

УДК 579.842.1/.2.044:615.002-28

## Прогнозирование развития антибиотикоустойчивости при моделировании клинических режимов дозирования в динамической системе *in vitro*

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

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

Согласно концепции *окна селекции мутантов* (ОСМ) отбор устойчивых бактериальных клеток происходит при концентрации антибиотика, которая превышает МПК, но не достигает минимальной концентрации, предотвращающей селекцию мутантов (МПК<sub>М</sub>). Существующие представления о возможности прогнозирования развития резистентности по величине *площади под фармакокинетической кривой* (ПФК), отнесенной к МПК или МПК<sub>М</sub>, противоречивы. С целью оценки прогностической ценности отношения ПФК<sub>24</sub>/МПК и ПФК<sub>24</sub>/МПК<sub>М</sub> исследовали процессы селекции резистентных мутантов метициллиноустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 и ATCC 6538, для которых отношения МПК<sub>М</sub> к МПК резко различаются (4 и 16 соответственно). В динамической системе *in vitro* были смоделированы такие фармакокинетические профили, при которых уровни цiproфлоксацина находились в пределах ОСМ на протяжении большей части интервала дозирования. Рост резистентных мутантов *S. aureus* ATCC 43300 наблюдался при отношениях ПФК<sub>24</sub>/МПК, составляющих 30, 72 и 100 ч; время, на протяжении которого концентрация цiproфлоксацина находилась внутри ОСМ ( $T_{\text{ОСМ}}$ ) – 56–63% интервала дозирования. Селекция мутантов *S. aureus* ATCC 6538 происходила при отношениях ПФК<sub>24</sub>/МПК, равных 48,

140 и 260 ч ( $T_{\text{ОСМ}}$  – 75–100%). Применительно к каждому штамму она начиналась тем раньше, чем ниже было моделируемое отношение ПФК<sub>24</sub>/МПК. При этом величина АУВС<sub>М</sub> (*площадь под кривой изменения численности устойчивых клеток*) систематически снижалась по мере повышения моделируемого значения ПФК<sub>24</sub>/МПК. Несмотря на то что резистентность индивидуального штамма можно прогнозировать как по значениям ПФК<sub>24</sub>/МПК, так и по ПФК<sub>24</sub>/МПК<sub>М</sub>, взаимосвязь между развитием резистентности и ПФК<sub>24</sub>/МПК<sub>М</sub>, но не ПФК<sub>24</sub>/МПК, была инвариантной относительно бактериального штамма. Так, при объединении данных, полученных со штаммами *S. aureus* ATCC 43300 и ATCC 6538, установлена четкая корреляция между АУВС<sub>М</sub> и логарифмом ПФК<sub>24</sub>/МПК<sub>М</sub>. Для мутантов, устойчивых к 2×, 4× и 8× МПК цiproфлоксацина, значения  $r^2$  были значительно выше (0,88, 0,96 и 0,97 соответственно), чем для корреляций между АУВС<sub>М</sub> и логарифмом ПФК<sub>24</sub>/МПК (0,33 – 0,49). По результатам данного исследования можно заключить, что прогноз развития резистентности по величине ПФК<sub>24</sub>/МПК<sub>М</sub> надежнее, чем по ПФК<sub>24</sub>/МПК.

**Ключевые слова:** *Staphylococcus aureus*, резистентность, цiproфлоксацин, 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

## Prediction of Development of Antimicrobial Resistance in *In-vitro* Dynamic Models of Different Dosage Regimens

E.N. Strukova, M.V. Smirnova, S.N. Vostrov, Yu.A. Portnoy, A.A. Firsov

Department of Pharmacokinetics & Pharmacodynamics, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

According to the mutant selection window (MSW) hypothesis resistant mutants are selected at antibiotic concentrations above the MIC but below the mutant prevention concentration (MPC). There are contradictory reports on the relationships between MIC- and MPC-related pharmacokinetic indices and the enrichment of resistant mutants. To compare the AUC/MIC and AUC/MPC ratios as predictors of bacterial resistance, two methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*, ATCC 43300 and ATCC 6538, exhibiting different MPC/MIC ratios (4 and 16, respectively) were exposed to twice-daily ciprofloxacin for 3 consecutive days using an *in vitro* dynamic model. Simulated ratios of 24-hour AUC ( $AUC_{24}$ ) to MIC were designed to provide ciprofloxacin concentrations within the MSWs over most of the dosing interval. Ciprofloxacin-resistant mutants of *S. aureus* ATCC 6538 ( $AUC_{24}/MIC$ s 48, 140 and 260 h; the time inside the MSW ( $T_{MSW}$ ) 75–100% of the dosing interval) and *S. aureus* ATCC 43300 ( $AUC_{24}/MIC$ s 30, 72 and 100 h;

$T_{MSW}$  56–63%) were enriched during the treatments. With each organism, this enrichment was concentration-dependent: the higher the  $AUC_{24}/MIC$ , the later the onset of mutant selection and the smaller the area under the bacterial mutant curve ( $AUBC_M$ ). Although both  $AUC_{24}/MIC$  and  $AUC_{24}/MPC$  were predictive of resistance of the individual organisms, only  $AUC_{24}/MPC$  was a bacterial strain-independent predictor. With combined data on *S. aureus* ATCC 6538 and ATCC 43300, there were tight correlations between the  $AUBC_M$  and  $\log AUC_{24}/MPC$  for mutants of resistant to 2 $\times$ , 4 $\times$ , 8 $\times$ MIC of ciprofloxacin ( $r^2$  0.88, 0.96 and 0.97, respectively). Weaker correlations were established between the  $AUBC_M$  and  $\log AUC_{24}/MIC$  ( $r^2$  0.33–0.49). This study suggests that selection of resistant staphylococci is better predicted by  $AUC_{24}/MPC$  than  $AUC_{24}/MIC$ .

