

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ТЕТРАЦИКЛИНОВ И ГЛИЦИКЛИНОВ

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

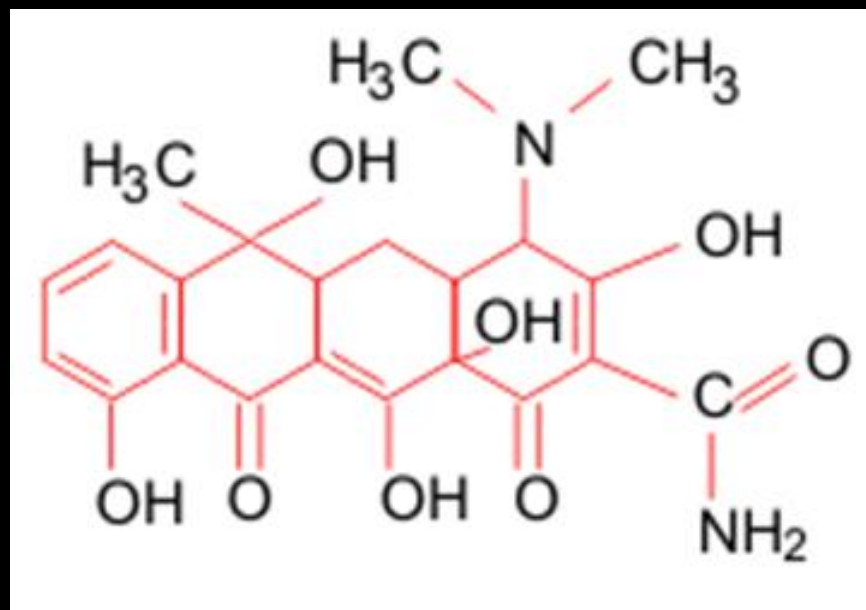
Хабаровск, 2016

**Войско баранов, возглавляемое львом,
всегда одержит победу
над войском львов,
возглавляемых
бараном.**

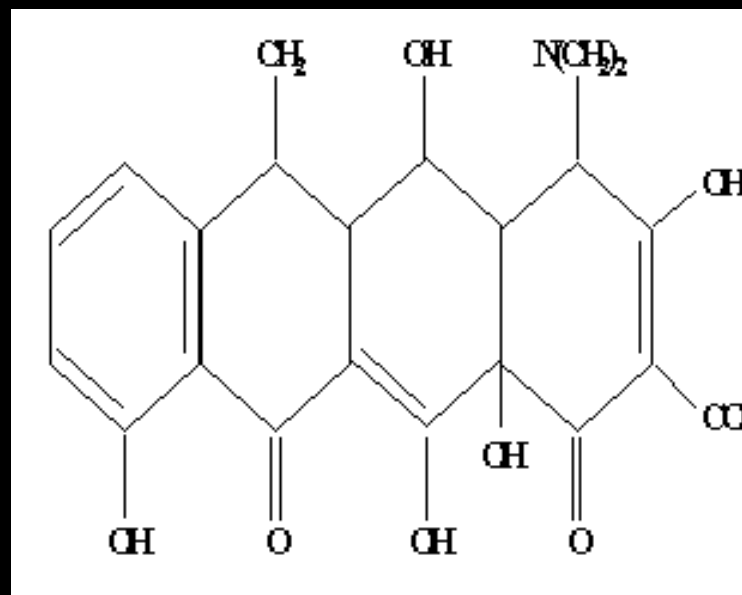
(Наполеон)



ТЕТРАЦИКЛИНЫ



ДОКСИЦИКЛИНА МОНОГИДРАТ



Общие свойства тетрациклинов

- широкий спектр антимикробного действия;
- полная перекрестная устойчивость микроорганизмов;
- близкие фармакологические свойства;
- сходные побочные явления.

Классификация тетрациклинов:

- ∅ **Биосинтетические** (*тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин*);
- ∅ **Полусинтетические** (*метациклин, доксициклин* и ряд других, имеющих меньшее практическое значение).
- ∅ **В настоящее время применяют в медицинской практике тетрациклин, хлортетрациклин используют лишь в ветеринарии,**
- ∅ **Окситетрациклин служит исходным сырьем для синтеза метациклина и доксициклина.**

