

УДК 579:845:616-002.3

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМБИНАЦИЙ ЦИПРОФЛОКСОЦИНА С ДРУГИМИ АНТИБИОТИКАМИ НА ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫЕ ШТАММЫ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКИ

Дьяченко В.Ф. Марющенко А.М., Ягнюк Ю.А.

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им.
И.И. Мечникова НАМН Украины»

По результатам экспериментального исследования с использованием метода «шахматной доски» установлена высокая эффективность комбинации цiproфлoксацина и цефепима в отношении полирезистентных штаммов синегнойной палочки. Для большинства исследованных штаммов эта комбинация антибиотиков создавала синергидный эффект.

Ключевые слова: комбинации антибиотиков, полиантибиотико-резистентные штаммы, метод «шахматной доски. Одним из путей преодоления резистентности возбудителей гнойно-септических осложнений является поиск высокоэффективных синергидных комбинаций среди известных антибиотиков. В последние годы исследованиям такого плана уделяется все большее внимание. В экспериментальных исследованиях показана синергидная эффективность комбинаций некоторых противосинегнойных препаратов в отношении полирезистентных штаммов синегнойной палочки. В то же время, согласно результатов клинических исследований эффективность лечения грамотригативных инфекций, в том числе - показатели летальности, существенно не отличаются при моно- и комбинированной антибиотикотерапии. [1, 2]. Разноречивые данные относительно эффективности или неэффективности противомикробного действия комбинаций антибиотиков побуждают к дальнейшим экспериментальным исследованиям в этом направлении.

Цель исследования

Изучение эффективности влияния комбинаций противосинегнойных антибиотиков на клинические полирезистентные штаммы синегнойной палочки.

Материалы и методы исследования

Проведено изучение эффективности комбинаций антибиотиков по отношению к полирезистентным штаммам синегнойной палочки, выделенным в хирургических стационарах г. Харькова. Для экспериментов были отобраны 9 клинических штаммов синегнойной палочки, типичных по своим видовым свойствам и отличающихся высокой полиантибиотико-резистентностью (чувствительность не более, чем к 1-2 группам антибиотиков). Идентификацию микроорганизмов проводили по морфологическим,

тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам [3]. Антибиотикорезистентность определяли унифицированным методом серийных разведений, учитывая критерии Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, ранее NCCLS, США), для тестирования использовали суспензию суточной культуры бактерий, соответствующую стандарту мутности 0,5 по МакФарланду.

В исследованиях использовали питательные среды:

- бульон Muller Hinton (производитель «HiMedia Laboratories Pvt Ltd.», Индия, срок годности - до 12.2014);

- мясопептонный агар (производитель - НПО «Дагестанский завод питательных сред», РФ, срок годности - 09.2014 г.).

В экспериментах использовали антибиотики цефепим, амикацин, цiproфлoксацин, тиенам:

Цефепим (действующее вещество - Cefepimium hydrochloride) - порошок для инъекций 1000 мг; производитель «Nectar Lifesciences Ltd.», Индия;

Тиенам (действующее вещество - Imipenem & Cilastatin) - раствор для инфузий 500 мг; производитель «Merck Sharp & Dohme B.V.», Швейцария;

Амитрекс (действующее вещество - Amikacin) - раствор в ампулах по 2 мл, содержит 500 мг амикацина сульфата; производитель компания «Синтез», РФ.

Ципролет (действующее вещество - Ciprofloxacin) - раствор для инфузий 200 мг/100 мл; производитель «Dr.Reddy's Laboratories Ltd.», Индия.

Была изучена активность 3-х двухкомпонентных комбинаций: цiproфлoксацин-цефепим, цiproфлoксацин-амикацин, цiproфлoксацин-тиенам. Эффективность комбинаций антибиотиков определяли методом «шахматной доски» [4]. Для оценки результатов использовали фракционный индекс ингибиции - Fix (the fraction inhibitory index).

$$\text{Fix} = \text{FicA} + \text{FicB},$$

где Fic - фракционная ингибирующая концентрация.

$$\text{FicA} = \text{Mic A в комбинации} / \text{Mic A}$$

Взаимодействие антибиотиков оценивалось следующим образом:

$\text{FIX} \leq 0,5$ - синергизм; FIX - от 0,5 до 1 - суммация; FIX - от 1 до 2 - индифферентность; $\text{FIX} \geq 2$ - антагонизм.

Результаты и их обсуждение

Использованные в экспериментах антибиотики показали разную антимикробную активность в отношении отобранных 9 штаммов синегнойной палочки. В табл. 1. показано, что 2 штамма *P. aeruginosa* (№ 6 и № 9) не были чувствительными ни к одному из использованных препаратов, 4 штамма (№ 1, № 2, № 4, № 8) имели высокий или промежуточный уровень устойчивости к трем группам антибиотиков, 3 штамма (№ 3, № 5, № 7) - к двум группам антибиотиков.

Таблица 1. Чувствительность к антибиотикам исследуемых штаммов *P. aeruginosa*

Антибиотики	Штаммы <i>P. aeruginosa</i>								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Цефепим	УР	УР	Ч	УР	Ч	УР	УР	Р	УР
Амикацин	Р	УР	УР	Р	Р	Р	Ч	Ч	Р
Тиенам	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	УР	Ч	УР	УР
Ципрофлоксацин	Р	Р	УР	Р	Р	Р	УР	Р	Р

Обозначения : Ч – чувствительные штаммы, УР – умеренно резистентные штаммы, Р – резистентные штаммы.

Установленные значения МИК антибиотиков для каждого штамма были использованы, как предусмотрено методом «шахматной доски», в дальнейших исследованиях по изучению синергидного потенциала комбинаций антибиотиков, результаты которых представлены в таблице 2.

