторы бета-лактамаз (те, что нашли широкое применение) проблему пока не решают, или лишь в ограниченной степени способствуют преодолению резистентности. Как всегда бывало в такой ситуации, исследователи вернулись к возможности назначения разных по механизму действия антибиотиков. Решались (и решаются сегодня) две основные задачи: предупреждение возникновения резистентности *P. aeruginosa* к противомикробным препаратам и ее преодоление, если она уже существует. В реальности поиск был сосредоточен на перспективе сохранения бета-лактамов как средств этиотропной терапии или компенсации их отсутствия, если степень устойчивости к бета-лактамам исключала возможность назначения этих антибиотиков. Таковы были главные, хотя и не единственные, направления поиска. Закономерно, что отправной точкой были витральные исследования. Их результаты были благоприятны и давали основание считать применение сочетаний антибиотиков при процессах, вызванных *P. aeruginosa*, перспективным (101, 113). Авторы использовали различные комбинации противомикробных средств и исследовали их, применяя несколько вариантов методических приемов (перекрестное титрование, отмирание клеток во времени, Е-тест). Они пришли к совпадающему благоприятному выводу, названному выше. Однако были и существенные оговорки.

В первом разделе настоящей книги представлена серия антибиотических сочетаний, которые прицельно предназначены для лечения разных, преимущественно тяжелых заболеваний, вызванных *P. aeruginosa*. Заметим, что они взяты из документов, цель которых — регламентировать антибиотикотерапию, обеспечить ее максимально возможную эффективность. Неудивительно, что в качестве основных антибиотиков названы бета-лактамы, обеспечивающие бактерицидность и являющиеся достаточно хорошо переносимыми для больных (если иметь в виду их прямое токсическое действие). Но, как уже подчеркивалось выше, для бета-лактамов драматичной проблемой является вторичная устойчивость к ним бактерий. *P. aeruginosa* не только не является в этом отношении

исключением, но скорее ее «наведенная» резистентность носит весьма выраженный и частый характер. Среди путей решения (лучше сказать — преодоления) проблемы логичными представляются попытки найти какие-то сочетания антибиотиков, которые были бы перспективны или даже оптимальны для терапии данной инфекционной патологии. В этом издании уместно привести некоторые из подобных исследований (54, 164, 165, 192, 197).

Выбор антибиотиков для их сочетанного использования достаточно часто базируется на предположении, что если в микробной клетке они действуют на разные мишени, то это может обеспечить и потенцированный подавляющий эффект, и ограничение в развитии устойчивости. Впрочем, эта же логика приемлема и для антагонистического действия. Первое утверждение окажется спорным, если не учитывать, что для бета-лактамов и других «бактерицидных» антибиотиков иные препараты, не обеспечивающие летального действия, могут быть конкурентны. В то же время, что касается появления и размножения резистентных клеток, антибиотики с разными механизмами действия на микроб могут влиять благоприятно. В этой связи привлекают внимание исследования, показавшие перспективность сочетаний бета-лактамов с фторхинолонами. Исходным положением было отсутствие параллелизма в появлении клеток, резистентных к той и другой группе антибиотиков, если на микроорганизмы действовали только карбапенемы. Это способствовало, что представляется закономерным, появлению бактерий, устойчивых к карбапенемам, но не к фторхинолонам. Такой же эффект прослежен, если на микроб действовали только фторхинолоны. Устойчивость к ним возрастала, но не к карбапенемам. Интересны в этой связи результаты серии экспериментов, объектами изучения в которых были палочки сине-зеленого гноя и антибиотик имипенем (карбапенем) и левофлоксацин (фторхинолон) (127–129). Авторы в своих исследованиях ушли от методологии, которая предполагала использование стабильной концентрации антибиотиков. А это удел и перекрестного титрования («шахматной доски»), и других наиболее признанных витральных опытов. В специальном устройстве концентрация антибиотиков и их сочетаний менялась, имитируя процессы, происходящие *in vivo* (в биосубстратах, включая кровь). Подход не новый, но редко используемый в силу необходимости специального оборудования и трудоемкости. В работах прослежены как эффект

подавления роста и жизнеспособности клеток микроба, так и появление резистентных особей. Контролем служили системы с монопрепаратами, действие которых сравнивали с влиянием на оба показателя сочетаний имипенема с левофлоксацином.

Исследования подтвердили, что и тот, и другой антибиотик способствуют возникновению устойчивых клеток, преимущественно (хотя и не исключительно) только к используемому антибиотику (к карбапенему в опытах с имипенемом, и к фторхинолону при использовании левофлоксацина). Авторы исходили из возможности экспрессии одного из поливалентных генов, определяющего такой возможный механизм устойчивости, как выведение (эффлюкс) антибиотиков. Если происходит его активация, то может изменяться интенсивность выброса большой группы антибиотиков, включая и фторхинолоны, и карбапенемы. В целом же перекрестная устойчивость была редкой. Показано, что сочетание антибиотиков действует на инокулюм бактерицидно, заметно усиливая летальное действие при тех концентрациях, при которых монопрепараты были малоэффективны или просто неактивны. Но центральным вопросом было влияние сочетанного применения антибиотиков на возникновение резистентности, на частоту мутаций, ведущих к появлению устойчивых к карбапенему и к фторхинолону клеток. Само по себе, в том случае, если действие двух антимикробных средств приводило к полному подавлению жизнеспособности инокулюма, резистентность исключалась. Но это достаточно известный эффект, который предполагает необходимость бактерицидности антибиотикотерапии при любом варианте — применении монопрепаратов или их комплекса. Сам факт гибели микробов в модельной системе, имитирующей ситуацию *in vivo*, не может не привлечь внимание при оценке перспективы совместного применения карбапенемов и фторхинолонов. Естественно, важным компонентом для достижения результата была чувствительность микроба к антибиотикам. Можно было допустить, что при резистентности опытных штаммов *P. aeruginosa* эффект окажется другим. Эксперименты выявили достаточно интересные закономерности. Оказалось, что, если микроб был чувствителен к одному антибиотику, но устойчив к другому, потенцированный эффект все равно оказывался достижим. Более того, он найден и в том случае, если микроорганизм был устойчив к обоим антибиотикам, причем резистентность могла быть значительной (с заметным превышением принятого критерия чувствительности). Эффект был установлен

по особым его характеристикам — числу выживших бактерий и количеству резистентных клеток. И тот, и другой показатель свидетельствовал об активности сочетания, в то время как монопрепараты были полностью или в значительной степени не действенны. Комбинированный препарат в некоторых случаях обеспечивал подавление жизнеспособности культуры, в то время как имипенем и левофлоксацин, взятые отдельно, давали лишь временный эффект, после чего наблюдали развитие популяции уже устойчивых к антибиотикам клеток. Авторы достаточно убежденно объяснили полученный результат не только летальным действием сочетания антибиотиков (селекцией), но и их способностью ингибировать активность генного аппарата, в том числе и упомянутого выше гена полирезистентности.

Подобная точка зрения далеко не единственная. В данном случае она привлекает обоснованием с использованием динамичной системы эксперимента, учетом влияния фармакокинетики на результат.

Достаточно интересен и убедителен ряд других исследований, некоторые из которых заслуживают упоминания.

Следует привести сообщение об эффективности сочетания полимиксина с бета-лактамами антибиотиками при костно-суставных поражениях, вызываемых *P. aeruginosa* (161). Микроб в значительной части наблюдений был множественно устойчив к противобактериальным средствам, в том числе бета-лактамной структуры. Каждый третий больной был оперирован с замещением сустава соответствующим протезом. Монотерапия антибиотиками включала полимиксин или бета-лактамы (цефтазидим, цефепим, азтреонам, пиперациллин-тазобактам и карбапенемы). Для комплексной терапии помимо полимиксина были взяты цефтазидим, азтреонам, карбапенемы, пиперациллин-тазобактам, цефепим. Следует отметить, что каждая группа больных, леченная тем или иным антибиотиком или их сочетанием, была сравнительно невелика, что делает невозможным достоверное суждение о преимуществе того или иного комплекса. Но в целом сочетанная терапия (суммарно) в сравнении с монотерапией по результативности (выздоровление, его сроки, инфекционные осложнения) была достоверно предпочтительней — ее результативность была в два раза выше. Однако наибольший эффект был получен, если к антибиотикотерапии присоединяли оперативное пособие с удалением протеза и пораженных тканей.

Данное исследование, подтверждающее перспективность комплексного применения антибиотиков, интересно тем, что эффективность выявлена при поражении тканей, в которые и полимиксин, и бета-лактамы проникают плохо. Это относится и к костной структуре, и к связочному аппарату. Полученный авторами работы положительный результат дал возможность сформулировать несколько направлений сочетанного использования антибиотиков как фактора профилактики инфекций (в том числе вызванного *P. aeruginosa* и другими грамотрицательными бактериями), после операции на костях и суставах. Однако главное, что подчеркнуто исследованием, — сочетание полимиксина с бета-лактамами может улучшить результат терапии костно-суставной патологии, вызванной множественно устойчивыми штаммами палочки синезеленого гноя. И это важное дополнение к тем благоприятным результатам, которые были получены при иных заболеваниях той же природы, упомянутыми выше. Впрочем, в данном конкретном варианте патологии (поражение костной ткани, связочного аппарата) антибиотикотерапия, в том числе сочетанная, полноценна, если она осуществляется параллельно с оперативным удалением нежизнеспособных тканей, а также протеза, если к тому есть показания (102). Процессы, вызванные *P. aeruginosa*, признаны достаточно веской причиной для подобной терапевтической тактики.

Интересны сравнительные результаты оценки эффективности моно- и сочетанной терапии при поражении легких, вызванных *P. aeruginosa*. Они приведены сравнительно недавно (115). Внимание к работе привлекает несколько моментов. Возбудитель, палочка синезеленого гноя, был полирезистентен. Микроб оказался устойчив к бета-лактамам, в том числе пиперациллину с тазобактамом, цефалоспорином (включая цефтазидим и цефоперазон с сульбактамом), карбапенемам (имипенему, меропенему, дорипенему), а также к аминогликозидам и фторхинолонам (ципрофлоксацину, левофлоксацину). Однако большая часть изученных культур была чувствительна к полимиксину Е (колистину) и фосфомицину. Второе существенное обстоятельство — антибиотиками лечили больных с тяжелой формой легочной патологии. У большей части пациентов была госпитальная инфекция или речь шла о вентиляторно-ассоциированной пневмонии. Больные, как правило, страдали рядом иных серьезных заболеваний. Для терапии использовали как монопрепараты — полимиксин Е (внутривенно и ингаляционно), карбапенемы, пиперациллин с тазобактамом и фосфомицин.

Для сочетанной терапии применяли полимиксины В (колистин) в сочетании с бета-лактамами или фосфомицином. Оценивая полученные результаты по смертности среди больных в течение месяца и используя приемлемые в данном случае статистические методы оценки достоверности полученных данных, авторы работы однозначно пришли к выводу об эффективности сочетанной терапии, обеспечивающей достоверное ее преимущество по сравнению с результатами монотерапии теми же антибиотиками. Смертность сократилась более чем в 1,5 раза. При этом подчеркивается, что речь идет о лечении процессов, вызванных полирезистентными штаммами, но к одному из взятых антибиотиков возбудитель был чувствителен. Эти оговорки значимы, поскольку они отражают те тенденции, которые могут быть названы если не типичными, то по меньшей мере частыми при анализе результатов сочетанного применения этиотропных препаратов. Следует отметить, что авторы связали положительные результаты лечения антибиотическими препаратами с использованием высоких (но допустимых) доз антибиотиков и режимом пролонгированного их введения больному. Последние два обстоятельства, обеспечивающих поддержание в организме человека достаточных концентраций взятых вместе антибиотиков, также представляют собой важный элемент для получения потенцированного действия на микроб и в целом на инфекционный процесс. Названные факторы не раз упоминаются в данной книге как значимые при сочетанной антибиотикотерапии.

Похожие результаты были приведены другой группой авторов (163). Объектом наблюдения были тяжелые больные с легочной патологией, с поражением органов живота, мочевыводящей системы, а также с септическими процессами, возбудителем которых была палочка сине-зеленого гноя. Как и в предыдущем исследовании, больных лечили полимиксином (только полимиксином В), карбапенемами (большая часть больных получала меропенем), а также в единичных наблюдениях пиперациллином-тазобактамом, ампициллином-сульбактамом и некоторыми другими препаратами. В сочетании использовали полимиксин и один из названных антибиотиков, сравнивали смертность при комбинированной терапии и лечении монопрепаратом, а также частоту осложнений (главным образом — нефротоксическое действие). Учитывали чувствительность микроба (*P. aeruginosa*) к сочетаемым антибиотикам. Высокая резистентность к ним исключала целесообразность включения больного в анализ. Этот момент стоит отметить особо.

Авторы признают, что ограниченное число наблюдений не всегда дает возможность достоверно судить о преимуществе (или его отсутствии) некоторых сочетаний антибиотиков. Однако суммарно комплексная терапия оказалась значительно более эффективной, или лечение одним полимиксином В. Смертность снижалась в 1,5 раза. С учетом различий, статистически убедительных, и тех тенденций, которые были отмечены в малых группах, сочетание полимиксина В и карбапенемов (меропенема) является перспективным при лечении инфекций, вызванных палочкой сине-зеленого гноя, в том числе и преимущественно при устойчивости возбудителя к бета-лактамам. Серьезных осложнений, вызванных полимиксином и его сочетанием с другими антибиотиками, не наблюдали.

Целесообразность сочетанного применения антибиотика аминокликозида с фосфомицином нашла объяснение в достаточно очевидных свойствах как грамотрицательных бактерий, так и этих антибиотиков. Известно, что аминокликозиды значительно менее активны в анаэробных условиях. С учетом клинических реалий допустимо сказать «неактивны». Это связано с тем, что их проникновение через клеточные мембраны микроорганизмов существенно снижается в отсутствие кислорода. Следовательно, и внутриклеточная концентрация антибиотика тоже уменьшается. Соответственно, действие аминокликозидов на функцию их мишени, рибосом клетки, становится ограниченным (или в том же клиническом плане оказывается несущественным). Поэтому любое вещество, способное интенсифицировать проникновение аминокликозида в микробную клетку, окажется способным потенцировать его антимикробную активность. К таким «синергистам» относится фосфомицин.

Фосфомицин в анаэробных условиях сохраняет свое противомикробное действие. То есть он не только способствует проявлению активности аминокликозида, но и сам синхронно действует как антибиотик. Кроме того, сочетание этих препаратов подавляет экспрессию гена нитратредуктазы, необходимой для роста *P. aeruginosa* (70). К этому необходимо добавить установленную способность сочетания ограничивать такое свойство микроба, как образование биопленки, что нашло клиническое подтверждение при муковисцидозе. Сказанное хорошо укладывается в понимание синергидного действия как отражения нескольких процессов, идущих в микробной клетке или в их сообществе. Однако это же ограничивает его предсказуемость.

Несколько другие результаты были получены в исследовании, в котором авторы сопоставили активность бета-лактамов в сочетании с фторхинолонами и аминогликозидами (164). Объектом изучения были культуры палочки сине-зеленого гноя, устойчивые к антибиотикам, в том числе к пенициллинам и цефалоспорином. Варьировали совместное использование в экспериментах пиперациллина (с тазобактамом) и левофлоксацина, его же с амикацином, цефоперазона (с сульбактамом) и амикацина или цефоперазона и левофлоксацина и, для сравнения, амикацина с левофлоксацином. Использовали оба наиболее принятых методических приема: перекрестное титрование («шахматная доска») и отмирание клеток во времени. Более чем в 70% наблюдений оба метода дали совпадающие результаты. Было найдено, что сочетание пиперациллина (с тазобактамом) и левофлоксацина обеспечивало синергидное действие в 73% исследований. Оно признано авторами наиболее действенным. Достаточно эффективным было совместное использование цефтазида и амикацина, и амикацина с левофлоксацином (около 60% исследований продемонстрировали синергидный эффект). Как и во многих других работах, отмечено влияние концентраций взятых антибиотиков на возможность получения того или иного результата в зависимости от степени чувствительности (резистентности) микроба к тому или иному препарату. Отсюда предложение авторов лабораторно оценивать сочетанное действие антибиотиков до и во время лечения больных. Подчеркнуто, что это особенно целесообразно, если возбудитель *P. aeruginosa* полирезистентен к антибиотикам.

Бактерии рода *Acinetobacter* являются вторым по числу упоминаний после *P. aeruginosa* среди возбудителей заболеваний человека, относимых к группе «неферментирующих». Без особой натяжки болезнетворность этой группы микроорганизмов может считаться результатом побочного эффекта антибиотикотерапии. Многие годы представители рода *Acinetobacter* практически не рассматривались как патогены или вызванные ими процессы считались исключением из правила. Но, как и в ситуации с палочками сине-зеленого гноя, природная резистентность к антибиотикам и подавление антимикробными препаратами конкурентных микроорганизмов позволила бактериям рода *Acinetobacter* прийти на смену иным возбудителям гнойной патологии человека.

Говоря об этих микроорганизмах, следует сделать одну важную оговорку. В мировой литературе (в том числе посвященной

действию сочетаний антибиотиков) обычно говорят об ацинетобактерах (называя род), или об *Acinetobacter baumannii*. Последний вид рода действительно наиболее часто вызывает заболевание. Но он не единственный в этом качестве. Существует еще *A. calcoaceticus* var. *lwoffii*, который вызывает сходную патологию, что и более частый вид. Да и по чувствительности к антибиотикам они сходны. Поэтому кто-то предпочитает писать об *A. baumannii*, имея в виду на самом деле оба болезнетворных вида, кто-то просто упоминает *Acinetobacter spp.*, подразумевая любого из двух возбудителей.

Бактерии рода *Acinetobacter* являются типичными представителями возбудителей так называемой госпитальной инфекции. Это раневая инфекция, внутрибольничная пневмония, поражения мочевыводящих путей, сепсис. Микроб способен колонизировать устройства, используемые в терапевтических целях (катетеры, дренажи, аппаратуру для вентиляции легких и гемодиализа). Он образует биопленки со всеми вытекающими последствиями для терапии. И все это наряду с конститутивной резистентностью ко многим антибиотикам, частотной и глубинной вторичной устойчивостью к этиотропным препаратам, которая получила широкое распространение в последние годы. Круг антибиотиков, которые могут быть используемы для лечения заболеваний, вызванных *Acinetobacter spp.*, становится все уже. А он и так невелик. Это карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем, эртапенем), которые многие авторы рассматривают как основные антибиотики для лечения вызванных микробом тяжелых инфекций (13, 18). Однако сегодня стало неприятной реальностью образование микробом карбапенемаз, резко ограничивающих возможность использования этих антибиотиков. Неясна перспектива пенициллинов в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз, хотя полагают, что чувствительность *Acinetobacter spp.* к ампициллину с сульбактамом достаточна для достижения терапевтического эффекта. Тут проявляется исключительная особенность микроорганизмов, принадлежащих к этому роду. Они чувствительны к сульбактаму. Речь идет именно об активности этого соединения как антибиотика. Она дополняет его способностью быть к тому же ингибитором бета-лактамаз. Нельзя сказать, что действие сульбактама на бактерии рода *Acinetobacter* значительно, но, тем не менее, оно реально. Антибиотик может быть использован как монопрепарат в нетяжелых клинических случаях. Однако перспективнее его применение

в сочетании с другими антибиотиками, особенно бета-лактамой структуры. Микробы, кроме того, могут быть чувствительны к некоторым цефалоспорином (цефтазидим, цефепим) и фторхинолонам. Терапевтическое значение последних еще требует изучения. И вот тут следует вернуться к проблеме вторичной устойчивости микроба. Очевидно, что бета-лактамы являются наиболее перспективной группой антибиотиков для лечения инфекций, вызванных ацинетобактерами. Однако оказалось, что возбудитель способен продуцировать весь набор бете-лактамаз, разрушающих и пенициллины, и цефалоспорины, и карбапенемы, и монобактамы (азтреонам). Этот тип резистентности имеет отчетливую тенденцию к распространению, возникает в процессе антибиотикотерапии быстро и носит интенсивный характер. Особенно это касается образования карбапенемаз. Однако бактерии рода *Acinetobacter* способны использовать и другие известные механизмы устойчивости к антибиотикам, что определило потенциальную их резистентность не только к бета-лактамам, но и фторхинолонам, аминогликозидам, полимиксином и другим антибиотикам.

Все перечисленное выше делает антибиотикотерапию инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, достаточно сложной проблемой, и традиционно в этой ситуации обращают внимание на возможность сочетанного применения антимикробных препаратов. Прежде всего назовем исследования, выполненные *in vitro*. Они показали, что к комплексной терапии есть весомые предпосылки. Помимо очевидного расширения спектра действия и трудно прогнозируемого ограничения развития устойчивости оказалось, что определенные сочетания антибиотиков действуют на микроб синергидно (57, 125, 145). Закономерно, что внимание исследователей было сосредоточено прежде всего на столь частых среди представителей рода *Acinetobacter* множественно-устойчивых штаммах, а среди антибиотиков на таких, к которым резистентность встречалась реже, — полимиксины, сульбактам, фосфомицин (51, 59, 76, 103, 147). Еще одно направление поиска — возможность преодоления с помощью сочетаний резистентности микроба к бета-лактамам, карбапенемам в первую очередь. Авторами были использованы все известные методы оценки чувствительности микроорганизмов к действию нескольких (обычно двух) антибиотиков. При всей неизбежной в данном случае пестроте результатов они, подчеркнем еще раз, убедительно показали возможность с помощью комплекса препаратов проявления синергидного действия,

преодоления в той или иной степени устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, достижения в ряде случаев летального эффекта. Однако это оказалось значимым и по частоте эффекта, и по его степени применительно к определенным антибиотическим парам, далеко не ко всем. В качестве базового компонента сочетаний чаще всего использовали один из полимиксинов (обычно полимиксин Е, колистин). Основанием для такого выбора было то внимание, которое уделяется штаммам, образующим широкоспектральные бета-лактамазы. Синтез этих ферментов исключает или в значительной степени ограничивает применение бета-лактамных антибиотиков, в частности — карбапенемов, из-за продукции карбапенемаз. Однако, значимость карбапенемов как лечебных препаратов существенна. Отсюда попытки их использовать вместе с другими антибиотиками. Помимо сочетаний полимиксина с карбапенемами большое внимание уделено сочетанному действию этого антибиотика с сульбактамом. Интерес к последнему вполне объясним. Уже отмечено выше, что чувствительность бактерий рода *Acinetobacter* к сульбактаму — явление уникальное. Препарат во всех иных случаях не антибиотик, а ингибитор бета-лактамаз. Он имеет бета-лактамную структуру и его используют как своего рода «пустышку». Сродство сульбактама к некоторым бета-лактамазам, образуемым рядом грамотрицательных бактерий, выше, чем у антибиотиков этой же структуры (например, у ампициллина). В результате фермент в первую очередь соединяется с сульбактамом, а не с антибиотиком. Бета-лактамаза в итоге теряет свой разрушительный потенциал, и антибиотик остается активным. Таким образом, сульбактам выступает в роли инактиватора бета-лактамаз. Но не антибиотика. Исключение — его активность в отношении *Acinetobacter sp.* В данном случае это противомикробное соединение, но раз его применение как антибиотика лимитировано, то и вторичная резистентность к нему — явление нечастое. Беда только в том, что как антимикробное средство (по действию на ацинетобактеры) сульбактам не очень активен. Бета-лактамам (карбапенемам) как клинически значимый препарат он не конкурент. А вот в сочетании с другими антибиотиками (полимиксином особенно) он интересен, перспективен. Забегая вперед, отметим, что исследования *in vitro* и *in vivo* показали — это действительно так. Кроме сульбактама, в сочетании с полимиксинами были изучены фторхинолоны, гликопептиды (ванкомицин), тетрациклины (отнесем к ним и тигециклин), рифампицин, фосфомидин. Кроме

того, было проанализировано действие на микроб несколько других сочетаний, в том числе без полимиксина. В частности, объектом исследования были сульбактам с другими антибиотиками. Эти исследования дали ряд практически важных результатов. Прежде всего установлена не только совместимость (отсутствие антагонистического действия), но и вероятность синергидного действия полимиксина с несколькими другими антибиотиками, относимыми к «бактерицидным». Среди них рифампицин, пенициллины в сочетании с ингибитором бета-лактамаз, аминогликозиды (последних отметили как значимых в эксперименте, но не в клинике из-за нефротоксичности в сочетании с полимиксином), цефалоспорины 3–4-х поколений (32, 40, 110, 145, 159, 207). Синергизм проявлялся с разной частотой, что во многом определяется чувствительностью (резистентностью) изучаемых штаммов к антибиотикам. Верно отмечены разночтения в конечных результатах. Оно могло быть связано с методами исследований, которые были использованы, отсутствием единого подхода как к технике анализа, так и к трактовке полученных результатов.

Особо следует отметить возможность потенцированного действия сочетаний полимиксина с антибиотиками, механизм действия которых на *Acinetobacter spp.* своеобразен. Это сульбактам, фосфомицин, тигециклин (112, 125). Всякий «особый» механизм подавляющего и тем более летального действия на микроб дает определенный шанс эффективного воздействия на устойчивую микрофлору, в том числе при сочетанном применении с другими противомикробными средствами, широко используемыми в клинической практике. Сульбактам и фосфомицин в этом отношении перспективны. Однако, как уже отмечено выше, относительно небольшая активность того и другого антибиотика, бактериостатический характер действия лимитируют частоту проявления синергидного действия, нередко ограничивая его суммарным. При условии резистентности микроба последний эффект может быть расценен как положительный, целесообразный. Конкурентного действия полимиксина с сульбактамом и фосфомицином исследователи не наблюдали. Применение сульбактама вместе с ампициллином, сульбактама с цефоперазоном и полимиксином (сульбактам в данном случае формально был в роли ингибитора бета-лактамаз) в витральных исследованиях обеспечивало такой же результат, что и без бета-лактамного антибиотика (110), что могло быть связано с противомикробным действием сульбактама.

Еще одним объектом, привлечшим внимание как компонент сочетанной терапии инфекций, вызванных резистентными штаммами *Acinetobacter spp.*, явился тигециклин. Лечебный потенциал этого антибиотика, который, с некоторыми оговорками, может быть отнесен к тетрациклинам, привлекает достаточно пристальное внимание как средство преодоления резистентности бактерий, грамотрицательных особенно. В их числе были и ацинетобактеры. Найдено, что тигециклин с полимиксином *in vitro* могут действовать на *A. baumannii* синергидно, хотя и редко. В большинстве случаев наблюдали индифферентное действие, однако не антагонистическое. Впрочем есть упоминание о том, что оно пусть не часто, но возможно (49, 110). Тигециклин в последние годы вызывает достаточно серьезную настороженность в силу не очень понятного негативного влияния на эффективность терапии некоторых легочных патологий. Поэтому целесообразность его использования служит предметом дискуссии и достаточно противоречивых суждений. Витральные исследования сочетанного действия этого антибиотика с другими препаратами на ацинетобактеры дали мало оснований для их применения (152).

Обсуждение результатов исследований *in vitro* как основы для последующего назначения антибиотиков при инфекциях, вызванных *Acinetobacter spp.*, дает повод вернуться к сочетаниям полимиксинов с карбапенемами (имипенемом, меропенемом, эртопенемом, дорипенемом). Разносторонний анализ соответствия результатов, полученных в лабораторных условиях и в клинической практике, дал основание считать аналитические исследования целесообразными. Их можно называть базовыми для выбора препаратов и их дозы, равно как и для целесообразности самого использования сочетанной антибиотикотерапии (207). С той или иной степенью убежденности к такой же мысли приходят исследователи иных сочетаний полимиксина с антибиотиками других групп. Авторы не оспаривают недостаточную стандартизацию самих методов исследований, те разночтения, которые могут возникнуть в результате использования разных аналитических приемов и отсутствия надежных критериев оценки полученных результатов. Тем не менее они с достаточной степенью уверенности (подтвержденной статистическими выкладками) говорят о перспективности сочетанного применения полимиксинов, карбапенемов, а также в ряде случаев фосфомицина, рифампицина, ампициллина с сульбактамом. Но при этом целесообразны лабораторный анализ,

исключение антибиотиков с высокой степенью резистентности к ним микроба, варьирования дозы бета-лактамовых антибиотиков с учетом чувствительности возбудителя. И конечно, должно быть учтено состояния органов-мишеней больного для оценки опасности антибиотиков с выраженным прямым токсическим действием (полимиксины, аминогликозиды, рифампицин).

