

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ДАЙДЖЕСТ

ICAAC 2012

52nd ICAAC – Sept. 9-12 – San Francisco



Новости 52-й Междотраслевой конференции по антимикробным средствам и химиотерапии (ICAAC) 9-12 сентября, г. Сан-Франциско, США

Представитель нового класса антибиотиков демонстрирует высокую эффективность в лечении стафилококковых инфекций кожи

Результаты клинического исследования II фазы показали, что брилацидин, известный также под рабочим названием PMX-30063, является эффективным и безопасным препаратом для лечения острых бактериальных инфекций кожи и мягких тканей (ОБИКМТ), вызванных *Staphylococcus aureus*.

Наша справка

Брилацидин – первый и единственный представитель нового класса антибиотиков – низкомолекулярных биомиметиков белков иммунной защиты дефензинов. У всех многоклеточных организмов дефензины являются эволюционно наиболее древней и одновременно самой эффективной системой защиты. В доклинических исследованиях на животных были установлены следующие свойства брилацидина:

- уникальный механизм действия – непосредственное биофизическое разрушение мембран бактериальных клеток, что минимизирует вероятность развития резистентности
- активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в частности против 146 штаммов стафилококков, включая 89 антибиотикорезистентных
- выраженная бактерицидная активность
- более быстрое действие по сравнению с другими антибиотиками
- активность в отношении наиболее опасных резистентных бактерий, в том числе клинических изолятов с множественной резистентностью к ванкомицину, метициллину и даптомицину
- длительный период полужизни (16-22 ч) и выраженный постантибиотический эффект.

В ходе двойного слепого с активным контролем исследования, проводившегося в 21 клиническом центре Канады, России и Украины, 215 пациентов с ОБИКМТ, преимущественно вызванными метициллинчувствительным или метициллинрезистентным золотистым стафилококком, рандомизировали для получения даптомицина на протяжении 7 дней или одной из трех доз брилацидина: в первый день внутривенной нагрузочной дозы 0,40 мг/кг (группа низкой дозы), 0,75 мг/кг (группа средней дозы) или 1,0 мг/кг (группа высокой дозы) с последующим внутривенным введением брилацидина в дозе 0,30-0,35 мг/кг на протяжении 4 дней и затем в течение 2 дней плацебо.

Эффективность и безопасность оценивали во время антибиотикотерапии (2-3-й день), в конце лечения (7-8-й день), при подтверждении излечения (10-14-й день) и при контрольном исследовании (28-й день).

Как сообщают авторы, эффективность, определенная по критериям Управления по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания США (FDA) или критериям спонсора исследования, компании PolyMedix Inc. (США), была очень хорошей. Критерии FDA включают прекращение распространения эритемы, отека и индурации, уменьшение или стабилизацию размеров очага и отсутствие лихорадки. Критерии спонсора включали уменьшение размеров очага и выраженности симптомов плюс отсутствие необходимости в дополнительных хирургических вмешательствах начиная со второго дня. Кроме того, оба набора критериев включали отсутствие необходимости в дополнительном назначении антибактериальных препаратов.

При использовании критериев спонсора частота клинического ответа на 2-3-й и 28-й день в трех группах брилацидина составила 91,4-97,5 и 80,0-97,4% соответственно, в группе даптомицина – 91,5 и 93,6% соответственно. Авторы отмечают, что 95% интервалы для групп брилацидина и группы даптомицина перекрывались, что дает возможность без ущерба для эффективности снижать дозу брилацидина и/или сокращать курс лечения с целью минимизации побочных эффектов.

У пациентов, получавших брилацидин, наиболее частым побочным эффектом, связанным с лечением, были парестезии, регистрировавшиеся у 65% пациентов групп низкой и средней дозы и у 87% больных группы высокой дозы. При исключении парестезий частота побочных эффектов составила 5,6-9,6% в группах брилацидина и 10,9% в группе даптомицина.

Вследствие связанных с лечением побочных эффектов или других неблагоприятных событий терапию брилацидином прервали 15 пациентов; в группе даптомицина все больные полностью завершили назначенный курс.

В группах брилацидина случаи печеночной или почечной токсичности, смерти и удлинения интервала QT не регистрировались.

Исследователи пришли к выводу, что у пациентов с ОБИКМТ 5-дневный курс брилацидина, назначаемого в любой из трех доз, является безопасным и позволяет достичь раннего и стойкого клинического ответа, сопоставимого с таковым при использовании даптомицина.

На 52-й Междотраслевой конференции по антимикробным средствам и химиотерапии (ICAAC), на которой были представлены результаты данного исследования, брилацидин уже назвали препаратом, открывающим новую эру антибиотикотерапии.

52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC).
Абстракт L1-1662, представлен 11 сентября 2012 г.

Домашние животные являются носителями бактерий, резистентных к антибиотикам резерва

Американские исследователи впервые описали случаи носительства домашними животными *Escherichia coli*, продуцирующей металлокарбапенемазу Нью-Дели (NDM).