Таблица 2. Эффективность противомикробного действия комбинаций ципрофлоксацина с цефепимом, амикацином и тиенамом на полирезистентные штаммы синегнойной палочки

Штаммы <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин-цефепим		Ципрофлоксацин-амикацин		Ципрофлоксацин-тиенам	
	Fix	Эффект	Fix	Эффект	Fix	Эффект
№ 1	0,750	Sum	1,500	I	1,000	Sum
№ 2	0,500	S	1,250	I	0,750	Sum
№ 3	0,375	S	1,000	Sum	0,750	Sum
№ 4	0,750	Sum	1,500	I	1,000	Sum
№ 5	0,313	S	1,500	I	0,750	Sum
№ 6	0,625	Sum	0,750	Sum	1,000	Sum
№ 7	0,500	S	1,250	I	1,000	Sum
№ 8	0,375	S	1,250	I	1,250	I
№ 9	0,375	S	0,750	Sum	1,500	I

Примечание : Fix – фракционный индекс ингибиции; S – синергия, Sum – суммация, I – индифферентность.

Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что комбинированное воздействие ципрофлоксацина и цефепима отличалось синергидным эффектом для 6 из 9-ти исследованных штаммов (показатель Fix не превышал значения 0,5. Для 3-х штаммов эффект комбинированного воздействия оценивался как «суммация».

Комбинация ципрофлоксацина с амикацином не выявила синергидного эффекта. Для 3-х штаммов

воздействие отличалось эффектом суммации, для 6-ти – было индифферентным.

Комбинирование ципрофлоксацина с тиенамом для 7-ми штаммов привело к эффекту суммации, в двух случаях отмечен индифферентный эффект.

Сравнительный результат антимикробной активности изученных комбинаций наглядно демонстрируют цифры процентного соотношения полученных эффектов комбинированного действия препаратов, приведенные в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика эффективности комбинированного использования антибиотиков в отношении полиантибиотикорезистентных штаммов *P.aeruginosa*

Состав комбинации	Эффекты от комбинаций, %			
	Синергизм	Суммация	Индифферентность	Антагонизм
Ципрофлоксацин-цефепим	66,6	33,4	-	-
Ципрофлоксацин-амикацин	-	33,3	66,7	-
Ципрофлоксацин-тиенам	-	77,7	22,3	-

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее высокий синергидный эффект дало комбинирование ципрофлоксацина с цефепимом (66,6 % случаев синергии и для 33,4 % штаммов

эффект суммации). Две другие изученные комбинации не выявляли эффекта синергии. Результат совместного применения ципрофлоксацина с амикацином приводил к суммации или индифферентному сочетанию препаратов. Аналогичные эффекты характерны и для ципрофлоксацина в сочетании с тиенамом. Антагонистического влияния антибиотиков не отмечено.

Таким образом, на основании анализа полученных данных можно считать комбинацию ципрофлоксацина с цефепимом перспективной для создания синергидного эффекта при воздействии на полирезистентные штаммы синегнойной палочки.

Referenses

1. Santos, DA. In vitro activity of antimicrobial combinations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. [Text] / Santos, DA. Nascimento MM, Vitali LH, Martinez R. // Rev Soc Bras Med Trop. – 2013. - Vol. 46(3) - P. 299- 303.
2. Vidailly C., In vitro activity of ceftaroline alone and in combination against clinical isolates of resistant gram-negative pathogens, including beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* [Text] / Leonard C., N. H. S. Sader et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – V. 53, N 6. – P. 2360–2366
3. CLSI – Institute of Clinical Laboratory Standards, M 100–S23, 2013; 33 (1) : [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.labmedicina.ru/12252/.
4. Eliopoulos G.M., Moellering R.C., Antimicrobial combinations. In antibiotics in Laboratory Medicine, 1996, 4th edn (Lorian, V., Ed.), Williams & Wilkins Co., Baltimore, M.D. USA., P., 365-412.

UDC 579:845:616-002.3

THE STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTION OF COMBINATION OF CIPROFLOKSACIN WITH ANTIBIOTICS AGAINST POLYANTIBIOTIC-RESISTANT STRAINS OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA BY OF CHECKERBOARD METHOD

Dyachenko V.F. Mariushchenko A.M.,
Yagniuk Yu.A.,

Pseudomonas aeruginosa is one of the man caused of opportunistic infections. The rapid decrease in sensitivity of pathogens septic infections to antimicrobial agents has led to significant difficulties in the treatments of antibiotic-resistant infections. One solution to this problem is a method of combining antimicrobial medications of different pharmacological groups. Antimicrobial synergy resulting from antibiotic combination therapy is often important in the treatment of serious bacterial infections.

Materials and methods. *Pseudomonas aeruginosa* strains used in this study were isolated from hospitalised patients at the Hospital of the Surgery of Charkow. The study of combinations of antibiotics efficacy was carried out by determining the minimum inhibitory concentrations using routine method in vitro method "checkerboard". Fractional inhibitory concentration indices were calculated for all isolates with all combinations. The present paper investigates the synergic effects of ciprofloxacin in combination with tienam, amikacin or ceftazidime.

Results and discussion. Calculation of the FIX showed that the combination of ciprofloxacin with ceftazidime demonstrated synergistic inhibitory activity against 66,6 % of *P. aeruginosa* strains tested. Thus studies have shown the indifferent summation effects of combinations of ciprofloxacin with tienam or with amikacin on the majority of multiresistant strains of *P. aeruginosa*.

Conclusion. The result of experimental study by of checkerboard method was shown the high effectiveness of the combinations of ciprofloxacin and ceftazidime in relation to *Pseudomonas aeruginosa* polyantibiotic-resistant strains
Key words: combinations of the antibiotics, polyantibiotic-resistant strains, "checkerboard" method.