Но все сказанное, это не более чем предтеча клинического использования сочетаний антибиотиков при инфекциях, вызванных *Acinetobacter spp.* Каковы же результаты их применения?

Исследований подобного рода и много, и мало. Оценить потенциал комплексного применения антибиотиков пытались многие авторы. Но все сходятся в том, что об окончательном выводе говорить рано, поскольку оценивали разные группы больных по отличающимся параметрам. Разные сочетания антимикробных средств, различные дозы препарата и режимы их введения, наконец, чувствительность микроба к тем или иным антибиотикам отличались и весьма существенно. И тем не менее, в большинстве публикаций, в том числе обзорного характера, превалирует положительная оценка перспективы назначения нескольких антибиотиков, основанием чего явились клинические наблюдения (47–49, 117, 159, 163, 189, 190, 204). Особо привлекает внимание убежденность ряда авторов в необходимости назначения сочетанной антимикробной терапии на основе лабораторных (микробиологических) данных (47, 48, 125, 190). Предпосылками для этого явились ограниченная чувствительность бактерий рода *Acinetobacter* к антибиотикам, возможность резистентности штаммов, причем существенная (значительные МПК), необходимость достижения бактерицидного эффекта, установленная перспектива достижения синергидного действия на возбудителя. Хотя исследователи признают методическое несовершенство лабораторного обеспечения комплексной терапии, тем не менее ее считают более надежной и, что главное, дающей в результате благоприятный терапевтический результат. Особо подчеркивается значимость сочетанного назначения антибиотиков на основе микробиологических исследований при полирезистентности возбудителя к антибиотикам, что типично для *Acinetobacter spp.*

Последнее обстоятельство явилось причиной особого внимания клиницистов к назначению полимиксинов (чаще колистина — полимиксина Е), в том числе в сочетании с другими антибиотиками. Ограниченная устойчивость микроба к этим антибиотикам

и высокая устойчивость к бета-лактамам сделали полимиксины своего рода ведущими препаратами в лечении инфекций, вызванных резистентными *Acinetobacter spp.* Хотя все авторы единодушны во мнении об опасности проявлений прямого токсического действия полимиксинов (нефротоксичности особенно), тем не менее считают их применение необходимым и особенно в сочетании с другими, малотоксичными антибиотиками. Это и было реализовано. Спектр антибиотиков, которые нашли приемлемыми для сочетанного использования с полимиксинами при лечении инфекций, вызванных ацинетобактерами, достаточно широк. Это прежде всего карбапенемы. Упоминают все четыре наиболее приемлемых препарата этой группы (имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем). Однако по очевидной причине чаще всего назначали исторически давние и более изученные первые два карбапенема. Основанием для такого выбора была ранее установленная практика их применения при заболеваниях, вызванных *A. baumannii* с относительно успешным результатом, совместимость с полимиксинами, подтвержденная экспериментами *in vitro*, сравнительно низкая токсичность, позволяющая использовать большие дозы антибиотика. Однако высокой устойчивости микроба к карбапенемам и тем более при резистентности его к полимиксинам возможность использования такого сочетания большинством авторов исключалась. Преимущество комплексной терапии прослежено как по показателю смертности среди больных (по сравнению с результатом монотерапии), так и на основании микробиологических данных — подавление возбудителя (47, 48, 117, 163). И здесь опять уместно вспоминать убежденность ряда авторов в необходимости лабораторного подтверждения целесообразности «прицельной терапии».

Помимо карбапенемов положительную оценку клиницистов получили сочетания полимиксинов с сульбактамом или с ним же в совместном препарате с ампициллином (то есть с двойной функцией сульбактама — антибиотика и ингибитора бета-лактамаз, разрушающих ампициллин).

В нескольких наблюдениях отмечено преимущество сочетаний полимиксина с рифампицином по сравнению с действием только полимиксина. Были использованы и иные антибиотические комплексы, однако они не дали убедительных показателей их полезности.

Клинические исследования очень различаются по своей убедительности. Причины этого названы выше. Основной фактор —

малое количество наблюдений при одноклассной патологии. Тем не менее есть ряд привлекающих внимание сообщений. Одно из них (163) обобщает результаты терапии тяжелой патологии кро-ви, легких, органов живота, вызванной *A. baumannii*. Во всех слу-чаях возбудитель был полирезистентен в том числе и к бета-лактам-ам, но чувствителен к полимиксину. В качестве сочетаний были взяты полимиксин вместе с карбопенемом (имипенем, меропенем) или пенициллинами с ингибиторами бета-лактамаз (ампициллин-сульбактам, пиперациллин-тазобактам). Основную часть больных лечили полимиксином с карбапенемами. Авторы исходили из того, что сочетание рационально, если к базовому антибиотику (полимиксину) микроб чувствителен, но ко второму препарату устойчив (что и было реализовано). Контрольная группа больных получила только полимиксин. Сравнение результатов лечения монопре-паратом и комплексом антибиотиков показало существенное пре-имущество последнего. Смертность в течение месяца наблюдения за больными была достоверно меньше при сочетанной терапии. Следует заметить, что и в этой работе число больных в контрольной и основной группах было относительно небольшим, но статисти-чески признано существенным. Еще один важный результат, который следует из этой работы, — отсутствие влияния бета-лак-тамных антибиотиков на нефротоксичность полимиксина. Кли-ренс эндогенного креатинина в контрольной и опытной группах были близкими.

Серьезный интерес представляет исследование, выполненное интернациональной группой специалистов, поставившей задачу оценить опубликованные данные об эффективности сочетанной терапии при различной патологии, вызванной *A. baumannii* (114). В этой работе акцент был сделан на эффективности не только соче-таний с полимиксином, но и с сульбактамом. Последний был взят в комплексе с разными антибиотиками (в том числе полимикси-ном). Во всех случаях возбудитель был полирезистентен (вплоть до панрезистентности). Основная группа больных страдала си-стемной инфекцией или/и тяжелой патологией легких. Оценивали клинические данные (течение заболевания, исход, результаты микробиологических исследований, возникновение осложнений, включая проявление прямого токсического действия антибиоти-ков). В качестве сочетаемых антибиотиков (помимо полимикси-на, полимиксина Е, колистина и сульбактама) назначали тигеци-лин, карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем). Обычно

использовали два антибиотика, но приведены также результаты терапии тремя препаратами: полимиксин (колистин), сульбактам, тигециклин. Основным препаратом сравнения являлся полимиксин, реже сульбактам.

Оценивая в целом результаты применения антибиотических сочетаний, авторы убежденно декларируют их целесообразность. Признавая ограниченность достоверности полученных данных в силу «пестроты» клинических ситуаций, антибиотических комплексов, состояния больных и степени устойчивости возбудителя, они утверждают, что сочетанная антибиотикотерапия способна благоприятно воздействовать на исход болезни, снижая смертность, улучшая микробиологические параметры (подавление микроба, ограничение резистентности) и в то же время не потенцируя токсичности антимикробных препаратов. Но все это при условии продуманного выбора антибиотических комплексов, их дозы, режима введения и надлежащего контроля над состоянием больного (клинически, лабораторно, бактериологически). К числу перспективных отнесены сочетания полимиксина с сульбактамом, полимиксина с карбапенемами, а также полимиксина, тигециклина, сульбактама, взятых вместе. Следует отметить высокую оценку, которая была дана редкому в практике тройному сочетанию антибиотиков, нацеленному на одного возбудителя, *A. baumannii*. И это при условии, что лечебный потенциал одного тигециклина охарактеризован весьма скромно, скорее негативно. Совместное назначение трех антибиотиков авторами выделено как наиболее эффективное.

В связи с большим вниманием, которое уделяется потенцирующему действию рифампицина, следует упомянуть результаты изучения лечебного действия этого антибиотика вместе с полимиксином при инфекциях, вызванных *A. baumannii*. Оно не выявило каких-либо преимуществ комплексной терапии (204).

Приведенные данные говорят о серьезном потенциале сочетанной антибиотикотерапии при заболеваниях, вызванных ацинетобактерами. Однако, как и в других случаях, необходимо системное и методически единообразное изучение проблемы.

Роль стафилококков как возбудителей заболеваний человека не требует обсуждения. Она очевидна. Нет такого органа или такой ткани, в которой этот микроб не был бы способен вызвать воспалительный процесс, от легкого до тяжелого, в том числе септического. Антибиотикотерапия начала свой путь со стафилококковой инфекции. Проблема резистентности как следствие применения пенициллина тоже родилась у стафилококков и, если познакомиться с работами 1940–1950-х гг., сочетанное применение антибиотиков тоже изначально имело целью лечение стафилококковых процессов.

Стафилококки могут быть названы родоначальниками еще одного крайне тревожного явления — множественной резистентности микробов к антибиотикам. Вспомним так называемую «метициллинрезистентность». Этот неудачный термин обозначает устойчивость стафилококков ко многим антибиотикам, непременным объектом которой являются бета-лактамы препараты любой структуры: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы. «Метициллинрезистентные» стафилококки могут быть устойчивы к антибиотикам разных групп; так обычно и бывает. Но к бета-лактамам резистентность обязательна. Феномен выводит из арсенала лечебных средств самую большую, и, уместно заметить, самую эффективную группу этиотропных препаратов.

Сочетанное применение антибиотиков для воздействия на стафилококки имеет несколько побудительных моментов — общих и специальных. Это попытка путем достижения синергидного действия добиться большего терапевтического эффекта, предупредить развитие устойчивости стафилококков в процессе антибиотикотерапии (а это распространенное явление), преодолеть резистентность и, наконец, попытаться решить проблему «метициллинрезистентности». Оценивая то, что сделано, что вошло в некоторые распорядительные документы и рекомендательные публикации, приходится признать, что убедительных разработок пока мало, да и не всегда они представляются завершенными. Тем

не менее некоторые результаты исследований заслуживают быть упомянутыми.

По результатам клинических наблюдений сделано несколько серьезных попыток оценить целесообразность применения сочетаний антибиотиков при септических процессах, в том числе эндокардите стафилококковой природы. Предложено несколько обзорных работ с анализом исходов терапии сотен больных с современной статистической обработкой, на основании чего даны соответствующие рекомендации (99, 144, 162). Естественно, как это неизбежно бывает в работах клинического плана, группы больных, явившихся объектом анализа, далеко не однородны по тяжести заболевания, возрасту, сопутствующей патологии и прочим характеристикам, влияющим на исход лечебного процесса. Существуют заметные различия в выборе антибиотических пар, дозировках, режимах введения и продолжительности курсов антибиотикотерапии тем или иным антимикробным препаратом, взятым в сочетании. Все это необходимо учитывать, особенно при оценке тех выводов и рекомендаций, которые в итоге были сделаны (30, 73, 95, 99, 186).

Забегая вперед, отметим, что инфекционный эндокардит, как и иные септические заболевания стафилококковой природы, оказались своего рода «аутсайдерами» как объект рекомендуемого сочетанного антимикробного лечения. Причиной этого послужили итоги рассмотрения тех данных, которые были получены при монотерапии и комплексном применении препаратов. В значительной части случаев найти убедительные, статистически достоверные показатели в пользу сочетанной терапии не удалось. Примером таких итогов анализа, полученных в последние годы, может служить обзор большой группы немецких медиков различных лечебных учреждений (162). Авторы оценили ряд существенных показателей, полученных в результате лечения 964 больных со стафилококковой бактериемией, среди которых более чем у ста диагностирован эндокардит, а у каждого четвертого или пятого больного найден тяжело протекающий сепсис (с септическим шоком в том числе). Достаточно продуманным выглядит перечень используемых антибиотиков. Среди базовых — флуклоксациллин (пенициллиназоустойчивый пенициллин), гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин), даптомицин. Бета-лактамы использовали при отсутствии «метициллинрезистентности». В случае, если штаммы были

множественно устойчивы («метициллинрезистентны»), базовыми были ванкомицин (тейкоплагин), даптомицин, линезолид. В качестве второго антибиотика были взяты рифампицин, фторхинолоны (ципрофлоксацины, левофлоксацины, моксифлоксацин), фосфомицин. Ограниченность групп и по выявленной патологии, и по выбранной терапии (антибиотикам и их сочетаниям) компенсировали тщательной статистической обработкой полученных данных. Авторы сделали два заключения, заслуживающих особого внимания. Первое сводится к тому, что при стафилококковых процессах, вызванных как «метициллинчувствительными» штаммами, так и «метициллинрезистентными», сочетанная терапия перечисленными выше антимикробными препаратами существенно не влияет на смертность и число осложнений у больных вне зависимости от диагноза. Монотерапия оказалась ничем не хуже сочетанной. Сказанное в полной мере касается и эндокардита. Однако второй вывод, сделанный по итогам исследования, входит в определенное противоречие с первым. Комплексная терапия имела достоверные преимущества при наличии инородного тела. Это мог быть любой предмет, любое устройство, использованное в лечебных целях (протез сердечных клапанов, протез суставов и костной ткани, катетер). Сочетанная терапия, особенно с использованием в качестве второго препарата антибиотика группы хинолонов, достоверно способствовала профилактике поздних осложнений септического характера. Они возникали в два раза реже, чем при монотерапии.

К приведенным данным можно было бы относиться с осторожностью, если бы они в значительной степени не совпадали с мнением других авторов. Они также утверждают, что применение двух антибиотиков целесообразно, если инфекционный процесс стафилококковой природы развивается в присутствии чужеродной ткани. А это — вполне реалистичная клиническая ситуация.

Впрочем, жесткой точки зрения, что сочетание антибиотиков при стафилококковом септическом процессе необходимо только в случае наличия инородной ткани, придерживаются не все. В некоторых распорядительных документах (60) при тяжелой инфекции (эндокардит, сепсис, другие септические процессы) комплексная антимикробная терапия рассматривается как вполне приемлемая. Антибиотические пары меняются в зависимости от чувствительности к антибиотикам возбудителя и угрозы аллергической реакции у больного. Если микроб не «метициллинрезистентен»,

а больной не сенсibilизирован к бета-лактамам, комплекс включает пенициллиназоустойчивые пенициллины и ванкомицин. Если допускается возможность реакции больного на введение антибиотиков группы пенициллинов, последние рекомендовано заменить на цефазолин, но оставив ванкомицин как второй антибиотик. Заметим сразу, что, по мнению ряда авторов, смена одного бета-лактама на другой не является приемлемой. Прогнозировать тяжесть аллергической реакции не только сложно, но и опасно. Надежных критериев не существует, зато есть вероятность вместо «умеренной реакции» (так в «Указаниях») получить тяжелое осложнение, вплоть до анафилактического шока. Как бы ни было оно редко, оно возможно.

Безусловный интерес в таком документе представляют не только более широкие показания к сочетанному применению антибиотиков при поражениях стафилококковой природы (эндокардит, сепсис, другие септические процессы разного происхождения), но и выбор антимикробных средств, двух базовых антибиотиков — пенициллина (флуклоксациллин) и гликопептида (ванкомицин). Их совместимость, возможность достижения потенцированного эффекта была показана в экспериментальных исследованиях. В клинических работах целесообразность такого сочетания была выявлена при оценке состояния больных в относительно отдаленный период. Предполагалось, что поздние осложнения возникают значительно реже, если больных лечили флуклоксациллином и ванкомицином, взятыми вместе. Различие было достоверным — двукратным в пользу сочетанной терапии по сравнению с результатами лечения одним антибиотиком (183).

Упомянем, в частности, еще одну из последних работ (34), в которой авторы, развивая тему сочетанного использования пенициллинов и гликопептидов, изучили действие оксациллина и ванкомицина на стафилококки. Ценность экспериментов во многом определялась тем, что взятые штаммы были различны по чувствительности к антибиотикам. Помимо чувствительных, среди них были «метициллинрезистентные» и гетерогенные по чувствительности к ванкомицину культуры. Действие на микроб каждого препарата в отдельности и совместно изучали с использованием наиболее принятых методик — определение МПК перекрестным титрованием (метод «шахматной доски») и определением гибели клеток микроба во времени. Все использованные в опытах культуры были выделены из крови больных с септическими процессами.

Исследование показало, что синергидное действие двух антибиотиков возможно в отношении и «метициллинрезистентных» вариантов, и клеток, резистентных к ванкомицину. Не было выявлено антагонизма. Однако традиционно для такого исследования было установлено и аддитивное, и индифферентное действие. Все зависело от методологии исследования и взятых концентраций. Вывод, сделанный авторами из полученных результатов (как и у ряда других исследователей), сводится к констатации принципиальной возможности и перспективности терапии стафилококковой инфекции сочетанием ванкомицина и бета-лактамов. С учетом их «бактерицидности» такое предположение закономерно. Однако пока в клинических условиях сочетание оксациллина с ванкомицином при стафилококковых инфекциях остается недооцененным.

Помимо упомянутых выше, исследований действия бета-лактамов с гликопептидами сравнительно много. Интерес к возможности их применения проявляется до настоящего времени (34, 65, 71, 130, 183). По единодушному мнению авторов, к тому есть серьезные предпосылки. Общеизвестно, что бета-лактамы антибиотиков, пенициллины в первую очередь, по их активности в отношении стафилококков и переносимости больными безусловно являются базовыми, наиболее перспективными. С этим согласны все. Но «метициллинрезистентность», универсальный характер устойчивости стафилококков ко всем бета-лактамам, резко лимитировала их применение. Низкая токсичность, ограниченное прямое токсическое действие и, соответственно, возможность широкого дозирования этих антибиотиков далеко не всегда могут помочь назначению и пенициллинов, и других сходных по структуре антибиотиков, в том числе и для того, чтобы преодолеть резистентность возбудителя. Справедливо вспоминают и другие «недостатки» этой группы препаратов — не лучшая фармакокинетика, близкое к нулю постантибиотическое действие, резистентность к ним микробов в биопленках и др. Но главное — это уже упомянутая множественная устойчивость стафилококков к бета-лактамам. Чтобы не отказываться от них и сохранить их лечебный потенциал, было предложено использовать пенициллины совместно с основным резервным противостафилококковым антибиотиком — ванкомицином. Ряд экспериментальных исследований, помимо упомянутых выше, выполненных *in vitro* и *in vivo*, дали обнадеживающие результаты. В опытах были использованы

в сочетаниях с ванкомицином (в некоторых случаях — с тейкопланином) представители всех групп бета-лактамов: пенициллины (бензилпенициллин, оксациллин, нафциллин, пиперациллин с тазобактамом, ампициллин и он же с клавулановой кислотой и др.), цефалоспорины (цефазолин, цефалексин, цефокситин, цефотаксим и др.), карбапенемы (имипенем, меропенем). Установлены важные для клиники моменты. Прежде всего бета-лактамы и ванкомицин оказались совместимы по действию на стафилококки, как на *S. aureus*, так и на другие виды. Антагонизма не наблюдали, зато синергидное действие проявлялось достаточно часто. *In vitro* оно состояло в уменьшении МПК, бактерицидном характере действия, ограничении числа резистентных клеток. Последнее касалось как бета-лактамого антибиотика, так и гликопептида (34, 185). Резистентные клетки как к пенициллину, так и к ванкомицину появлялись достоверно реже при сочетанном применении антибиотиков, чем при их использовании как монопрепаратов.

Экспериментальные исследования, выполненные на животных, подтвердили результаты, полученные *in vitro* (65). Сочетанное применение с ванкомицином антибиотиков группы пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов позволило снизить смертность, увеличить продолжительность жизни животных и уменьшить обсемененность тканей. Эффект был отмечен и в том случае, когда в качестве возбудителя экспериментальной инфекции использовали «метициллинрезистентный» штамм стафилококка.

Естественно, важным критерием целесообразности применения бета-лактамов с ванкомицином (тейкопланином) были клинические данные. Они в целом подтвердили результаты доклинических исследований (65, 71, 162, 183). Однако пока они носят достаточно ограниченный характер. Исследователи нашли, что сочетанная антибиотикотерапия положительно влияет на продолжительность бактериемии (срок микробиологических находок стафилококка в крови сокращается в 1,5–2 раза). Отмечена тенденция (не более того) к уменьшению числа осложненных септического плана, особенно в отдаленные сроки. Однако на смертность комплексное лечение не влияло, она была схожей что в опытной, что в контрольной (монотерапия) группах. Каких-либо различий в количестве осложнений, связанных с введением большим антибиотиков (проявлений нефро-, гепато-, гематотоксичности) не наблюдали. При сочетанной и монотерапии они были редки в равной степени. Исследователями было сделано

ожидаемое заключение — необходимо накапливать данные о возможности применения бета-лактамов с гликопептидами. Опыты *in vitro*, эксперименты на животных, первые клинические наблюдения, наконец итог суммарной оценки свойств тех и других антибиотиков говорит в пользу сочетания. Однако очевидно и другое. С учетом «метициллинрезистентности» перед выбором препаратов безусловно необходимо знать и учитывать чувствительность стафилококков к тем или иным бета-лактамам. При высокой степени резистентности к ним возбудителя возможность использования больших доз пенициллинов и тем более других антибиотиков аналогичной структуры резко лимитируется, а следовательно, перспективность сочетания становится сомнительной. Необходимо соотносить МПК (а еще лучше МБК) с возможностью достижения необходимых концентраций антибиотика в крови больного. Но пока это не является распространенной практикой.

Как отмечено выше, сочетания антибиотиков были опробованы разные, и многое зависело от патологии, от особенности инфекционного процесса. Заболевания стафилококковой природы — это объект особого внимания, поскольку они многообразны, в том числе включают крайне тяжелые, смертельно опасные инфекции. Проблема осложняется еще и тем, что стафилококки могут быть, и достаточно часто, устойчивы к антибиотикам. Резистентность возникает сравнительно быстро. Это касается и особой ее формы — так называемой «метициллинрезистентности», которая, подчеркнем еще раз, распространяется на пенициллиназоустойчивые бета-лактамы (включая пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) и очень часто на антибиотики совсем другой структуры (макролиды, тетрациклины и пр.) (13, 96). Нужна ли в данном случае сочетанная антибиотикотерапия? Не противоречит ли она клиническим и лабораторным данным? Оставим в стороне терапию заболеваний, вызванных смешанной микрофлорой с участием стафилококков или эмпирическую терапию при патологии, в происхождении которой стафилококки могут играть важную роль. Останемся на тех рекомендациях, которых придерживаются лечащие врачи при моноинфекции. И вот тут оказывается, что на этот счет мнение неоднозначно. Некоторые авторы полагают, что даже при тяжелых (септических) заболеваниях стафилококковой природы достаточен один антибиотик. Правда, при этом необходимо соблюдать определенные требования. Среди них — убедительный

микробиологический диагноз, безусловное установление возбудителя и его чувствительности к антибиотикам, осуществление выбора наиболее активного и наименее токсичного (для человека) антимикробного препарата, его дозы и пути введения в организм больного на основании лабораторных данных. При тяжелой патологии предпочтительным называют внутривенное введение антибиотика в максимально возможной дозе, длительно. Нельзя не признать, что такие требования имеют полное право на существование. Они правомерны для всех клинических ситуаций.

Однако подобный подход не является единственным. У сочетанной антибиотикотерапии есть свои убежденные сторонники, основанием для чего послужил в том числе и клинический опыт. Примером могут служить рекомендации (guidelines) по терапии стафилококковых инфекций самых разных локализаций (костей, мягких тканей, легких), в том числе наиболее тяжелых, включая сепсис. В этой связи особое внимание уделено патологическим процессам, возбудителем которых являются так называемые «метициллинрезистентные» стафилококки, в первую очередь *S. aureus*. Этот вариант множественной резистентности микроба во многом повлиял на выбор препаратов, исключив из номенклатуры наиболее активную (и перспективную для терапии) группу антибиотиков — бета-лактамов. Для преодоления этой проблемы было обращено внимание на другие по структуре и механизмам действия на микроорганизмы антибиотики. Однако к некоторым из них стафилококки достаточно часто устойчивы (макролиды, тетрациклины), другие опасны для больного, что не дает возможность варьировать их дозы (гликопептиды), потенциал третьих оказался ограниченным по целому ряду признаков (даптомицин, квинупристин-дальфопристин, линезолид). Но и эти, и некоторые другие препараты по своему действию на стафилококки, по возможности достижения бактерицидного эффекта уступают бета-лактамам антибиотикам. В очередной раз в качестве альтернативы было предложено использовать сочетания антимикробных препаратов. О том, каких именно — пока договориться не удалось. Рекомендуют использовать те из них, которые обладают летальным действием на возбудителя, к которым микроб чувствителен и, что естественно, которые вместе не опасны для человека. Серьезное внимание как «напарник» привлек рифампицин, который рекомендован к применению вместе с теми же бета-лактамами, даптомицином, линезолидом, триметоприм-сульфаметоксазолом.

Впрочем, в данном разделе работы далее приведено достаточно материалов, говорящих об ограниченности лечебного потенциала рифампицина, в том числе в сочетании с другими антибиотиками. Что касается некоторых иных препаратов, их значимость еще предстоит оценить. Наиболее часто называют даптомицин, линезолид, фосфомицин, в том числе как компонент сочетания. Даптомицин фигурирует чаще и вошел в некоторые методические рекомендации. Однако серьезных позиций в лечении тяжелой патологии он пока не заслужил.

Сочетанная антибиотикотерапия эндокардита, вызванного стафилококками, имеет свои особенности. Уместно вспомнить, что *S. aureus* является одним из наиболее частых возбудителей (если не самым частым) эндокардита, а вместе с другими видами этого микроба (*S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. haemolyticus* и др.) составляет среди них 50% (7, 8, 18, 84, 96). Важной особенностью стафилококков, как уже подчеркнуто, является частая устойчивость к антибиотикам. Напомним, что в давние годы сама проблема резистентности родилась именно в связи с изменением чувствительности стафилококков (с этим явлением столкнулись еще создатели бензилпенициллина). Позднее и полирезистентность впервые проявилась в своем экстремальном виде тоже у стафилококков. Это была так называемая «метициллинрезистентность» (термин, далекий от сути явления), которая присуща прежде всего золотистому стафилококку, но также и другим видам этого микроба (104, 130, 171).

Не будет большим преувеличением сказать, что противостафилококковые препараты составляют значительную часть всего арсенала антибиотиков. Их можно (весьма условно, в плане обсуждаемой проблемы) поделить на те, которые инактивируются стафилококковыми пенициллиназами, и те, резистентность к которым определяется иными механизмами. Преодоление устойчивости стафилококков, связанной с образованием пенициллиназ (бета-лактамаз) решается благодаря антибиотикам бета-лактаманной структуры, устойчивым к действию этих ферментов. Их принято обозначать как пенициллиназоустойчивые пенициллины — оксациллин, нафциллин, клоксацillin и некоторые другие. Вся группа цефалоспоринов тоже может быть названа пенициллиназоустойчивыми бета-лактаманными антибиотиками. Цефалоспорины первого (цефазолин, цефалотин и др.) и второго (цефуроским)

поколений, хотя и являются широкоспектральными антибиотиками, прежде всего рассматриваются как противостафилококковые, пенициллиназоустойчивые. Со всеми оговорками первый вариант устойчивости этого микроба можно было бы считать преодоленным. Но существует уже неоднократно упомянутая «метициллинрезистентность», а она представляет собой значительно более сложную проблему. Ее решение оставляет желать лучшего до сегодняшнего дня. Напомним еще раз некоторые характеристики этого явления, имеющие отношение к сочетанной антибиотикотерапии. Прежде всего (и это главное) «метициллинрезистентность» распространяется на все антибиотики бета-лактамной структуры: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы (монобактамы не в счет, поскольку микроб к ним природно устойчив). Данный вариант невосприимчивости не определяется образованием бета-лактамаз (пеницилиназ, цефалоспориноз, карбапенемаз). Механизм устойчивости совершенно иной, универсальный. Все антибиотики бета-лактамной структуры, в том числе относимые к пенициллиназоустойчивым пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам в случае «метициллинрезистентности» не активны. Могут быть ситуации, при которых их потенциал может быть использован, но это исключение из правила. Хотя «метициллинрезистентность» — это признак, касающийся только невосприимчивости к действию бета-лактамных антибиотиков, фактически такие штаммы стафилококков часто устойчивы к другим антибиотикам — макролидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др. Перекрестная резистентность не обязательна — может быть, может не быть, может проявляться с разной степенью частоты и в разных вариантах. Но это распространенное явление. Таким образом, «метициллинрезистентность» стафилококков может рассматриваться как множественная, и даже часто как панрезистентность.