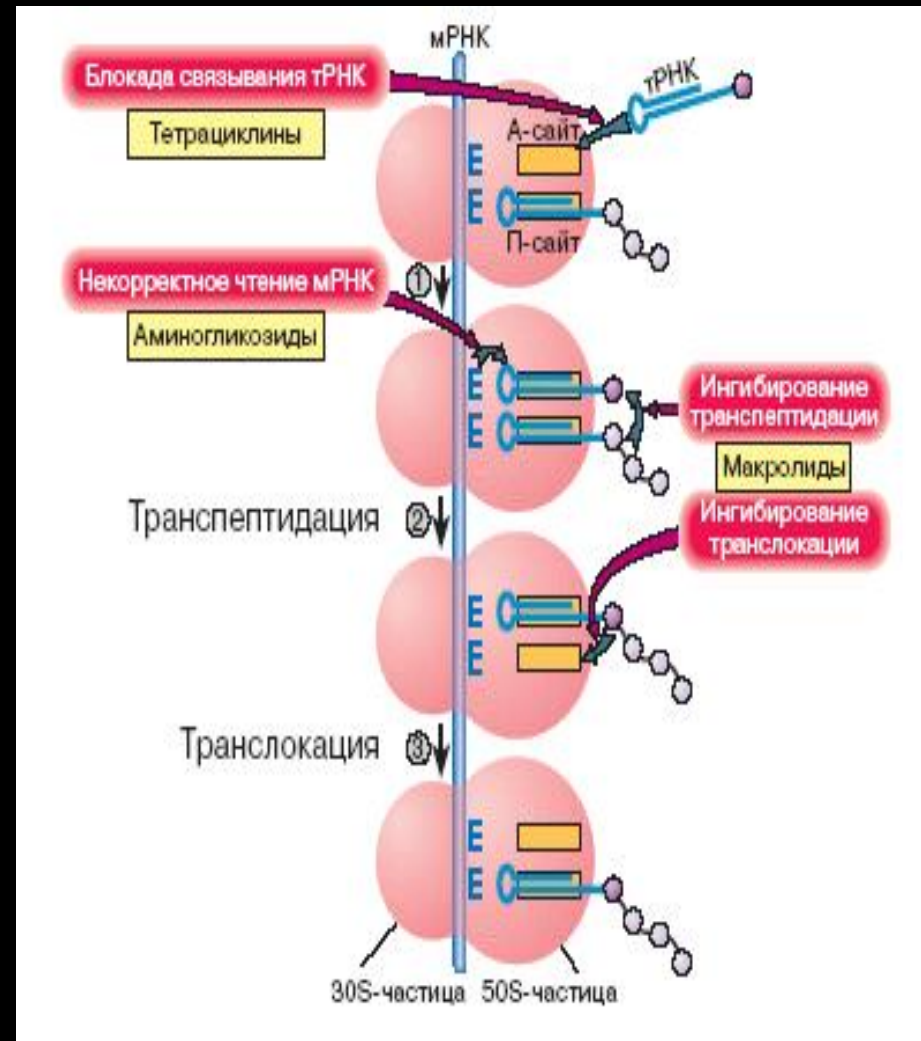
Тетрациклиновые антибиотики

∅ Наибольшее клиническое значение тетрациклины (природный тетрациклин и полусинтетический доксициклин) сохраняют при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, некоторых зоонозах, тяжелой угревой сыпи.

Тетрациклиновые антибиотики

Механизм действия

- Тетрациклины соединяются с 30S-частицей и ингибируют мРНК-зависимое связывание аминоацил-тРНК с А-сайтом, угнетая начальную стадию белкового синтеза.
- В механизме действия тетрациклинов важное место отводят их способности хелатировать ионы магния.
- Связывая Mg^{2+} , тетрациклины могут понижать концентрацию Mg^{2+} ниже оптимальной для работы рибосомы.



Тетрациклиновые антибиотики

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- Ø Оказывают бактериостатическое действие, связанное с подавлением белкового синтеза в результате взаимодействия с 30s-субъединицами рибосом бактерий.
- Ø Они специфически подавляют ферменты, участвующие в процессе связывания транспортной РНК с акцепторами рибосом.

Тетрациклиновые антибиотики

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- Ø Являясь ингибиторами биосинтеза белка, тетрациклины воздействуют на рибосомы клеток млекопитающих.
- Ø Этот антианаболический эффект наблюдается главным образом при использовании препаратов в высоких концентрациях.

Тетрациклиновые антибиотики

СПЕКТР АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ:

∅ Тетрациклины считаются АМП с широким спектром антимикробной активности, однако в процессе их многолетнего использования многие бактерии приобрели к ним резистентность.