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, resistance, ciprofloxacin, *in vitro* dynamic models.

### Введение

Развитие устойчивости бактерий к антибиотикам является одной из основных причин их недостаточной эффективности, поэтому разработка режимов дозирования, обеспечивающих предотвращение селекции устойчивых мутантов, представляет важнейшую задачу современной антибиотикотерапии. Подобно оптимизации применения антибиотиков, которая основывается на знании зависимости «концентрация – эффект», точнее – зависимости между площадью под фармакокинетической кривой (ПФК) и антимикробным эффектом, основой создания «антимутантных» схем дозирования могли бы стать количественные взаимосвязи между ПФК и селекцией устойчивых мутантов. Такие взаимосвязи пока удалось установить лишь для некоторых фторхинолонов [1–4], липо- и гликопептидных антибиотиков [5]. При этом оказалось, что кривые зависимости резистентности от отношения ПФК в интервале от 0 до 24 ч ( $PFK_{24}$ ) к МПК имеют гораздо более сложную куполообразную форму, чем традиционные кривые лог-линейной зависимости антимикробного эффекта от  $PFK_{24}/MПК$ : селекция устойчивых мутантов наблюдалась лишь в некотором диапазоне значений  $PFK_{24}/MПК$ , но не при более низких или более высоких значениях  $PFK_{24}/MПК$ . Описанные осо-

бенности зависимости « $PFK_{24}/MПК$  – резистентность» согласуются с концепцией «окна селекции мутантов» (ОСМ), в соответствии с которой пролиферация мутантов возможна только тогда, когда уровни антибиотика выше его МПК, но ниже минимальной концентрации, предотвращающей селекцию мутантов ( $MПК_M$ ) [6].

Согласно этой концепции отношение  $PFK_{24}/MПК_M$  может быть более надежной основой прогнозирования развития резистентности, чем  $PFK_{24}/MПК$ . Тем не менее, такое представление пока не получило экспериментального подтверждения. Например, в уже упомянутом исследовании с фторхинолонами [1] снижение чувствительности стафилококков при моделировании уровней гатифлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина и цiproфлоксацина внутри ОСМ одинаково коррелировало как с  $PFK_{24}/MПК$ , так и с  $PFK_{24}/MПК_M$ , возможно потому, что отношение  $MПК_M$  к МПК во всех случаях оказалось примерно одинаковым. Другие попытки использовать  $PFK_{24}/MПК_M$  вместо  $PFK_{24}/MПК$  для прогноза развития резистентности [7–9] не выявили преимуществ одного параметра перед другим. В связи с этим целью данной работы стало прямое сравнение прогностической ценности  $PFK_{24}/MПК$  и  $PFK_{24}/MПК_M$  применительно к стафилококкам, характеризующимся резко

различающимися отношениями  $MPK_M/MPK$ . Для того чтобы гарантировать селекцию резистентных мутантов *in vitro*, моделировали такие фармакокинетические профили, при которых уровни цiproфлоксацина в динамической системе были в пределах ОСМ на протяжении большей части интервала дозирования.

### Материал и методы исследования

**Антибиотик, бактериальные штаммы, оценка  $MPK$  и  $MPK_M$ .** Исследования проводились с цiproфлоксацином, выпускаемым фирмой Sigma Chemical Co. (Сент-Луис, Монтана, США), и двумя метициллиноустойчивыми штаммами *Staphylococcus aureus* – *S. aureus* ATCC 43300 и *S. aureus* ATCC 6538.

Значения  $MPK$  устанавливали методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон (МХБ, обогащенный ионами  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ ), содержащем 24-часовую культуру стафилококка ( $5 \times 10^5$  КОЕ/мл). Значения  $MPK$  цiproфлоксацина составили 0,5 мг/л для *S. aureus* ATCC 43300 и 0,25 мг/л для *S. aureus* ATCC 6538.

Значения  $MPK_M$  определяли в соответствии с описанной процедурой [6]. Клетки *S. aureus* инкубировали в МХБ в течение 24 ч, полученную суспензию центрифугировали при 4000g в течение 10 мин и разводили свежим МХБ до 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 цiproфлоксацин в концентрации от 0,125 до 16 мг/л. Чашки с антибиотиком и культурой клеток инкубировали в течение 48 ч при температуре 37 °С, а затем подсчитывали колонии. Величину  $MPK_M$  определяли как минимальную концентрацию цiproфлоксацина, при которой полностью подавлялся рост стафилококков (рис. 1). Значение  $MPK_M$  для *S. aureus* ATCC 43300 составило 2 мг/л, а для *S. aureus* ATCC 6538 – 4 мг/л.

Таким образом, для *S. aureus* ATCC 43300 и для ATCC 6538 отношение  $MPK_M$  к  $MPK$  составило 4 и 16 соответственно.