«Метициллинрезистентность» имеет явную тенденцию к распространению. Чем больше лечат антибиотиками, тем чаще находят устойчивые штаммы стафилококков. Особое распространение получили в стационарах госпитальные штаммы, хотя очевидна тенденция к их все более частому появлению и во внебольничной среде. Антибиотики, которые внедрены в медицинскую практику существенно позже макролидов или тетрациклинов, не избежали этой участи. Сегодня можно говорить о нарастающей устойчивости «метициллинрезистентных» (и не только таких) стафилококков

к фторхинолонам, оксазолидинонам, гликопептидам. Это важно отметить, поскольку, забегая вперед, укажем, что многие из перечисленных антибиотиков имеют признание как компонент сочетаемых антибиотических пар. Отсюда значимость установления чувствительности микроба к антибиотикам. Но «метициллинрезистентность» требует особый методологии ее определения, со своей системой критериев оценки результатов исследования. А тут много спорного. Естественно, в этой среде возникает вопрос — можно ли и как предотвратить или ограничить возникновение и распространение «метициллинрезистентности».

Закономерно, что все сказанное выше неоднократно подводило исследователей и лечащих врачей к мысли о целесообразности сочетанной антибиотикотерапии при эндокардите и других септических стафилококковых процессах у человека (30, 144). Тема «метициллинрезистентности» возбудителя, ее происхождения встала при этом с особой остротой. Объектами обсуждения были и остаются такие вопросы, как способность сочетаний антибиотиков предупредить «метициллинрезистентность», преодолеть ее в процессе терапии вызванных стафилококками инфекций, остается ли возможность использовать при комплексной терапии бета-лактамы антибиотиков, какие иные противомикробные лекарственные средства способны заменить бета-лактамы, в том числе в сочетаниях, насколько совместимы те или иные антибиотики с основными препаратами резерва. Сказанное определило круг тех антимикробных препаратов, которые остались объектом исследований при эндокардите (бета-лактамы, аминогликозиды, гликопептиды) или стали вновь объектом внимания (рифампицин, даптомицин, квинупристин-дальфопристин, линезолид, фосфомицин и некоторые другие).

Устойчивость стафилококков к антибиотикам и прежде всего «метициллинрезистентность» побудили обратить внимание на такой давно известный антимикробный препарат, как рифампицин. Привлекла не столько сама по себе его противостафилококковая активность (хотя она очевидна и существенна), а возможность использования его в качестве второго средства, потенцирующего действие других антибиотиков, в том числе бета-лактамов и гликопептидов. Именно в этом качестве рифампицин вошел в несколько методических документов, регламентирующих терапию септических заболеваний, включающих эндокардит. Насколько это обоснованно?

Рифампицин имеет давнюю историю, он применяется в клинике около 50 лет. Два важных обстоятельства лимитировали широкое применение антибиотика в лечебной практике. Первое, это его высокая активность в отношении возбудителя туберкулеза, *Mycobacterium tuberculosis*. По сути рифампицин сегодня может считаться основным антибиотиком для лечения столь опасной имеющей социальное значение инфекции, как туберкулез. Но одна из особенностей многих микроорганизмов, в том числе и туберкулезной палочки, — это отвечать на введение антибиотика изменением генома клетки. Она делает микроб невосприимчивым к действию рифампицина. Широкое применение антибиотика по разным показаниям было бы способно нанести существенный удар терапии туберкулеза в силу распространения устойчивых к препарату микобактерий. Заметим, что сегодня сочетания с рифампицином других противотуберкулезных лекарственных средств решают проблему резистентности *M. tuberculosis* с определенной долей успеха.

Но жизнь заставляет зачастую отказаться от ограничений, продиктованных интересами фтизиатрии, и взглянуть на лечебный потенциал рифампицина более широко. Выделяют те его свойства, которые имеют отношение к применению антибиотика в сочетании с другими. Рифампицин считают антибиотиком широкого спектра действия. Это справедливо, если учесть, что он активен в отношении микобактерий, хламидий, стафилококков, цепочковых кокков, клостридий. Но на грамотрицательные бактерии семейства кишечных он действует ограниченно и в лечебном плане малоперспективен. Антибиотик считается бактерицидным, однако его летальное действие на микроб (в том числе на грамположительные кокки) не всегда демонстративно. Рифампицин хорошо всасывается из кишечника, и чаще всего его вводят больному через рот. Однако существует лекарственная форма рифампицина для внутривенного введения, которую обычно используют при тяжелых формах инфекционной патологии. Фармакокинетика антибиотика, его относительно медленное выведение в основном печенью с последующей реабсорбцией из кишечника в кровь позволяют ограничиться двукратным его введением больному. Само по себе длительное сохранение рифампицина в крови является благоприятным фактором для достижения потенцированного эффекта при сочетанном его применении с другими противомикробными средствами.

Спорным следует считать утверждение, что рифампицин малотоксичен. Его не отнесешь к особо опасным, но и нельзя не считать с повреждающим действием антибиотика. Оно реально, поэтому разовая и суточная дозы имеют существенные ограничения. Более того, именно повреждающее действие рифампицина является одним из доводов его противников, считающих неприемлемым его использование в сочетании с другими антибиотиками (99). Действительно, рифампицин гепатотоксичен и при длительном применении или при назначении больших его доз способен вызывать поражение гепатоцитов вплоть до блокады органа. Особо предрасположены к такому развитию событий больные с уже пораженной печенью. Известны также осложнения, связанные с назначением антибиотика, такие как токсический нефрит, эзофагит, агранулоцитоз и ряд других. Особенно пугает больных интенсивно красная моча, хотя эта окраска не опасна. С другой стороны, интенсивное применение рифампицина во фтизиатрии говорит об относительно хорошей переносимости антибиотика больными, обратимости осложнений. Просто о них надо помнить и своевременно отменять антибиотик, если в том будет необходимость.

Итак, у сторонников сочетанного применения рифампицина с другими антибиотиками при стафилококковых септических процессах, включая эндокардит, аргументация традиционна: антистафилококковая активность антибиотика, бактерицидный тип его действия, возможность достижения синергидного эффекта, в том числе по летальному действию на микроб. Считают возможным ограничение развития или даже преодоление устойчивости стафилококков к антибиотикам. Привлекает внимание действие на «метициллинрезистентные» клетки, сочетаемость (отсутствие антагонизма) с бета-лактамами антибиотиками и ванкомицином. Следует заметить, что на определенном этапе сторонников комплексного использования рифампицина было достаточно много.

У противников сочетанного применения рифампицина три основных довода. Первый — уже упомянутая токсичность антибиотика, возможность осложнений. Второй — рифампицин изменяет фармакокинетику многих лекарственных средств, что способно повлиять на их эффективность и переносимость. Список таких лекарств велик, среди них кортикостероиды, антикоагулянты, нейролептики и др. В этом списке и ряд антимикробных соединений. Наконец, последний довод — ограниченность клинически достоверных доказательств преимущества сочетаний

рифампицина с другими антибиотиками при стафилококковой или иной патологии.

Что же установлено на самом деле, какова доказательная база той и другой точки зрения? Основой для развития исследований сочетанного действия антибиотиков всегда были и остаются до сегодняшнего дня витральные микробиологические исследования. Их результат — базовая информация. Значительная часть проводимых работ касалась действия рифампицина в паре с другими антибиотиками на стафилококки. Однако такой же интерес был проявлен применительно к другим бактериям и даже болезнетворным грибам. Правда, объем исследований остается в последнем случае значительно меньшим. Изучение сочетанного действия рифампицина с пенициллиназоустойчивыми пенициллинами (метициллин, оксациллин, нафциллин), ванкомицином, тетрациклином, линезолидом, цефалоспоридами и др. не дал четкого ответа. Оказалось, что синергидное действие возможно, но оно могло быть индифферентным и даже антагонистическим.

Возможность антагонистического действия рифампицина на стафилококки (в том числе на «метициллинрезистентные») была выявлена в опытах *in vitro* при сочетании с нафциллином, оксациллином и метициллином (т. е. с пенициллиназоустойчивыми пенициллинами), цефокситином, ванкомицином, линезолидом, клиндамицином. Она проявлялась в увеличении МПК, уменьшении бактерицидности. Антагонизм не был глубоким и его проявление зависело от методологии исследования. Но оно было достоверным. С другой стороны, в витральных исследованиях удалось выявить и синергидное действие на стафилококки при сочетании рифампицина с ванкомицином, фторхинолонами, даптомицином, миноциклином. Оно проявлялось в ограничении появления резистентных к антибиотикам клеток, уменьшении МПК и МБК. Если вспомнить противоречивый характер трактовки бактерицидности рифампицина, перечень антибиотиков, который в паре с ними дает потенцированный эффект, говорит в пользу его преимущественно подавляющего действия. В целом результаты витральных исследований не дают достаточно убедительных данных в пользу сочетаний рифампицина с другими антибиотиками по действию на стафилококки. Своеобразно, но в опытах *in vivo* благоприятное действие сочетаний рифампицина с другими антибиотиками оказалось более демонстративным (обычно его чаще достигают *in vitro*). Эксперименты были поставлены на различных

видах животных, в том числе на модели инфекционного эндокардита. Возбудителями патологии были стафилококки, включая «метициллинрезистентные» штаммы. Эффект проявлялся в разных опытах увеличением продолжительности жизни животных, меньшей смертностью, снижением обсемененности тканей клетками микроба, ограничением числа резистентных клеток. Для сочетаний с рифампицином были взяты пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, фторхинолоны, линезолид, даптомицин, квинупристин-дальфопристин. И вновь, как и в опытах *in vitro*, наиболее убедительные положительные данные были получены не с бета-лактамами, а с антибиотиками иной структуры. Антагонизм, обычно большим числом устойчивых клеток, проявлялся редко и при сочетании рифампицина с пенициллинами и цефалоспоридами. При совместном использовании пар иных антибиотиков с рифампицином конкурентного действия обычно не наблюдали.

Сочетания рифампицина с антибиотиками не бета-лактамой структуры и, что особенно важно, другого механизма действия на микроб были использованы для терапии септических процессов стафилококковой природы у человека. В том числе их применяли при эндокардите (61, 99, 162). В качестве сочетаемого антибиотика были взяты некоторые бета-лактамы (нафциллин, цефалотин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), ванкомицин, фузидиевая кислота, фосфомицин. В некоторых случаях использовали и бета-лактамы (нафциллин, цефалотин).

Оценка результатов клинического изучения эффективности сочетаний рифампицина с другими антибиотиками представляет определенные трудности. В ряде работ число наблюдений невелико, в некоторых суммированы данные об эффективности антибиотических пар при процессах, вызванных разными по чувствительности к антибиотикам стафилококками. Не во всех публикациях разделены больные с эндокардитом и иными септическими заболеваниями, в том числе с «бактериемией», при всей варибельности этого понятия.

Обосновывая целесообразность применения рифампицина при эндокардите в сочетании с другими антибиотиками, авторы отмечают его высокую активность в отношении стафилококков, способность проникать в ткани и эффективность не только при парентеральном, но и оральном введении, что в ряде случаев упрощает процедуру лечения (81). Однако главное, чего пока нет — это убежденности в целесообразности применения именно

сочетаний противомикробных соединений, доказательности этой практики. В немногочисленных публикациях приводятся описания отдельных или нескольких наблюдений успешного сочетанного лечения больных с эндокардитом стафилококковой природы. Они стандартны и не выходят за рамки типичных для данного случая примеров. Иное дело, когда делаются попытки суммировать данные о терапии эндокардита отдельными антибиотиками и ими же в сочетании с рифампицином. В этом случае оснований для оптимистичного заключения оказывается мало. Выявлено отсутствие различия в результатах моно- и комплексной терапии, отмечено появление резистентных к рифампицину клеток, несмотря на присутствие второго антибиотика. Не удалось избежать осложнений, связанных с применением рифампицина. Положительные результаты посевов крови больных, получавших комплексную терапию, были в некоторых наблюдениях не реже, чем при монотерапии (без рифампицина). Это привело к тому, что некоторые разработчики методических пособий по лечению инфекционного эндокардита вынуждены были отказаться от рекомендации применять сочетания антибиотиков с рифампицином вне зависимости от чувствительности стафилококка к противобактериальным препаратам. Однако важное исключение — это эндокардит, вызванный *S. aureus* и стафилококками иных видов (не образующих коагулазу), у больных с протезом клапана или наличием иных протезов (инородных тел). Основанием для такого исключения явилось предположение о большей эффективности сочетанной терапии (с рифампицином) бета-лактамов и ванкомицина при наличии биопленок. Были выполнены соответствующие исследования, хотя и в ограниченном объеме. Справедливо, что инородные тела, в том числе протезы сердечных клапанов, создают благоприятные условия для образования биопленок. Эти структуры делают микроб более защищенным от действий антибиотиков. Преодолеть полисахаридный барьер для противомикробных препаратов, по мнению некоторых авторов, сложно. Для решения проблемы пытаются использовать сочетанную антибиотикотерапию (чему посвящен специальный раздел в этом издании). Однако биопленки не являются стабильным образованием и возможность достижения противомикробного эффекта во многом определяется их состоянием, структурой на данный момент. Методология определения чувствительности микроба в биопленках к антибиотикам пока не дает оснований для прогнозирования эффекта. Поэтому рекомендация

использовать сочетания антибиотиков с рифампицином при эндокардите у больных с протезом клапана представляется приемлемой настолько, насколько допустимо и убедительно не такое уж редкое мнение «хуже не будет». А с ним спорить трудно. Изучение структуры и функций биопленок, поиск возможности их деструкции, определение способности противомикробных средств проникать через полисахаридную мембрану — вот где возможное решение проблемы. Но этому пока не уделено достаточного внимания (и отнюдь не только при эндокардите).

Таким образом, вызывая большой интерес, сочетанная терапия септических заболеваний стафилококковой природы рифампицином с другими антибиотиками не получила серьезного признания. Однако высокая активность препарата в отношении стафилококка, его фармакокинетика не только не исключают, но и предполагают возможность применения рифампицина в особых случаях. Только для установления «особых случаев», наличия надежных показателей, требуются полноценные микробиологические исследования, что пока скорее исключение, чем правило.

Проблема сочетанной терапии энтерококковых инфекций имеет ряд существенных особенностей. Еще раз необходимо подчеркнуть один во многом чисто формальный момент — в данном случае показания для совместного применения двух антимикробных препаратов не оспариваются. Сочетание антибиотиков целесообразно. С таким подходом согласно абсолютное большинство специалистов: если возбудитель заболевания энтерококк, следует использовать два антибиотика, один (основной) бета-лактам (бензилпенициллин, ампициллин), другой, потенцирующий действие первого, аминогликозид (стрептомицин, гентамицин). Следует упомянуть также ванкомицин как основной резервный антибиотик. У немногочисленных противников этой точки зрения есть достаточно серьезные контраргументы — природная устойчивость энтерококков к аминогликозидам, их распространенная вторичная резистентность к этим антибиотикам, высокая зависимость эффекта от концентрации представителей обеих групп антимикробных соединений, аминогликозидов особенно, которые далеко не всегда оптимальны. Все это так. Тем не менее основная практика многие годы остается неизменной, и она базируется на совместном использовании пенициллинов и аминогликозидов.

Однако есть ряд обстоятельств, которые заметно влияют на установившийся терапевтический «стереотип». Прежде всего необходимо напомнить, что среди представителей рода энтерококков (а это более 20 видов) возбудителями заболеваний человека практически являются только два: *Enterococcus faecalis* и *E. faecium* (13). Патологии, вызванные представителями других видов — пока очень редкое явление. У *E. faecalis* и *E. faecium* много общих признаков, но по устойчивости к антибиотикам они заметно отличаются друг от друга. Среди представителей первого вида чувствительность к антибиотикам более выражена, в том числе к пенициллинам и аминогликозидам. Среди штаммов *S. faecium* природная устойчивость к антибиотикам — явление достаточно

частое. Это относится не только к аминогликозидам, но и к базовым препаратам. Хотя рекомендации по применению пенициллинов и аминогликозидов при инфекциях, вызванных тем и другим видом энтерококков, совпадают, на самом деле в зависимости от видовой принадлежности микроба может потребоваться существенная коррекция. Основанием для этого служат результаты микробиологического исследования. Сказанное в полной мере распространяется и на вторичную, приобретенную резистентность. Она выявлена у представителей обоих видов энтерококков, но более демонстративна у *E. faecium*. Этот факт также установлен в результате микробиологических анализов, и он влияет как на выбор сочетаемых препаратов, так и на их дозы (27, 66, 126, 172).

Энтерококки могут быть обнаружены при сравнительно большом круге патологий. Они являются возбудителями заболеваний мочевыводящих и желчевыводящих путей, воспалений брюшины и органов малого таза. Относительно редко, но их находят при пневмониях, трахеобронхитах, особенно при длительном течении процессов, бронхоэктазах, плеврите (5, 15). Как правило, они являются компонентом смешанной микрофлоры. Особое внимание уделяют их роли в этиологии системных заболеваний, в первую очередь — эндокардита (5, 7, 27, 30, 126, 172).

Приведенный в табл. 6 перечень антибиотиков, которые на основании экспериментальных и клинических данных могли бы быть используемы для терапии энтерококковых инфекций, внешне представляется относительно большим. На самом деле значительная часть препаратов, названных в последнем столбце, используется в исключительных случаях, когда создается тупиковая в лечебном плане ситуация или реализуются поисковые исследования. Только даптомицин и линезолид упоминаются в методических публикациях, остальные лишь у отдельных авторов с их личным опытом. Чаще они играют роль второго препарата в паре с основным антибиотиком (рифампицин, фосфомицин).

Таким образом, если иметь в виду сочетанную антибиотикотерапию, круг противомикробных средств, которые потенциально способны обеспечить лечебный эффект и являются базовыми для совместного применения, ограничивается двумя пенициллинами и ванкомицином. Использование остальных антибиотиков — это исключение из правила, или их основная задача — потенцировать действие базовых антибиотиков. Естественно, что вариации сочетаемых антимикробных средств зависят от чувствительности

возбудителя к тем или иным препаратам — бензилпенициллину, ампициллину, ванкомицину в первую очередь. Этот же критерий определяет выбор второго (потенцирующего) антибиотика. Число таких средств на самом деле, если иметь в виду методические документы, тоже ограничено — это аминогликозиды (стрептомицин и гентамицин) и цефтриаксон. Заметим, что гентамицин в последние годы доминирует.

Таблица 6

**Антибиотики, применяемые для терапии
энтерококковых инфекций (8, 30, 62, 95, 126)**

Основные антибиотики	Основной антибиотик резерва	Антибиотики для сочетанного применения с основными	Антибиотики резерва с ограниченным положительным опытом применения	Потенциально перспективные антибиотики, требующие изучения
Ампициллин Бензилпенициллин Ампициллин в настоящее время применяется значительно чаще бензилпенициллина	Ванкомицин Есть ограниченные данные о возможности применения в качестве основного резервного препарата тейкопланина (структурно близкого к ванкомицину)	Гентамицин Стрептомицин Цефтриаксон (цефотаксим)	Даптомицин Линезолид Рифампицин Фосфомицин Нитрофурантоин	Телаванцин Оритаванцин Далбаванцин Цефтобипрол Цефтаролин Фторхинолоны Карбапенемы

Неожиданной новой рекомендацией для сочетанной терапии энтерококковых заболеваний, в том числе тяжелых, эндокардита в первую очередь, признанной клиницистами, было применение двух бета-лактамов. К такому утверждению пришли не сразу. Экспериментально было показано, что пенициллины в сочетании с цефалоспоридами и карбапенемами могут оказывать синергидное действие на энтерококки (16, 62, 123). Объяснение этой находке нашли в том, что, хотя все бета-лактамные антибиотики вызывают одни и те же изменения в микробной клетке (не дают формироваться наружной стенке бактерий), ингибируют они при этом разные ферменты, формирующие эту важнейшую структуру. Наружная стенка энтерококка состоит из цепей пептидогликана, сшитых поперечными гликопептидными мостиками. В формировании этой сети участвуют по меньшей мере семь ферментов,

принадлежащих к транспептидазам и карбоксипептидазам. В литературе они объединены в группу так называемых «пенициллинсвязывающих белков (ПСБ)». У каждого из бета-лактамных антибиотиков своя мишень или свои мишени, свой (свой) ПСБ. То есть бета-лактамы — это ингибиторы микробных ферментов. Подавляя их активность, они не дают ферментам образовывать полноценную оболочку микроба. Без нее микроорганизм гибнет. Допускается, что чем больше ферментов (ПСБ) ингибирует бета-лактамы, тем выраженнее его противомикробное действие. Главное, чтобы два бета-лактамных антибиотика подавляли активность разных ферментов (ПСБ). Этому требованию отвечают разные пенициллины и цефалоспорины. В частности, таковы ампициллины (пенициллин) и цефтриаксон (цефалоспорин).

Возникает естественный вопрос. Почему в целом ряде работ, в том числе клинических, вторым антибиотиком (первый — ампициллин), был взят именно цефтриаксон, а не другой цефалоспорин, принадлежащий, как и он, к тому же третьему поколению этой группы антибиотиков? Уместно вспомнить, что изучение действия двух бета-лактамов на энтерококки началось с использования в витральных исследованиях ампициллина и цефотаксима. Было показано, что эти два антибиотика по действию на *E. faecalis* синергидны (Mainaroli Y. с соавт., 1995). Но эти, как и ряд других исследований, были выполнены *in vitro*. Однако, как уже подчеркивалось, лечебный эффект сочетаний двух антибиотиков во многом зависит от тех концентраций, которые синхронно действуют на микробную клетку. Важнейшее условие для достижения синергидного действия — это количественная достаточность обоих антибиотиков. Если какого-то препарата мало (или его просто нет), никакого эффекта от их взаимодействия не будет. И тут уместно вспомнить фармакокинетические преимущества цефтриаксона, его способность после однократной инъекции длительно поддерживать достаточные концентрации антибиотика в крови и тканях. Это упрощает процедуру дозирования и обеспечивает синергидное действие *in vivo*, что было показано экспериментально и подтверждено в клинике. Существующие рекомендации вполне обоснованно предполагают, что цефтриаксон достаточно вводить в сутки однократно и лишь в исключительных случаях (менингит) — двукратно.

Несмотря на, казалось бы, очевидную эффективность сочетания ампициллина и цефтриаксона при терапии энтерококкового

эндокардита, тем не менее его применение оговорено определенными условиями, обычно связанными с негативными характеристиками других признанных компонентов сочетания — аминогликозидов. Сочетание пенициллинов со стрептомицином или гентамицином при прочих равных условиях остается приоритетным. Это «классика». Ограничения прежде всего связаны с устойчивостью энтерококков к аминогликозидам. Реальность этой проблемы уже подчеркивалась выше. Существуют важные ограничения для применения аминогликозидов, связанные с состоянием почек больного. Нарушение их функции практически исключает или в лучшем случае существенно ограничивает применение этих антибиотиков в необходимой дозе. Аминогликозиды можно вводить курсом, не превышающим двух недель (а по мнению некоторых авторов, 10 дней). Эндокардит, сепсис требуют лечения в течение нескольких недель. Поскольку нефротоксическое действие аминогликозидов однотипно, замена одного из них на другой исключена. Применение аминогликозидов в связи с их повреждающим действием предполагает контроль над содержанием антибиотика в крови (очень справедливое, но редко реализуемое мероприятие). Цефалоспорины, цефтриаксон в том числе, в этой связи выглядят куда как благополучнее. Это делает применение цефтриаксона в сочетании с ампициллином показанным. Но, повторим еще раз, по мнению большинства только тогда, когда аминогликозиды по каким-либо причинам нецелесообразны. Пока это так.

Остановимся особо на терапии энтерококковых заболеваний септического плана, эндокардита в том числе. Очевидно, что пока базовыми антибиотиками являются пенициллины, бензилпенициллины и ампициллины (амоксициллин). Это определяется несколькими факторами. Прежде всего — чувствительностью к ним возбудителей. Свойство важнейшее, но не обязательное. Энтерококки, прежде всего — *E. faecium*, могут быть резистентны к пенициллинам. Об этом уже упомянуто выше. Антибиотики обладают низким потенциалом прямого токсического действия на больного, что дает возможность варьировать их дозы в широких пределах. В том числе использовать так называемые мегадозы. Но и в этом случае есть серьезное ограничение. Антибиотики нетоксичны, но зато достаточно часто аллергенны. Их введение может вызвать аллергическую реакцию любой степени тяжести, вплоть

до анафилактического шока. Сенсибилизация больного к одному пенициллину исключает возможность применения их всех. Третья характеристика, которая определяет целесообразность применения бензилпенициллина и ампициллина при энтерококковом эндокардите и иных септических процессах, — их бактерицидность. Важнейшее для терапии тяжелых инфекций свойство. Возможность использования пенициллинов в больших дозах делает достижение летального эффекта в отношении микроба весьма вероятным. Нельзя не упомянуть еще одно свойство пенициллинов, о котором не вспоминают или упоминают вскользь — их доступность, и фактическая, и экономическая.

Оба антибиотика не рассматривают как конкурентов. Сенсибилизация к ним больного практически исключает возможность взаимозаменяющего применения обоих антибиотиков. Резистентность к ним микроба может различаться по степени, но не по состоянию возбудителя. Она носит перекрестный характер.

При оценке рекомендаций по применению пенициллинов и как средств терапии энтерококковых инфекций, и как ведущих антибиотиков в случае их сочетанного использования может возникнуть еще один вопрос — что назначать: ампициллин или амоксициллин. В одних методических пособиях называют ампициллин, в других — амоксициллин, в-третьих — и тот, и другой при, казалось бы, схожих показаниях (10, 16, 41). Что это, разные антибиотики, один лучше, другой хуже? Амоксициллин структурно — это тот же ампициллин с очень небольшой модификацией — к последнему присоединена гидроксильная группа (-ОН). Однако это внешне незначительное изменение способствовало заметному улучшению фармакокинетических свойств ампициллина при его введении через рот. Биодоступность антибиотика повысилась в два раза. Соответственно при равных дозах и концентрации его в крови заметно увеличилась, и выведение пролонгировалось. Все это весьма полезные свойства, но при одном условии — введении антибиотика внутрь *per os*. Некоторое изменение противомикробного спектра действия амоксициллина в сравнении с ампициллином к терапии энтерококковых заболеваний отношения не имеет. Оба антибиотика аналогичны по устойчивости к ним микробов, образующих пенициллиназы. Их повреждающее действие на человека сходно, в том числе и особенно как аллергенов. Таким образом амоксициллин имеет определенные преимущества как препарат, вводимый *per os*, но не парентерально. Все это относится

к перспективе и целесообразности сочетанного применения этих препаратов с другими соединениями.

