

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-50

## ИЗУЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ЭФФЕКТА БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ НА ШТАММЫ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* В ДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ *IN VITRO*

### STUDY AND PREDICTION OF THE EFFECT OF BETA-LACTAM ANTIBIOTICS ON GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN AN *IN VITRO* DYNAMIC MODEL

К. Н. Алиева, М. В. Голикова

*НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва*

K. N. Alieva, M. V. Golikova

*Gause Institute of New Antibiotics, Moscow*

✉ qvimqwem@yandex.ru

#### Аннотация

Динамическая система *in vitro* — уникальный инструмент исследований фармакодинамики антибиотиков, позволяющий оценивать новые подходы к определению чувствительности бактерий к антибиотикам. Применение полученных результатов может способствовать лучшему прогнозированию эффективности антибиотикотерапии и сдерживанию развития устойчивости грамотрицательных бактерий к бета-лактамным антибиотикам.

#### Abstract

The dynamic *in vitro* model is a unique tool for studying the pharmacodynamics of antibiotics, allowing the evaluation of new approaches for antimicrobial susceptibility testing. The use of the obtained results can contribute to better prediction of the effectiveness of antibiotic therapy and restriction of the development of resistance of gram-negative bacteria to beta-lactam antibiotics.

#### Введение

Динамическая система *in vitro* (модель инфекции) позволяет моделировать характерную для человека фармакокинетику антибиотиков и изучать их эффект на бактерии. Преимущества: высокий уровень стандартизации, широкие настройки условий экспериментов, отсутствие этических трудностей и межвидовой экстраполяции данных. Динамическая система позволяет изучать фармакодинамику антибиотиков и процессы развития устойчивости бактерий, прогнозировать эффективные режимы дозирования антибиотиков и определять фармакокинетико-фармакодинамические параметры, применимые для прогнозирования эффективности антибактериальной терапии и рисков развития устойчивости.

#### Материалы и методы

Основа системы — биореактор диализного типа. Молекулы антибиотика проникают в поры полупроницаемых мембран. Бактерии остаются в биореакторе, прикрепляясь к мемbrane или оставаясь в планктонном состоянии, подобно условиям их жизни в макроорганизме. Они подвергаются воздействию антибиотика, вводимого согласно интервалу дозирования.

Исследования проводили с актуальными объектами — меропенемом, комбинацией азtreонам/авибактам и грамотрицательными бактериями *Klebsiella pneumoniae*. Эффект меропенема против 15 штаммов *K. pneumoniae*, включая 8 продуцентов бета-лактамаз, оценивали при моделировании терапевтического режима дозирования: 2000 мг, 3-часовая инфузия каждые 8 ч, период полуыведения 1,4 ч; длительность — 5 суток. Эффект комбинации азtreонам/авибактам против 6 штаммов-продуцентов бета-лактамаз *K. pneumoniae* оценивали при моделировании одобренного за рубежом режима дозирования: 1500 + 500 мг, 3-часовая инфузия каждые 6 ч, период полуыведения 2 ч; длительность — 10 суток. В системе моделировали бактериальную пневмонию, поэтому фармакокинетику препаратов воспроизводили согласно параметрам в эпителиальной жидкости легких [1–3]. На протяжении экспериментов из системы отбирали биопробы, высевали на агар без антибиотиков и с меропенемом или азtreонамом с авибактамом. После культивирования (37 °C, 24–48 ч) оценивали численность клеток общей популяции и устойчивых к антибиотику субпопуляций. Антибактериальный эффект, выраженный как площадь под кривой роста бактерий ППК (меньше площадь — сильнее эффект), анализировали в совокупности с результатами оценки минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков в стандартных [4] и осо-