**Моделируемые фармакокинетические профили.** Моделировали моноэкспоненциальные фармакокинетические профили цiproфлоксацина (период полувыведения 4 ч [10]), реализуемые у человека при ежедневном введении антибиотика с 12-часовым интервалом на протяжении 3 суток. Моделируемые отношения  $PFK_{24}/MPK$  составляли 30, 72 и 100 ч для *S. aureus* ATCC 43300 и 48, 140 и 260 ч для

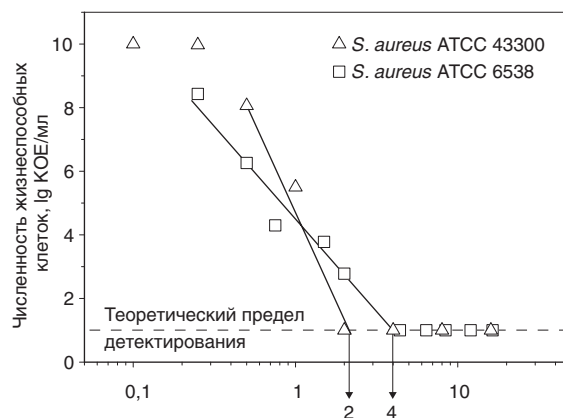


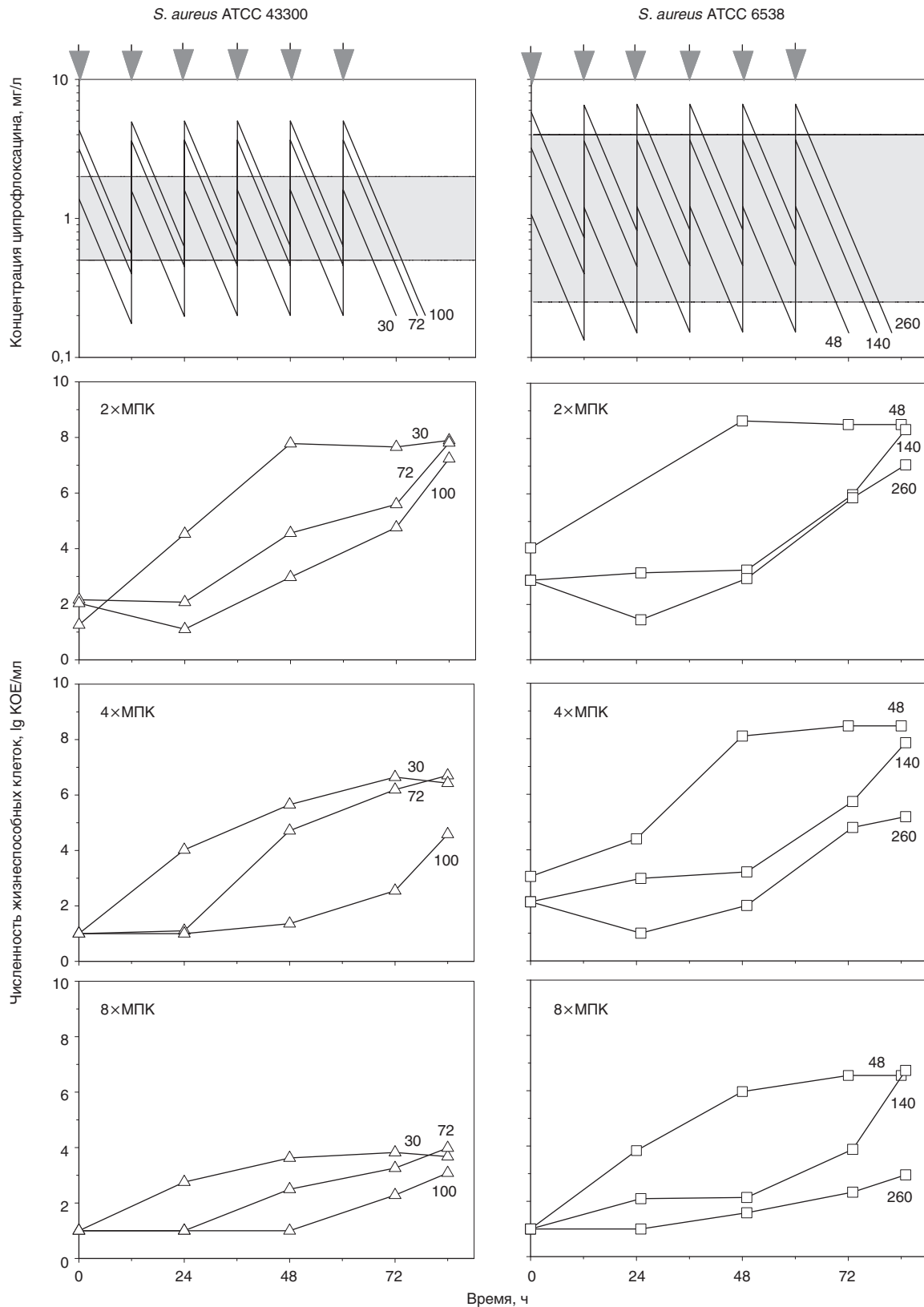
Рис. 1. Определение  $MPK_M$  цiproфлоксацина.

*S. aureus* ATCC 6538. Применительно к каждому штамму указанные диапазоны включали значения  $PFK_{24}/MPK$ , близкие к терапевтическим, которые могли бы достигаться при введении цiproфлоксацина в дозе 750 мг два раза сутки (33 мкг $\times$ ч/мл [11]) – 132 ч для *S. aureus* ATCC 6538 и 66 ч для *S. aureus* ATCC 43300.

При моделируемых значениях  $PFK_{24}/MPK$  уровни цiproфлоксацина оставались в пределах ОСМ на протяжении большей части интервала дозирования: время, на протяжении которого концентрация находится внутри ОСМ ( $T_{ОСМ}$ ) – 56–63% для *S. aureus* ATCC 43300 и 75–100% – для *S. aureus* ATCC 6538.

**Динамическая система *in vitro*.** Для моделирования фармакокинетических профилей и изучения процессов селекции резистентных стафилококков использовали динамическую систему, описанную ранее [12]. Она представляет собой два сосуда: один со свежим МХБ, другой с МХБ, содержащим 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 объемной скоростью. Скорость потока составляла 10,4 мл/ч при объеме центральной камеры 60 мл, что обеспечивало моноэкспоненциальную элиминацию цiproфлоксацина из системы с константой скорости 0,17 ч<sup>-1</sup>.