Итак, пенициллины — это базовые антибиотики для терапии заболеваний энтерококковой природы. Но обсуждаемая тема — с какими другими антимикробными препаратами их целесообразно назначать пациентам и нужно ли их вообще совмещать. Уже подчеркивалось, что широкое распространение получило убеждение в целесообразности сочетаний пенициллинов с аминогликозидами и не всеми, а только с гентамицином и стрептомицином. Исследования, выполненные *in vitro* и *in vivo*, в целом дают положительный ответ на вопрос, увеличивают ли аминогликозиды лечебный потенциал пенициллинов. Хотя было бы уместнее сказать, что скорее бета-лактамы, вызывая деструкцию клеточной стенки микроба, дают возможность аминогликозидам проникать в клетку и ингибировать функцию рибосом. Но потенцирующее действие и гентамицина, и стрептомицина возможно только при определенных условиях. Во-первых, микроб не должен быть высокорезистентен к этим антибиотикам. Как уже упоминалось, аминогликозиды относятся к числу антибиотиков, неактивных в отношении энтерококков. Но понятие устойчивости этого микроба ко всем аминогликозидам охватывает необычно широкий диапазон концентраций. На основании лабораторных данных и для стрептомицина, и для гентамицина, как сочетаемых с пенициллинами, планка «чувствительности» поднята очень высоко. Для гентамицина предел 250 мкг/мл, для стрептомицина — до 500 мкг/мл (78). Если МПК больше этих значений, речь идет о невозможности применения обоих антибиотиков в сочетании с пенициллинами в силу «высокой резистентности» к ним энтерококков. Обратим внимание на исключительность формулировки. Речь идет не о резистентности, она присутствует всегда, а об особой, высокой устойчивости. Такой подход более ни в какой ситуации не существует. Только при определении *in vitro* возможности применения комплекса пенициллинов и аминогликозидов допускается такое чрезмерное содержание потенцирующего антибиотика и только при инфекции энтерококковой природы.

Вместе с тем реалии сегодняшнего дня — рост числа штаммов и *E. faecalis*, и *E. faecium*, высокоустойчивых к аминогликозидам. Процесс носит перманентный, хотя и «не спешный» характер. Цифры приводятся разные: от 15 до 50% культур устойчиво. Высокорезистентные штаммы выделяют из самых различных

биологических объектов — мочи, гноя, желчи и, что естественно, из крови при бактериемии различного происхождения. Эндокардит и сепсис не являются исключением. Высокоустойчивые клетки обнаружены и на поверхности нативных клапанов сердца, и на их протезах.

Перекрестная устойчивость энтерококков к аминогликозидам считается реальной, но она не носит абсолютный характер. Об этом также не раз упоминалось. Эта тема не является формальной, «теоретической». Гентамицин и стрептомицин для сочетанного использования с пенициллинами отобраны не случайно. Хотя в этом выборе есть спорные моменты, тем не менее он основан на различной чувствительности аминогликозидов к ферментам, обуславливающим устойчивость энтерококков к этой группе антибиотиков. Их по меньшей мере 9 (скорее всего больше), и каждый из ферментов по-своему модифицирует молекулу антибиотика. А восприимчивость аминогликозидов к каждому из ферментов различна. Одни ферменты могут не действовать, другие вызывают изменения в структуре антибиотика, но с разной степенью его (антибиотика) инактивации. Так пришли к выводу, что у стрептомицина и гентамицина в наибольшей степени выражено различие в чувствительности к инактивирующему действию «ферментов резистентности» энтерококков. В практическом плане это означает, что резистентность микроба к одному аминогликозиду не обязательно сопровождается устойчивостью к другому. А раз так, то потенциальная замена одного из них на другой возможна (хотя далеко не всегда реальна). Есть исследования (в основном экспериментальные), позволяющие считать, что и другие аминогликозиды, не только гентамицин и стрептомицин, могут быть совместимы с пенициллинами по действию на энтерококки. В частности, называют амикацин и тобрамицин. Резон в этом есть, но пока это вопрос будущего, а не нынешней практики.

Ванкомицин является вторым по значимости после пенициллинов антибиотиком для лечения эндокардита и других септических процессов энтерококковой природы. Во всех случаях, когда бета-лактамы по каким-либо причинам применить невозможно, на первый план выходят гликопептиды, а реально самый доступный и проверенный препарат этой группы — ванкомицин. Есть ряд причин, которые обуславливают возможность и целесообразность назначения ванкомицина. Прежде всего это чувствительность к нему энтерококков. Она не абсолютна (о чем ниже), но,

безусловно, оба вида входят в спектр действия антибиотика. К ванкомицину чувствительны только грамположительные бактерии. Он не «золотая пуля». По современным воззрениям это скорее положительное свойство, поскольку ограничивает возможность возникновения биологического варианта повреждающего действия. Уместно вспомнить, что ванкомицин один из основных препаратов для терапии псевдомембранозного колита антибиотической природы. Ванкомицин вводят внутривенно. Это единственный путь его введения для системного лечения инфекций. При терапии эндокардита, как и других тяжелых заболеваний, это его свойство скорее можно оценить как приемлемое.

Но у ванкомицина есть и серьезные «слабые места». Прежде всего следует упомянуть ванкомицинрезистентность бактерий и особенно вторичную устойчивость к нему энтерококков (13). Это естественный процесс: чем больше применяют ванкомицин, тем чаще сталкиваются с невосприимчивостью к нему и энтерококков, и других грамположительных бактерий. В некоторых исследованиях число резистентных штаммов энтерококков достигает 50% (149). Ванкомицин далеко не безопасный антибиотик. Он нефротоксичен, ототоксичен (правда, в отличие от аминогликозидов, его действие на орган слуха обратимо). Он вызывает аллергические реакции, разные по степени тяжести. Так называемый синдром красной кожи — видимо, особый и достаточно тяжелый ответ на введение ванкомицина аллергенной природы. Считается опасным назначать ванкомицин в суточной дозе, превышающей 2,0 г, хотя попытки использовать и большие количества делались и не без успеха.

Все перечисленное является реальной предпосылкой для сочетанного применения ванкомицина с другими антибиотиками. Цель многообразия — повысить эффективность антибиотикотерапии, предупредить или ограничить возникновение устойчивых к ванкомицину клеток, преодолеть резистентность. Как и в случае с пенициллинами, номенклатура антибиотиков, совместимых с ванкомицином, очень невелика. Общеизвестны только аминогликозиды, да и то преимущественно речь идет о гентамицине. Роль других антибиотиков этой структуры не исключается, но их эффективность в достаточной степени не изучена и их целесообразность в различного рода инструктивных документах не декларируется.

Распространение резистентных штаммов энтерококка и ограниченное число активных по отношению к этому микробу

антибиотиков побудило пытаться использовать для лечения энтерококковых инфекций несколько ранее известных, но мало применяемых по таким показаниям лекарственных средств. Наиболее часто упоминается даптомицин и линезолид, которые даже вошли в некоторые национальные методические документы (18, 178). Безусловно, оба антибиотика — это не более чем резервные препараты на тот случай, когда другие базовые антибиотики неэффективны или не могут быть по каким-либо причинам использованы. При всех прочих равных условиях предпочтение отдается бета-лактамам и гликопептидам как наиболее действенным в лечении тяжелых заболеваний энтерококковой природы. Но если их использование невозможно, возникает интерес к назначению даптомицина и линезолида, в том числе в сочетании с другими антибиотиками. Энтерококковый эндокардит и любой иной септический процесс — прямое показание для комплексной противомикробной терапии с представителями любой группы этиотропных препаратов. Даптомицин не назовешь новым антибиотиком. Его история насчитывает около 60 лет. Это классический антибиотик, получаемый исключительно биосинтетическим путем, т.е. как продукт жизнедеятельности почвенного микроба (стрептомицета). В период, когда чуть ли не ежегодно новые антибиотики находили в природных источниках или получали путем химической трансформации известных препаратов, даптомицин сочли неперспективным из-за «токсичности». Сейчас, в эпоху «антибиотического голода» и полирезистентности бактерий к антибиотикам, отношение к нему изменилось, и он уже не кажется таким «токсичным».

Основные характеристики даптомицина, определяющие возможность его назначения при тяжелой энтерококковой инфекции, в том числе в сочетании с другими препаратами, сводятся к следующему. Антибиотик активен только в отношении грамположительных бактерий, в том числе стафилококков, стрептококков и, что в данном случае главное, — энтерококков. К нему чувствительны и *E. faecalis*, и *E. faecium* (16, 18). Это не исключает возможности устойчивости отдельных штаммов энтерококков к антибиотик-у, особенно *E. faecium*. Однако пока резистентность к даптомицину не носит драматичного характера. Но есть и другая сторона вопроса, важная и для клинической эффективности даптомицина как монопрепарата, и для достижения его синергидного действия с другими антибиотиками. Понятие «чувствительный микроб» в конечном итоге характеризует возможность достижения в месте

его локализации (кровь, ткани) таких концентраций антибиотика, которые прекратят размножение микроорганизма или, в оптимальном варианте, — убьют его (соответственно, подавляющее и бактерицидное действие). Различие между тем, сколько антибиотика в патологическом очаге и сколько нужно для воздействия на микроб, может быть значительным, а может быть и небольшим. Микроб может по существующим критериям быть чувствителен к антибиотику, но в одном случае нужна очень малая часть препарата, достижимая в организме больного, в другом — соотношение «нужно — есть в действительности» близко к совпадающим величинам. То есть МПК и критерий чувствительности мало отличаются друг от друга. Применительно к даптомицину как противоэнтерококковому препарату последний вариант типичен. При такой характеристике возможность проявления бактерицидности препарата сужается, а ведь летальное действие столь важно при лечении эндокардита и септических процессов. Кроме того, это ограничивает возможность достижения потенцированного действия даптомицина с другим антибиотиком на возбудителя.

Тем не менее антибиотик относят к числу так называемых бактерицидных. Он действительно вызывает такие изменения в цитоплазматической мембране клеток, которые быстро приводят к их гибели. Для сочетанного действия даптомицина с другим препаратом важны в данном случае два его свойства. Это особенность механизма деструктивного воздействия антибиотика на структуры микробной клетки. На внутреннюю мембрану стенки бактерий, ее образование и функциональную полноценность действуют многие антибиотики, бета-лактамы в том числе. Но механизм в этом случае иной, и изменения в мембране иные. Даптомицин в данном отношении оригинален. А это значит, что при совместной атаке двух антибиотиков на микроб будут поражаться разные мишени. Если препараты не конкурентны, это может привести к синергидному эффекту.

По существующим представлениям, бактерицидность антибиотика дает возможность совмещать его с другими антимикробными средствами, обладающими таким же свойством. Этот тезис настойчиво декларируется уже много десятилетий. Логика авторов известна. Так что потенциально даптомицин по действию на энтерококки может иметь несколько очевидных «напарников». Однако до признания такой возможности еще далеко в силу ограниченного количества исследований вопроса. Объективных данных мало.

При применении даптомицина и как монопрепарата и тем более в сочетании с другими антибиотиками приходится считаться с его повреждающим действием. Оно реальность, и в прошлом для настороженного, выжидательного отношения к антибиотику его авторов были основания. А вот в ряде работ последних лет можно встретить утверждение, что «все не так страшно». Что же все-таки тревожит при применении даптомицина? Особенность его действия на человека — это поражение мышечной ткани, то, что принято называть миопатией. В зависимости от дозы (разовой, суточной, курсовой) осложнение может проявляться только увеличением содержания в крови креатин-фосфокиназы, но если игнорировать появление мышечной слабости, болей, затем симптомов поражения суставов (артралгии), осложнение может принять крайне тяжелый характер — развивается рабдомиолиз (рабдомиолизис), а в последующем — блокада почек.

Но поражение мышц — это еще не все. По данным разных авторов, у 2–9% больных при повторном внутривенном введении даптомицина возникают периферические нейропатии. Болевой синдром, парестезии, дизестезии могут быть выраженными. Правда, осложнение обратимо, и с прекращением терапии его симптомы исчезают быстро. Даптомицин может вызвать различные по симптоматике и тяжести аллергенные реакции. Среди них такое нечастое, но тревожное осложнение, как эозинофильная пневмония. Приводятся и другие осложнения токсического типа и аллергенной природы на введение больным даптомицина, обычно повторно, курсом. Тем не менее это не влияет на утверждение, что при полирезистентности энтерококков, их устойчивости к пенициллинам и гликопептидам, даптомицин остается одним из немногих антибиотиков, которые могут выручить в такой ситуации. Об осложнениях, которые он вызывает, надо помнить, выявлять их признаки на ранних стадиях и своевременно вносить коррективы в лечение заболеваний.

Вопрос о том, следует ли сочетать даптомицин с другими антибиотиками, пока остается открытым. С учетом того, что его фармакокинетика не оптимальна, а МПК для энтерококков могут быть относительно высокими, результаты экспериментальных исследований и ограниченных клинических наблюдений трактуются в пользу комплексного применения даптомицина с другими противомикробными средствами. Упомянутся все те же ампициллин, цефтриаксон, меропенем, аминогликозиды. Серьезное внимание

исследователей было уделено сочетаниям даптомицина с бета-лактамами антибиотиками-пенициллинами и цефалоспорины, их действию на энтерококки, прежде всего полирезистентные Λ . В экспериментах были привлечены как широко известные препараты (ампициллин, цефтриаксон, амоксициллин с клавулановой кислотой), так и цефалоспорины, которые принято считать «новыми», поскольку, несмотря на их определенные преимущества, они пока используются в клинике ограниченно — цефтаролин, цефтобипрол. Результаты этих исследований достаточно однозначны. *In vitro* было выявлено синергидное действие сочетаний на энтерококки, в том числе устойчивые к другим антибиотикам. Особо привлекла внимание их активность в отношении ванкомицинрезистентных штаммов. Еще одно несомненно положительное свойство новых цефалоспоринов в сочетаниях — активность не только в отношении *E. faecalis*, но и *E. faecium*. Опыты показали, что даптомицин в сочетании с бета-лактамами способен обеспечить бактерицидное действие в достоверно большей степени, чем монопрепараты. К тому же комплекс антибиотиков ограничивал или даже исключал появление устойчивых клеток энтерококка. Однако пока все это только экспериментальные данные, пусть весьма интересные, безусловно перспективные, заслуживающие дальнейшего поиска, в том числе в клинике. Точка в этом вопросе не поставлена, и клинические рекомендации еще ждут своего часа Λ .

Другой антибиотик, который рассматривается как дополнительное средство, пригодное для терапии энтерококкового эндокардита (и других септических процессов этой же этиологии), если ничего другого не остается — это линезолид (143). В отличие от даптомицина, линезолид не является природным антибиотиком, он — продукт химического синтеза. Но по некоторым свойствам они похожи. Это тоже антибиотик, активный только в отношении грамположительных бактерий, в том числе энтерококков. Помимо спектра, следует упомянуть оригинальный механизм его действия на микроб (он — ингибитор синтеза белка в рибосомах), иной, чем у даптомицина. Это исключает возможность перекрестной резистентности к нему и энтерококков, и других грамположительных бактерий (стафилококков, стрептококков). Некоторые исследователи причисляют линезолид к бактерицидным антибиотикам. Однако существует и противоположное мнение. Точка в этом вопросе не поставлена. МПК антибиотика для многих штаммов энтерококка достаточно близка к предельным значениям критериев

чувствительности. Выше, при обсуждении свойств даптомицина, уже подчеркивалось, насколько это важно для сочетанного действия антибиотиков. При септических процессах линезолид обычно вводят внутривенно. Но (в отличие от даптомицина) он всасывается из кишечника, причем быстро и практически полностью, и это делает возможным его введение больным через рот. Фармакокинетика линезолида, его способность поддерживать достаточные концентрации в крови больного (при двукратном суточном введении) может считаться положительным моментом для сочетанного применения с другими антибиотиками.

Естественно, важным элементом характеристики линезолида, в том числе в сочетании с другими антибиотиками, является его повреждающее действие. В достаточно обширном перечне осложнений, которые наблюдали многие авторы, следует прежде всего выделить его гематотоксичность (13). Повторное введение антибиотика (как внутривенное, так и через рот) может привести к нарастающей анемии и тромбоцитопении. Эффект дозозависим, избирателен, прогрессирует по мере увеличения курсовой дозы. Таким образом, речь идет о так называемом прямом токсическом действии и связи с поражением ростовых элементов крови (кроветворения). Осложнение может принять крайне опасную форму, если не контролировать состояние крови. Но оно обратимо при своевременном прекращении введения препарата больному. По современной номенклатуре приемлемых противомикробных средств гематотоксичность проявляется редко. Наиболее опасен в этом отношении другой антибиотик — хлорамфеникол. Но его применяют по ограниченному кругу показаний, а в сочетаниях назначают исключительно редко. Линезолид в этом отношении менее опасен. Иное дело — его нейротоксичность. Она проявляется редко, но приводит к нейропатиям периферических стволов и, что еще тревожнее, зрительного нерва. Насколько опасно совмещать линезолид с другими нейротропными антибиотиками (например, аминогликозидами) — не изучено. Сочетанное действие линезолида с антимикробными препаратами исследовано недостаточно. В рекомендательных документах антибиотик рассматривают как средство монотерапии инфекций, вызванных *E. faecalis* и *E. faecium*, в том числе эндокардита. Непременным условием для назначения линезолида считают устойчивость энтерококков к базовым антибиотикам, или наличие каких-либо иных причин, исключаящих возможность использования основных антимикробных

препаратов. Сочетанное действие линезолида с рифампицином, цефалоспоридами и некоторыми другими антибиотиками изучено в основном в отношении стафилококков и — очень ограничено — энтерококков. Они выявили два важных момента. Линезолид и другие антимикробные средства не являются конкурентами, но их синергидное действие — редкость. Они индифферентны в отношении энтерококков, в значительной части наблюдений, как и по действию на другие микроорганизмы (112, 149, 178). Впрочем, эту проблему, возможность и целесообразность применения сочетаний линезолида с другими антибиотиками при энтерококковом сепсисе или эндокардите, еще предстоит исследовать.

Завершая раздел о сочетанной терапии энтерококковых заболеваний, целесообразно еще раз обсудить те сложности, те противоречия, которые порождает этот микроб. Антибиотикотерапия вызванной им патологии, по сути, «не подчиняется» тем привычным понятиям, которые обычны для этиотропной терапии иных инфекций. Сказанное особенно актуально с учетом той роли, которую играют энтерококки в возникновении наиболее тяжелых процессов, таких как эндокардит. Попробуем еще раз обсудить особенности противомикробного лечения на примере этой патологии.

Энтерококковый эндокардит — не только крайне тяжелое заболевание, что типично для данной патологии любой природы, но он имеет явную тенденцию к распространению, и это во многом определяется нарастающей устойчивостью возбудителя к антибиотикам, теми сложностями, которые возникают при выборе эффективного препарата(ов) (10, 17, 62, 126, 172). Суммируя, можно назвать несколько причин для особого внимания к сочетанной антибиотикотерапии при тяжелых заболеваниях энтерококковой природы, эндокардита особенно.

Еще раз упомянем ограниченность круга тех антимикробных препаратов, к которым энтерококки природно (конститутивно) чувствительны. Выше уже названы два антибиотика, которые считаются основными — это бензилпенициллин и ампициллин. Свообразие заключается в том, что остальные бета-лактамы оказались или малоэффективными, или просто неэффективными. Этим они существенно отличаются от их активности в отношении других грамположительных бактерий (стафилококков, стрептококков). Бесперспективны как лечебные препараты

пенициллиназоустойчивые пенициллины, цефалоспорины всех четырех поколений, даже «золотые пули» — карбапенемы. Только в отношении *E. faecalis* можно условно признать активными меропенем и имипенем, но их считают препаратами резерва только второго ряда. Поскольку энтерококки могут быть устойчивы к пенициллинам, а пациенты сенсибилизированы к этим антибиотикам (что исключает возможность их применения), следовательно, жизненно необходимы резервные препараты первого ряда. На сегодняшний день таковым признан только ванкомицин. Иногда называют близкий к последнему по структуре и свойствам тейкопланин, а также фторхинолоны. Но реально их применение при энтерококковых инфекциях, особенно эндокардите, носит более чем ограниченный характер. В приведенной выше таблице названы антибиотики, которые рекомендованы к применению при энтерококковых инфекциях. Но нетрудно заметить, что большинство из них по своему лечебному потенциалу сами по себе недостаточны для терапии септических процессов, в частности эндокардита. Единственная реальная возможность их применения при тяжелых заболеваниях — это совмещение с другим антибиотиком.

Еще одна важная причина для сочетанной антибиотикотерапии (в какой-то степени о ней упомянуто выше) — рост числа энтерококков, резистентных к противомикробным препаратам. Проблема устойчивости микроба к антибиотикам стоит в одном ряду с полирезистентностью других возбудителей гнойно-септических процессов (стафилококков, бактерий семейства кишечных, неферментирующих бактерий). Речь идет о невосприимчивости энтерококков к действию пенициллинов, ванкомицина, аминогликозидов (гентамицина и стрептомицина в первую очередь), т.е. к препаратам, являющимся основными при терапии энтерококковых инфекций. При этом еще раз следует подчеркнуть, дело не только в самой резистентности, а в поступательном увеличении как числа устойчивых штаммов, так и степени их резистентности к антибиотикам. Это исключает решение проблемы за счет дозы малотоксичных пенициллинов. Особенно тревожит распространение полирезистентных штаммов *E. faecium*, порой делающих перспективу антибиотикотерапии энтерококковой патологии более чем сомнительной. Сочетанное применение антимикробных препаратов в этой связи представляет собой попытку решить две проблемы: ограничить развитие резистентности микроба в процессе терапии и достичь лечебного эффекта.

Из названных выше двух показаний к сочетанной антимикробной терапии логично возникает еще одно. Лечение септических заболеваний, эндокардита в первую очередь, полноценно только в том случае, если оно позволяет обеспечить летальное действие на микроб. В силу и первичной, и вторичной устойчивости энтерококков к антибиотикам реализация подобной задачи очень сложна. Не будет большим преувеличением сказать, что она далеко не всегда осуществима. Совместное применение антибиотиков дает определенный шанс достичь бактерицидности.

Еще одна косвенная причина для сочетанной антибиотикотерапии, которая не без оснований может вызвать определенную дискуссию — это информативность лабораторных данных о чувствительности энтерококков к антибиотикам. Без микробиологического обоснования трудно представить себе рациональное применение антибиотиков, их целесообразность, надежность их дозирования при лечении тяжелой патологии микробной природы. Эндокардит и сепсис — из их числа. Речь идет не только о чувствительности возбудителя к антибиотикам (т. е. о МПК), но и о бактерицидной концентрации препаратов, и об их сочетанном действии на микроб. Эти положения не раз обсуждаются в данной работе. Но когда речь идет об энтерококках, существует реальная опасность переоценки результатов бактериологического исследования. Энтерококки куда более чувствительны к антибиотикам *in vitro*, чем реально *in vivo*. В витральных экспериментах круг перспективных антибиотиков для лечения энтерококковых процессов выглядит шире, чем это есть на самом деле. В их число могут попасть цефалоспорины, макролиды, тетрациклин, особенно применительно к *E. faecalis*. Это необходимо учитывать при выборе того или иного антибиотика для лечения энтерококковых заболеваний и при любом результате исследования ограничиваться только теми препаратами, возможная активность которых в отношении *E. faecalis* и *E. faecium* является признанной. Но и в данном случае ошибочный выбор не исключен. Сочетание двух антимикробных агентов, чувствительность к которым возбудителя (энтерококка) установлена в результате микробиологического исследования, является способом нивелировать возможную ошибку.

Стрептококки, обширная группа грамположительных кокков, как возбудители заболеваний человека имеют давнюю и достаточно драматичную историю. Не будет преувеличением сказать, что в доантибиотическую эру их роль в происхождении многих инфекций самого различного этиопатогенеза была если не доминирующей, то весьма и весьма значительной. Чувствительность представителей этого рода к пенициллинам, прежде всего к бензилпенициллину, а также ко многим другим противомикробным препаратам, несколько ограничила их роль в частоте возникновения инфекций, определила возможность эффективного влияния на течение патологических процессов. Однако стрептококковые заболевания остаются важнейшей частью распространенных и тяжелых патологий. В определенной степени этому способствует возникновение среди многих видов стрептококка резистентности к антибиотикам, в том числе к бета-лактамам. Впрочем, понятия «стрептококки», «цепочковые кокки», сами по себе обширны и в определенной степени противоречивы (79). Вспомним, что к ним принадлежат самые различные виды микробов с индивидуальными культурными свойствами и «своей» чувствительностью к противомикробным лекарственным средствам. Одни характеристики присущи *S. pyogenes*, другие *S. pneumoniae*, третьи пептострептококкам и т. д. Для понимания сути предложений по сочетанному применению антибиотиков при стрептококковых заболеваниях все это приходится учитывать.

Знакомясь с литературой по лечению эндокардита или сепсиса, вызванного стрептококками (не *S. pyogenes*), читатель inevitably столкнется с некоторым номенклатурным расхождением: какой из микробов наиболее реален как возбудитель данной патологии. С учетом обсуждаемой проблемы пояснение необходимо. Одни авторы уверенно упоминают *Streptococcus bovis*, другие — *S. gallolyticus*, третьи ставят между ними знак равенства (38, 79). В работе, посвященной сочетанному действию антибиотиков, вряд

ли уместно обсуждать проблему таксономической принадлежности того или иного вида цепочковых кокков. Можно в качестве рабочей гипотезы принять утверждение что *S. gallolyticus* — это тот же *S. bovis* типа I, и что этот вид, как и несколько других, принадлежат к группе *S. bovis*. В этом случае главное, насколько данные разновидности отличаются по чувствительности к антибиотикам, есть ли необходимость использовать сочетанную антибиотикотерапию при лечении вызванных ими септических процессов и имеет ли противомикробная терапия особенности в зависимости от вида возбудителя.

Природно перечисленные стрептококки чувствительны к пенициллинам, в том числе и в первую очередь к бензилпенициллину. В этом отношении они похожи на наиболее частый патогенный вид стрептококков *S. pyogenes*. Но есть и весьма существенное отличие. Если *S. pyogenes* практически не бывает резистентным к пенициллину, то стрептококки группы *S. bovis*, в том числе *S. gallolyticus*, способны быть и умеренно устойчивыми, и высоко-резистентными. Тактика этиотропной терапии в каждом конкретном случае, естественно, будет отличаться: применение бензилпенициллина как монопрепарата, или его назначение в сочетании с другими антибиотиками, или отказ от него с заменой на иной антимикробный препарат. Существующие рекомендации, в том числе вошедшие в признанные медицинским сообществом документы, при общей по направленности тенденции, имеют и определенные различия (10, 30, 95).

При решении вопроса — применять или не применять сочетанную терапию в случае эндокардита, вызванного *S. bovis* (*gallolyticus*), исходят из нескольких критериев. Главный, что естественно, — чувствительность штамма к бензилпенициллину — до 0,12 и от 0,25мкг/мл. По МПК пенициллина судят о чувствительности ко всем бета-лактамам. В первом случае в комплексном применении необходимости нет, во втором — сочетание целесообразно. Другой критерий — каков сердечный клапан — естественный, или это протез. При искусственном клапане сочетанная антибиотикотерапия признается перспективной. На выбор сочетания влияет и предполагаемая продолжительность лечения. Обычно рекомендуют исходить из предпочтительности двух- или четырехнедельного курса. В первом случае рекомендуют использовать два препарата, в последнем — по показаниям, можно прибегнуть и к монотерапии. Сенсибилизация к пенициллинам, исключаящая

их применение, а часто и вообще всех бета-лактамов, предполагает назначение ванкомицина, антибиотика менее безопасного и активного. Это делает его использование в сочетании с другими антибиотиками не только показанным, но зачастую необходимым. Такая же логика распространена на выбор антибиотиков при процессах, вызванных так называемыми зелеными стрептококками. В некоторых отечественных документах их называют стрептококками ротовой полости и пищеварительного тракта (что спорно, поскольку для многих из них естественное место обитания — верхние дыхательные пути). Зеленящие стрептококки — достаточно широкая группа цепочковых кокков, как и *S. bovis (gallolyticus)*. Они являются возбудителями эндокардита, занимая по некоторым данным 4–5-е строчки в иерархии возбудителей этой патологии. Пока лечение подобных процессов, в том числе сочетанную антибиотикотерапию, предлагают с ориентиром на те критерии, что приведены выше, т. е. МПК до 0,12 мкг/мл — сочетания не нужны, МПК более этой цифры — целесообразны. В этой связи следует сделать оговорку. По последним требованиям EUCAST (Европейского комитета по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам), стрептококки групп А, В, С и D (но не пневмококки) считаются чувствительными при МПК до 0,25 мкг/мл и устойчивыми, если МПК больше этой цифры (78). Требования к большей чувствительности стрептококков (0,12 мкг/мл) взяты из стандарта CLSI времен составления одного из документов по лечению эндокардита. Для лабораторного обоснования сочетанной терапии важно учитывать не только этот момент, но и возможность введения пенициллинов в мегадозах, что делает критерии чувствительности весьма условными. Но это при возможности контроля над содержанием антибиотика в крови больно-го; цепочка МПК — концентрация в крови — выбор антибиотика и его дозы, в данном случае единственная реальная возможность суждения о перспективе той или иной этиотропной терапии, в том числе сочетанной.