Тетрациклиновые антибиотики

СПЕКТР АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ:

- Ø Среди грамположительных кокков наиболее чувствителен пневмококк 40-60%.
- Ø В то же время устойчивы более 50% штаммов *S. pyogenes*, более 70% нозокомиальных штаммов стафилококков и подавляющее большинство энтерококков.
- Ø Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M. catarrhalis*, а многие гонококки резистентны.

Тетрациклиновые антибиотики

СПЕКТР АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ:

- ∅ Тетрациклины действуют на некоторые грамположительные и грамотрицательные палочки - листерии, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, иерсинии, кампилобактеры (включая *H. pylori*), бруцеллы, бартонеллы, вибрионы (включая холерный), возбудителей паховой гранулемы, сибирской язвы, чумы, туляремии.
- ∅ Большинство штаммов кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, энтеробактера устойчивы.

Тетрациклиновые антибиотики

СПЕКТР АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ:

- ∅ Тетрациклины активны в отношении спирохет, лептоспир, боррелий, риккетсий, хламидий, микоплазм, актиномицетов, некоторых простейших.
- ∅ Среди анаэробной флоры к тетрациклинам чувствительны клостридии (кроме *C. difficile*), фузобактерии, *P. asnes*.
- ∅ Большинство штаммов бактероидов устойчивы.

Тетрациклиновые антибиотики

Фармакокинетика

- ∅ При приеме внутрь хорошо всасываются (до 66% от принятой дозы), причем доксициклин лучше, чем тетрациклин.
- ∅ Биодоступность доксициклина не изменяется, а тетрациклина - в 2 раза уменьшается под влиянием пищи.
- ∅ Распределяются во многих органах и средах организма, причем доксициклин создает более высокие тканевые концентрации, чем тетрациклин.
- ∅ Через неповрежденный гематоэнцефалический барьер проникают плохо, но при воспалительных процессах в оболочках мозга поступление в спинномозговую жидкость значительно повышается.

Тетрациклиновые антибиотики

Фармакокинетика

- ∅ Избирательно накапливается в костях, зубах, печени, селезенке, в значительном количестве накапливается в тканях опухолей.
- ∅ Тетрациклины обладают высокой способностью проходить через плаценту и проникать в грудное молоко.

Распределение антибактериальных препаратов в тканях

В почках		В бронхиальном секрете
Пенициллины (кроме диклоксациллина) Цефалоспорины Аминогликозиды Ванкомицин Ко-тримоксазол	Нитрофураны Хинолоны Фторхинолоны Метронидазол Амфотерицин В	П/синтетические пенициллины Цефалоспорины 3 генерации Линкомицин Фторхинолоны Доксициклин Макролиды
В печени		В органах гениталий
Пенициллины Цефалоспорины Макролиды Тетрациклины Хлорамфеникол Метронидазол	Цефалоспорины 2-3 генерации Фторхинолоны Метронидазол Макролиды	
В костях		В предстательной железе
Линкомицин Тетрациклины Фторированные пенициллины Цефалоспорины 2-3 генерации Фторхинолоны	Ампициллин (амоксициллин) Цефалоспорины 2-3 генерации Тетрациклины Фторхинолоны Макролиды	

Тетрациклиновые антибиотики

Фармакокинетика

- ∅ $T_{1/2}$ тетрациклина составляет 8 часов.
- ∅ Доксциклин имеет в 2-3 раза более длительный период полувыведения по сравнению с тетрациклином, который равен 16-24 часа.
- ∅ Экскреция гидрофильного тетрациклина осуществляется преимущественно почками, более липофильный доксициклин выводится не только почками, но и ЖКТ.
- ∅ При гемодиализе тетрациклин удаляется медленно, а доксициклин не удаляется вообще.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ДОКСИЦИКЛИНА

ВОЗБУДИТЕЛЬ	ЗАБОЛЕВАНИЕ
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Бессимптомная инфекция половых органов, воспалительные заболевания органов малого таза, трахома
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Пневмония
<i>Chlamydia psittaci</i>	Орнитоз
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Пневмония
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Негонококковый уретрит
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Негонококковый уретрит

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ДОКСИЦИКЛИНА

ВОЗБУДИТЕЛЬ	ЗАБОЛЕВАНИЕ	МЕСТО ДОКСИЦИК- ЛИНА
Риккетсии	Лихорадка скалистых гор, Q-лихорадка, сыпной тиф	1 – го ряда
Calymmatobacterium granulematosis	Паховая гранулема	1 – го ряда
Yersinia pestis	Чума	1 – го ряда
Francisella tularensis	Туляремия	1 – го ряда
Borellia burgdorferi	Болезнь Лайма	1 – го ряда
Vibrio cholerae	Холера	1 – го ряда
Brucella spp.	Бруцеллез	1 – го ряда

Лихорадка скалистых гор



**Кольцевидная эритема.
Лайм-боррелиоз**



**Вторичные кольцевидные
эритемы. Лайм-боррелиоз.**



Кровоизлияния в склеры. ГЛПС, лептоспироз.