Перед началом опыта динамическую систему заполняли свежим МХБ и термостатировали при 37 °С. В центральный сосуд вносили 18-часовую бактериальную культуру ( $10^8$  КОЕ/мл), а затем, после получасовой инкубации, вводили антибиотик. Надежность воспроизведения фармакокинетического профиля цiproфлоксацина в динамической системе была подтверждена ранее [13]. Все эксперименты проводились не менее, чем в двух повторностях.



**Рис. 2.** Моделируемые в динамической системе фармакокинетические профили и кинетика изменения численности клеток *S. aureus* ATCC 43300 и *S. aureus* ATCC 6538, устойчивых к 2×, 4× и 8×МПК ципрофлоксацина. Заданные значения ПФК<sub>24</sub>/МПК показаны около каждого графика, а стрелками – моменты введения антибиотика.

**Выявление резистентности и анализ процессов селекции резистентных мутантов.** На протяжении всего эксперимента из центрального сосуда динамической системы отбирали пробы объемом 100 мкл, последовательно разводили стерильной дистиллированной водой и высевали на чашки Петри с МХА II, содержащим цiproфлоксацин в концентрации 2×, 4× или 8×МПК. Чашки термостатировали при 37 °С в течение 48 ч, а затем подсчитывали колонии. Нижний предел определения составлял 200 КОЕ/мл.

Для количественной оценки процессов селекции мутантов в динамической системе был использован параметр  $AUBC_M$  – площадь под кривой изменения численности устойчивых клеток [12]. Величину  $AUBC_M$  применительно к клеткам *S. aureus*, устойчивым к 2×, 4× или 8×МПК цiproфлоксацина, оценивали в интервале времени от начала опыта до 84 ч.

С целью контроля возможных изменений в чувствительности бактерий, подвергнутых воздействию антибиотика, значения МПК оценивали до введения антибиотика в динамическую систему, а затем через каждые 24 ч, вплоть до окончания эксперимента.

### Результаты исследований

Моделируемые фармакокинетические профили цiproфлоксацина и соответствующие кинетические кривые изменения численности устойчивых к нему клеток *S. aureus* показаны на рис. 2. Во всех случаях заданные значения  $PFK_{24}/MПК$  обеспечивали поддержание уровней антибиотика внутри ОСМ на протяжении большей части интервала дозирования ( $T_{ОСМ}$  составляло около 60% интервала для *S. aureus* ATCC 43300 и от 75% до 100% для *S. aureus* ATCC 6538). При этом во всех случа-

ях происходило обогащение популяции клетками, устойчивыми к цiproфлоксацину.

Этот процесс развивался по-разному в зависимости от моделируемого значения  $PFK_{24}/MПК$ . Так, при минимальном значении  $PFK_{24}/MПК$  (30 ч) численность устойчивых к 2×МПК клеток *S. aureus* ATCC 43300 (левая панель рисунка) возрастала уже после 1-го введения цiproфлоксацина, тогда как при более высоких значениях  $PFK_{24}/MПК$  (72 и 100 ч) рост устойчивых клеток начинался лишь после 3-го введения антибиотика. Подобная тенденция наблюдалась и применительно к более устойчивым клеткам, пролиферирующим в присутствии 4× и 8×МПК цiproфлоксацина. Несмотря на эти различия, к концу периода наблюдения (84 ч) устойчивая субпопуляция достигала примерно одинаковой численности независимо от  $PFK_{24}/MПК$ : 7–8, 4–6 и 3–4 lg КОЕ/мл для клеток, резистентных к 2×МПК, 4×МПК и 8×МПК соответственно. Описанное обогащение популяции устойчивыми клетками сопровождалось 8–64-кратным повышением МПК. Сходные закономерности отмечены и для *S. aureus* ATCC 6538 (правая панель рис. 2). Вместе с тем селекция резистентных клеток *S. aureus* ATCC 6538 была более выраженной, а их численность к концу эксперимента при максимальном значении  $PFK_{24}/MПК$  (260 ч) оказалась на 2–3 порядка ниже, чем при меньших значениях  $PFK_{24}/MПК$  (48 и 140 ч).

С целью интегральной оценки изменений в численности устойчивых клеток для каждой кинетической кривой рассчитывали значение  $AUBC_M$  (рис. 3). Как видно на диаграмме, при каждом отношении  $PFK_{24}/MПК$  значения  $AUBC_M$  для клеток *S. aureus* ATCC 43300 (левая панель рис. 3), устойчивых к 2×МПК, были выше, чем для клеток,