В последние годы наибольшее внимание было уделено сочетанной антибиотикотерапии пневмококковых поражений легких. Уже несколько раз упоминалось укоренившееся мнение о целесообразности применения при пневмонии (прежде всего внебольничной) сочетаний бета-лактамов с макролидами. Их назначение стало своего рода эталоном в лечении данной патологии. И это при том, что данные две группы противомикробных соединений

считаются потенциальными антагонистами. Сочетанная терапия найдена целесообразной не только при поражении легких, но и при иных пневмококковых процессах, включая сепсис (31). Свои показания для совместного применения этиотропных препаратов имеют другие патологии, вызванные цепочковыми кокками.

Наиболее «слабое место» — это сочетанное применение антибиотиков при заболеваниях, вызванных анаэробными видами стрептококков. А их сегодня несколько. Это не только исторически давно упоминаемые пептококки и пептострептококки, но также возбудители многовариантных гнойных и гнойносептических заболеваний разной локализации бактерии родов *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*, *Atopobium*. Свообразие чувствительности этих микроорганизмов к сочетаниям антибиотиков, но и сама чувствительность (резистентность) к отдельным препаратам исследована недостаточно. Характерный пример *Finegoldia magna*, возбудитель инфекций кожи, мягких тканей, костей, органов живота и малого таза, легких, сепсиса. Микроб устойчив или ограниченно чувствителен ко многим антибиотикам. Известна его вторичная резистентность (14).

Нельзя не отметить, что при инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, а также другими видами представителей этого рода (исключая *S. pneumoniae*) сочетанная антимикробная терапия упоминается заметно реже монотерапии. Это закономерно, если учесть высокую чувствительность микроба к бета-лактамам, прежде всего — бензилпенициллину. Уже подчеркивалась возможность широкого дозирования последнего в силу ограниченности прямого токсического действия, что дает возможность использовать большие дозы антибиотика и создавать высокие его концентрации в пораженных тканях. По сути, реальным (хотя и не редким) препятствием для назначения бета-лактамов (пенициллина в том числе) является аллергия. Тем не менее целесообразность применения сочетаний антибиотиков при стрептококковой патологии разной локализации, особенно кожи, мягких тканей, при септических процессах не исключается, а при смешанной инфекции просто признается необходимой (20, 25, 77, 155).

Если при пневмококковых процессах обычная рекомендация — пенициллины и макролиды (или вместо макролида фторхинолоны), то при иных стрептококковых заболеваниях вторым антибиотиком могут быть линезолид, фосфомицин, фторхинолон, макролид. Предлагают даже сочетать бензилпенициллин

с пенициллиназностойчивым пенициллином — рекомендация не вполне очевидная, хотя при смешанной инфекции (стафилококк, стрептококк) возможная.

Сторонники комплексной антибиотикотерапии считают убедительным показанием процессы, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, причем как тяжелые (сепсис), так и менее тяжелые заболевания легких, в том числе те, лечение которых проводится амбулаторно (31, 53, 134, 135). Однако особо подчеркивается роль сочетанной терапии при патологии септического плана, скоротечной и крайне опасной. Подобная точка зрения не является абсолютно признанной, поскольку пневмококки относятся к числу микроорганизмов, достаточно чувствительных к ряду антибиотиков и прежде всего — к пенициллинам (бензилпенициллину в первую очередь). В то же время широко обсуждается устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину. Хотя она и вызывает тревогу (что закономерно), тем не менее резистентность пневмококков не является широко распространенным явлением и по МПК сравнительно невелика. Если учесть, что дозы безилпенициллина могут быть очень большими (мегадозы) и при этом не представлять серьезной опасности для пациента, а также при надлежащем бактериологическом контроле подобная резистентность может оказаться преодолима. Бесспорным показанием для комплексного применения противомикробных препаратов является эмпирическая терапия, когда пневмококковая природа заболевания лишь предполагается. В целом же уверенность в целесообразности комплексного лечения пневмококковых заболеваний, особенно септического характера, базируется на полученных авторами данных о существенном (статистически достоверном) снижении смертности, более быстром выздоровлении больных, убедительном микробиологическом эффекте (31).

Завершая обзор, следует еще раз отметить, что хотя стрептококки в сравнении с другими возбудителями гнойно-септических процессов (такими как стафилококки, энтерококки, бактерии семейства кишечных) относительно более чувствительны к антибиотикам, тем не менее целесообразность сочетанного применения антимикробных препаратов при вызванных ими инфекциях рассматривается достаточно серьезно. В представленной табл. 7 выборочно приведены рекомендации, которые вошли в отечественные и зарубежные работы, в том числе медицинские пособия. Они свидетельствуют об интересе к перспективе такой практики.

Совместное применение антибиотиков при стрептококковых инфекциях (выборочно)

Заболевание	Возбудитель	Сочетаемые препараты	
		антибиотик первый	антибиотик второй
Эндокардит	<i>S. bovis</i>	Цефтриаксон	Гентамицин или нетилмицин
Эндокардит (аллергия к бета-лактамам)	<i>S. bovis</i>	Ванкомицин	Гентамицин
Эндокардит	<i>Streptococcus spp.</i>	Амоксициллин	Гентамицин или нетилмицин
Эндокардит	<i>S. viridans</i>	Цефтриаксон	Гентамицин
Гнойная патология кожи и мягких тканей	<i>S. pyogenes, анаэробные кокки</i>	Левифлоксацин	Метронидазол
		Цефтазидим	Метронидазол
		Цефоперазон	Ванкомицин
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	Левифлоксацин	Метронидазол
Ожоговая рана, парэнтерально местно	<i>S. pyogenes</i>	Цефазолин	Амикацин
		Бацитрацин	Неомицин
Внебольничная пневмония	<i>S. pneumoniae</i>	Ампициллин	Кларитромицин (или азитромицин, или эритромицин)
		Амоксициллин	Кларитромицин (или азитромицин)
		Амоксициллин	Ципрофлоксацин (или моксифлоксацин)

Сочетанная антимикробная терапия и резистентность бактерий к антибиотикам (ее предупреждение, преодоление, возникновение, развитие) — тема, которая без особого преувеличения может быть названа одной из центральных, интенсивно обсуждаемой. Как и другие аспекты комплексного применения антимикробных препаратов, она концентрирует в себе всю противоречивость суждений, которые неизбежны в отсутствие разносторонних, методически приемлемых, завершенных исследований, способных хоть как-то конкретизировать, внести определенность в ответы на поставленные вопросы. А они очевидны. Если совместное применение антибиотиков предупреждает или ограничивает устойчивость к ним возбудителя заболевания, то при каких условиях? Если наоборот (существует и такое мнение), то когда и почему? Если тот и другой эффект реален, то как его можно предсказать и предупредить? Чем и как способна помочь лабораторная (микробиологическая) служба?

Введение в обиход таких понятий, как «мутационное окно» или «коллатеральная чувствительность», казалось бы, были способны определить направления исследований, заострить их практическую ценность. Однако этого не происходит, хотя обсуждение проблемы резистентности носит зачастую характер сигнала SOS (что далеко не безосновательно).

Приступая к этой теме, следует сразу признать: пока в ее аргументации, выводах, рекомендациях все относительно, далеко до завершенности. Но проблема не просто существует, она предельно актуальна и заслуживает обсуждения и суммации (обобщения) накопленных данных. Еще раз следует упомянуть, что влияние сочетаний антибиотиков на резистентность к ним бактерий трактуется по-разному и с разным подходом к проблеме (66, 74, 90, 151, 203, 205).

Для понимания механизма сочетанного действия антибиотиков на развитие резистентности бактерий определенное значение

имеет установление того, как, каким образом антибиотики влияют на эти процессы. Предложено несколько версий. Первая очевидна. Селективное действие антимикробных препаратов обеспечивает благоприятные условия для существования и размножения резистентных клеток, которые существуют в популяции в силу спонтанных мутаций. С разной частотой последние встречаются практически среди всех бактерий, что приводит к устойчивости ко многим (если не сказать большинству) антибиотиков. Такой селективный процесс признан и не вызывает особых дискуссий. Возможность влияния на него сочетаний антибиотиков весьма вероятно. Препараты с разным механизмом действия на микробную клетку (точнее, на те процессы, которые в ней происходят) способны ограничить, или даже исключить возможность репродукции устойчивых особей. Синергидное или суммарное действие в данном случае будет этому способствовать.

Менее уверенно декларируется прямое действие антибиотиков на мутации в микробной клетке, приводящие к устойчивости. Дискутируется вопрос о способности антимикробных препаратов подавлять спонтанные мутации. Об активации ими мутационных процессов спорят значительно меньше, для многих исследователей это бесспорно. В данной работе нецелесообразно обсуждать подобную тему. Вопрос о роли сочетанной терапии в этом случае предпочтительно оставить открытым.

Не вызывает сомнений возможность передачи генетического материала от одной клетки к другой. Сегодня общепризнана и доказательна так называемая горизонтальная передача гена(ов) устойчивости. Она может быть внутривидовая, межвидовая, межродовая. Этой теме посвящено большое количество исследований и публикаций. Менее изучен вопрос о влиянии на данный процесс сочетаний антибиотиков, хотя само по себе воздействие на горизонтальную передачу устойчивости антибиотических пар сомнений не вызывает. Вопрос в том, за счет чего это происходит, каким образом. Само собой разумеется, что селективное действие, подавление резистентных клеток за счет широкого спектра и синергизма является действенным фактором и в данном случае. А вот иной механизм возможен, но не доказан. Он вероятен, если вспомнить, что малые концентрации антибиотиков тоже активны и не только как индукторы устойчивости, но и как фактор ограничения числа устойчивых клеток. Некоторые исследователи рассматривают последнее как прямое действие антибиотиков на мутационный

процесс. Однако доказательная база недостаточна, чтобы провести раздел между подавлением устойчивых клеток и мутациями. Сказанное относится и к монопрепаратам, и к сочетаниям антибиотиков. Эта тема обсуждается также в разделе, посвященном так называемой коллатеральной чувствительности. Но и там она рассматривается как проблемная, требующая осмысления.

Впрочем, среди исследователей существует и достаточно обоснованная убежденность в прямом воздействии антибиотиков на генный аппарат микробной клетки (140). Признавая важность селективности как фактора, непременно имеющего значение в предупреждении (ограничении) резистентности, какая бы ни была причина ее возникновения, полагают, что сами по себе антибиотики и их сочетания могут воздействовать на гены и как активаторы, и как супрессоры. Это может быть прямое действие, оно может быть через эпистаз. Причислим сюда и воздействие на мутаторы. Главное в обсуждаемой проблеме — это возможность негативного влияния двух (или более) антибиотиков на развитие устойчивости к используемым антибиотикам. Но, хуже того, в силу особенностей некоторых генов, ответственных за резистентность микроба к антибиотикам, она (устойчивость) может проявиться не только к взятым антимикробным препаратам, но и к антибиотикам, принадлежащим к иным группам, к препаратам иной структуры и иного механизма действия. Все это так, но пока нет ответа на вопрос, в каких ситуациях это получает практическое отражение. Может быть, может не быть. И как в этом случае действуют антибиотические комплексы?

У ряда исследователей (впрочем, не всех) нет сомнений в том, что антибиотики, каждый сам по себе, способны действовать на генетический аппарат клетки, что сочетания антибиотиков своеобразны по этому свойству, отнюдь не повторяя влияния отдельных соединений, взятых в пару (52). Они, эти отличия, имеют свои особенности. Речь идет о частоте мутаций, об изменении, как следствие, функций рибосом, об измененном синтезе полисахаридов и полисахаридной капсулы, об особенностях образования аденинтрифосфата и, возможно, об иных существенных изменениях в клетке, связанных с воздействием антибиотических сочетаний на геном. Естественно, что все это определяется тем, какие антибиотики берутся вместе, каково их действие на клетку (синергизм, антагонизм и пр.), какова чувствительность микроба к каждому из препаратов и, соответственно, какие взяты концентрации

каждого из них. И, конечно, очень важны особенности микроба, своеобразие и состояние его генома. В частности, было показано, что сочетанное воздействие ингибиторов синтеза белка (тетрацилин, хлорамфеникол) с нитрофурантоином или триметопримом на эшерихии стимулирует мутационный процесс. Однако эффект был различен в зависимости от штамма — от умеренного до значительного. Важно отметить, что он не был аналогичен тому, что определялось действием каждого из антибиотиков, взятых как монопрепараты. Число мутировавших клеток было зависимо от их чувствительности к антибиотикам, взятым вместе. Устойчивость ограничивала или исключала процесс, чувствительность, наоборот, ему способствовала.

При характеристике того, как сочетанное применение антибиотиков влияет на возникновение или, наоборот, подавление резистентности, зачастую используют такое понятие, как «мутационное селективное окно», МСО (*mutant selection window*). По сути, речь идет о тех концентрациях каждого антибиотика по отдельности и их сочетаний, при которых мутации происходят в том числе (как исходное) без их наличия, или в присутствии антибиотиков в количествах, способствующих активации гена(ов) резистентности, и третий вариант — при которых мутации прекращаются. Гипотеза о существовании такого «окна» была выдвинута в начале нашего века (75) с целью большего понимания того, как концентрация антибиотика влияет на частоту появления устойчивых клеток, можно ли, меняя концентрацию противомикробного вещества, ограничить число мутаций (т. е. количество резистентных особей), способна ли такая тактика воздействовать на резистентность возбудителя не только *in vitro*, но и *in vivo* (75, 85). Теория «мутационного окна» возникла, естественно, не на пустом месте, а явилась логичным продолжением приведенной выше установленной рядом исследований способности антибиотиков индуцировать резистентность, активировать гены устойчивости, которые ранее были в состоянии репрессии. Зависимость этих процессов от концентрации противомикробного соединения также была изучена. Понятие «мутационное окно» внесло элемент упорядоченности в эти данные. В частности, оно позволило ввести определенный критерий при сравнении действия каждого антибиотика и их сочетаний.

Схематически «мутационное окно» представлено на рис. 7. Он является вариантом схем, приведенных в нескольких источниках.

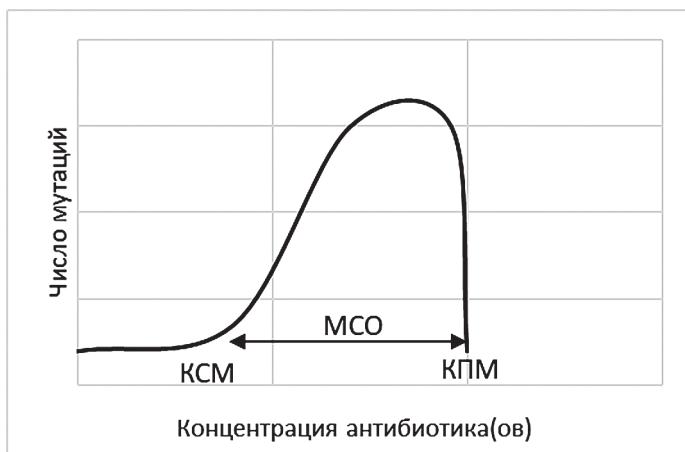


Рис. 7. Мутационное окно. Зависимость от концентрации антибиотика(ов): КСМ — концентрация, способствующая мутациям. Близка к МПК; МСО — мутационное селективное окно; КПП — концентрация, прекращающая мутации. Близка к МБК

В зависимости от чувствительности (резистентности) микроба к антибиотику, в том числе к его летальному действию (по сути, КПП — концентрация, предупреждающая мутации, величина, совпадающая или близкая к МБК), от фармакокинетики антибиотика *in vivo*, от характеристик биосубстрата (тоже *in vivo*) МСО может быть большим или меньшим. Если речь идет об антибиотической паре, то можно проследить, как взаимодействуют препараты, расширяют или сужают окно взятые вместе по сравнению с действием каждого из них в отдельности, т. е. увеличивают или уменьшают число мутаций. Технически определение МСО несложно, аналитическое исследование доступно любому микробиологу. Однако оно относительно трудоемко и требует наличия субстанций антибиотиков.

Было показано, что антибиотики сами по себе (без сочетаний), в системе, содержащей их различные концентрации, существенно способствуют расширению «мутационного окна». Это было прослежено для препаратов различных групп, в том числе фторхинолонов, аминогликозидов, тетрациклинов, пенициллинов, нитрофуранов.

В то же время сочетанное применение антимикробных препаратов позволило уменьшить диапазон концентраций, при которых растет число резистентных особей, т.е. сузить «мутационное окно». Однако, это изменение (ограничение)

зависимо от чувствительности микроба к сочетанию антибиотиков и, соответственно, к особенностям каждого препарата. Например, левофлоксацин позволил уменьшить «окно», в котором формировалась устойчивость к сульфаметоксазолу-триметоприму (ко-тримоксазолу) в зависимости от возбудителя и его чувствительности к антибиотику в 2 или 4 раза (концентрация фторхинолона была фиксированной) (202).

Определенную поправку в информативность величины «мутационного окна» вносят два противоположных по смыслу фактора. Первый заключается в том, что концентрация, предупреждающая мутацию (КПМ), не всегда очевидна. Для ее выявления могут потребоваться чрезмерно большие количества антибиотика в силу возможной высокой резистентности микроба. Такие клетки могут быть, могут не быть. Кроме того, нет критерия, ограничивающего использование высоких концентраций этиотропного средства. Противоположный фактор — действие на популяцию (инокулюм) низких концентраций антибиотиков, меньших, чем МПК. Этот эффект достаточно изучен (93). Показано, что субингибиторные концентрации антибиотика(ов) не исключают индукцию мутагенеза. Он заметно меньше, чем действие подавляющих концентраций, но реален. Более того, сочтено целесообразным ввести понятие «мутационного окна» для субингибиторных концентраций (МСК). Насколько такое «окно» получит признание в практическом плане, для оценки потенциала того или иного антибиотика как индуктора резистентности сегодня оценить трудно. Но применительно к сочетанной терапии для понимания совместного действия антибиотиков на развитие (подавление) устойчивости оно может оказаться полезным, если учесть, что низкие концентрации антибиотиков (менее МПК) — это достаточно частая ситуация и в крови, и в других биосубстратах. Кроме того, приходится считаться с тем, что небольшие количества антимикробных соединений, и как монопрепаратов, и в сочетаниях, могут присутствовать в продуктах питания и в объектах окружающей среды. Последнее учитывают редко, но подобные ситуации не просто реальность, а частый факт. Выше приведено утверждение, что концентрации, меньшие чем минимальные подавляющие, обладают селективными свойствами и что эта величина может быть мала, в то же время найдено, что она способна предупреждать развитие резистентности, подавляя мутирующие клетки (131). Нельзя сказать, что это утверждение нашло широкое признание. Однако в плане обсуждаемой проблемы такой

подход заслуживает рассмотрения, поскольку действие двух антибиотиков в концентрациях, превышающих МСК, способно оказать синергидное действие, даже если они близки или менее МПК.

Признание мутационного окна важным временным фактором в возникновении резистентности микроба к применяемому антибиотику(ам) закономерно подводит к необходимости его лимитации. Окно должно быть «закрыто», в оптимальном варианте изначально. Это возможно, если обеспечить в среде обитания возбудителя концентрации, исключающей саму возможность мутационного процесса. А для этого необходимо, чтобы не было носителя гена устойчивости. Перефразируя известное выражение, можно сказать — нет микроба, нет проблемы (резистентности). Опять приходится говорить о необходимости достижения в процессе антибиотикотерапии бактерицидной концентрации в месте вегетации возбудителя, в очаге воспалительного процесса. Этого можно добиться увеличением дозы назначаемого антибиотика. Но такое решение зачастую опасно из-за возможности проявления повреждающего действия антимикробного препарата на человека. Да и чисто формально превышать допустимую по инструкции дозу невозможно. Кроме того, очевиден круг лабораторных исследований, который в данном случае необходим, но реализовать который при нынешнем состоянии лабораторного обеспечения практически невозможно. Другой путь минимизировать «мутационное окно» — сочетанное применение антибиотиков. То есть подавление жизнеспособности микроба через синергидное действие двух препаратов. Еще один довод в пользу такой антибиотикотерапии, причем реальный.

Уже упоминалось, что среди тех негативных последствий, к которым может привести сочетанная антибиотикотерапия (антагонизм по действию на микроб, суммарное или даже потенцированное повреждающее действие), не последнее место занимает возможное возникновение устойчивости к двум антибиотикам. Вместо ограничения или в оптимальном варианте — предупреждения резистентности, она распространяется на оба используемых препарата. Более того, как уже подчеркивалось, поскольку существуют гены, кодирующие устойчивость к нескольким антибиотикам, их дерепрессия может привести к невосприимчивости микроба к действию не только используемых, но и к препаратам иных групп. Насколько реальна такая ситуация? Судя по существующим немногочисленным данным, она возникает нечасто, но в то же

время вполне реальна (86, 140, 177). Своеобразным катализатором этого явления может явиться сопутствующий штамм «мутатор» (анг. — mutator, перевод с лат. — меняющий), т. е. микроб, способствующий активации гена устойчивости иного штамма, в том числе потенциально являющегося возбудителем заболевания. Такие микробы-активаторы, скорее всего, встречаются нечасто. Но их существование сомнений не вызывает и их использовали в экспериментах для подтверждения возможности возникновения устойчивости к антибиотикам у другого, совместно культивируемого микроба. В клинических условиях этот фактор учитывать невозможно. Он лишний раз говорит о необходимости динамического микробиологического контроля над чувствительностью к антибиотикам. Логично, хотя и трудно реализуемо, предложение установить те антибиотические пары, которые при совместном использовании способствуют развитию устойчивости к одному или обоим антибиотикам (177). В частности, было установлено, что эноксацин, принадлежащий к группе хинолонов, вероятнее всего индуцирует мутации в геноме кишечной палочки, кодирующей устойчивость микроба к хлорамфениколу. Однако, когда для сочетанного использования с эноксацином был взят амикацин, резистентность к последнему (как и к эноксацину) не возникла или даже возросла чувствительность микроба к антибиотикам. Хлорамфеникол, использованный вместе с амикацином, не влиял на резистентность кишечной палочки к препаратам. Но это частный и нечастый пример, свидетельствующий о сложности и многообразии процесса формирования резистентности бактерий к антимикробным препаратам.

В многочисленных изданиях (настоящее — не исключение) неоднократно используют терминологию, обозначающую множественную резистентность микроорганизмов к антибиотикам. Она неоднородна, неоднозначна, не всеми одинаково трактуема. Не всегда понятна значимость упоминаемого явления, то, какой смысл вкладывают авторы в тот или иной термин, например, в такие как множественная устойчивость, экстенсивная (расширенная) устойчивость, панрезистентность. Очевидно, что речь идет о нарастающей частоте явления. Обычно имеют в виду не столько его степень, сколько количество антимикробных препаратов, к действию которых микроб невосприимчив. Предлагаемая, в частности названная выше, их градация (заметим, не единственная)

положительно воспринята специалистами многих стран (109). Что имеется в виду и как это явление воспринимается в связи с сочетанной антибиотикотерапией? Множественная резистентность (multidrug-resistant, MDR) рассматривается как невосприимчивость микроба к действию нескольких антибиотиков разных групп. Несмотря на исторически существующую разную трактовку слова «нескольких», наверное, можно принять предложение считать, что MDR — это резистентность микроба хотя бы к одному антимикробному препарату трех разных групп. Естественно, их может быть и больше. В этом случае в определенной точке предлагается говорить об экстенсивной резистентности к антибиотикам (ее еще называют экстремальной, чрезвычайной — *extremely, extreme, extensive* и обозначают как XDR). Единого мнения о том, как трактовать это понятие, нет, но, видимо, можно принять утверждение, что XDR — это устойчивость возбудителя хотя бы к одному антибиотику большинства (или всех) групп, или по меньшей мере к двум антибиотикам нескольких групп. Очевидна противоречивость, расплывчатость такой трактовки, но как рабочая она применима (109). Казалось бы, более определенен термин «панрезистентность» (pandrug resistant — PDR). С давних времен слово «пан» означало в переводе на русский «все». Следовательно, речь должна идти об устойчивости ко всем антибиотикам. Теоретически такое возможно, практически же так не бывает. Поэтому авторы, используя характеристику PDR, часто оговаривают, что микроб устойчив почти ко всем антибиотикам или к очень многим. Разница между XDR и PDR в каком-то моменте размывается, и это заметно проявляется в публикациях об устойчивости микробов.

В плане обсуждаемой проблемы такая градация резистентности важна не с точки зрения точности ее содержания, а как показание для назначения комбинации противомикробных средств и как основа для выбора тех или иных препаратов. Очень условно можно сказать и так: когда возбудитель относится к числу MDR, перспектива для назначения и моно-, и сочетанных антимикробных соединений значительна, когда имеют дело с PDR — ее нет, но когда патоген может быть отнесен к XDR, сочетанная антибиотикотерапия вызванной им инфекции представляет серьезный (может быть, даже единственный) шанс для достижения лечебного эффекта. Подчеркнем еще раз, это только схема, отражающая общую тенденцию. Она не имеет жестких рамок. Тем более что само понятие «резистентность» многовариантно.

Потенциальная роль сочетанной антибиотикотерапии в развитии (прямом и обратном) устойчивости бактерий к противомикробным препаратам вновь возвращает к такому парадоксальному явлению, как так называемая коллатеральная чувствительность. Используем в данном случае принятый в западной (преимущественно англоязычной) литературе термин «коллатеральная», хотя, вероятно, было бы правильнее назвать ее «вторичная», или «побочная», или «индуцированная». Напомним, в чем суть коллатеральной чувствительности. Представим себе, что возбудитель заболевания, некий микроб, чувствителен к антибиотику А, но резистентен к антибиотику В. Это, естественно, делает препарат А показанным для применения, а препарат В — непригодным. Применение антибиотика А, его воздействие на микроб приводит к столь частому явлению, как появление клеток, резистентных к этому антимикробному соединению. По мере продолжения антибиотикотерапии число устойчивых особей будет нарастать, пока популяция не станет полностью невосприимчивой к антибиотику А. Повторим еще раз, это достаточно частая в практике ситуация. Но что любопытно, параллельно с ростом числа резистентных клеток к антибиотику А, начинает расти число чувствительных к антибиотику В, хотя, как декларировалось, к этому препарату микроб был исходно резистентен. Обратим внимание на то, что в этом сценарии антибиотик А, который по своим характеристикам ничем второй препарат не напоминал, и, тем не менее, возбудитель терял способность защищаться от антибиотика В. Объяснение, которое могли предложить генетики, если отбросить предположения и не всегда внятные выкладки, сводятся к тому, что антибиотик А, возбуждая (экспрессируя) генный аппарат клетки, обеспечивающий защиту от этого антибиотика (запуская механизмы устойчивости к нему), способствует деэкспрессии (успокоению) тех генов, которые ответственны за защиту клетки от антибиотиков.

Коллатеральная чувствительность могла бы быть спасением в той мировой проблеме, которая порождает столько пессимистичных прогнозов, — панрезистентность возбудителей столь многих заболеваний и, как следствие, конец антибиотической эры. Казалось бы, если можно, допуская в процессе терапии появление резистентных клеток, восстановить чувствительность к другим антибиотикам (особенно к столь нужным бета-лактамам), то многое в сложившейся ситуации было бы не столь критичным. Но, как всегда это бывает в биологии (медицине в том числе), все

оказалось не так просто. Коллатеральная чувствительность — это неоспоримый факт, но ее проявление обусловлено. Она не универсальна. Для этого нужны определенные факторы. В частности, если микроб чувствителен к антибиотику А и устойчив к антибиотику В, то применение первого препарата и возникновение к нему резистентности приводит к восстановлению чувствительности к препарату В. Однако если микроб чувствителен к антибиотику В, но устойчив к антибиотику А, то использование препарата В может не изменить чувствительность к антибиотику А. А вот возникновение устойчивых клеток к В окажется, как и положено, реальностью. Это означает, что для достижения искомого эффекта (преодоления устойчивости) выбор применяемого антибиотика должен быть осознанным. А это, в свою очередь, требует соответствующих исследований, чего пока как системы нет.

