

УДК 616.2-022-085.33

Антистафилококковые эффекты телаванцина и ванкомицина при моделировании их фармакокинетики *in vitro*

Е.Н. Струкова, М.В. Смирнова, С.Н. Востров, Ю.А. Портной,
С.А. Довженко, М.Б. Кобрин, А.А. Фирсов

Лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики НИИ по изысканию новых антибиотиков
им. Г.Ф. Гаузе РАМН, Москва, Россия

Телаванцин (ТЛВ) – новый полусинтетический липогликопептид, активный в отношении грамположительных микроорганизмов, включая метициллиноустойчивые, а также гликопептидоустойчивые штаммы *Staphylococcus aureus*. Для прогнозирования сравнительной эффективности ТЛВ и ванкомицина (ВАН) исследовали кинетику гибели 2 штаммов *S. aureus* в условиях моделирования *in vitro* фармакокинетических профилей при 5-дневном введении антибиотиков человеку (ТЛВ – 1 раз в сутки, ВАН – 2 раза в сутки). Значения моделируемых площадей под фармакокинетической кривой в пределах 24 ч (ПФК₂₄), отнесенных к МПК, составляли от 30–50 до 1700–3400 ч. В диапазоне от 100 до 800 ч отмечено зависимое от концентрации ТЛВ и ВАН снижение исходной численности клеток *S. aureus* ATCC 43300 и ATCC 700699 (Mu-50). Дальнейшее повышение значений отношения ПФК₂₄/МПК (до 1700 ч для *S. aureus* ATCC 700699 и до 3400 ч для *S. aureus* ATCC 43300) не приводило к заметному снижению минимальной численности жизнеспособных клеток. Кумулятивный антистафило-

кокковый эффект ТЛВ и ВАН (площадь фигуры, ограниченной уровнем исходной численности клеток и кривой их гибели – параметр АВВС) был сопоставимым при одинаковых значениях отношения ПФК₂₄/МПК. Вместе с тем, при значениях ПФК₂₄/МПК, близких к терапевтически достижимым (в случае *S. aureus* ATCC 700699 – 1700 ч для ТЛВ и 100 ч – для ВАН), ТЛВ был эффективнее, чем ВАН. Введение ТЛВ и ВАН в изученных режимах не приводило к селекции устойчивых мутантов *S. aureus* ATCC 700699. Вместе с тем, при значениях ПФК₂₄/МПК ВАН (но не ТЛВ), равных 60 и 120 ч, отмечена селекция мутантов *S. aureus* ATCC 43300, устойчивых к 2×МПК и 4×МПК ВАН. Поскольку эффект, выраженный параметром АВВС, более четко коррелировал со значением ПФК₂₄/МПК, чем другие параметры, он был признан оптимальным для сравнительной оценки фармакодинамических свойств антибиотиков.

Ключевые слова: телаванцин, ванкомицин, фармакодинамика, *Staphylococcus aureus*, динамическая система *in vitro*.

Контактный адрес:
Александр Алексеевич Фирсов
НИИ по изысканию новых антибиотиков
им. Г.Ф. Гаузе РАМН
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, 11

Anti-Staphylococcal Effects of Telavancin and Vancomycin in *In Vitro* Simulations of the Antibiotic Pharmacokinetics

E.N. Strukova, M.V. Smirnova, S.N. Vostrov, Y.A. Portnoy, S.A. Dovzhenko, M.B. Kobrin, A.A. Firsov

Department of Pharmacokinetics & Pharmacodynamics, Gause Institute of New Antibiotics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Telavancin (TLV) is an investigational lipoglycopeptide with multiple mechanism of action. It exhibits rapid bactericidal activity against gram-positive bacteria, including methicillin-susceptible and -resistant, glycopeptide-intermediate and -resistant strains of *Staphylococcus aureus*. To predict the efficacies of TLV and vancomycin (VAN), the killing kinetics of two strains of *S. aureus* were exposed to *in vitro* simulated pharmacokinetics of once-daily TLV and twice-daily VAN given for five consecutive days. The simulated ratios of the 24-hour area under the curve (AUC_{24}) to the MIC varied from 30-50 to 1700-3400 h. With both *S. aureus* ATCC 43300 and ATCC 700699 (Mu-50), concentration-dependent reduction of the starting inoculum was observed at AUC_{24}/MIC s from 100 to 800 h, without further lowering the minimal numbers of surviving organisms at the larger AUC_{24}/MIC s (up to 1700 h with *S. aureus* ATCC 700699 and up to 3400 h with *S. aureus*

ATCC 43300). At a given AUC_{24}/MIC ratio, the cumulative anti-staphylococcal effects of TLV and VAN expressed by the area between the baseline and the time-kill curve (ABBC) were similar. However, TLV was more efficient against *S. aureus* ATCC 700699 than VAN at close to clinically attainable AUC_{24}/MIC ratios (1700 h for TLV and 100 h for VAN). Neither TLV-, nor VAN-resistant mutants of *S. aureus* ATCC 700699 were enriched in the simulated treatments. Mutants of *S. aureus* ATCC 43300 resistant to $2\times$ and $4\times MIC$ of VAN were amplified at AUC_{24}/MIC ratios of 60 and 120 h. There were no TLV-resistant mutants of *S. aureus* ATCC 43300 exposed to TLV. As ABBC exhibited more tight correlations with the AUC_{24}/MIC than the conventional indices, it may be useful in the comparative pharmacodynamic studies with antibiotics.

Key words: telavancin, vancomycin, *Staphylococcus aureus*, pharmacodynamics, *in vitro* model.