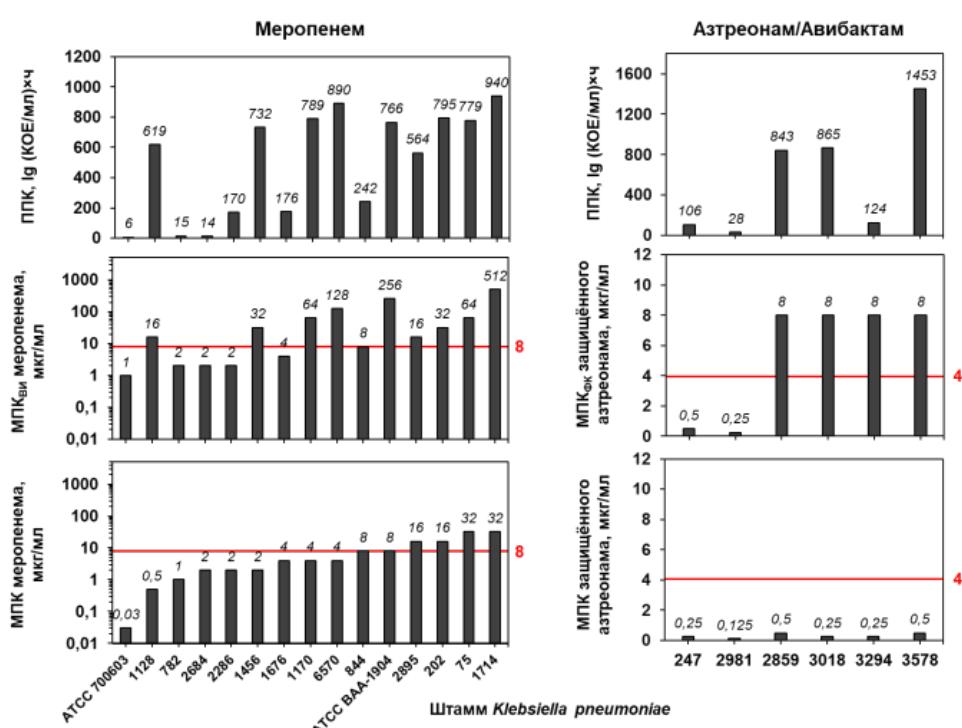
бых условиях: МПК<sub>ВИ</sub> в случае меропенема (инокулят  $5 \times 10^7$  КОЕ/мл), МПК<sub>ФК</sub> в случае азtreонама/авибактама (соотношение концентраций 7/1 согласно фармакокинетике препаратов).

### Результаты и обсуждение

Меропенем был эффективен в отношении 6 из 7 штаммов клебсиелл без карбапенемаз, и неэффективен против всех 8 продуцентов карбапенемаз, у которых развивалась устойчивость. Значения МПК<sub>ВИ</sub> позволяли прогнозировать эффект меропенема в отношении штаммов *K. pneumoniae*, производящих и не производящих карбапенемазы (см. рисунок).

Комбинация азtreонама с авибактамом была эффективна в отношении 3 из 6 штаммов *K. pneumoniae*, что лучше согласовывалось с МПК<sub>ФК</sub> (4 устойчивых штамма), чем с МПК (все штаммы чувствительные) (см. рисунок).

Бета-лактамы, в том числе защищенные ингибитором бета-лактамаз, могут быть неэффективны против продуцентов бета-лактамаз, даже чувствительных согласно стандартным тестам. Новые подходы к определению МПК антибиотиков, проверенные с помощью экспериментов в динамической системе *in vitro*, могут позволить точнее прогнозировать эффективность антибиотикотерапии.



Результаты сопоставления эффекта меропенема и комбинации азtreонам/авибактам и значений МПК, определенных в особых и стандартных условиях. Пороговые значения (8 мкг/мл для меропенема и 4 мкг/мл для азtreонама) согласно EUCAST 2025 [4]

### Литература

- Wenzler E., Gotfried M. H., Loutit J. S. et al. Meropenem-RPX7009 concentrations in plasma, epithelial lining fluid, and alveolar macrophages of healthy adult subjects // Antimicrob. Agents Chemother. 2015. Vol. 59. P. 7232–7239.
- Xu H., Zhou W., Zhou D. et al. Evaluation of aztreonam dosing regimens in patients with normal and impaired renal function: a population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation analysis // J. Clin. Pharmacol. 2017. Vol. 57. P. 336–344.
- Nicolau D. P., Siew L., Armstrong J. et al. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avi-bactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens // J. Antimicrob. Chemother. 2015. Vol. 70. P. 2862–2869.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0. 2025. URL: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_15.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_15.0_Breakpoint_Tables.pdf) (дата обращения: 31.07.2025).