Оказалось, что тот или иной эффект зависит от условий, при которых происходит контакт микроба и антибиотика(ов). Например, реверсия резистентности может произойти, если число микробных клеток ограничено, но не осуществиться при значительном инокулюме. Закономерна в этой связи роль концентрации препаратов. Если она велика — эффект достижим, если мала — то он отсутствует (или даже резистентность способна возрасти). Есть данные, что возникновение (или отсутствие) коллатеральной чувствительности зависит от временного фактора, причем как от экспозиции, так и от времени роста популяции. Но, пожалуй, главное, что озадачивает исследователей, — это воспроизводимость результата, возможность его воспроизводства. А это не всегда удается продемонстрировать (122). Впрочем, подобный результат предсказуем, если учесть, что нет единой сколь-нибудь обоснованной и стандартизированной методики изучения данного явления. Каждый исследователь работает по своему разумению. Парадоксально, но возможность коллатеральной чувствительности зафиксировали в своих экспериментах еще в далеком 1952 г. W. Szybalsky и V. Bzysan. Однако тогда это открытие не вызвало интереса и лишь в нашем веке в силу полирезистентности бактерий на «забытый» эффект вновь обратили внимание. Однако до сколь-нибудь практических итогов еще далеко. И если в этом издании автор позволил себе напомнить о коллатеральной чувствительности, то это с очевидностью связано с логичным предположением ряда исследователей: если коллатеральная чувствительность — реальность при воздействии

на микроб монопрепарата, то тем более можно ожидать выраженного эффекта при использовании нескольких антимикробных соединений. Что произойдет при этом — возникнет ли коллатеральная чувствительность, в какой степени (больше, меньше), чем при действии одного антибиотика, не окажется ли реальностью двойная устойчивость, какие пары и при каких условиях эффективны? В целом, на многие вопросы убедительных ответов немного, но какая-то информация накоплена. Предположение, что сочетание антибиотиков может помочь рационализировать способ достижения коллатеральной чувствительности, базируется именно на том, что при применении одного препарата стабильность результата зачастую сомнительна, он варьирует. Не разовое однотипное воздействие, а использование антибиотиков вместе или последовательно (циклами) сможет сделать эффект более предсказуемым и, следовательно, клинически значимым (33, 35, 36, 132, 142). Основной вывод, который следует из этих работ, достаточно разных в методическом отношении, заключается в том, что сочетанное применение антибиотиков делает проявление коллатеральной чувствительности более вероятным и существенным. Ее рассматривают как составную часть триады клинической значимости применения антимикробных препаратов в комплексе: синергидного действия на микроб, ограничения мутационного процесса («закрытие мутационного окна») и восстановления чувствительности к отдельным антибиотикам (коллатеральной чувствительности). Естественно, что сочетанное использование антибиотиков не только не исключает, но, так же как при применении монопрепарата, предполагает соблюдение определенных условий. Эффект отнюдь не универсален.

Прежде всего следует еще раз отметить, что сравнительные эксперименты с использованием монопрепаратов и их сочетаний показали возможность положительного влияния последних на возникновение и степень восстановления чувствительности микроба к антибиотикам. Это не исключало резистентности к применяемому антибиотическому препарату. Однако и в данном случае положительное влияние сочетания оказалось реальностью (что, однако, к коллатеральной чувствительности, скорее всего, далеко не всегда имеет отношение). Отмечено, что при использовании двух антибиотиков время появления клеток, чувствительных к препарату, к которому ранее микроб был резистентен, сокращается. Восстановленная восприимчивость микроба к тому или иному

соединению — явление зачастую нестабильное, возможна реверсная резистентность. Найдено, что при совместном использовании двух антибиотиков эффект, сохранение чувствительности клеток (коллатеральной чувствительности) носит более стабильный характер. Исследователи склонны считать, что именно сочетанное применение антибиотиков обеспечивает возможность получения такого эффекта, который может помочь в выборе для лечебных целей антибиотика на замену применяемого, к которому развилась резистентность.

Однако, как уже подчеркивалось, достижение коллатеральной чувствительности зависимо от определенных условий. Их соблюдение требуется при использовании нескольких препаратов. Прежде всего это касается адекватности состава сочетания. Оно не произвольно. Ограниченность соответствующих исследований не позволяет сегодня строго декларировать целесообразность (или нецелесообразность) тех или иных антибиотических комбинаций. Это тем более так, если учесть, что их эффективность зависит от того, каков микроб, какова его чувствительность к каждому из взятых в сочетание антибиотиков, каковы концентрации последних (146, 150). Тем не менее найдено, что столь известное и широко используемое в клинической практике сочетание бета-лактамов и аминогликозидов способствует возникновению и стабильности коллатеральной чувствительности. Есть результаты экспериментов, позволяющие считать возможным положительное воздействие на реверсию устойчивости в случае взятых вместе бета-лактамов, но при условии, что их мишенью в микробной клетке являются разные ферменты (ПСБ). Более того, утверждается, что при сочетанном применении антибиотиков у «метициллинрезистентных» стафилококков возможно подавление синтеза транспептидазы 2а (ПСБ2а). То есть микроб теряет множественную устойчивость к бета-лактамам (13), поскольку образование именно этого фермента определяет то, что принято называть «метициллинрезистентностью» (универсальной резистентностью стафилококков к антибиотикам бета-лактаманой структуры).

Следует упомянуть еще одно интересное явление, отмеченное при изучении коллатеральной чувствительности. Согласно некоторым исследованиям (50, 174), потеря микробом устойчивости к тому или иному антибиотику возникает чаще и быстрее при воздействии на него антибиотиков-антагонистов, тех препаратов, которые при совместном использовании уменьшают

противомикробную активность того или иного антибиотика, взятого в паре, или обоих сразу. Феномен прослежен при сочетании так называемых бактерицидных антимикробных соединений (бета-лактамы, аминогликозиды) с препаратами, обычно относимыми к бактериостатическим (тетрациклины, макролиды). Например, возникновению коллатеральной чувствительности способствовало применение хлорамфеникола (левомицетина) с амикацином, фторхинолонов с тетрациклином и некоторых других. Существует и противоположное мнение (142). Можно допустить, что не имеющая достаточно четкого объяснения эффективность пенициллинов в сочетании с макролидами при внебольничной пневмонии связана и с этим фактором. Во всяком случае, исследования в этой области могут оказаться перспективными.

Положительная оценка сочетанного применения антибиотиков как фактора, благоприятно влияющего на возникновение коллатеральной чувствительности, с учетом последовательности ее проявления закономерно привела к мысли о циклическом использовании препаратов. Не об одномоментном их применении, парами или тройками, а о смене курсов каждого из них. Первый антибиотик приводит к коллатеральной чувствительности ко второму. Он сменяет первый, что дает возможность после его курсового ведения вернуться к первому (если проявится коллатеральная чувствительность) или использовать третий, если к нему микроб чувствителен. Несомненная логика в таком подходе есть. Однако нельзя исключить и другое — возможность сокращения времени проявления коллатеральной чувствительности, ее выраженности (степени), то есть все то, что определяется одновременным использованием двух (или более) антибиотиков, может теряться. Отсюда мнение, что одно не исключает другого. Последовательное и одномоментное сочетанное применение антибиотиков возможно, хотя подобрать антимикробные пары в этом случае может быть затруднительно. Впрочем, до практического применения сказанного пока далеко, как и до достижения коллатеральной чувствительности в повседневной жизни врачей. Только фтизиатры и онкологи учитывают такую возможность. Для них сочетанная антибиотикотерапия, ее целесообразность более очевидна. Но это особая тема, которая в данном издании не рассматривается.

Ценность коллатеральной чувствительности никто не оспаривает, как никто не высказывается против ее достижения с помощью антибиотических сочетаний. Более того, признается

перспективность подобного эффекта в борьбе с нарастающей резистентностью бактерий и грибов к этиотропным препаратам. Но пока ни теоретически, ни практически к утилизации этого явления медицина не близка.

Вряд ли можно утверждать, что сегодня существует достаточно убедительное объяснение такого явления, как коллатеральная чувствительность. Наверное, надо согласиться с теми авторами, которые связывают ее со сложным взаимодействием генного аппарата микробной клетки на фоне агрессии антибиотика или, тем более, сочетаний антимикробных препаратов. Такое явление получило название «эпистаз» (эпистазис) и рассматривается как взаимовлияние генов, при котором существует доминирующий ген и ген (гены), находящиеся под его «патронажем». Своеобразно, что эти генные структуры не являются «родственными», не принадлежат одному аллелю. Подобный взгляд вписывается в то, что происходит при возникновении коллатеральной чувствительности, на что и обращают внимание исследователи (36, 198). Впрочем, он адекватен и проблеме резистентности бактерий, которую некоторые авторы тоже называют коллатеральной. В частности, с эпистазом связывают возникновение такого мощного фактора устойчивости к антибиотикам грамотрицательных бактерий, как синтез бета-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL).

Главный вопрос, который обсуждается, — может ли коллатеральная чувствительность хотя бы частично решить проблему резистентности бактерий, прекратить или хотя бы ограничить процесс нарастания числа устойчивых штаммов. Некоторые авторы смотрят на нее с надеждой, с оптимизмом. Но при нынешнем лабораторном обеспечении противомикробной терапии, ее ограниченности и, практически, отсутствии методологического развития, оснований для оптимизма немного. Впрочем, события, происходящие в мире инфекционных заболеваний, возможно, заставят по-новому взглянуть в будущее, и тогда коллатеральная чувствительность привлечет большее внимание. Предпосылки очевидны.

Суммируя, можно подойти к тем практическим рекомендациям, которые возможны на основании существующих работ о влиянии сочетаний антибиотиков на возникновение, предупреждение и ограничение резистентности микроорганизмов к противомикробным лекарственным средствам. Есть ли повод обобщить (суммировать) некоторые из приведенных данных? Наверное, да.

Прежде всего, следует констатировать, что сочетанное применение антибиотиков способно положительно влиять на феномен резистентности. Возможность такого результата продемонстрирована как *in vitro*, так и *in vivo*, не очень убедительно и в клинических условиях.

Вместе с тем реален и прямо противоположный эффект, когда возникает устойчивость и к одному из взятых вместе антибиотиков, и к обоим препаратам, и даже к противомикробным соединениям иных групп, не используемых в исследовании.

Тот или иной результат зависит от селективного воздействия антибиотической пары на резистентные клетки, от способности отдельных препаратов и их же взятых вместе влиять на генный аппарат клетки, эпистаз, горизонтальную передачу факторов устойчивости.

Существует ряд взаимосвязанных характеристик (свойств) как антибиотиков, так и микроорганизмов, на которые действуют противомикробные препараты и которые определяют эффект. Напомним некоторые из них, поскольку в определенной степени они могут быть учтены в клинической практике.

Выделим прежде всего концентрационный фактор, который включает в себя как чувствительность микроба к антибиотикам, взятым в сочетании, так и фармакокинетические характеристики препаратов (если речь идет о клинической ситуации). Антибиотики должны обеспечить бактерицидный эффект и тем самым «закрыть» мутационное окно. А это означает, что при осмыслении перспективы того или иного комплекса антибиотиков следует учитывать как МПК (в идеале МБК), так и установленные и предполагаемые (известные) данные по проникновению препаратов в пораженные ткани (или, что неточно, но доступно, концентрации в крови).

Полезными являются данные о чувствительности микроба к сочетанию антибиотиков, поскольку они дают возможность судить об изменении мутационного окна и достижении летального эффекта в отношении возбудителя. Очевидно, следует избегать воздействия на микроб малых концентраций (менее МПК) антибиотиков, взятых вместе, поскольку, не обеспечивая лечебного действия, они в то же время способствуют мутагенезу с образованием устойчивых клеток. Это в практическом плане достаточно сложно (с учетом фармакологических свойств антибиотиков), но возможно.

Установленная реверсия резистентности микроба при действии на него антибиотиков, особенно антагонистов, — неожиданный и, возможно, в будущем реализуемый фактор, но пока он интересен только в научном плане.

Утверждается (и с этим, безусловно, необходимо считаться), что и возникновение, и развитие, и возможно, в той или иной степени преодоление резистентности зависимо от особенностей микроба (помимо его чувствительности к антибиотикам). Однако это положение может считаться убедительным, доказанным применительно к ограниченному кругу микроорганизмов (туберкулезные палочки, бактерии сине-зеленого гноя). Комплекс бактерии-антибиотики — их сочетания — методы и условия исследования (во всем их многообразии) делают сегодня результат трудно анализируемым и как-то реализуемым. Нужны исследования, системные, последовательные, разносторонние. Это одно из направлений, которое, возможно, приносит результат в борьбе с резистентностью и «концом антибиотической эры».

Вызывает недоумение утверждение некоторых авторов о трудностях в трактовке результатов определения бактерицидности антибиотиков, в том числе и их сочетаний. Аналогичный подход декларируется и применительно к тем показателям, которые получают при обсуждении действия антибиотических пар на микроорганизмы по любым критериям (81).

С такими взглядами можно согласиться, если иметь в виду, что ряд методологических вопросов оценки и бактерицидности антибиотиков и их сочетанного действия решается не системно, ограниченно, без надлежащей стандартизации. Справедливо, что критерии для интерпретации результатов исследований подобного ряда не установлены, возможность их трактовки сегодня условна и ограничена. При отсутствии общепринятых критериев лечащие врачи и клинические микробиологи не имеют полноценной возможности использовать на практике данные, полученные и по бактерицидности, и по комплексному действию антибиотиков. Но не их вина в сложившейся ситуации. Говорят о сложности проблемы, относительности, сомнительной правильности результатов подобных анализов. В этой связи уместно напомнить, что определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и методически, и по критериям оценки полученных данных предельно условны. Сама технология установления МПК и тем более размеров зон

подавления роста даже отдаленно не приближает к реально существующим условиям лечебного действия антибиотиков. Условность предельная. Соответственно, критерии оценки подавляющего действия антимикробных препаратов, установленные методом серийных разведений и тем более диск-диффузионным методом, приближительны, если не сказать сомнительны в целом ряде случаев. Автор был бы совершенно неверно понят, если бы сказанное означало предложение отказаться от определения чувствительности в том виде, что существует сегодня. Это не так. Надо пользоваться тем, что есть, и продолжать практику совершенствования и методов определения чувствительности возбудителей заболеваний человека к антимикробным препаратам, и установления критериев результатов анализа. Это делается, но в рамках одних и тех же подходов. Роль бактерицидности в лечении столь частой сегодня тяжелой патологии у больных, подверженных радикальным вмешательствам, с измененным иммунным статусом, с множественными заболеваниями немикробной природы и прочее, и прочее, явно недооценена. Она выпала из поля зрения исследователей, хотя разговоров на этот счет достаточно. То же самое можно отметить и относительно обоснования сочетанного применения антибиотиков. Комплексная антибиотикотерапия — это каждодневная очевидная практика, носящая системный и даже узаконенный характер. Но никакого лабораторного обеспечения ее практически не существует. Все рассуждения об условности, трудностях в интерпретации, противоречиях уйдут, если этим заниматься последовательно и интенсивно. Ведь так же было и со столь привычным сегодня определением восприимчивости микробов к бактериостатическому действию антибиотиков, с тем, что сегодня называют «определением чувствительности». Автор книги имеет право утверждать, что методика определения чувствительности бактерий к антибиотикам, которой он пользовался в начале своей «антибиотической карьеры» в 1960 г., мало чем похожа на современную. А тут про критерии чувствительности и говорить не приходится.

Заслуживает внимания еще одна очень непростая медицинская проблема, в решении которой пытаются использовать сочетания антибиотиков. Речь идет о биопленках. Их часто упоминают в клинических публикациях, делается много предположений самого разного толка — как воздействовать на микроб в таких структурных образованиях. Но, пожалуй, не будет большим преувеличением заметить, что о серьезных успехах в этой области пока говорить не приходится. Не случайно методы борьбы с возбудителями инфекций, локализованных в биопленках, так мало упоминаются (или совсем не упоминаются) в многочисленных пособиях по терапии тех или иных заболеваний. Исключением является только муковисцидоз, при котором биопленки являются доминирующим проявлением этиопатогенеза заболевания.

В данной работе не представляется уместным развивать эту важную и очень интересную медицинскую тему. Однако стоит напомнить некоторые обстоятельства, напрямую влияющие на эффективность антибиотикотерапии, если микроб-возбудитель процесса вегетирует в биопленке. А это важно, поскольку чувствительность его к антимикробным препаратам в подобном образовании кардинально отличается от восприимчивости к антибиотикам в питательной среде вне пленки (такие клетки часто называют планктоном, планктонными клетками). В биопленках резистентность микроорганизмов к антимикробным соединениям возрастает многократно, по МПК на порядок и более (28, 58, 98, 191). Образование биопленок отнюдь не редкое явление. Правда, тут мнения исследователей расходятся. Одни считают их нормальным, естественным состоянием микроорганизмов в природе, другие ограничивают образование пленок на определенных поверхностях и при особых условиях вегетации. Но во всех вариантах это явление частое. В медицинской литературе акцент делается на формировании пленок при конкретных клинических ситуациях (58, 91). Местом образования биопленок может быть все то, что принято называть

«инородным телом»), в частности протезы разного назначения (например, клапаны сердца или суставов), шунты. Любые устройства, обеспечивающие лечебный процесс, — также их излюбленная локализация (дыхательные трубки, катетеры, дренажи и т. п.). Однако и «живые» ткани тоже могут быть местом формирования пленок — кожа, дыхательные пути, мочевыводящий тракт, внутренняя поверхность кишечника и т. д. То есть слизистая оболочка, особенно поврежденная, является благоприятной структурой для формирования особой микробной макроколонии — биопленки. Отметим, что это первый фактор, определяющий доступность микроба для действия антибиотика(ов), антибиотикотерапии, в том числе сочетанной. По этой же причине следует упомянуть, что биопленка не является стационарным образованием. Она проходит несколько фаз существования. Обычно выделяют 5 вариантов. Начало — это адгезия клеток, первая фаза, первичная адгезия клеток, которые не имеют прочных связей ни с поверхностью, ни между собой. Клетки мало чем отличаются от «планктонных». Вторая фаза — клетки прочно фиксируются к поверхности и начинают образовывать тот полимер, который в конечном итоге является основной характеристикой, объединяющей структуру биопленки. Однако в этот период метаболизм клеток еще мало чем отличается от исходного. Иное дело третья и четвертая фазы. В третьей основными можно назвать два процесса — активный синтез полимера (матрицы), формирование структуры биопленки и изменение физиологии самих микробных клеток. Четвертая фаза — это «жизнь» сформированной особой микробной колонии — биопленки, со всеми особенностями метаболизма, размножения, общения (вспомним «quorum sensing»). Последняя фаза — это дезинтеграция биопленки, частичная или полная с высвобождением клеток, способных быть родоначальниками новых пленок. Сказанное — это отнюдь не краткий экскурс в формирование структуры биопленки. Оно имеет глубокий практический смысл именно для той области, которая обсуждается в данной книге — для антибиотикотерапии, для понимания того, почему она может быть неэффективной и почему сочетания препаратов могут оказаться предпочтительными.

Значительное влияние на возможность достижения подавляющего действия антибиотиков на микроб оказывает фаза развития биопленки. Как уже подчеркивалось, устойчивость к ним возбудителя заболевания в этой структуре резко возрастает. Но почему? На то есть ряд причин (58, 173, 194). В третьей и четвертой фазах

микроб вегетирует в полимерной матрице (капсуле), внутри ее. А она, как считается, плохо проходима для ряда антибиотиков, возможность их действия на микроорганизмы из-за этого существенно ограничивается. Там, где они существуют, антибиотика(ов) просто мало. Метаболическая активность микробных клеток в биопленках заметно снижается. Микробы жизнеспособны, более того, они в какой-то степени активны и даже могут размножаться. Но это совсем другие процессы, медленные, ограниченные. А антибиотики в своем большинстве действуют тогда, когда клетка живет «полноценной жизнью». В результате возникают феномены так называемой персистенности и толерантности. То и другое — варианты ограниченной восприимчивости клеток микроба к действию противомикробных препаратов. Более того, изменения физиологии микроорганизмов тесно связаны с мутационными процессами. Они не просто возможны; полагают, что все изменения, возникающие в микробах внутри биопленок, в том числе резистентность к антибиотикам — напрямую следствие мутаций. Они возникают в результате действия антибиотиков, тех их ограниченных количеств, которые способны проникнуть в биопленку. По результатам ряда исследований они, эти малые концентрации препаратов — индукторы устойчивости.

Еще один важный фактор, определяющий целесообразность (или ее отсутствие) применения антибиотиков и их сочетаний при биопленках, это способ введения (использования) противомикробных препаратов: системно или местно.

Естественно, что все зависит от того, какая ткань поражена, где локализуется биопленка. Это может быть внутрисердечный протез (клапана) или искусственный сустав, при которых реально использовать антибиотики можно только системно. А вот в просвет катетера, дренажа, иной трубки антибиотики выгодно использовать местно. Другой путь бесполезен. При поражении дыхательных путей очевидна предпочтительность ингаляций, что, впрочем, не исключает системного применения антибиотиков или их ирригации. Лечение муковисцидоза, в этиопатогенезе которого биопленки имеют особую значимость, — пример интенсивного применения ингаляций вместе с внутривенной противомикробной терапией.

Возникает целый перечень задач, которые необходимо решать для подавления возбудителя в биопленке. Надо создать максимально возможную концентрацию в месте локализации этой структуры (выбрать способ введения). Антибиотик должен проникнуть

внутри биопленки, которая защищена полисахаридной капсулой. Препараты должны действовать на физиологически инертные клетки (преодолевать их персистенцию и толерантность). И все это при условии исходной чувствительности возбудителя к выбранным препаратам. Можно с определенностью заметить, что всеобъемлющего, единого способа решения всех перечисленных задач не существует. Проблема если и преодолима, то лишь частично. Определенное значение в этой связи имеет потенциал сочетаний антибиотиков.

Прежде всего необходимо понять, есть ли антибиотики (или их сочетания), способные обеспечить преодоление тех или иных препятствий, порождаемых биопленкой. Первая преграда — полимерная капсула. Следует заметить, что она совсем не часто механический барьер. Хотя и это тоже. Капсула может содержать ферменты, инактивирующие антибиотики, в том числе бета-лактамазы. Не все бета-лактамные антибиотики проникают через полимер, что в совокупности ограничивает их противомикробный потенциал. Это же, пусть в другом варианте причин, можно отметить в отношении аминогликозидов и гликопептидов. По некоторым данным, через мембрану активно проникают фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Сторонники комплексного использования антибиотиков полагают, что это делает фторхинолоны полезным компонентом сочетаний. Аминогликозиды, которые являются достаточно частым потенцирующим антибиотиком вместе с еще одним препаратом, слабо действуют на клетки с низкой метаболической активностью. Это же свойственно бета-лактамным антибиотикам. Если клетка неспособна к репродукции, она для них фактически не является мишенью. Зато действие в отношении «покоящихся» микроорганизмов выявлено у полимиксинов. Но это качество, естественно, распространяется только на грамотрицательные бактерии, чувствительные к данной группе антибиотиков. Следует учитывать, что в первой, второй и последней фазах существования биопленки присутствуют «планктонные» клетки, чувствительность которых к антибиотикам не отличается от обычной, присущей данному микробу. Это делает целесообразным традиционное применение антибиотиков, но вместе с тем (и таким образом), чтобы воздействовать на клетки в образовавшейся биопленке (двух основных промежуточных фаз). Тема барьерной функции биопленки неоднозначна. Самые неопределенные, дискутируемые данные связаны именно со способностью антибиотиков

преодолевать матрицу, проникать внутрь биопленки (26, 28, 106, 173). Причины очевидны. Пенетрация препаратов зависит от многих факторов. Концентрация антибиотиков, контактирующих с биопленкой, может быть очень разной. Одно дело, если их вводят системно (парентерально, орально), в этом случае концентрации, как правило, малы. Другое — контакт с биопленкой в просвете катетера, дренажа или на открытой поверхности, куда антибиотик можно вводить (нанести) в больших количествах. Определенное влияние оказывает состав полисахарида и наличие в нем элементов, инактивирующих антибиотики (ферменты, связывающие белки). Разные микроорганизмы в этом отношении отличаются друг от друга. Например, бактерии рода *Pseudomonas* (в том числе *P. aeruginosa*) образуют капсулы, резко лимитирующие проникновение аминогликозидов (стрептомицина, гентамицина, тобрамицина), пиперациллина, имипенема. Есть исследования, в которых утверждается, что матрица, образуемая *Klebsiella pneumoniae*, непроницаема для ампициллина (скорее всего, в силу образования микробом бета-лактамаз). Стафилококковая капсула плохо преодолима для пенициллиназоустойчивых пенициллинов. Определенное влияние на преодоление полисахаридной стенки оказывает экспозиция, время контакта антибиотика с преградой. Для всех аминогликозидов, для гликопептидов (ванкомицин) продолжительность контакта должна быть значительной. В то же время фторхинолоны быстро преодолевают этот барьер. При знакомстве с результатами исследований проникновения антибиотиков в биопленку обращает на себя внимание определенное их несовпадение, порой противоречивость. Это можно объяснить методологическим разнообразием проведенных работ. Методы исследований не только разнообразны, но далеко не всегда позволяют судить, в какой форме антибиотик находится внутри биопленки — активной или инертной. Препарат может быть связан с компонентами матрицы или иметь разрушенную молекулу (для полной потери активности ее трансформация может быть весьма умеренной).

Еще одно замечание необходимо сделать по поводу целесообразности сочетанного применения антибиотиков. В биопленках, как уже отмечено, могут возникнуть условия для генетически обусловленной устойчивости бактерий к применяемым препаратам. Речь идет не о персистенции, не о толерантности, явлениях скорее временных, обратимых, а о выраженной стабильной резистентности, передаваемой субкультуре. Ограниченное проникновение

антибиотиков в биопленку, создаваемые при этом их «малые концентрации» способствуют мутациям, обеспечивающим невосприимчивость микроба к антибиотикам. Такой эффект прослежен при действии на микроорганизмы в биопленке бета-лактамов, фторхинолонов, аминогликозидов. Предсказать такой результат практически невозможно. Но о нем необходимо помнить. Комплекс препаратов может ограничить нежелательный эффект.

Итак, что известно и что на самом деле практикуется в комплексном применении антибиотиков при вегетации возбудителя в биопленке? Закономерно, что один из первых вопросов, на который необходимо было ответить, — возможно ли предупредить развитие биопленки. Ответ на него, полученный в эксперименте, оказался не самый оптимистичный (64). Монотерапия достаточно большим перечнем антибиотиков, взятых в различных концентрациях, далеко не всегда оказывалась способной предупредить адгезию *Staphylococcus aureus* на экспериментальной поверхности, хотя концентрации, необходимые для предупреждения образования биопленки, были значительными. Только два антибиотика в данном исследовании оказались перспективными — даптомицин и гентамицин. Заметно большую активность проявили сочетания этих двух препаратов, в том числе и с теми, которые сами по себе оказались малоперспективны — рифампицин, клиндамицин, линезолид, ванкомицин, цiproфлоксацин. В витральных экспериментах при прямом воздействии антибиотиков на клетки, формирующие биопленку, существенную активность проявили сочетания гентамицина с ванкомицином и цiproфлоксацином, гентамицина с обоими антибиотиками вместе взятыми. Важно заметить, что для этого потребовались заметно меньшие концентрации гентамицина, чем если его использовали в виде монопрепарата. Тем не менее авторы исследования столкнулись и с антагонизмом, который проявлялся при сочетании гентамицина с клиндамицином, рифампицином, линезолидом (т. е. бактерицидного антибиотика с «бактериостатиком»). Правда, результаты варьировали в зависимости от чувствительности штамма к антимикробным препаратам, соответственно от их концентрации, в том числе в сочетаниях. Сама по себе методика исследований могла повлиять на результаты, их противоречивость. Все это предполагает необходимость лабораторной оценки совместимости антибиотиков, чего пока нет.