Введение

Телаванцин – новый липогликопептид, полусинтетическое производное ванкомицина. Антибиотик активен в отношении грамположительных бактерий, в том числе метициллиноустойчивых стафилококков, штаммов с промежуточной устойчивостью к гликопептидам и ванкомициноустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus*, а также пенициллиноустойчивых штаммов *Streptococcus pneumoniae* [1–3]. Телаванцин подавляет синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий, связываясь с D-Ala-D-Ala-содержащим промежуточным продуктом пептидогликана, и подавляет процесс трансгликозилирования (этот механизм характерен для гликопептидов). Кроме того, телаванцин нарушает проницаемость клеточной мембраны, вызывая потерю внутриклеточных ионов K^+ и АТФ и изменение мембранного потенциала. Это обстоятельство обуславливает высокую бактерицидную активность телаванцина и ограничивает распространение устойчивых штаммов стафилококков [4]. Исследования на животных показали эффективность телаванцина при инфекциях различной локализации – пневмонии [5], эндокардите [6], менингите [7] и бактериемии [8]. При клинических исследованиях (фаза III) телаванцин был эффективен при инфекциях кожи и кожных покро-

вов [9, 10], а также при госпитальной пневмонии [11]. Считается, что телаванцин эффективен и безопасен при введении 1 раз в сутки в дозе 10 мг/кг [11].

На фоне масштабных клинических испытаний телаванцина особенно заметны пробелы в его фармакодинамическом изучении – до сих пор нет определенного представления даже о характере зависимости антибактериального действия телаванцина от его концентрации. По одним данным, полученным в статических условиях, численность жизнеспособных клеток *S. aureus* (штаммы, характеризующиеся пониженной чувствительностью к гликопептидам и устойчивостью к ванкомицину) снижалась по мере повышения отношения постоянной концентрации антибиотика (C_{const}) к его МПК от 2 до 4, без усиления эффекта при дальнейшем повышении этого отношения [12]. По другим данным, полученным также в статических условиях [2], снижение численности клеток *S. aureus* с пониженной чувствительностью к гликопептидам было одинаковым при значениях $C_{const}/МПК$, равных 4 и 8, однако оказалось более выраженным при $C_{const}/МПК$, равным 16. Подобное усиление эффекта было отмечено и в отношении чувствительного к гликопептидам штамма при повышении $C_{const}/МПК$ от 8 до 32. В то же время, при изучении фармакодинамики телаванцина на фоне фармакокинетически обусловленных изменений его концентрации (дина-

мические условия) действие антибиотика на один штамм *S. aureus* (метициллиночувствительный) зависело от отношения максимальной концентрации (C_{\max}) к МПК, а на другой штамм (метициллиноустойчивый) – нет [13]. В другом исследовании, проведенном также в динамических условиях [14], антистафилококковые эффекты телаванцина и ванкомицина зависели от значения площади под фармакокинетической кривой в пределах 24 ч (ПФК₂₄), отнесенной к МПК.

Противоречивость этих данных может быть обусловлена как различиями в условиях эксперимента: статические [2 и 12] и динамические [13 и 14] системы, так и в методиках анализа результатов: визуальная оценка эффекта [2 и 13] и параметрическая [12 и 14]. Последнее обстоятельство и определило цель данного исследования, которая состояла в сравнительной оценке антистафилококковых эффектов телаванцина и ванкомицина с помощью различных параметров.

Материал и методы исследования

Антибиотики, бактериальные штаммы и оценка чувствительности. Телаванцин и ванкомицин были любезно предоставлены нам компаниями Theravance, Inc. (San Francisco, CA, USA) и MP Biomedicals, Inc. (Solon, CA, USA) соответственно.

Два штамма *S. aureus* были выбраны для данной работы: один – ванкомициночувствительный (*S. aureus* ATCC 43300), а другой – с пониженной чувствительностью к гликопептидам – *S. aureus* ATCC 700699 (GISA Mu-50).

Значения МПК антибиотиков устанавливали методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон (МХБ), обогащенном ионами Ca^{2+} и Mg^{2+} , содержащем 24-часовую культуру стафилококка с исходной численностью клеток 5×10^5 КОЕ/мл. Значения МПК телаванцина для штаммов *S. aureus* ATCC 43300 и ATCC 700699 составили 0,25 и 0,5 мг/л, ванкомицина – 0,78 и 3,12 мг/л соответственно.

В соответствии с описанной процедурой определения минимальной концентрации, предотвращающей рост устойчивых мутантов (МПК_м) [15], клетки *S. aureus* инкубировали в МХБ в течение 24 ч, полученную суспензию центрифугировали (при 4000 g в течение 10 мин) и разбавляли свежим МХБ для достижения концентрации клеток, равной приблизительно 10^{11} КОЕ/мл. Пробы объемом 100 мкл, содержащие приготовленную таким образом суспензию клеток, последовательно разводили стерильной дистиллированной водой, а затем высевали на чашки Петри с агаром Мюллера–Хинтон II (МХА II), содержащим антибиотик. Концентрации телаванцина или ванкомицина в агаризованной среде были в

интервале от 0 до 50 мг/л для *S. aureus* ATCC 700699 и от 0 до 32 мг/л для *S. aureus* ATCC 43300. Чашки с антибиотиком и культурой клеток *S. aureus* инкубировали в течение 48 ч при температуре 37 °С, а затем подсчитывали колонии.

Для оценки МПК_м для каждой пары антибиотик – микроорганизм строили графики зависимости численности колоний стафилококка от концентрации антибиотика в МХА II. Точка пересечения графиком теоретического предела определения численности клеток – $\lg(\text{КОЕ}/\text{мл}) = 1$ – оценивалась как МПК_м по результатам регрессионного анализа. МПК_м телаванцина и ванкомицина для *S. aureus* ATCC 43300 составили 4,7 и 15 мг/л, а для *S. aureus* ATCC 700699 – 12 и 21 мг/л соответственно.