За последнее десятилетие изоляты *E. coli*, выделяемые во внебольничных условиях, приобрели способность продуцировать β -лактамазы расширенного спектра, гидролизующие практически все β -лактамы антибиотиков. Последними β -лактамами, обладающими универсальной активностью против грамотрицательных бактерий, оставались карбапенемы. Антибиотики, активные в отношении устойчивых к карбапенемам бактерий, на сегодня отсутствуют и не разрабатываются.

Наша справка

NDM-1 – цинкзависимая β -лактамаза, кодируемая геном bla_{NDM}, способна гидролизировать все пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы. Впервые NDM-1 была выявлена в 2008 г. в Швеции в изоляте, полученном от пациента из Индии, госпитализированного в г. Нью-Дели. Ген bla_{NDM} может содержаться в плазмиде различных типов и размеров и переноситься между различными видами бактерий. Гены β -лактамаз, содержащиеся в плазмидах *E. coli*, увеличивают минимальную подавляющую концентрацию (МПК) цефалоспоринов расширенного спектра не менее чем в 16 раз.

С целью определения резистентности к карбапенемам клинических изолятов *E. coli*, выделенных от домашних кошек и собак, Naqak и соавт. исследовали образцы, полученные из различных ветеринарных лабораторий США. Для 100 изолятов, проявлявших сниженную чувствительность к цефтазидиму, цефотаксиму или меропенему, ученые использовали полимеразную цепную реакцию для амплификации и поиска 10 генов, кодирующих карбапенемазы, включая ген bla_{NDM}.

Исследователи выявили ген bla_{NDM} в 4 различных плазмидах в 6 изолятах *E. coli*; остальные 9 генов, кодирующих β -лактамазы, обнаружены не были. NDM-продуцирующие изоляты имели МПК меропенема от 0,5 до 16 мкг/мл. Эти изоляты также были резистентны к другим β -лактамам антибиотикам, в том числе используемым в комбинации с клавулановой кислотой. Два изолята проявляли резистентность к доксициклину, энрофлоксацину и гентамицину, и один изолят был нечувствителен к триметоприму/сульфаметоксазолу.

С целью проверки возможности переноса резистентности один из 6 изолятов, содержащих ген bla_{NDM}, был успешно конъюгирован с реципиентным штаммом *E. coli*, который в результате приобрел резистентность к меропенему и цефалоспорином.

Авторы отмечают, что NDM-продуцирующие члены семейства Enterobacteriaceae представляют большую проблему для здравоохранения, а их появление у домашних животных значительно повышает вероятность распространения резистентности на другие бактерии, патогенные для человека.

52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC).

Абстракт C2-1219, представлен 11 сентября 2012 г.

Рифампин ассоциируется с более низким риском развития диареи, вызванной *C. difficile*

Целью исследования, проведенного учеными из Швейцарии, было изучить проанализировать частоту развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile* (Cd), у пациентов с остеоартикулярной инфекцией, в большинстве случаев стафилококковой этиологии, за период с 1996 по 2006 год.

Наша справка

Clostridium difficile – грамположительная анаэробная эндоспорообразующая палочковидная бактерия, способная вызывать тяжелую диарею и другие виды поражения кишечника в условиях подавления нормальной кишечной микрофлоры антибиотиками. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в США *C. difficile* становится причиной 337 тыс. дней госпитализации и 14 тыс. смертельных исходов.

Типичными симптомами легкой инфекции являются водянистая диарея ≥ 2 раз в сутки на протяжении ≥ 2 дней в сочетании с легкими абдоминальными спазмами и болезненностью живота. В тяжелых случаях развивается псевдомембранозный колит с лихорадкой, появлением крови и гноя в стуле, тошнотой, потерей аппетита и значительным снижением массы тела.

Средний возраст участников исследования составил 69 лет (от 6 до 93 лет), женщин было 41%, и 31% пациентов находились в состоянии иммуносупрессии.

Из 401 изолированного штамма 32% составил метициллинчувствительный *S. aureus*, 16% – метициллинрезистентный *S. aureus*, 17% – коагулазонегативные стафилококки, 17% – грамотрицательные палочки и 18% – другие микроорганизмы.

Антибиотикотерапия продолжалась от 4 до 12 нед (в среднем 8 нед). В 45% случаев пациенты получали ванкомицин внутривенно в среднем 13 дней, в 42% случаев – рифампин 600 мг/сут перорально в составе комбинированной антибиотикотерапии в среднем 53 дня.

Симптомная Cd-ассоциированная диарея развилась у 14 пациентов (3,6%) в среднем после 14 дней терапии, в том числе у 6 (43%) получавших ванкомицин и у 2 (14%) принимавших рифампин.

Авторы установили, что использование рифампина ассоциировалось с достоверным снижением риска Cd-ассоциированной диареи (отношение шансов – ОШ – 0,18; $p=0,04$), в то время как ванкомицин значимого влияния на этот риск не оказывал (ОШ 0,86; $p=0,80$).

По мнению исследователей, отмеченная ими высокая чувствительность *C. difficile* к рифампину обусловлена тем, что структурный аналог рифампина рифаксимин в Швейцарии в отличие от многих других стран не применяется для лечения печеночной энцефалопатии, диареи путешественников и профилактики инфекций при гастроинтестинальных операциях.

52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC).

Абстракт K-929, представлен 11 сентября 2012 г.

Подготовил Алексей Терещенко