

Бактерии рода *Haemophilus*, изолированные из уретральных экссудатов, как возможный возбудитель острого уретрита: результаты исследования 38 случаев

В последнее время наблюдается увеличение заболеваемости уретритом за счет бактерий рода *Haemophilus*. Основной целью этого исследования было описать клинические и микробиологические характеристики пациентов с данной формой уретрита. Вторая цель заключалась в том, чтобы оценить адекватность лечения у пациентов, не отвечающих на терапию антибиотиками различного типа.

Методы. В период с июля 2015-го по июль 2018 г. изучались данные пациентов с микробиологически подтвержденным диагнозом уретрита, наблюдаемые в отделении инфекций, передающихся половым путем. Были отобраны все случаи, когда у пациентов выделяли бактерии рода *Haemophilus* при культивировании на шоколадном агаре. Устойчивость к антибактериальным препаратам (АБП) была протестирована с использованием метода дисковой диффузии. Данные были собраны проспективно во время амбулаторного наблюдения.

Результаты. Представители *Haemophilus* были выделены в 33,6% случаев. Наиболее распространенным клиническим проявлением инфекции служили выделения из мочеиспускательного канала (57,6% случаев); 60% пациентов были мужчинами, практикующими секс с мужчинами (МСМ), причем в данной подгруппе виды *Haemophilus* были значительно более распространены, чем *Neisseria* или *Chlamydia*. Бактерии рода *Haemophilus* были обнаружены изолированно у 39,5% наблюдаемых, наиболее распространенным был вид *H. parainfluenzae* (84,2% случаев). В общей сложности у 34,2% пациентов имела место устойчивость к азитромицину, у 26,3% – как к азитромицину, так и к тетрациклину. Эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ) обеспечила клинический и микробиологический эффект у 11 (44,7%) пациентов, доступных для наблюдения; остальным участникам потребовалась замена антибиотика.

Выводы. Причиной негонококкового уретрита, частота которого возрастает, особенно среди МСМ, практикующих незащищенный оральный секс, могут быть гемофильные бактерии. Клинические проявления заболевания в этом случае аналогичны таковым гонококкового уретрита. Ликвидация инфекции представляется острой проблемой из-за быстрорастущей антибиотикорезистентности (АБР) видов *Haemophilus*.

Magdaleno-Tapiel J. et al., *Haemophilus* Species Isolated in Urethral Exudates as a Possible Causative Agent in Acute Urethritis: A Study of 38 Cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2018 Oct 31. pii: S0001-7310(18)30397-1.

АБР и молекулярные характеристики изолятов *N. gonorrhoeae*, выделенных у МСМ

Целью данного исследования было проанализировать восприимчивость изолятов *N. gonorrhoeae* к пенициллину (Pen), цефиксиму (Cfm), цефтриаксону (Cro), тетрациклину (Tet), ципрофлоксацину (Cip), азитромицину (Azm) и спектиномицину (Spt), а также проверить наличие мутаций в генах резистентности.

Методы. Оценку чувствительности к АБП проводили методом Etest с использованием 30 изолятов *N. gonorrhoeae*, собранных в популяции МСМ. ПЦР и секвенирование ДНК выполняли с целью идентификации мутаций в генах penA, mtrR, gyrA и parC в промежуточных или полностью резистентных изолятах.

Результаты. Изоляты *N. gonorrhoeae* показали частичную или полную резистентность к Pen (73%), Cfm (3%), Tet (60%), Cip (37%) и Azm (13%). Все изоляты PenI и PenR (за исключением мозаичного варианта PBP2) имели мутацию D345a в PBP2, и все изоляты CipR имели мутацию S91F в гене gyrA наряду с мутациями в гене parC. Все частично или полностью резистентные изоляты к субстратам эффлюксного насоса MtrCDE имели мутацию A39T или G45D в гене mtrR или делецию аденина в mtrR-промоторе. Один изолят включал последовательность *N. meningitidis*-подобного mtrR-промотора.

Выводы. Результаты этого исследования подтверждают важность скорейшей разработки новых терапевтических вариантов с учетом молекулярных особенностей антибиотикорезистентных штаммов.

Calado J. et al., *Antimicrobial resistance and molecular characteristics of Neisseria gonorrhoeae isolates from MSM.* *Int J Infect Dis.* 2018 Nov 6. pii: S1201-9712(18)34578-8.

Однодозовое применение золифлодацина (ETX0914) для лечения резистентных случаев гонореи

Появление антибиотикорезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* требует разработки новых методов лечения. Золифлодацин – новый антибиотик, который ингибирует биосинтез ДНК. В этом многоцентровом исследовании II фазы оценивалась эффективность золифлодацина в лечении неосложненной гонореи.