Моделируемые фармакокинетические профили. Моделировали моноэкспоненциальные фармакокинетические профили телаванцина (период полувыведения 8 ч [3]) и ванкомицина (период полувыведения 6 ч [16, 17]). Телаванцин вводили 1 раз в сутки, а ванкомицин – 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч в течение 5 дней. Для достижения максимальных концентраций каждого антибиотика, превышающих МПК, но не достигающих МПК_м, т.е. попадающих в окно селекции мутантов [15], и превышающих МПК_м, варьировали отношение ПФК₂₄/МПК в пределах от 30–50 до 200 ч и от 400 до 1700–3400 ч соответственно. Указанные диапазоны включали значения ПФК₂₄/МПК, соответствующие таковым при терапевтических режимах введения антибиотиков. Так, для телаванцина (10 мг/кг; ПФК₂₄ = 858 мкг·ч/мл [3]) терапевтическое значение ПФК₂₄/МПК при *S. aureus* ATCC 700699 равно 1716 ч, при *S. aureus* ATCC 43300 – 3432 ч, а для ванкомицина (2×1 г; ПФК₂₄ (в среднем) = 400 мкг·ч/мл [16–18]) они составляли 128 и 512 ч соответственно. Все эксперименты проводились в двух или более повторностях.

Динамическая система in vitro. Для моделирования фармакокинетических профилей и изучения фармакодинамики телаванцина и ванкомицина использовали динамическую систему, описанную ранее [19]. Она представляет собой два сосуда: один со свежим МХБ, другой с МХБ, содержащим бактериальную культуру (контрольный опыт) или бактериальную культуру с антибиотиком. При помощи одного перистальтического насоса МХБ из 1-го сосуда поступает во 2-й (центральный), а при помощи другого насоса содержимое 2-го сосуда удаляется с той же скоростью. Скорость потока для телаванцина составляла 6,5 мл/ч при объеме центральной камеры 75 мл и 6,9 мл/ч – для ванкомицина при объеме центральной камеры 60 мл, что обеспечивало моноэкспоненциальную элиминацию антибиотиков

и бактериальной культуры из системы с константами скорости, равными 0,087 и 0,12 ч⁻¹ соответственно.

Перед началом опыта динамическую систему заполняли свежим МХБ и термостатировали при 37 °С. В центральный сосуд вносили 18-часовую бактериальную культуру с концентрацией клеток около 10⁸ КОЕ/мл, а затем, после получасовой инкубации, вводили антибиотик.

Воспроизводимость заданных фармакокинетических профилей. Надежность воспроизведения фармакокинетических профилей антибиотиков в динамической системе подтверждали на примере телаванцина. Для этого из основного сосуда, содержащего раствор телаванцина, отбирали пробы через 30 мин, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после введения антибиотика в систему. Концентрации телаванцина определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматографическая система состояла из насоса фирмы Gilson 305 (Франция), детектора Waters 481 (США) и термостата Du Pont Instruments (США). Использовали колонку Нуклеосил 100 С₁₈ (40×4,6 мм, зернение – 3 мкм). Подвижная фаза состояла из 0,1 мМ фосфата калия монозамещенного – ацетонитрила (75:25), скорость потока – 1,0 мл/мин. Детектирование проводили при длине волны, равной 209 нм. Объем пробы составлял 3 мкл, температура колонки – 42 °С. Калибровочная кривая была линейной в диапазоне изменения концентрации телаванцина от 3,5 до 100 мкг/мл (среднее квадратичное отклонение – 2,62%, коэффициент корреляции – 0,999). Предел обнаружения телаванцина – 0,05 мкг/мл, предел количественного определения – 0,20 мкг/мл. Стандартное отклонение при концентрациях 3,5, 10 и 100 мкг/мл составило 3,48, 2,02 и 1,89% соответственно.

Оценка антимикробного эффекта и проявлений резистентности. На протяжении всего эксперимента из центрального сосуда отбирали пробы объемом 100 мкл, которые последовательно разводили стерильной дистиллированной водой для уменьшения концентрации препарата ниже уровня МПК, чтобы предотвратить действие оставшегося в пробе антибиотика («antibiotic carry-over»), и затем высевали на чашки Петри, содержащие МХА II. Нижний предел определения составлял 20×10² КОЕ/мл. Длительность экспериментов в каждом случае определялась временем, в течение которого численность бактерий, подвергнутых воздействию антибиотика, после его последнего введения достигала исходного значения.

Антимикробный эффект характеризовали временем, за которое численность клеток уменьшается в 10 раз ($T_{90\%}$) и в 100 раз ($T_{99\%}$) относительно исходной, минимальной численностью жизнеспособных

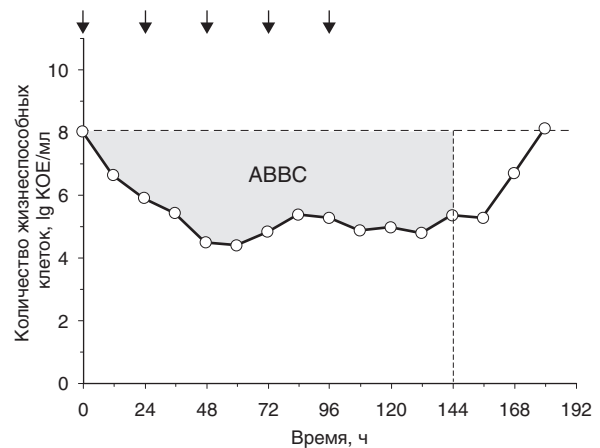


Рис 1. Количественная оценка антимикробного эффекта телаванцина с помощью параметра АВВС (кинетика киллинга *S. aureus* ATCC 43300 при ПФК/МПК = 1200 ч). Стрелками показаны моменты введения антибиотика.