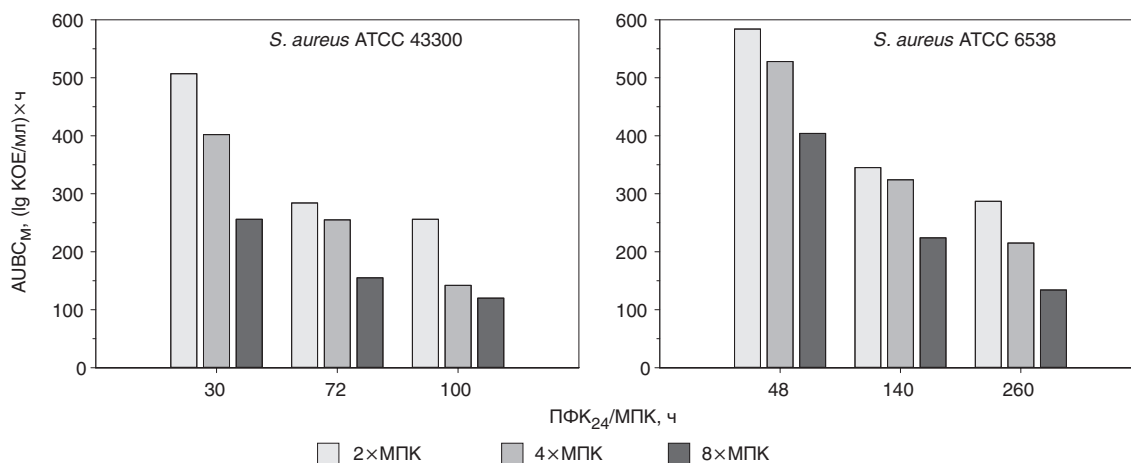
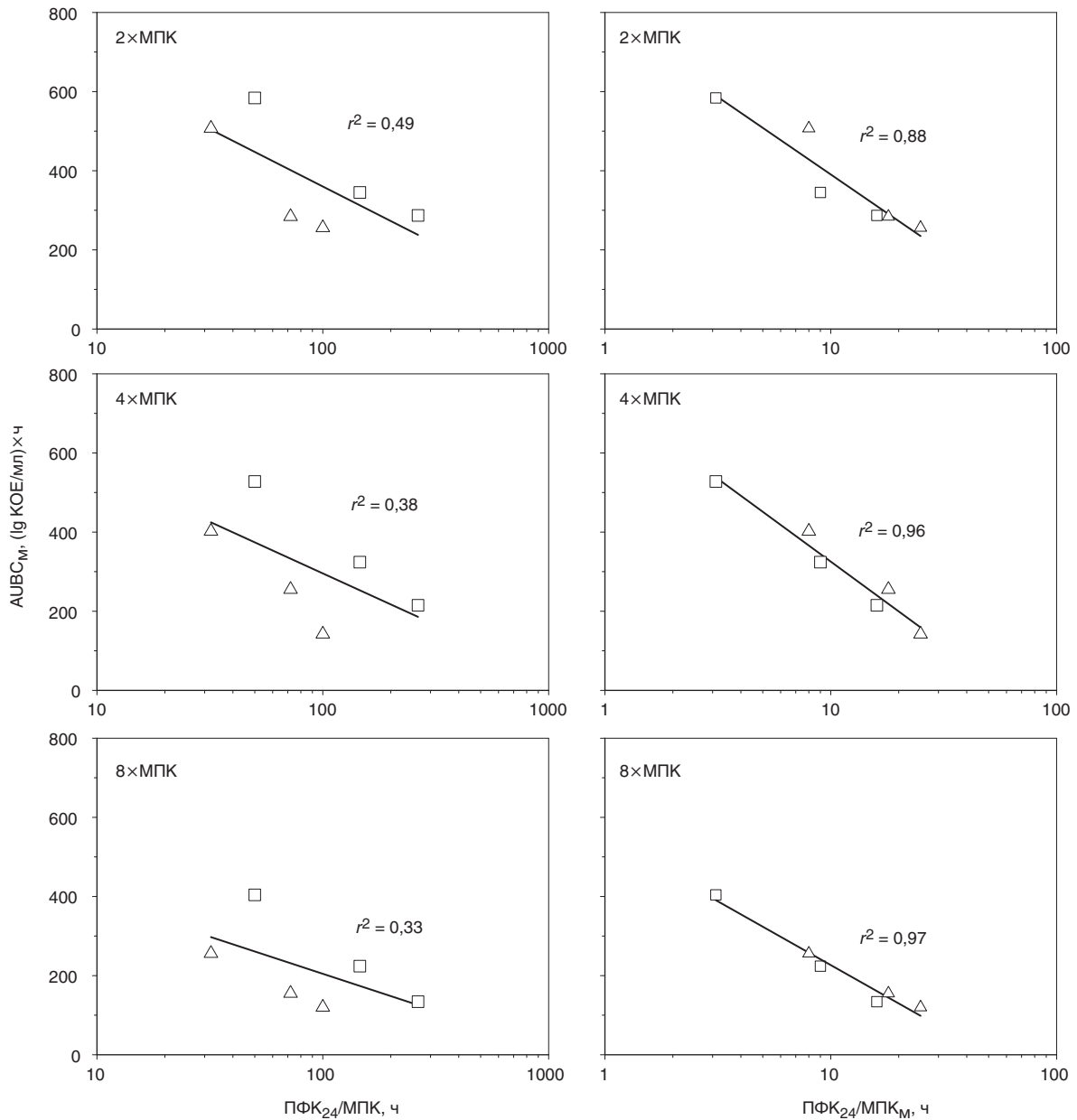


Рис. 3. Значения  $AUBC_M$ , отражающие селекцию мутантов *S. aureus*, резистентных к 2×, 4× и 8×МПК цiproфлоксацина, при различных отношениях  $PFK_{24}/MПК$ .