Методы. Случайным образом отбирались мужчины и женщины, у которых отмечались признаки/симптомы неосложненной урогенитальной гонореи, запущенной урогенитальной гонореи или у которых в течение предшествующих 14 дней был сексуальный контакт с больным гонореей. Участники получали однократно пероральную дозу золифлодацина (2 или 3 г) либо однократно 500 мг цефтриаксона внутримышечно в соотношении приблизительно 70:70:40. Результаты лечения оценивали в течение 6±2 дня после вмешательства, в последующем через 31±2 дня проводили осмотр. Основным критерием эффективности терапии были результаты микробиологического исследования.

Результаты. С ноября 2014-го по декабрь 2015 г. было зарегистрировано в общей сложности 179 участников (167 мужчин и 12 женщин). В группе пациентов (n=141), которые начали терапию, микробиологические изменения в урогенитальных посевах были зарегистрированы у 55 (96%) из 57 получавших 2 г золифлодацина, у 54 (96%) из 56, леченных 3 г данного АБП, и у всех (n=28; 100%), кто принимал цефтриаксон. Ректальные инфекции были излечены у всех участников независимо от применяемой схемы (n=5, 2 г золифлодацина; n=7, 3 г золифлодацина; n=3, 500 мг цефтриаксона внутримышечно). У пациентов с фарингеальными инфекциями выздоровление наступило в 4 (50%) случаях из 8; в 9 (82%) из 11 и 4 (100%) при терапии 2 г золифлодацина, 3 г золифлодацина и 500 мг цефтриаксона соответственно. Сообщалось о 84 неблагоприятных явлениях: 24 эпизода зарегистрированы в группе 2 г золифлодацина, 37 – в группе 3 г золифлодацина и 23 – в группе 500 мг цефтриаксона. По мнению исследователей, в общей сложности 21 побочный эффект, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта, предположительно был связан с приемом золифлодацина.

Выводы. Большинство неосложненных урогенитальных и ректальных гонококковых инфекций успешно излечивались пероральным золифлодацином, однако в терапии инфекций глотки данный АБП был менее эффективен.

Taylor S.N. et al. *Single-Dose Zoliflodacin (ETX0914) for Treatment of Urogenital Gonorrhoea* *N Engl J Med.* 2018 Nov 8; 379 (19): 1835-1845.

Фармакокинетика даптомицина: новая трактовка исследования DaptoDP

В исследовании DaptoDP оценивались фармакокинетические параметры даптомицина (Dap) у пациентов с перитонеальным диализом после внутривенного введения. Ранее сообщалось о результатах применения дозировки 200 мг, в данной работе представлены данные наблюдения для дозировки 300 мг.

Методы. В качестве первичной конечной точки рассматривалось достижение концентрации диализата Dap выше эффективной концентрации in situ в течение 6 ч после введения, то есть 16 мг/л, в качестве вторичной – потребность избежать достижения токсического порога Dap 120 мг/л при концентрации Dap в плазме >16 мг/л в течение 2 ч. Фармакокинетические параметры оценивались в дни 1 и 5, данные о безопасности – в дни 1-14 на основании клинических и биологических параметров. Dap вводили в течение 6 ч наблюдения 14 дней параллельно со стандартной АБТ. Поскольку терапевтические цели не были достигнуты при применении дозировки 200 мг, у следующих 3 пациентов использовалась более высокая дозировка Dap – 300 мг.

Результаты. Эффективные концентрации в диализате и плазме достигались при дозе Dap 300 мг с концентрацией препарата в плазме значительно ниже токсического порога даже в устойчивом состоянии, в течение которого коэффициент накопления никогда не превышал 3. Оптимальная доза Dap 300 мг/день, вводимая внутривенно, как это определено фармакокинетическими данными, должна быть клинически утверждена до начала рутинного использования.

Выводы. Перитонеальная биодоступность Dap свидетельствует в пользу применения данного пути введения в качестве альтернативы внутривенному при перитоните и системных инфекциях.

Perit Dial Int. 2018 Nov-Dec; 38 (6): 463-466. doi: 10.3747/pdi.2017.00256.

Ингибирование белковой секреции *E. coli* и побочные эффекты АБП класса ариломицина

АБП в достаточных концентрациях эффективны при многих бактериальных инфекциях. Тем не менее во время терапии бактерии неизбежно подвергаются воздействию более низких концентраций антибиотиков, а субминимальная ингибирующая концентрация (суб-МИК) может приводить к широкому спектру других побочных эффектов, включая индукцию вирулентности. Последняя может осложнить терапию или горизонтальный перенос генов, а следовательно, ускорить распространение генов резистентности. Бактериальная сигнальная пептидаза I типа (SPase) представляет собой незаменимый белок, который действует на заключительном этапе общего секреторного пути. Этот путь задействуется в секреции многих белков, в том числе необходимых для вирулентности. Ариломицины представляют собой класс АБП, нацеленных на SPase. В данном исследовании изучались последствия воздействия *Escherichia coli* на уровни суб-МИК ариломицина.