клеток (N_{\min}) и численностью их через 144 ч от начала введения антибиотиков (N_t). Для интегральной оценки кумулятивного антимикробного эффекта рассчитывали площадь фигуры, ограниченной сверху уровнем исходной численности жизнеспособных клеток, а снизу – кривой, отражающей изменение их численности при наличии антибиотика, т.е. параметр АВВС [20]. Величину АВВС оценивали в интервале времени от начала опыта до 144 ч (рис. 1).

Зависимость $T_{90\%}$, $T_{99\%}$, N_{\min} и N_t от ПФК₂₄/МПК описывали линейной функцией:

$$Y = ax + b \text{ (уравнение 1),}$$

где y – $T_{90\%}$, $T_{99\%}$, N_{\min} или N_t ; x – \lg (ПФК₂₄/МПК); a и b – параметры.

Зависимость АВВС от ПФК₂₄/МПК описывали уравнением Хилла:

$$Y = Y_{\max} x^n / [(x_{50})^n + x^n] \text{ (уравнение 2),}$$

где Y – АВВС; x – ПФК₂₄/МПК; Y_{\max} – максимальное значение АВВС, x_{50} – ПФК₂₄/МПК, при котором антимикробный эффект равен $Y_{\max}/2$, и n – параметр.

Зависимость $\Delta \lg N_t$ от C_{const} /МПК (реконструирована по данным К.Д. Leuthner и соавт. [12]) также описывали уравнением 2, где Y – $\Delta \lg N_t$; x – C_{const} /МПК; Y_{\max} – максимальное значение $\Delta \lg N_t$; x_{50} – C_{const} /МПК, при котором антимикробный эффект равен $Y_{\max}/2$; n – параметр.

Популяционный анализ проводили путем посева проб каждые 24 ч на чашки с агаром, содержащим 2×МПК и 4×МПК телаванцина или ванкомицина. Предел определения – 10 КОЕ/мл. С целью контроля возможных изменений в чувствительности бактерий, подвергнутых воздействию антибиотика, значения МПК оценивали до введения антибиотика в динамическую систему и по окончании эксперимента.

Результаты исследования

Значения концентрации телаванцина, установленные путем его хроматографического определения на протяжении 24 ч после введения антибиотика в динамическую систему, были близки заданным (рис. 2).

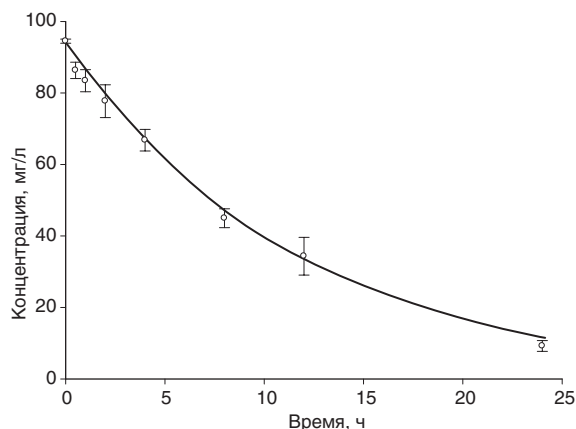


Рис. 2. Фармакокинетический профиль телаванцина в динамической системе. Сплошная линия — заданные значения концентрации телаванцина, кружки — средние значения измеренной концентрации ($n = 3$).

Кинетические кривые гибели/роста клеток *S. aureus* ATCC 700699, полученные при моделировании фармакокинетических профилей телаванцина или ванкомицина, показаны на рис. 3. Как видно на рисунке, во всех случаях, за исключением экспериментов, моделирующих минимальное значение ПФК₂₄/МПК (50 ч), под воздействием антибиотиков численность бактериальных клеток снижалась, а затем возрастала, достигая исходных значений. При этом скорость первоначального снижения количества бактерий, выраженная параметрами $T_{90\%}$ и $T_{99\%}$, практически не зависела от ПФК₂₄/МПК. Вместе с тем, начиная со значения ПФК₂₄/МПК=100 ч, повышение величины ПФК₂₄/МПК сопровождалось систематическим снижением минимальной численности жизнеспособных клеток. Так, при 4-кратном повышении значений ПФК₂₄/МПК (от 200 до 800 ч) величина N_{\min} снижалась на 2,5–3 порядка.

Дальнейшее повышение ПФК₂₄/МПК, вплоть до максимального значения (1700 ч), не приводило к заметному снижению N_{\min} . Наряду со снижением N_{\min} по мере повышения ПФК₂₄/МПК происходило и снижение численности клеток к концу эксперимента (144 ч), однако взаимосвязь между N_t и ПФК₂₄/МПК была менее четкой. Подобные закономерности оказались характерными и для

кинетических кривых гибели/роста клеток *S. aureus* ATCC 43300 (данные не показаны).

Взаимозависимости между различными параметрами антимикробного эффекта и отношением ПФК₂₄/МПК проиллюстрированы графиками, показанными на рис. 4. Как видно на рис. 4, ни $T_{90\%}$, ни $T_{99\%}$ не коррелировали с ПФК₂₄/МПК: значения квадрата коэффициента корреляции не превышали 0,45. Корреляции между N_{\min} или N_t и ПФК₂₄/МПК оказались более выраженными (r^2 0,48–0,69 или 0,45–0,66 соответственно), однако менее четкими, чем для интегрального параметра эффекта — АВВС (r^2 0,78–0,85). Последнее обстоятельство позволило описать зависимость между АВВС и ПФК₂₄/МПК уравнением сигмоиды, отражающим насыщенный характер зависимости антимикробного эффекта от ПФК₂₄/МПК. Сравнение графиков указанной зависимости для телаванцина и ванкомицина свидетельствует о том, что антибиотики равно эффективны при одинаковых значениях ПФК₂₄/МПК.