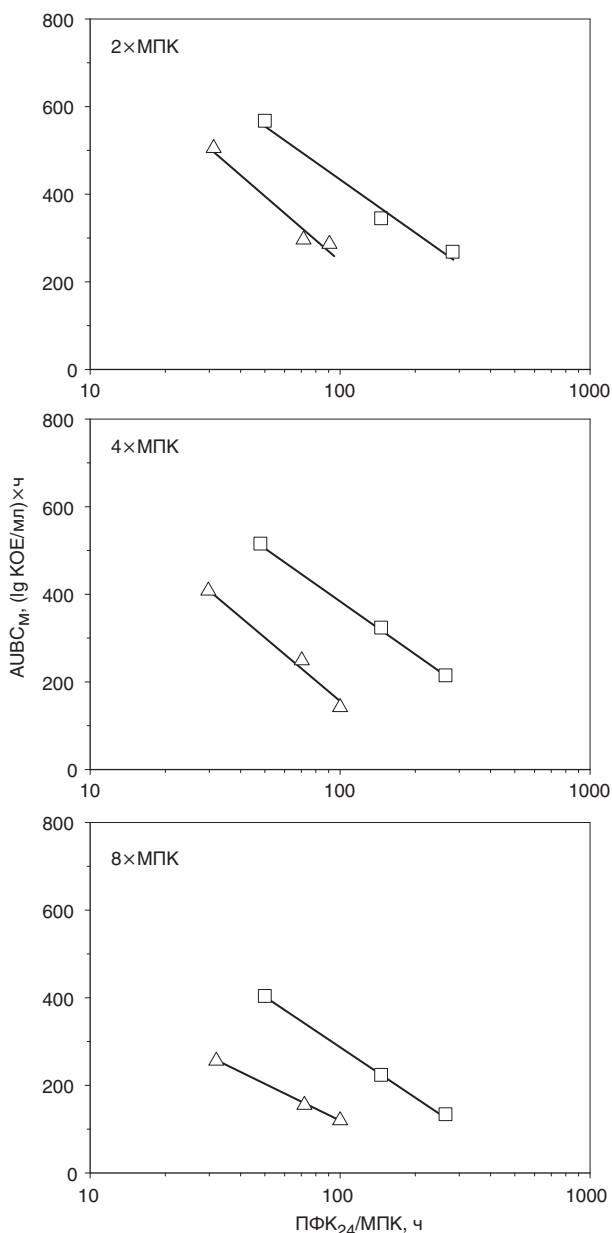
**Рис. 4.** Взаимосвязь между  $AUC_{M_i}$  и  $PK_{24}/MPK$  или  $PK_{24}/MPK_M$  для *S. aureus* ATCC 43300 (треугольники) и *S. aureus* ATCC 6538 (квадраты) – объединенные данные.

устойчивых к 4xMPK, и особенно для клеток, устойчивых к 8xMPK. Подобное систематическое снижение  $AUC_{M_i}$  – от менее устойчивых клеток к более устойчивым – отмечено и для *S. aureus* ATCC 6538 (правая панель рис. 3), хотя в этом случае значения  $AUC_{M_i}$  оказались более высокими, чем для *S. aureus* ATCC 43300. В целом, по мере повышения моделируемого отношения  $PK_{24}/MPK$  величина  $AUC_{M_i}$  для обоих штаммов снижалась.

Эта тенденция проявилась на графиках зависимости  $AUC_{M_i}$  от логарифма  $PK_{24}/MPK$  (рис. 4, левая панель). Как видно на рис. 4, для клеток каж-

дого штамма, устойчивых к 2x, 4x или 8xMPK ципрофлоксацина, снижение  $AUC_{M_i}$  линейно зависело от  $PK_{24}/MPK$ . При этом все точки, отражающие численность устойчивых мутантов *S. aureus* ATCC 6538, располагались выше точек, отражающих численность мутантов *S. aureus* ATCC 43300. Ввиду такого расслоения графиков значения  $r^2$  для данных, объединенных по двум штаммам, не превышали 0,5. При этом для клеток, устойчивых к 2xMPK, величина  $r^2$  была выше (0,49), чем для клеток, устойчивых к 4xMPK (0,38), и особенно для клеток, устойчивых к 8xMPK (0,33). В то же



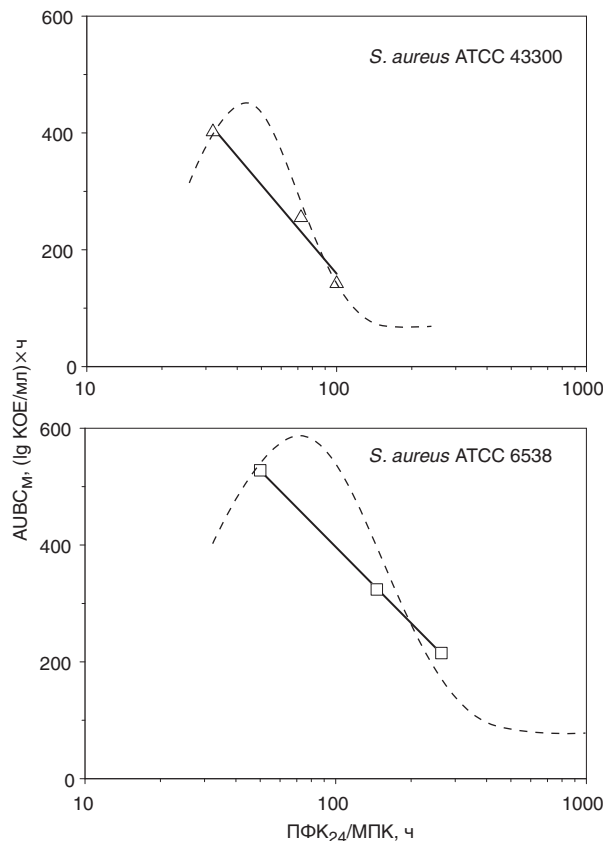


**Рис. 5.** Штаммоспецифичные взаимосвязи между  $AUBC_M$  и  $ПФК_{24}/МПК$ . Обозначения те же, что на рис. 4.

время параметр  $AUBC_M$  четко коррелировал с  $ПФК_{24}/МПК_M$  (правая панель рис. 4), без расщепления точек по штаммам, описанного для зависимости  $AUBC_M$  от  $ПФК_{24}/МПК$ . Это позволило описать объединенные данные линейной функцией с более высокими значениями  $r^2$  (0,88–0,97).