Результаты. С помощью масс-спектрометрии было показано, что обработка ариломицином ингибирует внеклеточную локализацию многих белков, как тех, которые, по-видимому, являются субстратами SPase, так и нескольких, которые таковыми не являются. Выявленные белки участвуют в широком спектре внеклеточных процессов и запускают ряд факторов вирулентности. Влияние ариломицина на несколько процессов, необходимых для вирулентности, изучалось индивидуально. Было обнаружено, что даже на субмикробиологических уровнях ариломицины эффективно ингибируют образование жгутиков, подвижность, образование биопленки и распространение АБП путем горизонтального переноса генов.

Выводы. Ариломицины представляют собой перспективную новую терапию, способную к эрадикации инфекций, одновременно снижая вирулентность и сдерживая распространение АБП.

Walsh S.I. et al. *The inhibition of protein secretion in Escherichia coli and sub-MIC effects of arylomycin antibiotics.* *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Nov 12. pii: AAC.01253-18. doi: 10.1128/AAC.01253-18.

Подготовила Дарья Мазепина

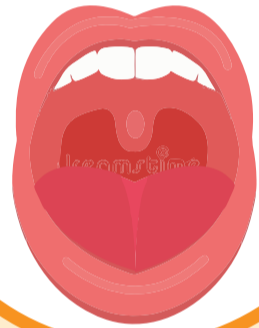
ЛЕКСИН®

СТАРТОВА ТЕРАПІЯ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ:

бронхітів



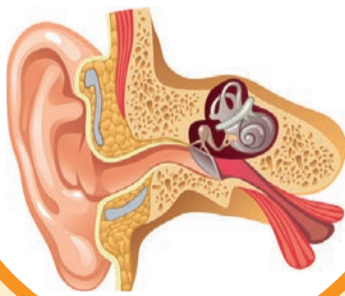
фарингітів
та тонзилітів



синуситів



середніх отитів



**по 500 мг!
2-4 рази на добу!**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Лексин®

Склад: 5 мл готової суспензії містять цефалексину моногідрату еквівалентно 125 мг або 250 мг цефалексину; 1 капсула містить цефалексину моногідрату еквівалентно 500 мг цефалексину. Лікарська форма: порошок для приготування суспензії для перорального застосування та капсули. Фармакологічна група: антибактеріальні засоби для системного застосування, цефалоспорины. Код АТС J01D B01. Показання: лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами: ЛОР-органів і дихальних шляхів (фарингіт, середній отит, синусит, ангіна, бронхіт, пневмонія); сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, уретрит, простатит, епідидиміт, ендометрит, вульвовагініт); шкіри та м'яких тканин (фурункульоз, абсцес, флегмона, піддермія, лімфаденіт); кісткової тканини і суглобів (остеомієліт). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, алергія на інші антибіотики цефалоспоринового або пеніцилінового ряду. Спосіб застосування та доз: Лексин® застосовують перорально. Суспензія призначена для застосування у дорослих та дітей. Лексин® застосовують перорально за 30 - 60 хв. до їди. Звичайна добова доза для дітей (з масою тіла менше 40 кг) становить 25 - 50 мг/кг маси тіла дитини (залежно від тяжкості перебігу і локалізації інфекції), яку розподіляють на 2 - 4 прийоми. У випадках тяжкого перебігу захворювань дозу можна подвоїти. При лікуванні гострого середнього отиту рекомендована доза 75 - 100 мг/кг маси тіла, яку розподіляють на 2 - 4 прийоми. Звичайна добова доза для дітей старше 14 років та дорослих становить від 1 до 4 г, яку розподіляють на 2 - 4 прийоми. При інфекціях шкіри та м'яких тканин, стрептококових фарингітах та неускладнених інфекціях сечовивідних шляхів звичайна доза становить 250 мг кожні 6 годин або 500 мг кожні 12 годин. У випадках тяжкого перебігу захворювань дозу можна подвоїти. У більшості випадків курс лікування становить 7 - 10 днів. При інфекційних захворюваннях, спричинених стрептококами, курс лікування Лексином® 500 повинен становити не менше 10 днів. Побічні реакції: еритематозні шкірні висипання, свербіж, почервоніння, анафілаксія, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, нудота, блювання, пронос; тривале застосування може призвести до надмірного росту нечутливої до препарату мікрофлори; дуже рідко спостерігались транзиторне підвищення печінкових трансаміназ, токсичний гепатит; можливе виникнення псевдомембранозного коліту; нейтропенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз; запаморочення, головний біль, збудження, дуже рідко - галюцинації, судороги; вагініт, виділення з піхви, інтерстиціальний нефрит, при тривалому застосуванні можливий розвиток кандидамікозу статевих органів; підвищення активності печінкових трансаміназ та лужної фосфатази, збільшення протромбінового часу.

Р.п.: №UA/1484/01/01, №UA/1484/01/02, №UA/1484/01/03.