При изученных режимах введения телаванцина устойчивые к нему мутанты *S. aureus* ATCC 43300 и ATCC 700699 не обнаружены. Не выявлены и мутанты *S. aureus* ATCC 700699, устойчивые к ванкомицину. Вместе с тем, такие мутанты обнаружены у *S. aureus* ATCC 43300 при двух режимах введения ванкомицина (ПФК₂₄/МПК = 60 и 120 ч), когда его уровни находились внутри окна селекции мутантов на протяжении большей части интервала дозирования. Выделенные мутанты были устойчивыми к ванкомицину в концентрациях $2 \times$ МПК и $4 \times$ МПК.

Обсуждение результатов исследования

В настоящем исследовании были сопоставлены антимикробные эффекты телаванцина и ванкомицина при моделировании в динамической системе *in vitro* режимов их многократного введения в широком диапазоне изменения отношения ПФК₂₄/МПК. По результатам сравнения 5 параметров антимикробного эффекта, в том числе $T_{90\%}$ и $T_{99\%}$ (характеристики скорости снижения численности клеток), N_{\min} (минимальное число жизнеспособных клеток), N_t (численность клеток после последнего введения антибиотика) и АВВС (интегральная оценка эффекта), оптимальным параметром оказался АВВС, величина которого наиболее четко коррелировала с моделируемым значением ПФК₂₄/МПК. Ранее преимущества АВВС и других интегральных параметров перед точечными ($T_{90\%}$, $T_{99\%}$, N_{\min} , N_t) были описаны применительно к фторхинолонам [21–23]. Зависимость антистафилококкового эффекта, выраженного параметром

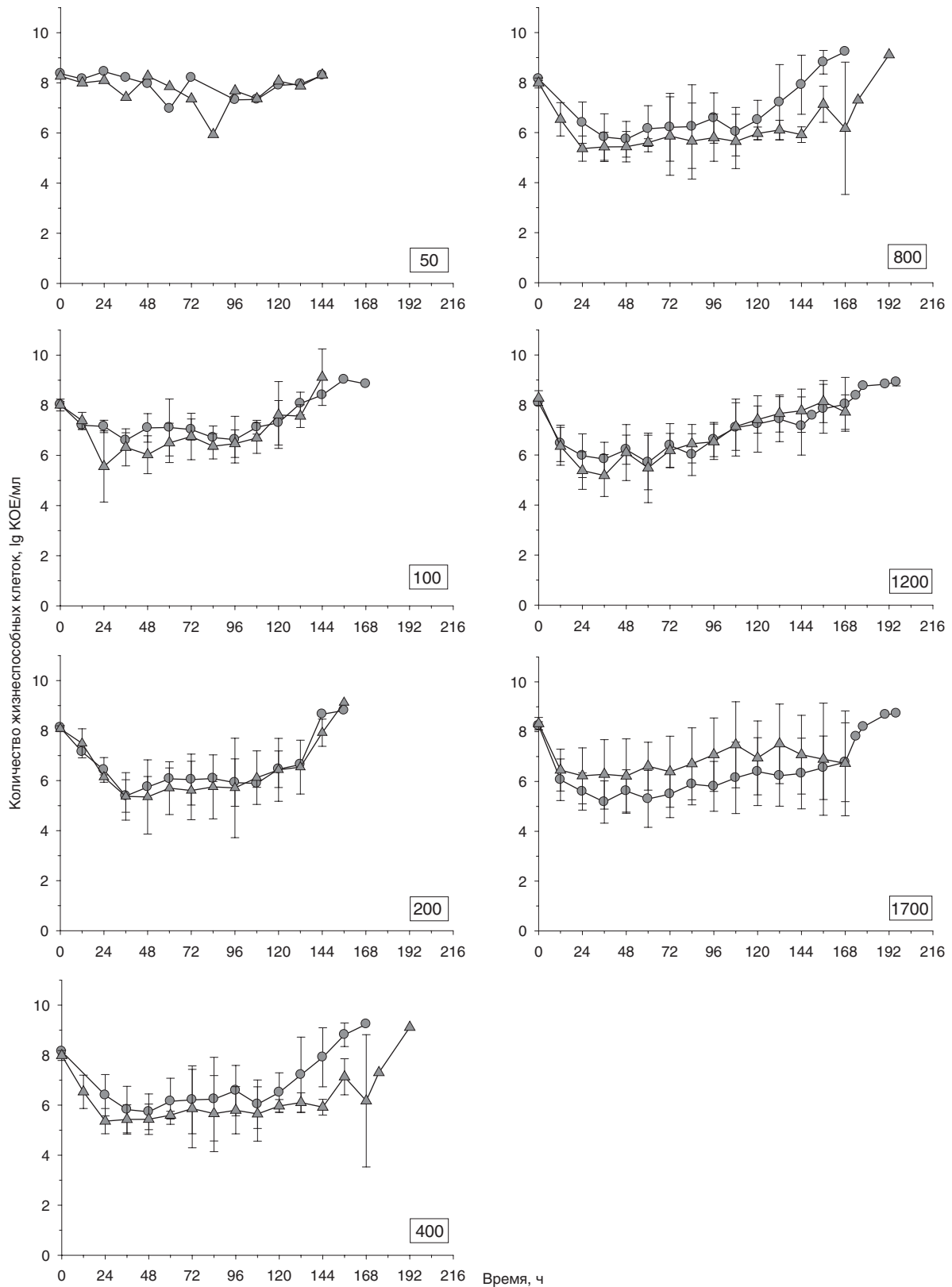


Рис. 3. Кинетика гибели/роста *S. aureus* ATCC 700699 при моделировании фармакокинетических профилей телаванцина (заштрихованные кружки) и ванкомицина (заштрихованные треугольники). Заданное значение ПФК₂₄/МПК показано в нижнем углу каждого графика.