Сходные закономерности установлены при изучении возникновения биопленок и их эрадикации, если процессы были вызваны

Pseudomonas aeruginosa. Этот микроб привлекает особое внимание в силу той роли, которую он играет при муковисцидозе. Ряд экспериментальных исследований показал, что подавление микроба в данном случае является достаточно сложной задачей (43, 121). Хотя выбранная методология вряд ли могла в достаточной степени имитировать естественный процесс, тем не менее авторам удалось показать, что сочетание меропенема и тобрамицина способно синергично действовать на планктонные клетки и ограничивать развитие биопленок. Более того, было прослежено подавление комплексом антибиотиков развития устойчивости к ним бактерий. Все это не наблюдали или наблюдали в лимитированной степени при применении монопрепаратов. Как и в экспериментах со стафилококком, эффект определялся чувствительностью штамма синегнойной палочки к обоим антибиотикам, взятым в опыт концентрациям антимикробных соединений, экспозицией, мутабельностью штамма.

В другой серии экспериментов авторы использовали сочетание тобрамицина с азтреонамом (168). Цели работы практически не отличались от названных выше, использовали микроб той же принадлежности — *P. aeruginosa*. Но модели были иные. Антибиотики применяли таким образом, чтобы их концентрации имитировали те, что достижимы при ингаляции. При всей относительности экспериментальных результатов, если их экстраполировать на клинические данные, тем не менее они показывают, что сочетание аминогликозида с бета-лактамом обладает заметно большим потенциалом, чем каждый антибиотик в отдельности. Это касалось и частоты образования биопленок, и динамики элиминации микроба из них, и появления устойчивых клеток. Сочетание обеспечивало заметно больший положительный эффект.

Достаточно сложной задачей оказалось подавление в биопленке энтерококка. В эксперименте было найдено, что далеко не все сочетания оказывают потенцированное действие (100). Наиболее перспективными *in vitro* по действию на *Enterococcus faecalis* в биопленке оказались цiproфлоксацин вместе с рифампицином. Отмечено также положительное действие совместно линезолида с рифампицином. Исследований подобного рода относительно много, но клиническую проверку прошло лишь ограниченное количество сочетаний. Это проблема будущего.

Клинический опыт применения сочетаний антибиотиков при процессах, течение которых определяется преимущественной

вегетацией микроба в биопленках, во многом связан с терапией муковисцидоза. Антибиотики — один из ключевых элементов лечения этой крайне тяжелой патологии. Существенные результаты накоплены в использовании ингаляции противомикробных препаратов. В частности, это касается и сочетанного их применения. Дискутируется вопрос о том, нужны ли антибиотические комплексы, или они не обеспечивают больший лечебный эффект, чем ингаляция каждого препарата в отдельности. В частности, практикуется не совместное, а последовательное ингаляционное введение препаратов, причем длительно, много недель и даже месяцев, и в значительных разовых дозах (58, 194). Основная цель — подавить рост и, что лучше, жизнеспособность основного патогена при данном заболевании — палочки сине-зеленого гноя. Это и определило выбор сочетанных препаратов — тобрамицин и ципрофлоксацин, аминогликозид и полимиксин. Последнее сочетание в случае активной резорбции из легких представляет опасность для почечной паренхимы. Оба антибиотика нефротоксичны. Ингаляционное применение антибиотиков не исключает их параллельного парентерального введения (обычно внутривенного) с акцентом на те из них, что обладают антипсевдомонадной активностью (58, 196). Сочетание аэрозольного и внутривенного введения рассматривается как способ терапии различных заболеваний легких (не только муковисцидоза), вызванных *P. aeruginosa*. Для предупреждения серьезных осложнений у больных с такими поражениями органов дыхания предложено также сочетать антипсевдомонадные пенициллины (например, пиперациллин) или цефалоспорины (цефтазидим) с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин) (196). Есть предложения использовать и иные сочетания антибиотиков, но каких-либо их преимуществ при этом не выявлено.

Вопрос о целесообразности совместного применения нескольких антимикробных препаратов для предупреждения образования биопленок и с целью подавления в них микробов остается открытым. В каждом конкретном случае он должен решаться не по шаблону, что зависит от того перечня условий, что приведен выше. Но то, что в ряде ситуаций сочетанная антибиотикотерапия процессов, связанных с образованием биопленок, может оказаться перспективной, сомнений не вызывает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как уже было отмечено выше (и далеко не только автором настоящего издания) вопрос о сочетанном применении антибиотиков при заболеваниях человека микробной этиологии далек от сколь-нибудь полноценного завершения. Ни клиника, ни клиническая лаборатория (микробиологическая в первую очередь) не располагают полноценной стандартизованной информацией, позволяющей обоснованно осуществить выбор комплекса препаратов. И это при условии, что в ряде методических пособий прописи сочетаний антибиотиков приводятся достаточно широко, но без объяснений и с оговоркой об ограниченности комплексного лечения антимикробными препаратами.

К сожалению, существующая неопределенность, а порой и противоречивость тех данных, что приведены в научной и научно-практической медицинской литературе, не могли не отразиться на содержании настоящего издания (впрочем, как и на других работах подобного рода). Тем не менее ряд выводов может быть сформулирован. Они не могут быть полными и достаточными. Такова реальная ситуация с обсуждаемой проблемой. Остается надеяться, что созданная при EUCAST группа, которая (судя по скупой информации) займется сочетаниями антибиотиков, даст толчок в развитии и теории вопроса, и практической обоснованности комплексной антибиотикотерапии.

А пока некоторые выводы и замечания, которые можно сделать, основываясь на приведенных в книге материалах.

1. Сочетанная антибиотикотерапия имеет четкие, достаточно убедительные показания для ее применения. Она предполагает расширение спектра противомикробного действия, что часто необходимо при эмпирической терапии и при ассоциации возбудителей заболевания. Комплексное применение антимикробных лекарственных средств способно повысить вероятность лечебного эффекта за счет синергидного действия. Оно может ограничить развитие устойчивости возбудителя к этиотропным препаратам.

2. Однако сочетанное применение антибиотиков способно привести к отрицательному (обратному) эффекту в силу антагонистического действия на возбудителя, что может ухудшить результаты лечения больного. Существует вероятность развития устойчивости к обоим применяемым препаратам.

3. Для обеспечения положительного лечебного действия сочетаний антибиотиков необходимо опираться на лабораторные (микробиологические) данные о чувствительности возбудителя к этиотропным препаратам и, что особенно важно, к их сочетаниям.

4. Определение чувствительности микроорганизмов к комплексу антибиотиков требует разработки и внедрения стандартизованной общепризнанной методики, доступной любой микробиологической лаборатории, и тех критериев, на которые клиницист и лаборант должны опираться, оценивая и результат исследования, и перспективу сочетанной антибиотикотерапии.

5. Аналитические исследования сочетаний антибиотиков целесообразны прежде всего (главным образом) при терапии тяжелой гнойно-септической патологии, при наличии сопутствующих заболеваний, отягчающих течение инфекции, при существенном нарушении иммунного статуса больного.

6. Одной из центральных задач сочетанной антибиотикотерапии при тяжелых заболеваниях микробной природы является достижение бактерицидного эффекта. Применение антимикробных лекарственных средств должно обеспечить гибель популяции возбудителя, чтобы исключить рецидив или обострение инфекционного процесса, а также для предупреждения развития или существенного ограничения резистентности микроорганизмов к применяемым антибиотикам. Уместны исследования по разработке критериев чувствительности бактерий к антибиотикам, основанных не на подавляющем, а на летальном действии антимикробных препаратов.

7. Одним из перспективных направлений научных исследований в области антибиотикотерапии является коллатеральная чувствительность микроорганизмов, механизмы и условия ее возникновения, практическое использование, установление той особой роли, которую играют при этом сочетания антибиотиков. Коллатеральную чувствительность следует рассматривать как фактор потенциальной реверсии резистентности.

8. Другая важная научно-практическая область исследований — влияние комплексного использования антимикробных пре-

паратов с целью ограничения или исключения «мутационного окна», что может стать эффективным условием предупреждения устойчивости возбудителя к антибиотикам. Установление «мутационного окна» имеет серьезное практическое значение. Оно достижимо путем стандартных микробиологических методов и может явиться важным показателем целесообразности применения тех или иных антибиотиков, их сочетаний, доз, режима введения.

9. Выбор сочетаний антибиотиков должен базироваться во всех возможных случаях на лабораторных данных. Это бесспорно. Однако с учетом их ограниченности и/или, что часто, при их отсутствии можно в повседневной практике ориентироваться на достаточно условные, упрощенные, но многократно проверенные ориентиры. Они даны здесь в виде схем, представляющих собой модифицированные (суммированные) графики ряда авторов.



10. При выборе антибиотиков, потенциальных синергистов по действию на микроб, следует учитывать особенности их фармакокинетики. Потенцированное действие препаратов предполагает совпадение временного фактора их пребывания в крови и тканях, одномоментности действия того и другого препарата. Однако фармакокинетические свойства антибиотиков могут существенно различаться. Это необходимо учитывать при выборе дозы и режима введения больному каждого из препаратов.

11. Многочисленные наблюдения не выявили сколь-нибудь существенного увеличения опасности проявления повреждающего действия антибиотиков на больного при их совместном применении. Тем не менее необходимо учитывать негативный потенциал каждого из препаратов, особенно по прямому токсическому действию, и избегать совместного применения повреждающих органо-тропных средств. Примером может служить неприемлемость утверждения о перспективе синергидного действия на микроб аминогликозидов и полимиксинов в силу их нефротоксического действия на человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Авдеев С. Н.* Аспирационная пневмония // *Клин. микробиол. и антимикробн. химиотерап.* 2008. № 10 (3). С. 216–234.
2. *Белобородов В. Б., Гусаров В. Г., Дехнич А. В. и др.* Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020. № 16 (1). С. 52–83. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.
3. *Гелис Л. Г., Островский Ю. П., Казаева Н. А. (сост.)* Национальные рекомендации — Профилактика, диагностика и лечение инфекционного эндокардита. Минск, 2010.
4. *Гельфанд Б. Р. (ред.)* Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016. С. 176.
5. *Гельфанд Б. Р. (ред.)* Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. 4-е изд. М., 2017.
6. *Гельфанд Б. Р., Козлов Р. С., Кубышкин В. А., Хачатрян Н. Н. (ред. совет).* Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. М., 2015.
7. *Данилов А. И., Козлов С. Н., Евсеев А. В.* Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2017. № 16 (1). С. 63–70.
8. *Данилов А. И., Козлов Р. С., Козлов С. Н., Дехнич А. В.* Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // *Антибиотики и химиотерапия.* 2017. № 62 (1). С. 30–34.
9. *Егорова И. Н., Власенко А. В., Мороз В. В. и др.* Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (современное состояние вопроса) // *Общая реаниматология.* 2010. № 6 (1). С. 79–88.

10. Инфекционный эндокардит (ИЭ): Клинические рекомендации. 2016. МКБ 10: «I33,0/I33,9».
11. *Лещенко И. В., Бобылева З. Д.* Макролиды и их значение в лечении внебольничных пневмоний различной этиологии. Медицинский совет. 2015. № 11. С. 22–26.
12. *Поляк М. С.* Лабораторное обеспечение антибиотикотерапии. СПб., 2012.
13. *Поляк М. С.* Антибиотикотерапия проблемных инфекций. Преодоление резистентности. СПб., 2015.
14. *Поляк М. С.* Антибиотики в лечении анаэробных заболеваний. СПб., 2017.
15. *Савельев В. С., Гельфанд Б. Р. (ред. совет).* Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. М., 2011.
16. *Тюрин В. П., Гудымович В. Г., Волкова Л. В и др.* Новые возможности терапии энтерококкового инфекционного эндокардита // Клиническая медицина. 2016. №94 (3). С. 255–259. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-4-255-259.
17. *Уланова В. И., Мазуров В. И.* Инфекционный эндокардит. СПб., 2007.
18. *Черненко Т. В., Годков М. А.* «Проблемные» полирезистентные бактерии — возбудители внутрибольничных инфекций у пациентов в критических состояниях (обзор литературы) // Неотложная медицинская помощь. 2015. № 3. С. 30–35.
19. *Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и др.* Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАК-МАХ). 2014.
20. *Яковлев С. В., Брико Н. И., Сидоренко С. В., Проценко Д. Н. (ред. совет).* Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2018.
21. Adult antibiotic treatment guidelines by site infection / NHS Gloucestershire Hospitals. 2018.
22. A Guide to Treatment of Infection with Carbapenem Resistant Organisms / Health Protection Surveillance Centre. Ireland, 2019.
23. Antibiotic Recommendations for Sepsis and Septic Shock // Nebraska Medicine. 2019.

24. Antimicrobial Prophylaxis for Surgery // Treatment guidelines from The Medical Letter. 2012. 10 (122). P. 73–78.
25. Antimicrobial Treatment guidelines for Common Infections /The NB Provincial Health authorities anti-infective Stewardship Committee. 2019.
26. *Araújo P.A., Mergulhão F., Melo L., Simões M.* The ability of an antimicrobial agent to penetrate a biofilm is not correlated with its killing or removal efficiency // *Biofouling*. 2014. 30 (6). P. 675–683. doi: 10.1080/08927014.2014.904294.
27. *Arias C.A., Contreras G.A., Murray B.E.* Management of multidrug-resistant enterococcal infections // *Clin. Microb. Infect.* 2010. 16. P. 555–562. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03214.
28. *Aslam S.* Effect of antibacterials on biofilms // *Am. J. Infect. Control.* 2008. 36. P. S175.e9–11.
29. *Aye S., Galani I., Yu H. et al.* Polymyxin triple combinations against polymyxin-resistant, multidrug-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020. 64 (8). P. e00246-20. doi: 10.1128/AAC.00246-20.
30. *Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. et al.* Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation*. 2015. 132 (15). P. 1435–1486. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
31. *Baddour L.M., Yu V.L., Klugman K.P. et al.* Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. 170. P. 440–444. doi: rccm.200311-1578OC.
32. *Bae S., Kim M.C., Park S.J. et al.* *In vitro* synergistic activity of antimicrobial agents in combination against clinical isolates of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016. 60. P. 6774–6779. doi: 10.1128/AAC.00839-16.
33. *Baym M., Stone L.K., Kishony R.* Multidrug evolutionary strategies to reverse antibiotic resistance // *Science*. 2016. aad3292. doi: 10.1126/science.aad3292.
34. *Bakthavatchalam Y.D., Ralph R., Veeraraghavan B. et al.* Evidence from an *In Vitro* Study: Is Oxacillin Plus Vancomycin a Better Choice for Heteroresistant Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*? // *Infect. Dis. Ther.* 2019. 8. P. 51–62.
35. *Barbosa C., Beardmore R., Schulenburg H., Jansen G.* Antibiotic combination efficacy (ACE) networks for a *Pseudomonas aeruginosa*

- model // PLoS Biol. 2018. 16 (4). P. e2004356. pmid: 29708964. doi: 10.1371/journal.pbio.2004356.
36. *Barbosa C., Römhild R., Rosenstiel P., Schulenburg H.* Evolutionary stability of collateral sensitivity to antibiotics in the model pathogen *Pseudomonas aeruginosa* // eLife. 2019. 8. P. e51481. doi: 10.7554/eLife.51481.
 37. *Bartlett J. G., Dowell S. F., Mandell L. A. et al.* Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults // Clin. Infect. Dis. 2000. 31 P. 347–382. doi: 10.1086/313954.
 38. *Bartolome J., Sanz M. A.* Streptococcus gallolyticus: a new name for a well-known old organism // Archiv Med. 2009. P. 1–2. doi: 10.3823/033.
 39. *Bassetti M., Righi E.* New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of Gram-negative bacterial infections // Curr. Opin. Crit. Care. 2015. 21. P. 402–411. doi: 10.1097/MCC.0000000000000235.
 40. *Batirel A., Balkan I. I., Karabay O. et al.* Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2014.. 33. P. 1311–1322. doi: 10.1007/s10096-014-2070-6.
 41. *Beganovic M., Luther M. K., Rice L. B. et al.* A review of combination antimicrobial therapy for *Enterococcus faecalis* bloodstream infections and infective endocarditis // Clin. Infect. Dis. 2018. 67. P. 303–309. doi: 10.1093/cid/ciy064.
 42. *Biagi M., Wu T., Lee M. et al.* Exploring Aztreonam in Combination with Ceftazidime-Avibactam or Meropenem-Vaborbactam as Potential Treatments for Metallo- and Serine- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae // Antimicrob. Agents Chemother. 2019. 63 (12). P. e01426-19. doi: 10.1128/AAC.01426-19.
 43. *Bilal H., Bergen P., Kim T. et al.* Synergistic Meropenem-Tobramycin Combination Dosage Regimens against Clinical Hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* at Simulated Epithelial Lining Fluid Concentrations in a Dynamic Biofilm Model // Antimicrob. Agents Chemother. 2019. 63 (11). P. e01293-19. doi: 10.1128/AAC.01293-19.
 44. *Bollenbach T.* Antimicrobial interactions: mechanisms and implications for drug discovery and resistance evolution // Curr. Opin. Microbiol. 2015. 27. P. 1–9. doi: 10.1016/j.mib.2015.05.008.

45. *Bollenbach T., Quan S., Chait R., Kishony R.* Nonoptimal microbial response to antibiotics underlies suppressive drug interactions // *Cell*. 2009. 139. P. 707–718. doi: 10.1016/j.cell.2009.10.025.
46. *Bush K.* Past and present perspectives on β -lactamases // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018. 62. P. e01076–e01018. doi: 10.1128/AAC.01076-18.
47. *Cai B., Cai Y., Liew Y.X. et al.* Clinical efficacy of polymyxin monotherapy versus nonvalidated polymyxin combination therapy versus validated polymyxin combination therapy in extensively drug-resistant Gram-negative bacillus infections // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016, 60 (7). P. 4013–4022.
48. *Cai Y., Chua N. G., Lim T.P. et al.* From Bench-Top to Bedside: A Prospective *In Vitro* Antibiotic Combination Testing (iACT) Service to Guide the Selection of Rationally Optimized Antimicrobial Combinations against Extensively Drug Resistant (XDR) Gram Negative Bacteria (GNB) // *PLoS One*. 2016. 11 (7). e0158740. doi: 10.1371/journal.pone.0158740.
49. *Carmeli Y., Akova M., Cornaglia G. et al.* Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control // *Clin. Microbiol. Infect.* 2010. 16. P. 102–111. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03115.x.
50. *Chait R., Craney A., Kishony R.* Antibiotic interactions that select against resistance // *Nature*. 2007. 446. P. 668–671. doi: 10.1038/nature05685.
51. *Cheng A., Chuang Y.C., Sun H.Y. et al.* Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study // *Crit. Care Med.* 2015. 43 (6). P. 1194–1204. pmid: 25793437. doi: 10.1097/CCM.0000000000000933.
52. *Chevereau G., Bollenbach T.* Systematic discovery of drug interaction mechanisms // *Mol. Syst. Biol.* 2015. 11. P. 807–816. pmid: 25924924. doi: 10.15252/msb.20156098.
53. *Chiou C.C., Yu L.V.* Severe pneumococcal pneumonia: new strategies for management // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2006. 12. P. 470–476. doi: 10.1097/01.ccx.0000244129.69742.d9.
54. *Chmiel J.F., Aksamit T.R., Chotirmall S.H. et al.* Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant staphylococcus aureus, gram-negative bacteria, and

- multiple infections // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014. 11 (7). P. 1120–1129. doi: 10.1513/AnnalsATS.201402-050AS.
55. *Choi S., Moon S.M., Park S. et al.* Antagonistic Effect of Colistin on Vancomycin Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in *In Vitro* and *In Vivo* Studies // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020. 24;. 64 (4). P. e01925-19. doi: 10.1128/AAC.01925-19.
56. *Chou T.C.* Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies // *Pharmacol Rev.* 2006. 58. P. 621–681. doi: 10.1124/pr.58.3.10.
57. *Chung E.S., Ko K.S.* Eradication of persister cells of *Acinetobacter baumannii* through combination of colistin and amikacin antibiotics // *J. Antimicrob. Chemother.* 2019. 74 (5). P. 1277–1283. doi: 10.1093/jac/dkz034.
58. *Chiofu O., Rojo-Molinero E., Macià M., Oliver A.* Antibiotic treatment of biofilm infections // *APMIS.* 2017. 125 (4). P. 304–319. doi: 10.1111/apm.12673.
59. *Claeys K.C., Fiorvento A.D., Rybak M.J.* A review of novel combinations of colistin and lipopeptide or glycopeptide antibiotics for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* // *Infect. Dis. Ther.* 2014. 3 (2). P. 69–81. doi: 10.1007/s40121-014-0051-9.
60. Clinical guideline. *Staphylococcus aureus* Bacteremia Management // Government of South Australia. 2018. 1 (1). P. 1–9.
61. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery // ASHP Therapeutic guidelines. 2013. P. 734–819.
62. *Dahl A., Bruun N.E.* Enterococcus faecalis infective endocarditis: focus on clinical aspects // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013. 11.. 1247–1257. doi: 10.1586/14779072.2013.832482.
63. *Daikos G.L., Tsaousi S., Tzouveleki L.S. et al.* Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014. 58. 2322–2328. doi: 10.1128/AAC.02166-13.
64. *Dall G.F., Tsang S.T. J., Gwynne P.J. et al.* Unexpected synergistic and antagonistic antibiotic activity against *Staphylococcus* biofilms // *J. Antimicrob. Chemother.* 2018. 73. P. 1830–1840. doi: 10.1093/jac/dky087.
65. *Davis J.S., Hal S.V., Tong S.Y.* Combination antibiotic treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015.. 36 (1). P. 3–16. doi: 10.1055/s-0034-1396906.

66. Dean Z. Antibiotic Interactions, Collateral Sensitivity, and the Evolution of Multidrug Resistance in *E. faecalis*. University of Michigan, 2018.
67. Denny K.J., Cotta M.O., Parker S.L. et al. The use and risks of antibiotics in critically ill patients // *Expert Opin. Drug Saf.* 2016. 15. P. 667–678. doi: 10.1517/14740338.2016.1164690.
68. Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data // *Clin. Infect. Dis.* 2007. 45 (3). P. 177–186. doi: 10.1086/519472.
69. DiBardino D.M., Wunderink R.G. Aspiration pneumonia: a review of modern trends // *J. Crit. Care.* 2015. 30 (1). P. 40–48. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.07.011.
70. Diez-Aguilar M., Morosini M.A., Tedim A.P. et al. Antimicrobial Activity of Fosfomycin-Tobramycin Combination against *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Assessed by Time-Kill Assays and Mutant Prevention Concentrations // *Antimicrob Agents Chemother.* 2015. 59 (10). P. 6039–6045. doi: 10.1128/AAC.00822-15.
71. Dilworth T.J., Ibrahim O., Hall P. et al. Beta-Lactams enhance vancomycin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia compared to vancomycin alone // *Antimicrob Agents Chemother.* 2014. 58 (1). P. 102–109. doi: 10.1128/AAC.01204-13.
72. Doern C.D. When does 2 plus 2 equal 5? A review of antimicrobial synergy testing // *J. Clin. Microbiol.* 2014. 52 (12). P. 4124–4128. doi: 10.1128/JCM.01121-14.
73. Drinkovic D., Morris A.J., Pottumarthy S. et al. Bacteriological outcome of combination versus single agent treatment for staphylococcal endocarditis // *J. Antimicrob Chemother.* 2003. 52. P. 820–825. doi: 10.1093/jac/dkg440.
74. Drlica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance // *J. Antimicrob Chemother.* 2003.. 52 (1). P. 11–7. doi: 10.1093/jac/dkg269.
75. Drlica K., Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated // *Clin. Inf. Dis.* 2007. 44. P. 681–688. doi: 10.1086/511642.
76. 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 // *Clin. Infect. Dis.* 2013. 57 (3). P. 349–358. doi:10.1093/cid/cit253.
77. Empiric antimicrobial recommendations according to source of sepsis / HCAI AMR Clinical Programme. 2017. August.

78. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MIC and zone diameters. 2019. Version 9.0, valid from 2019-01-01.
79. *Facklam R.* What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes // *Clin. Microbiol. Rev.* 2002. (4). P. 613–630. doi: 10.1128/CMR.15.4.613-630.2002.
80. *Fontana R., Cornaglia G., Ligozzi M., Mazzariol A.* The final goal: penicillin-binding proteins and the target of cephalosporins // *Clin. Microbiol. Infect.* 2000.. 6 (3). P. 34–40.
81. *Forrest G.N., Tamura K.* Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections // *Clin. Microbiol. Rev.* 2010.. 23. P. 14–34. doi: 10.1128/CMR.00034-09.
82. *Foster R.A., Troficanto C., Bookstaver P. et al.* Utility of Combination Antimicrobial Therapy in Adults with Bloodstream Infections due to Enterobacteriaceae and Non-Fermenting Gram-Negative Bacilli Based on *In Vitro* Analysis at Two Community Hospitals // *Antibiotics (Basel)*. 2019. 8 (1). P. 15. doi: 10.3390/antibiotics8010015.
83. *Foucquier J., Guedj M.* Analysis of drug combinations: current methodological landscape // *Pharmacol. Res. Perspect.* 2015. 3. P. e00149. doi: 10.1002/prp2.149.
84. *Galar A., Weil A.A., Dudzinski D. M. et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: pathophysiology, epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management // *Clin. Microbiol. Rev.* 2019. 32 (2). P. e00041. doi: 10.1128/CMR.00041-18.
85. *Gianvecchio C., Lozano N.A., Henderson C. et al.* Variation in Mutant Prevention Concentrations // *Front Microbiol.* 2019. 10. P. 42. doi: 10.3389/fmicb.2019.00042.
86. *Gifford D.R., Berríos-Caro E., Joerres C. et al.* Mutators drive evolution of multi-resistance to antibiotics // *bioRxiv*. 2019. P. 643585. doi:10.1101/643585.
87. *Glowacki R. C., Schwartz D.N., Itokazu G.S. et al.* Antibiotic combinations with redundant antimicrobial spectra: clinical epidemiology and pilot intervention of computer-assisted surveillance // *Clin. Infect. Dis.* 2003. 37. P. 59–64. doi: 10.1086/376623.
88. *Gomez-Simmonds A., Nelson B., Eiras D.P. et al.* Combination regimens for treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections // *Antimicrob Agents Chemother.* 2016. 60. P. 3601–3607. doi: 10.1128/AAC.03007-15.
89. *Gould F.K., Denning D. W., Elliott T.S. 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). P. 269–289. doi: 10.1093/jac/dkr450.
90. Greenfield B. K., Shaked S., Marrs C. F. et al. Modeling the emergence of antibiotic resistance in the environment: an analytical solution for the minimum selection concentration // *Antimicrob Agent Chemother.* 2018. 62 (3). P. e01686-17. doi: 10.1128/AAC.01686-17.
 91. Guidelines for antimicrobial therapy of intra-abdominal infections in adults // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2008. 41 (3). P. 279–281.
 92. Guidelines for treatment of intra-abdominal infections in adults // Michigan Medicine. University of Michigan, 2019.
 93. Gullberg E., Cao S., Berg O.G. et al. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations // *PLoS Pathog.* 2011. 7 (7). P. e1002158. doi: 10.1371/journal.ppat.1002158.
 94. Gutiérrez-Gutiérrez B., Salamanca E., de Cueto M. et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study // *Lancet Infect. Dis.* 2017. 17 (7). P. 726–734. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1.
 95. Habib G., Lancellotti P., Antunes M. et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis // *Russian J. Cardiology.* 2016. 5. P. 65–116. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
 96. Hageman J. C., Liedtke L. A., Sunenshine R. H. et al. Management of persistent bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a survey of infectious diseases consultants // *Clin. Infect. Dis.* 2006. 43 (5). P. e42–45. doi: 10.1086/506568.
 97. Hogan M., Bridgeman M. B., Min G. H. et al. Effectiveness of empiric aztreonam compared to other beta-lactams for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections // *Infect. Drug. Resist.* 2018. 11. P. 1975–1981. doi: 10.2147/IDR.S174570.
 98. Hoiby N., Bjarnsholt T., Givskov M. et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms // *Int. J. Antimicrob Agents.* 2010. 35. P. 322–332. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011.
 99. Holland T. L., Fowler J. V. G. Rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: give it ARREST // *Lancet.* 2018. 391 (10121). P. 634–636. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33294-4.
 100. 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). P. 433–439. doi: 10.1093/jac/dkr477.
101. Horcajada J.P., Montero M., Oliver A. et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections // Clin. Microbiol. Rev. 2019. 32 (4). P. e00031–19. doi: 10.1128/CMR.00031-19.
 102. Hsieh P.H., Lee M.S., Hsu K.Y. et al. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment // Clin. Infect. Dis. 2009. 49. P. 1036–1043. doi: 10.1086/605593.
 103. Isler B., Doi Y., Bonomo R.A., Paterson D.L. New treatment options against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections // Antimicrob Agents Chemother. 2018. 63. P. e01110-18. doi: 10.1128/AAC.01110-18.
 104. Julie A., Jacob M.A. Triple Combination of Antibiotics Effective Against MRSA // JAMA. 2015. 314 (20). P. 2121. doi:10.1001/jama.2015.15801.
 105. Johansen H.K., Jensen T.G., Dessau et al. Antagonism between penicillin and erythromycin against *Streptococcus pneumoniae* *in vitro* and *in vivo* // J. Antimicrob Chemother. 2000. 46. P. 973–980. doi: 10.1093/jac/46.6.973.
 106. Justo J.A., Bookstaver P.B. Antibiotic lock therapy: review of technique and logistical challenges // Infect. Drug Resist. 2014. 7. P. 343–363. doi: 10.2147/IDR.S51388.
 107. Kalamuria A.A., Ziai W., Zai W., Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU // Crit. Care. 2014. 18 (2). P. 208. doi: 10.1186/cc13775.
 108. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M. et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society // Clin. Infect. Dis. 2016. 63 (5). P. e61–e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
 109. Karaiskos I., Antoniadou A., Giamarellou H. Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2017. 15 (12). P. 1123–1140. doi: 10.1080/14787210.2017.1410434.
 110. Karaoglan I., Zer Y., Bosnak V.K. et al. *In vitro* synergistic activity of colistin with tigecycline or β -lactam antibiotic / β -lactamase inhibitor combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* // J. Int. Med. Res. 2013. 41 (6). P. 1830–1837. doi: 10.1177/0300060513496172.