**Обсуждение результатов исследования**

Проведенные исследования продемонстрировали селекцию устойчивых мутантов *S. aureus* при режимах введения цiproфлоксацина, моделирующих его уровни внутри ОСМ. Этот результат согла-



**Рис. 6.** Аппроксимация функции Гаусса лог-линейной функцией при описании зависимости  $AUBC_M$  от  $ПФК_{24}/МПК$  на примере мутантов *S. aureus* ATCC 43300 (треугольники) и *S. aureus* ATCC 6538 (квадраты), устойчивых к 4x МПК цiproфлоксацина.

суется с данными, полученными с фторхинолонами ранее [1, 3, 14–17], что можно рассматривать как еще одно подтверждение применимости концепции ОСМ [6]. Вместе с тем, в отличие от описанных в цитируемых работах взаимосвязей между резистентностью и  $ПФК_{24}/МПК$ , взаимосвязи между  $AUBC_M$  и  $ПФК_{24}/МПК$ , выявленные в настоящем исследовании, оказались штаммоспецифичными. Это обстоятельство отражено низкими коэффициентами корреляции между  $AUBC_M$  и логарифмом  $ПФК_{24}/МПК$  при объединении данных, полученных с разными штаммами ( $r^2 < 0,5$ ), поскольку каждому из них (*S. aureus* ATCC 43300 и *S. aureus* ATCC 6538) соответствовала своя зависимость  $AUBC_M$  от  $ПФК_{24}/МПК$ . Как видно на рис. 5, при одинаковом значении  $ПФК_{24}/МПК$  селекция устойчивых мутантов *S. aureus* ATCC 6538 была выражена сильнее селекции мутантов *S. aureus* ATCC 43300. По-видимому, это связано с тем, что при моделируемых значениях  $ПФК_{24}/МПК$  концентрация цiproфлоксацина дольше находилась

в пределах ОСМ для *S. aureus* ATCC 6538, чем для *S. aureus* ATCC 43300:  $T_{\text{ОСМ}} - 75-100\%$  против 56-63%. Это в полной мере относится и к значениям ПФК<sub>24</sub>/МПК, близким к терапевтическим. Так, в случае с *S. aureus* ATCC 6538 при ПФК<sub>24</sub>/МПК, равном 140 ч, уровни ципрофлоксацина попадали в ОСМ на протяжении всего интервала дозирования, а в случае с *S. aureus* ATCC 43300 – лишь его части (63% интервала). Заметим, что изученные штаммы *S. aureus* можно считать репрезентативными, поскольку значения МПК для *S. aureus* ATCC 6538 (0,25 мкг/мл) и *S. aureus* ATCC 43300 (0,5 мкг/мл) сопоставимы с МПК<sub>50</sub> ципрофлоксацина (0,25–1 мкг/мл [18–25]), а следовательно, моделируемые в данном исследовании отношения ПФК<sub>24</sub>/МПК отражают реальную ситуацию в клинике.

Описанная штаммоспецифичность оказалась характерной для взаимосвязей между АУВС<sub>М</sub> и ПФК<sub>24</sub>/МПК, но не ПФК<sub>24</sub>/МПК<sub>М</sub>. Как видно на рис. 4, объединение данных по обоим штаммам *S. aureus* позволило установить четкую корреляцию между АУВС<sub>М</sub> и ПФК<sub>24</sub>/МПК<sub>М</sub> ( $r^2 = 0,88-0,97$ ) в отличие от довольно слабых корреляций между АУВС<sub>М</sub> и ПФК<sub>24</sub>/МПК ( $r^2 0,33-0,49$ ). Насколько нам известно, это первая попытка прямого сопоставления ПФК<sub>24</sub>/МПК и ПФК<sub>24</sub>/МПК<sub>М</sub>, давшая определенный результат. Прежние суждения о преимуществах ПФК<sub>24</sub>/МПК<sub>М</sub> перед ПФК<sub>24</sub>/МПК были либо чисто декларативными [7, 9], либо недос-

точно обоснованными [8]. Например, утверждение G.P. Allen и соавт. [8] о том, что ПФК<sub>24</sub>/МПК<sub>М</sub> является единственным параметром, коррелирующим с развитием устойчивости, фактически противоречит их же данным, в соответствии с которыми эта корреляция выражена очень слабо ( $r^2 = 0,2$ ).

В нашем исследовании прогностическую ценность ПФК<sub>24</sub>/МПК и ПФК<sub>24</sub>/МПК<sub>М</sub> сравнивали в предположении о том, что каждое из этих отношений лог-линейно связано с АУВС<sub>М</sub>. На первый взгляд, это предположение противоречит установленным ранее закономерностям, в соответствии с которыми зависимость развития резистентности от ПФК<sub>24</sub>/МПК описывается функцией Гаусса (кривая куполообразной формы [1–5]). На самом деле, это противоречие кажущееся. Как видно на рис. 6, значения АУВС<sub>М</sub>, соответствующие минимальным отношениям ПФК<sub>24</sub>/МПК, могут быть отнесены к восходящей ветви гауссовой кривой, тогда как значения АУВС<sub>М</sub>, соответствующие более высоким значениям ПФК<sub>24</sub>/МПК, – к нисходящей ветви той же кривой. Именно поэтому лог-линейная функция удовлетворительно аппроксимирует функцию Гаусса в изученном диапазоне изменения ПФК<sub>24</sub>/МПК.

По результатам данного исследования можно заключить, что ПФК<sub>24</sub>/МПК<sub>М</sub> – наиболее надежный параметр для прогноза развития резистентности штаммов *S. aureus* к ципрофлоксацину.