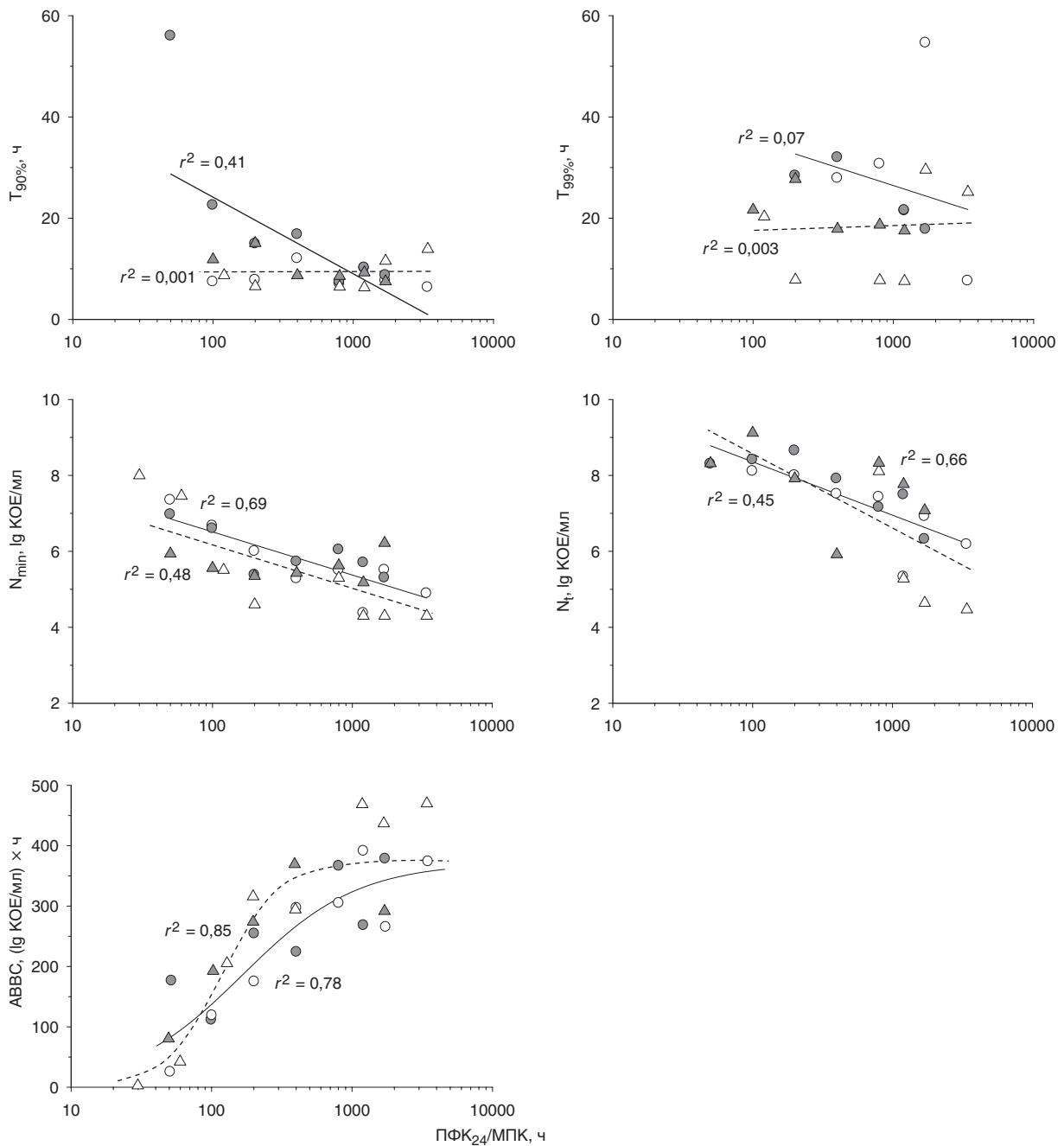


Рис. 4. Зависимость антистафилококкового эффекта, выраженного различными параметрами, от моделируемого значения ПФК₂₄/МПК. Телаванцин и ванкомицин против *S. aureus* ATCC 43300 – полые кружки и треугольники соответственно. Телаванцин и ванкомицин против *S. aureus* ATCC 700699 – заштрихованные кружки и треугольники соответственно.

$T_{90\%}$: $a = 54,5 \pm 14,2$ и $b = -15,2 \pm 5,2$ (телаванцин), $a = 9,8 \pm 1,9$ и $b = -0,7 \pm 0,4$ (ванкомицин).

$T_{99\%}$: $a = 53,2 \pm 36,0$ и $b = -8,9 \pm 12,1$ (телаванцин), $a = -3,0 \pm 0,9$ и $b = 25,8 \pm 4,0$ (ванкомицин).

N_{\min} : $a = -1,1 \pm 0,6$ и $b = 8,8 \pm 0,2$ (телаванцин); $a = -1,2 \pm 0,3$ и $b = 8,5 \pm 0,8$ (ванкомицин).

N_t : $a = 11,2 \pm 0,8$ и $b = -1,4 \pm 0,3$ (телаванцин); $a = 213,3 \pm 46,8$ и $b = -513,6 \pm 155,3$ (ванкомицин).