111. Karhu J., Ala-Kokko T.I., Ohtonen P., Syrjala H. Severe community-acquired pneumonia treated with beta-lactam-respiratory quinolone vs. beta-lactam-macrolide combination // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013. 57. P. 587–593. doi: 10.1111/aas.12081.
112. Kastoris A. C., Rafailidis P.I., Vouloumanou E.K. et al. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010. 66 (4). P. 359–368. doi: 10.1007/s00228-010-0794-5.
113. Kataoka K., Ida T., Ishii Y. et al. Analysis of the influence of drug resistance factors on the efficacy of combinations of antibiotics for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitals located in the suburbs of Kanto area, Japan // *J. Glob. Antimicrob Resist.* 2013. 1 (1). P. 91–96. doi: 10.1016/j.jgar.2013.03.005.
114. Kengkla K., Kongpakwattana K., Saokaew S. et al. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis // *J. Antimicrob Chemother.* 2018. 73 (1). P. 22–32. doi: 10.1093/jac/dkx368.
115. Khawcharoenporn T., Chuncharunee A., Maluangnon C. et al. Active monotherapy and combination therapy for extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia // *Int. J. Antimicrob Agents.* 2018. 52 (6). P. 828–834. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.008.
116. Kishore A. K., Jeans A. R., Garau J. et al. Antibiotic treatment for pneumonia complicating stroke: Recommendations from the pneumonia in stroke consensus (PISCES) group // *Eur. Stroke J.* 2019. 4 (4). P. 318–328. doi: 10.1177/2396987319851335.
117. Kollef M. H. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients // *Clin. Infect Dis.* 2000. 31 (4). P. 131–138. doi: 10.1086/314079.
118. Kumar A., Safdar N., Kethireddy S. et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only of death: a meta-analytic/meta-regression study // *Crit. Care Med.* 2010. 38 (8). P. 1651–1664. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e96b91.
119. Kumar A., Zarychanski R., Light B. et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy: a propensity-matched analysis // *Crit. Care Med.* 2010. 38 (9). P. 1773–1785. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181eb3ccd.

120. Kyriazopoulou E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Pharmacological management of sepsis in adults with a focus on the current gold standard treatments and promising adjunctive strategies: evidence from the last five years // *Expert Opin. Pharmacother.* 2019. P. 1–17. doi: 10.1080/14656566.2019.1589451.
121. Landersdorfer C.B., Rees V.E., Yadav R. et al. Optimization of a Meropenem-Tobramycin Combination Dosage Regimen against Hypermutable and Nonhypermutable *Pseudomonas aeruginosa* via Mechanism-Based Modeling and the Hollow-Fiber Infection Model // *Antimicrob Agents Chemother.* 2018. 62 (4). P. e03055-17. doi:10.1128/AAC.02055-17.
122. Lázár V., Singh G.P., Spohn R. et al. Bacterial evolution of antibiotic hypersensitivity // *Mol. Syst. Biol.* 2013. 9 (1). P. 700. pmid: 24169403. doi: 10.1038/msb.2013.57.
123. Le T., Bayer A.S. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis // *Clin. Infect Dis.* 2003.. 36 (5). P. 615–621. doi: 10.1086/367661.
124. Lee C.S., Doi Y. Therapy of Infections due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens // *Infect Chemother.* 2014. 46 (3). P. 149–164. doi: 10.3947/ic.2014.46.3.149.
125. Leite G.C., Oliveira M.S., Perdigão-Neto L.V. et al. Antimicrobial combinations against pan-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates with different resistance mechanisms // *PLoS ONE.* 2016. 11 (3). P. e0151270. doi: 10.1371/journal.pone.0151270.
126. Leone S., Noviello S., Esposito S. Combination antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis due to enterococci // *Infection.* 2016. 44 (3). P. 273–281. doi: 10.1007/s15010-015-0836-0.
127. Lister P.D., Sanders W.E. Jr., Sanders C.C. Cefepime-aztreonam: a unique double β -lactam combination for *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob Agents Chemother.* 1998. 42 (7). P. 1610–1619.
128. Lister P.D., Wolter D.J. Levofloxacin-imipenem combination prevents the emergence of resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* // *Clin. Infect. Dis.* 2005. 40 (2). P. S105–S114. doi: 10.1086/426190.
129. Lister P.D., Wolter D.J., Wickman P.A., Reisbig M.D. Levofloxacin/imipenem prevents the emergences of high-level resistance among *Pseudomonas aeruginosa* strains already lacking susceptibility to one or both drugs // *J. Antimicrob Chemother.* 2006. 57 (5). P. 999–1003.
130. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E. 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 // Clin. Infect Dis. 2011. 52 (3). P. 285–292. doi: 10.1093/cid/cir034.
131. Liu A., Fong A., Becket E. et al. Selective advantage of resistant strains at trace levels of antibiotics: a simple and ultrasensitive color test for detection of antibiotics and genotoxic agents // Antimicrob Agents Chemother. 2011. 55 (3). P. 1204–1210. doi: 10.1128/AAC.01182-10.
 132. Maltas J., Wood K. B. Pervasive and diverse collateral sensitivity profiles inform optimal strategies to limit antibiotic resistance // PLOS Biology. 2019. 17. P. e3000515. doi:10.1371/journal.pbio.3000515.
 133. Mandell L. A., Niederman M. S. Aspiration pneumonia // N. Engl. J. Med. 2019. 380 (7). P. 651–663. doi: 10.1056/NEJMra1714562.
 134. Maruyama T., Fujisawa T., Ishida T. et al. A therapeutic strategy for all pneumonia patients: A 3-year prospective multicenter-cohort study using risk factors for multidrug resistant pathogens to select initial empiric therapy // Clin. Infect Dis. 2018. 68 (7). P. 1080–1088. doi: 10.1093/cid/ciy631.
 135. Maruyama T., Fujisawa T., Okuno M. et al. A new strategy for health-care-associated pneumonia: a 2-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug resistant pathogens to select initial empiric therapy // Clin. Infect Dis. 2013. 57 (10). P. 1373–1383. doi: 10.1093/cid/cit571.
 136. Mathieu C., Pastene B., Cassir N. et al. Efficacy and safety of antimicrobial de-escalation as a clinical strategy // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2019. 17. P. 79–88. doi: 10.1080/14787210.2019.1561275.
 137. Mazuski J. E., Tessier J. M., May A. K. et al. The Surgical Infection Society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection // Surg. Infect (Larchmt). 2017. 18 (1). P. 1–82. doi: 10.1089/sur.2016.261.
 138. Mermel L. A., 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 // Clin. Infect Dis. 2009. 49. P. 1–45. doi: 10.1086/599376.
 139. Micek S. T. et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis // Antimicrob Agents Chemother. 2010. 54 (5). P. 1742–1748. doi: 10.1128/AAC.01365-09.
 140. Michel J. B., Yeh P. J., Chait R. et al. Drug interactions modulate the potential for evolution of resistance // Proc. Natural Acad. Sci USA. 2008. 105 (39). P. 14918–14923. doi: 10.1073/pnas.0800944105.

141. Mikamo H., Yuasa A., Wada K. et al. Optimal treatment for complicated intra-abdominal infections in the era of antibiotic resistance: A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of combined therapy with metronidazole // *OFID*. 2016. 3 (3). P. 1–9. doi:10.1093/ofid/ofw143.
142. Munck C., Gumpert H.K., Wallin A.I. N. et al. Prediction of resistance development against drug combinations by collateral responses to component drugs // *Sci. Transl. Med.* 2014. 6. P. 262ra156. doi: 10.1126/scitranslmed.3009940.
143. Munoz P., Rodriguez-Creixems M., Moreno M. et al. Linezolid therapy for infective endocarditis // *Clin. Microbiol. Infect.* 2007. 13 (2). P. 211–215. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01585.x.
144. Nguyen H., Graber C. Limitations of antibiotic options for invasive infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: is combination therapy the answer // *J. Antimicrob Chemother.* 2009. 65 (1). P. 24–36. doi: 10.1093/jac/dkp377.
145. Ni W., Shao X., Di X. et al. *In vitro* synergy of polymyxins with other antibiotics for *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Antimicrob Agents.* 2015. 45 (1). P. 8–18. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.10.002.
146. Nichol D., Jeavons P., Fletcher A. G. et al. Steering evolution with sequential therapy to prevent the emergence of bacterial antibiotic resistance // *PLoS Comput Biol.* 2015. 11 (9). P. e1004493.
147. Nordqvist H., Nilsson L. E., Claesson C. Mutant prevention concentration of colistin alone and in combination with rifampicin for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019. 35 (11). P. 1845–1850. doi: 10.1007/s10096-016-2736-3.
148. Ocampo P. S., Lázár V., Papp B. et al. Antagonism is prevalent between bacteriostatic and bactericidal antibiotics // *Antimicrob Agents Chemother.* 2014. 58 (8). P. 4573–4582. doi: 10.1128/AAC.02463-14.
149. O’Driscoll T., Crank C. W. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management // *Infect Drug Resist.* 2015. 8. P. 217–230. doi: 10.2147/IDR.S54125.
150. Pal C., Papp B., Lazar V. Collateral sensitivity of antibiotic-resistant microbes // *Trends Microbiol.* 2015. 23 (7). P. 401–407. doi: 10.1016/j.tim.2015.02.009.

151. Palupi M., Darusman H., Maheshwari H. et al. In vitro mutant prevention concentration of colistin sulfate against pathogenic *Escherichia coli* // Human and Veterinary Medicine. 2018. 10 (4). P. 163–168.
152. Park G.C., Choi J.A., Jang S.J. et al. In vitro interactions of antibiotic combinations of colistin, tigecycline, and doripenem against extensively drug-resistant and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* // Ann. Lab. Med. 2016. 36 (2). P. 124–130. doi: 10.3343/alm.2016.36.2.124.
153. Paul M., Carmeli Y., Durante-Mangoni E. et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria // J. Antimicrob Chemother. 2014. 69 (9). P. 2305–2309. doi: 10.1093/jac/dku168.
154. Peña-Miller R., Lähnemann D., Schulenburg H. et al. The optimal deployment of synergistic antibiotics: A control-theoretic approach // J.R. Soc. Interface. 2012. 9. P. 2488–2502. doi: 10.1098/rsif.2012.0279.
155. Petersen K., Waterman P. Prophylaxis and treatment of infections associated with penetrating traumatic injury // Expert Rev. Anti Infect Therapy. 2011. 9 (1). P. 81–96. doi: 10.1586/eri.10.155.
156. Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis // The European respiratory journal. 2017. 50 (3). P. 1700629. doi: 10.1183/13993003.00629-2017.
157. Qureshi Z.A., Paterson D.L., Potoski B.A. et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens // Antimicrob Agents Chemother. 2012. 56 (4). P. 2108–2113. doi: 10.1128/AAC.06268-11.
158. Raghavendran K., Nemzek J., Napolitano L.M., Knight P.R. Aspiration-induced lung injury // Crit. Care Med. 2011. 39 (4). P. 818–826. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820a856b.
159. Rahal J.J. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter species* // Clin. Infect Dis. 2006. 43 (2). P. 95–99. doi: 10.1086/504486.
160. Rahme C., Butterfield J.M., Nicasio A.M., Lodise T.P. Dual beta-lactam therapy for serious Gram-negative infections: is it time to revisit? // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2014. 80 (4). P. 239–259. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.07.007.
161. Ribera A., Benavent E., Lora-Tamayo J. et al. Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*: the benefits of combination

- therapy with colistin plus β -lactams // J. Antimicrob Chemother. 2015. 70. P. 3357–3365. doi: 10.1093/jac/dkv281.
162. Rieg S., Joost I., Weiß V. et al. Combination antimicrobial therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia — a *post hoc* analysis in 964 prospectively evaluated patients // Clin. Microbiol. Infect. 2017. 23 (6). P. 406.e1-406.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.026.
163. Rigatto M. H., Vieira F. J., Antchevis L. C. et al. Polymyxin B in combination with antimicrobials lacking *in vitro* activity versus polymyxin B in monotherapy in critically ill patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* infections // Antimicrob Agents Chemother. 2015. 59. P. 6575–6580. doi: 10.1128/AAC.00494-15.
164. Rizvi M., Ahmed J., Khan F. et al. Assessment of combination therapy by time kill curve analysis and checkerboard assay for treatment of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates // J. Glob. Antimicrob Resist. 2013. 1 (2). P. 103–108. doi: 10.1016/j.jgar.2013.04.001.
165. Rodriguez-Rojas A., Couce A., Blazquez J. Frequency of spontaneous resistance to fosfomycin combined with different antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* // Antimicrob Agents Chemother. 2010. 54 (11). P. 4948–4949. doi: 10.1128/AAC.00415-10.
166. Rodriguez-Bano J., Gutierrez-Gutierrez B., Machuca I., Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing enterobacteriaceae // Clin. Microbiol Rev. 2018. 31 (2). P. e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17.
167. Roemhild R., Linkevicius M., Andersson D. I. Molecular mechanisms of collateral sensitivity to the antibiotic nitrofurantoin // PLoS Biol. 2020. 18 (1). P. 1–20. doi:10.1371/journal.pbio.3000612.
168. Rojo-Molinero E., Macià M. D., Rubio R. et al. Sequential treatment of biofilms with aztreonam and tobramycin is a novel strategy for combating *Pseudomonas aeruginosa* chronic respiratory infections // Antimicrob Agents Chemother. 2016. 60 (5). P. 2912–2922. doi: 10.1128/AAC.00196-16.
169. Sader H. S., Jones R. N. Comprehensive *in vitro* evaluation of cefepime combined with aztreonam or ampicillin/sulbactam against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* // Int. J. Antimicrob Agents. 2005. 25 (5). P. 380–384.
170. Sartelli M., Viale P., Catena F et al. WSES guidelines for management of intra-abdominal infections // World J. Emerg. Surg. 2013. 8 (1). P. 3. doi: 10.1186/1749-7922-8-3.

171. Scarsbrook C., Raja N., Hardman M., Hugher K. An audit of *Staphylococcus aureus* bacteraemia treatment in a UK District General Hospital // J. Microb. Infect. Dis. 2017. 7 (4). P. 188–193. doi: 10.5799/jmid.369266.
172. Sierra-Hoffman M., Iznaola O., Goodwin M. et al. Combination therapy with ampicillin and daptomycin for treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis // Antimicrob Agents Chemother. 2012. 56 (11). P. 6064. doi: 10.1128/AAC.01760-12.
173. Singh R., Sahore S., Kaur P. et al. Penetration barrier contributes to bacterial biofilm-associated resistance against only select antibiotics, and exhibits genus-, strain- and antibiotic-specific differences // Pathog. Dis. 2016. 74 (6). doi: 10.1093/femspd/ftw056.
174. Singh N., Yeh P.J. Suppressive drug combinations and their potential to combat antibiotic resistance // J. Antibiot. 2017. 70 (11). P. 1033–1042. doi: 10.1038/ja.2017.102.
175. Siriyong T., Murray R.M., Bidgood L.E. et al. Dual beta-lactam combination therapy for multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection: enhanced efficacy *in vivo* and comparison with monotherapies of penicillin-binding protein inhibition // Sci. Rep. 2019. 9 (1). P. 9098. doi: 10.1038/s41598-019-45550-z.
176. Summary of antimicrobial prescribing guidance: managing common infections // Public Health England 2019, PHE publications gateway number gw-585.
177. Suzuki S., Horinouchi T., Furusawa C. Acceleration and suppression of resistance development by antibiotic combinations // BMC Genomics. 2017. 18. P. 328. doi: 10.1186/s12864-017-3718-2.
178. Sweeney M.T., Zurenko G.E. *In vitro* activities of linezolid combined with other antimicrobial agents against staphylococci, enterococci, pneumococci, and selected gram-negative organisms // Antimicrob Agents Chemother. 2003. 47 (6). P. 1902–1906. doi: 10.1128/AAC.47.6.1902-1906.2003.
179. Tabah A., Cotta M.O., Garnacho-Montero J. et al. A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit // Clin. Infect Dis. 2016. 62 (8). P. 1009–1017. doi: 10.1093/cid/civ1199.
180. Tamma P.D., Cosgrove S.E., Maragakis L.L. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria // Clin. Microbiol. Rev. 2012. 25 (3). P. 450–470. doi: 10.1128/CMR.05041-11.

181. Tekin E., Beppler C., White C. et al. Enhanced identification of synergistic and antagonistic emergent interactions among three or more drugs // J.R. Soc. Interface. 2016. 13. P. 18–20. doi: 10.1098/rsif.2016.0332.
182. Tekin E., White C., Kang T.M. et al. Prevalence and patterns of higher-order drug interactions in *Escherichia coli* // NPJ Syst. Biol. Appl. 2018. 4. P. 31. doi: 10.1038/s41540-018-0069-9.
183. Tong C., Davis J.S., Bines P. et al. Combination of vancomycin and beta-lactam therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a pilot multicenter randomized controlled trial // Clin. Infect. Dis. 2016. 62. P. 173–180. doi: 10.1093/cid/civ808.
184. Torres A., Niederman M.S., Chastre J. et al. International ERS/ES-ICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP) / ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) // Eur. Respir. J. 2017. 50 (3). pii: 1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017.
185. Tran K.N., Rybak M.J. Beta-lactam combinations with vancomycin show synergistic activity against vancomycin-susceptible *Staphylococcus aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA), and heterogeneous VISA // Antimicrob Agents Chemother. 2018. 62 (6). P. e00157-18. doi: 10.1128/AAC.00157-18.
186. Treatment guidelines for antimicrobial Use in Common Syndromes. Indian Council of Medical Research, 2019.
187. Tumbarello M., Viale P., Viscoli C. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy // Clin. Infect Dis. 2012. 55. P. 943–950. doi: 10.1093/cid/cis588.
188. Tyers M., Wright G.D. Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century. Nat. Rev. Microbiol. 2019. 17. P. 141–155. doi: 10.1038/s41579-018-0141-x.
189. Vardakas K.Z., Athanassaki F., Pitiriga V., Falagas M.E. Clinical relevance of *in vitro* synergistic activity of antibiotics for multidrug-resistant gram-negative infections: a systematic review // J. Global Antimicrob Resist. 2019. 17. P. 250–259. doi: 10.1016/j.jgar.2019.01.004.

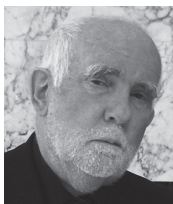
190. Vardakas K. Z., Mavroudis A. D., Georgiou M., Falagas M. E. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Antimicrob Agents*. 2018. 51. P. 535–547. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.
191. Vestby L. K., Grønseth T., Simm R., Nesse L. L. Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease // *Antibiotics*. 2020. 9. P. 59. doi: 10.3390/antibiotics9020059.
192. Vestergaard M., Paulander W., Marvig R. L. et al. Antibiotic combination therapy can select for broad-spectrum multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa* // *Int. J. Antimicrob Agents*. 2016. 47 (1). P. 48–55. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.014.
193. Wang L., Tong X., Huang J. et al. Triple versus double therapy for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant enterobacteriaceae: A systematic review and meta-analysis // *Front Pharmacol*. 2019. 10. P. 1673. doi: 10.3389/fphar.2019.01673.
194. Wilkins M., Hall-Stoodley L., Allan R. N., Faust S. N. New approaches to the treatment of biofilm-related infections // *J. Infect*. 2014. 69. P. S47–S52. doi: 10.1016/j.jinf.2014.07.014.
195. Williams K. Why monotherapy? // *J. Antimicrob Chemother*. 2009. 63 (1). P. i18–i20. doi: 10.1093/jac/dkp077.
196. Wilsey H., Burgees D., Burgess D. Focusing the lens on the CAMERA concepts: Early combination β -lactam and vancomycin therapy in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia // *Antimicrob Agents Chemother*. 2020. 64 (7). P. e00360-20. doi: 10.1128/AAC.00360-20.
197. Wilson R., Aksamit T., Aliberti S. et al. Challenges in managing pseudomonas aeruginosa in non-cystic fibrosis bronchiectasis // *Respiratory Medicine*. 2016. 117. P. 179–189. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.007.
198. Wong A. Epistasis and the evolution of antimicrobial resistance // *Front Microbiol. Frontiers*. 2017. 8. P. 432–12. doi: 10.3389/fmicb.2017.00246.
199. Wood K. B. Pairwise interactions and the battle against combinatorics in multidrug therapies // *PNAS*. 2016. 113 (37). P. 10231–10233. doi: 10.1073/pnas.1612365113.
200. Yeh P. J., Hegreness M. J., Aiden A. P., Kishony R. Drug interactions and the evolution of antibiotic resistance // *Nat. Rev. Microbiol*. 2009. 7. P. 460–466. doi: 10.1038/nrmicro2133.
201. Yeh P., Tschumi A. I., Kishony R. Functional classification of drugs by properties of their pairwise interactions // *Nat. Genet*. 2006. 38 (4). P. 489–494. doi: 10.1038/ng1755.

202. Xu X., Chen X., Sun N. et al. Comparative study of the mutant prevention concentrations of sulfamethoxazole-trimethoprim alone and in combination with levofloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* // *Advanced Infect. Dis.* 2017. 7 (2). P. 45–53. doi: 10.4236/aid.2017.72006.
203. Xu X., Xu L., Yuan G. et al. Synergistic combination of two antimicrobial agents closing each other's mutant selection windows to prevent antimicrobial resistance // *Sci. Reports.* 2018. 8. P. 7237. doi: 10.1038/s41598-018-25714-z.
204. Zusman O., Altunin S., Koppel F. et al. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob Chemother.* 2017. 72 (1). P. 29–39. doi: 10.1093/jac/dkw377.
205. Zhanel G. G., Vashisht V., Tam E. D. et al. Mutant prevention concentrations of doripenem and meropenem alone and in combination with colistin (polimixin E), levofloxacin and tobramycin in *Pseudomonas aeruginosa* // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2009. 20 (Suppl. A). P. 67A–71A. doi: 10.1155/2009/801612.
206. Zhou A., Kang T.M., Yuan J. et al. Synergistic interactions of vancomycin with different antibiotics against *Escherichia coli*: trimethoprim and nitrofurantoin display strong synergies with vancomycin against wild-type *E. coli* // *Antimicrob Agents Chemother.* 2015. 59 (1). P. 276–281. doi: 10.1128/AAC.03502-14.
207. Zusman O., Avni T., Leibovici L. et al. Systematic review and meta-analysis of *in vitro* synergy of polymyxins and carbapenems // *Antimicrob Agents Chemother.* 2013. 57 (10). P. 5104–5111. doi: 10.1128/AAC.01230-13.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
О чем эта книга (вместо введения).....	4
Глава 1	
Сочетанная антибиотикотерапия: состояние проблемы, показания к применению, перспективы.	9
Глава 2	
Синергизм и антагонизм — особые характеристики сочетанного действия антибиотиков	44
Глава 3	
Сочетанная антибиотикотерапия септических заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями	66
Глава 4	
Сочетанная антибиотикотерапия инфекций, вызванных «неферментирующими» грамотрицательными бактериями.....	85
Глава 5	
Применение сочетаний антибиотиков при патологии стафилококковой природы.....	105
Глава 6	
Сочетанная антибиотикотерапия энтерококковых инфекций	122
Глава 7	
Совместное применение антибиотиков при инфекциях, вызванных стрептококками	139
Глава 8	
Сочетанная антимикробная терапия и резистентность бактерий к антибиотикам	145
Глава 9	
Биопленки и сочетанная антибиотикотерапия.....	163
Заключение	171
Список литературы	175

ОБ АВТОРЕ



Поляк Марк Соломонович — доктор медицинских наук, профессор. Выпускник 1-го Московского медицинского института (1954 г.). С 1960 года — сотрудник, а с 1973 по 2005 год — руководитель лаборатории химиотерапии и экспериментальной микробиологии Санкт-Петербургского (Ленинградского) института антибиотиков и ферментов медицинского назначения. В настоящее время — научный консультант.

Автор более 320 печатных научных работ, в том числе 11 монографий и ряда научно-методических изданий.

**РАБОТЫ М.С. ПОЛЯКА ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ ПО ПРОБЛЕМЕ
«АНТИБИОТИКИ И АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ»**

- Антибиотикотерапия. Теория и практика. СПб., 2010. 424 с.
- Лабораторное обеспечение антибиотикотерапии. СПб., 2012. 242 с.
- Роль микробиологической службы в обеспечении эффективной антибиотикотерапии на современном этапе // Современная лаборатория. 2014. № 3. С. 51–55.
- Антибиотикотерапия проблемных инфекций. Преодоление резистентности. СПб., 2015. 486 с.
- Антибиотики в офтальмологии (Совместно с И. Н. Околовым и Ю. И. Пироговым). СПб., 2015. 352 с.
- Актуальные проблемы антибиотикотерапии в офтальмологии (Совместно с И.Н. Околовым). СПб., 2016. 46 с.
- Антибиотики в лечении анаэробных заболеваний. СПб., 2017. 192 с.
- Сочетанная антибиотикотерапия. СПб., 2020. 200 с.

Научное издание

Марк Соломонович Поляк

СОЧЕТАННАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Корректор *А. М. Никитина*

Оригинал-макет, дизайн обложки *Л. Е. Голод*

Подписано в печать 05.11.2020. Формат 60×90 ¹/₁₆

Бумага офсетная. Печать офсетная

Усл.-печ. л. 12,5. Тираж 100 экз. Заказ № 2261

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»

Тел. (812)235-15-86