Сардоническая улыбка. Столбняк.



Сибирезязвенный карбункул.



ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ДОКСИЦИКЛИНА

ВОЗБУДИТЕЛЬ	ЗАБОЛЕВАНИЕ	МЕСТО ДОКСИЦИК- ЛИНА
Treponema pallidum	Сифилис	2 – го ряда
Listeria monocytogenes	Листериоз	2 – го ряда
Baccillus anthracis	Сибирская язва	2 – го ряда
Actinomyces israelii	Актиномикоз	2 – го ряда
Clostridium spp.	Столбняк и другие инфекции	2 – го ряда

Сифилис



Профилактика малярии *Plasmodium falciparum*



Тетрациклиновые антибиотики

- ∅ Тетрациклины можно применять для лечения инфекций, вызванных многими другими возбудителями, если определялась чувствительность к препаратам этой группы.
- ∅ Доксциклин назначают для эрадикации *H. pylori*.
- ∅ В связи с широким распространением устойчивых к тетрациклину штаммов, бактериостатическим механизмом действия, относительно высокой частотой возникновения побочных реакций, а также в результате внедрения в медицинскую практику новых эффективных и малотоксичных антибиотиков значение тетрациклинов и объем их применения значительно уменьшаются.

Тетрациклиновые антибиотики

Нежелательные реакции

- Ø **ЖКТ:** боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Ø **ЦНС:** головокружение, неустойчивость; повышение внутричерепного давления при длительном приеме (синдром псевдоопухоли мозга).
- Ø **Печень:** гепатотоксичность, вплоть до развития жировой дистрофии или некроза печени.
- Ø **Кости:** нарушение образования костной ткани, замедление линейного роста костей (у детей).

Тетрациклиновые антибиотики

Нежелательные реакции

- ∅ *Метаболические нарушения:* нарушение белкового обмена с преобладанием катаболизма, нарастание азотемии у пациентов с почечной недостаточностью.**
- ∅ *Фотосенсибилизация:* сыпь и дерматит под влиянием солнечного света, причем поражение кожи нередко сочетается с поражением ногтей.**
- ∅ *Местные реакции:* тромбофлебит (при в/в введении).**

Зубы: дисколорация (желтое или серо-коричневое окрашивание), дефекты эмали.



Фотосенсибилизация



Тетрациклиновые антибиотики

Нежелательные реакции

Ø **Другие:** глоссит, эзофагит, эрозии пищевода (чаще при приеме капсул); панкреатит; угнетение нормальной микрофлоры ЖКТ и влагалища, суперинфекция, включая орофарингеальный, кишечный и вагинальный кандидоз, кандидозный стоматит, гиповитаминоз В, реже *C. difficile*-ассоциированный колит.

Тетрациклиновые антибиотики

Нежелательные реакции

∅ Аллергические реакции

перекрестные ко всем

**тетрациклинам: сыпь, крапивница,
отек Квинке, анафилактический шок.**

**∅ Обладают относительно низким
индексом сенсibilизации.**

**Синдром Стивенса-
Джонсона:
поражение губ**



Синдром Лайелла



Тетрациклиновые антибиотики

Нежелательные реакции

- ∅ Возможно отложение тетрациклинов в костях скелета плода при приеме этих антибиотиков в период беременности.
- ∅ Применение у детей дошкольного возраста приводит нередко к отложению препаратов в зубной ткани и дентине, что способствует гипоминерализации зубов, их потемнению, гипоплазии эмали, кариесу.
- ∅ Тяжелые побочные реакции могут развиваться под воздействием продуктов распада тетрациклинов, что определяет необходимость строго избегать назначения препаратов с истекшим сроком годности.

Тетрациклиновые антибиотики

Противопоказания

- ∅ **Возраст до 8 лет.**
- ∅ **Беременность.**
- ∅ **Кормление грудью.**
- ∅ **Тяжелая патология печени.**
- ∅ **Почечная недостаточность (тетрациклин).**

Тетрациклиновые антибиотики

Особые указания

- ❌ Тетрациклин нельзя принимать одновременно с молоком или другими молочными продуктами, так как при этом нарушается абсорбция антибиотика.
- ❌ Пероральные препараты тетрациклинов необходимо принимать стоя и запивать полным стаканом воды в целях профилактики повреждения пищевода (эзофагит, изъязвление) и раздражения слизистой оболочки ЖКТ.
- ❌ Тетрациклин следует обязательно принимать натощак - за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи.