ABBS: $Y_{\max} = 372 \pm 56$, $x_{50} = 166 \pm 72$, $n = 1,1 \pm 0,4$ (телаванцин), $Y_{\max} = 373 \pm 27$, $x_{50} = 109 \pm 20$, $n = 2,1 \pm 0,8$ (ванкомицин).

ABBS, от отношения ПФК₂₄/МПК оказалась инвариантной относительно бактериального штамма, но специфичной относительно антибиотика. Тем не

менее, и для телаванцина, и для ванкомицина она описывалась уравнением сигмоиды (уравнение 2), что свидетельствует о насыщенном характере взаи-

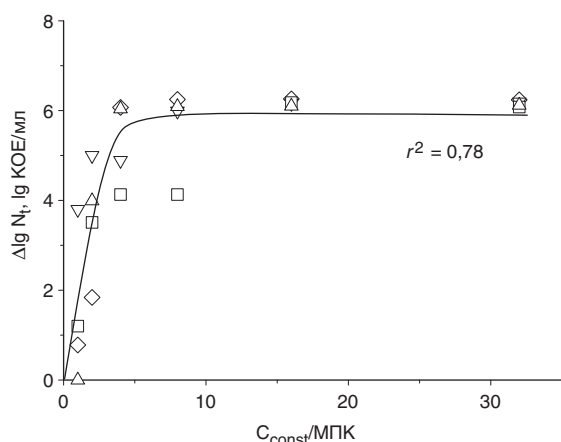


Рис. 5. Зависимость эффекта телаванцина от $C_{const}/MПК$ (реконструирована по данным К.Д. Leuthner и соавт. [12]). Штаммы с пониженной чувствительностью к гликопептидам – GISA Mu-50 (*S. aureus* ATCC 700699; треугольники) и GISA NJ992 (ромбы), а также ванкомициноустойчивые штаммы – VRSA_{MI} (квадраты) и VRSA_{PA} (перевернутые треугольники): $Y_{max} = 6,1 \pm 0,3$, $x_{50} = 1,7 \pm 0,2$, $n = 2,1 \pm 0,6$.

мосвязи между антистафилококковым эффектом и концентрацией антибиотиков.

Подобное насыщение эффекта становится очевидным, если сопоставить разности ($\Delta \lg N_t$) между численностью клеток *S. aureus* контрольной кривой и их численностью через 24 ч после инкубации в присутствии телаванцина [12]. Как видно на рис. 5, величина $\Delta \lg N_t$ по мере повышения отношения постоянной концентрации телаванцина к МПК от 1 до 4, но не менялась при значениях $C_{const}/MПК$ от 8 до 32.

При этом, так же как и в нашем случае, зависимость эффекта от C_{const} оказалась инвариантной относительно бактериального штамма: уравнение 2 описывало данные, полученные с 4 штаммами *S. aureus*, с довольно высоким коэффициентом корреляции ($r^2 = 0,78$). В динамических условиях [13] антистафилококковый эффект телаванцина также возрастал лишь при относительно низких значениях $C_{max}/MПК$ (от 1 до 5); дальнейшее повышение отношения $C_{max}/MПК$ (вплоть до $40 \times MПК$) не приводило к усилению эффекта. Насыщаемый характер эффекта телаванцина, отмеченный в опытах *in vitro*, согласуется с данными, полученными в исследованиях его эффективности *in vivo* при экспериментальном эндокардите у кроликов, в крови которых моделировали фармакокинетические профили телаванцина, характерные для таковых у человека [24]. Несмотря на 4-кратные различия в терапевтических значениях ПФК₂₄/МПК (160 ч для *S. aureus* НР 5836 и 640 ч для *S. aureus* ATCC 700788), эффективность телаванцина оказалась

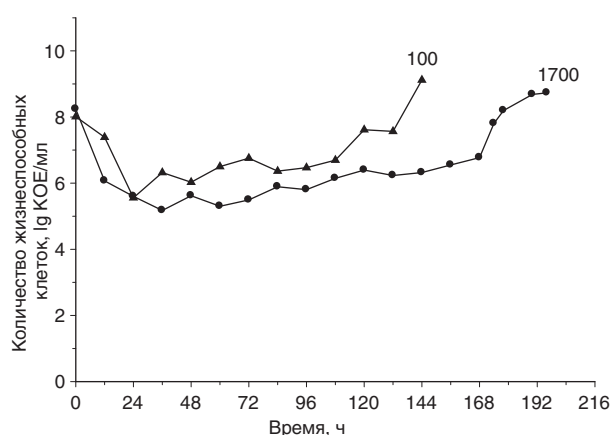


Рис. 6. Кинетика гибели/роста *S. aureus* ATCC 700699 в присутствии телаванцина (кружки) и ванкомицина (треугольники) при значениях ПФК₂₄/МПК, близких к терапевтическим (показаны цифры у кривых). Усредненные кривые гибели/роста показаны без стандартных отклонений.

сопоставимой. К сожалению, невозможно провести подобный анализ работы [2], в которой кинетика гибели штаммов *S. aureus* была изучена при несопоставимых значениях C_{const} .