## Литература

1. Firsov A.A., Vostrov S.N., Lubenko I.Y., Drlica K., Portnoy Y.A., Zinner S.H. *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1604-13.
2. Firsov A.A., Vostrov S.N., Lubenko I.Y., Zinner S.H., Portnoy Y.A. Concentration-dependent changes in the susceptibility and killing of *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* dynamic model that simulates normal and impaired gatifloxacin elimination. Int J Antimicrob Agents 2004; 23:60–6.
3. Firsov A.A., Zinner S.H., Lubenko I.Y. *In vitro* dynamic models as tools to predict antibiotic pharmacodynamics. In: Nightingale C.H., Ambrose P.G., Drusano G.L., Murakawa T., editors. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. 2nd ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007. pp. 45-78.
4. Zinner S.H., Lubenko I.Y., Gilbert D., Simmons K., Zhao X., Drlica K., et al. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing. J Antimicrob Chemother 2003; 52:616-22.
5. Firsov, A.A., Smirnova M.V., Lubenko I.Y., Vostrov S.N., Portnoy Y.A., Zinner S.H. Testing the mutant selection window hypothesis with *Staphylococcus aureus* exposed to daptomycin and vancomycin in an *in vitro* dynamic model. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 1185-92.
6. Zhao X., Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. Clin Infect Dis 2001; 33:147-56.
7. Olofsson S.K., Marcusson L.L., Komp Lindgren, Hughes D., Cars O. Selection of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* in *in vitro* kinetic model: relation between drug exposure and mutant prevention concentration. J Antimicrob Chemother 2006, 57:1116-21.
8. Allen G.P., Kaatz G.W., Rybak M.J. *In vitro* activities of mutant prevention concentration-targeted concentrations of fluorochinolones against *Staphylococcus aureus* in a pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother 2004; 24:150-60.
9. Homma T., Hori T., Sugimori G. and Yamano Y. Pharmacodynamic assessment based on mutant prevention



- concentrations of fluoroquinolones to prevent the emergence of resistant mutants of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:3810-5.
10. Wilson A.P.R., Gruneberg R.N. Ciprofloxacin: 10 years of clinical experience. Oxford, UK: Maxim Medical; 1997.
  11. Lettieri J.T., Rogge M.C., Kaiser L., Echols R.M., Heller A.H., Heller A.H. Pharmacokinetic profiles of ciprofloxacin after single intravenous and oral doses. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:993-6.
  12. Firsov A.A., Vostrov S.N., Shevchenko A.A., Cornaglia G. Parameters of bacterial killing and regrowth kinetics and antimicrobial effect examined in terms of area under the concentration-time curve relationships: action of ciprofloxacin against *Escherichia coli* in an in vitro dynamic model. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:1281-7.
  13. Firsov A.A., Shevchenko A.A., Vostrov S.N., and Zinner S.H. Interand 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.
  14. Firsov A.A., Vostrov S.N., Lubenko I.Y., Portnoy Y.A., Zinner S.H. Prevention of the selection of resistant *Staphylococcus aureus* by moxifloxacin plus doxycycline in an in vitro dynamic model: an additive effect of the combination. Int J Antimicrob Agents 2004; 23:451-6.
  15. Firsov A.A., Vostrov S.N., Lubenko I.Y., Arzamastsev A.P., Portnoy Y.A., Zinner S.H. ABT-492 and levofloxacin: comparison of their pharmacodynamics and their abilities to prevent the selection of resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro dynamic model. J Antimicrob Chemother 2004; 54:178-86.
  16. Campion J.J., McNamara P.J., Evans M.E. Evolution of ciprofloxacin-resistant *Staphylococcus aureus* in in vitro pharmacokinetic environments. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:4733-44.
  17. Campion J.J., Chung P., McNamara P.J., Titlow W.B., Evans M.E. Pharmacodynamic modeling of the evolution of levofloxacin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:2189-99.
  18. Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 1997; 40:639-51.
  19. Coque T.M., Singh K.V., and Murray B.E. Comparative in-vitro activity of the new fluoroquinolone trovafloxacin (CP-99,219) against gram-positive cocci. J Antimicrob Chemother 1996; 37:1011-6.
  20. Bonilla H.F., Zarins L.T., Bradley S.F., Kauffman C.A. Susceptibility of ciprofloxacin-resistant staphylococci and enterococci to trovafloxacin. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 26:17-21.
  21. Sato K., Hoshino K., Tanaka M., Hayakawa I., and Osada Y. 1992. Antimicrobial activity of DU-6859, a new potent fluoroquinolone, against clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:1491-8.
  22. Firsov A.A., Lubenko I.Y., Vostrov S.N., Portnoy Y.A., Zinner S.H. Antistaphylococcal effect related to the area under the curve/MIC ratio in an in vitro dynamic model: predicted breakpoints versus clinically achievable values for seven fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:2642-7.
  23. Sambatakou H., Giamarellos-Bourboulis E. J., Grecka P., Chryssouli Z., Giamarellou H. In-vitro activity and killing effect of quinupristin/dalfopristin (RP59500) on nosocomial *Staphylococcus aureus* and interactions with rifampicin and ciprofloxacin against methicillin-resistant isolates. J Antimicrob Chemother 1998; 41:349-55.
  24. Cohen M.A., Huband M.D., Gage J.W., Yoder S.L., Roland G.E., S.J. Gracheck. In-vitro activity of clinafloxacin, trovafloxacin, and ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 1997; 40:205-11.
  25. Alovero F., Barnes A., Nieto M., Mazzieri M.R., Manzo R.H. Comparative study of new benzenesulphonamide fluoroquinolones structurally related to ciprofloxacin against selected ciprofloxacin-susceptible and -resistant Gram-positive cocci. J Antimicrob Chemother 2001; 48:709-12.