Как показало настоящее исследование, при одинаковых значениях ПФК₂₄/МПК антистафилококковые эффекты телаванцина и ванкомицина примерно одинаковы. Это, однако, не означает, что эффективность антибиотиков в клинике также будет одинаковой, поскольку терапевтические значения ПФК₂₄/МПК, соответствующие клиническим режимам введения телаванцина (10 мг/кг в сутки), гораздо выше соответствующих значений для ванкомицина (по 1 г 2 раза в сутки). Так, применительно к *S. aureus* ATCC 43300 и *S. aureus* ATCC 700699 значения ПФК₂₄/МПК телаванцина составляют 3432 и 1716 ч соответственно, а для ванкомицина – 512 и 128 ч соответственно. Действительно, если сравнить кривые гибели/роста *S. aureus* ATCC 700699 при значениях ПФК₂₄/МПК, близких к терапевтическим – 1700 ч для телаванцина и 100 ч для ванкомицина – преимущества первого перед вторым становятся существенными. Как видно на рис. 6, первоначальное снижение численности стафилококков под действием телаванцина происходит быстрее, чем в случае с ванкомицином ($T_{90\%} = 8,7$ ч против 11,8 ч, $T_{99\%} = 17,8$ против 21,6 ч). Более выраженный антимикробный эффект телаванцина по сравнению с таковым у ванкомицина подтверждается меньшими значениями N_t (6,3 против 9,1 lg КОЕ/мл), а также более высокими значениями АВВС (340 против

175 lg КОЕ/мл·ч). При этом возобновление роста клеток, подвергнутых воздействию ванкомицина, наблюдалось на 36 ч раньше, чем в случае телаванцина. Таким образом, при забо леваниях, вызванных штаммами стафилококка с пониженной чувствительностью к гликопептидам, телаванцин может оказаться более эффективным, чем ванкомицин.

ванцин может оказаться более эффективным, чем ванкомицин.

Благодарность. Данное исследование было поддержано компанией Тераванс Инкорпорейтед, Сан-Франциско, США.

Литература

- King A., Phillips I., Kaniga K. Comparative *in vitro* activity of telavancin (TD-6424), a rapidly bactericidal, concentration-dependent anti-infective with multiple mechanisms of action against Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:797-803.
- Pace J. L., Krause K., Johnston D., et al. *In vitro* activity of TD-6424 against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3602-04.
- Shaw J. P., Seroogy J., Kaniga K., et al. Pharmacokinetics, serum inhibitory and bactericidal activity, and safety of telavancin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:195-201.
- Higgins D. L., Chang R., Debabov D. V., et al. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1127-34.
- Reyes N., Skinner R., Kaniga K., et al. Efficacy of telavancin (TD-6424), a rapidly bactericidal lipoglycopeptide with multiple mechanism of action, in a murine model of pneumonia induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:4344-6.
- Madriral A. G., Basuino L., Chambers H. F. Efficacy of telavancin in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:3163-5.
- Stuki A., Gerber P., Acosta F., et al. Efficacy of telavancin against penicillin-resistant pneumococci and *Staphylococcus aureus* in a rabbit meningitis model and determination of kinetic parameters. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:770-3.
- Reyes N., Skinner R., Benton B. M., et al. Efficacy of telavancin in a murine model of bacteraemia induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:462-5.
- Stryjewski, M. E., O'Riordan W. D., Lau W. K., et al. and the FAST Investigator Group. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated gram-positive skin and soft tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1601-7.
- Stryjewski M. E., Chu V. H., O'Riordan W. D., et al. for the FAST 2 Investigator Group. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria: FAST 2 Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:862-7.
- Attwood R. J. and LaPlante, K. L. Telavancin: A novel lipoglycopeptide antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61:2335-2348.
- National institute of Health. Comparison of telavancin and vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ATTAIN 2) 2007.
- Leuthner K. D., Cheung C. M., Rybak M. J. Comparative activity of the new lipoglycopeptide telavancin in the presence and absence of serum against 50 glycopeptide non-susceptible staphylococci and three vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:338-43.
- Odenholt I., Lowdin E., Cars O. Pharmacodynamic effects of telavancin against methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains in the presence of human albumin or serum and in an *in vitro* kinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3311-6.
- Lubenko I. Yu., Strukova E. N., Smirnova M. V., et al. Telavancin and vancomycin pharmacodynamics with *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* dynamic model. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(5):1065-9.
- Zhao X., Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis* 2001; 33:147-6.
- Winter M. E. Vancomycin, In: Koda-Kimble M, Young L, ed. *Basic Clinical Pharmacokinetics. Applied Therapeutics*, Inc., Vancouver, WA, 1988; 357-71.
- Boeckh M., Lode H., Borner K., et al. Pharmacokinetics and serum bactericidal activity of vancomycin alone and in combination with ceftazidime in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:92-5.
- Healy D.P., Polk R.E., Garson M.L., et al. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:393-97.
- Firsov A. A., Shevchenko A. A., Vostrov S. N., et al. Inter- and intra-quinolone predictors of antimicrobial effect in an *in vitro* dynamic model: new insight into a widely used concept. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:659-65.
- Firsov A. A., Savarino D., Ruble M., et al. Predictors of effect of ampicillin-sulbactam against TEM-1 beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in an *in vitro* dynamic model: enzyme activity versus MIC. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:734-8.
- Фирсов А.А., Черных В. М. Фомина И. П. Принципы анализа кривых кинетики антимикробного эффекта в динамических системах, моделирующих фармакокинетические профили антибиотиков. *Антибиотики* 1987; 2:122-9
- Smirnova M.V., Lubenko I. Yu., Portnoy Y. A., et al.

- Concentration-response relationships as a basis for choice of the optimal endpoints of the antimicrobial effect: daptomycin and vancomycin pharmacodynamics with staphylococci in an *in vitro* dynamic model. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:165-9.
23. Firsov A. A., Zinner S. H., Vostrov S. N., et al. AUC/MIC relationships to different endpoints of the antimicrobial effect: multiple-dose *in vitro* simulations with moxifloxacin and levofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:533-9
24. Miró J. M., García-de-la-Maria C., Armero Y., et al. Efficacy of telavancin in the treatment of experimental endocarditis due to glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2373-7.