Взаимодействие с другими ЛП

Препараты	Результат взаимодействия
Средствами, содержащими ионы металлов	Образование неактивных хелатов. Поэтому между приемами перечисленных препаратов и тетрациклинов необходимо соблюдать интервалы 1-3 ч.
Барбитураты, фенитоин, карбамазепин	Снижается противомикробная активность, вследствие усиления метаболизма антибиотика за счет индукции микросомальных ферментов печени
Пенициллины, цефалоспорины	Снижение антимикробного действия (антагонизм бактерицидных и бактериостатических антибиотиков)
Литий, дигоксин	Повышается концентрация лития, дигоксина в плазме.
Оральные антикоагулянты	Усиливается эффект антикоагулянтов, вследствие ингибирования их метаболизма в печени

Взаимодействие с другими ЛП

Препараты	Результат взаимодействия
Колестирамин, колестипол	Нарушение всасывания тетрациклинов
Ретинол (витамин А)	Развитие внутричерепной гипертензии
Метоксифлуран	Повышение риска нефротоксичности
Метотрексат, теофиллин	Повышение риска токсичности
Бигуаниды (метформин)	Повышение риска развития лактацидоза
Тимеросал	У пациентов, пользующихся для хранения контактных линз раствором, содержащим тимеросал, возможно развитие воспалительной реакции со стороны глаз

Тетрациклин, способ применения и дозы:

- ∅ Тетрациклин назначают внутрь взрослым - по 250-500 мг каждые 6 ч.**
- ∅ Детям старше 8 лет назначают по 25-50 мг/кг каждые 6 ч.**
- ∅ Наружно применяют несколько раз в сутки, при необходимости накладывают слабую повязку.**
- ∅ Местно - 3-5 раз/сут.**
- ∅ Курс лечения составляет в среднем 5—7 дней.**

Тетрациклиновые антибиотики ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ:

- ∅ *Метациклин* (синоним рондомицин) — полусинтетическое производное окситетрациклина.
- ∅ По антимикробному спектру сходен с природными **ТЕТРАЦИКЛИНАМИ**.
- ∅ Метациклин отличается по фармакокинетическим показателям.
- ∅ При заболеваниях средней тяжести суточная доза для взрослых составляет 0,6 г; при тяжелом течении она может быть удвоена; препарат принимают **2—3** раза в день.

Тетрациклиновые антибиотики **ОСОБЕННОСТИ** **ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ:**

Доксициклин (синоним **вибрамицин**) — полусинтетическое производное окситетрациклина.

- Ø **Спектр антимикробного действия доксициклина в основном соответствует другим тетрациклинам.**
- Ø **Основное преимущество — пролонгированное действие, превосходящее метациклин.**
- Ø **Доксициклин всасывается значительно полнее при приеме внутрь, чем другие тетрациклины, что обуславливает его высокие концентрации в организме и длительность бактериостатического эффекта.**
- Ø **Суточная доза доксициклина для взрослых 100 мг (при тяжелом течении она может быть удвоена).**
- Ø **Детям старше 8 лет назначают 2 мг/кг в сутки.**
- Ø **Побочные явления: значительно чаще наблюдаются фототоксические реакции.**

ПРЕИМУЩЕСТВА ДОКСИЦИКЛИНА ПЕРЕД ТЕТРАЦИКЛИНОМ И ОКСИТЕТРАЦИКЛИНОМ

- ∅ высокая степень всасывания при приеме внутрь (более 90% против 58 - 77%);
- ∅ отсутствие влияния пищи и молока на всасывание препарата;
- ∅ возможность внутривенного введения
- ∅ длительный период полувыведения (18 часов), позволяющий назначать **доксициклин** 1 – 2 раза в сутки, против 3 – 4 раз для тетрациклина;
- ∅ высокое накопление в тканях за счет большей липофильности;
- ∅ возможность применения у больных почечной недостаточностью (выводится главным образом через ЖКТ) и печеночной недостаточностью.

Юнидокс Солютаб

основные отличия

Доксициклин

кислая реакция

HCl (гидрохлорид)

Юнидокс солютаб

pH 5,0 - 6,5

H₂O (моногидрат)

Юнидокс Солютаб

Биодоступность

Øдоксициклина из лекарственной формы Юнидокс Солютаб® составляет

95%

Юнидокс Солютаб

В чем отличия от других препаратов доксициклина?



- ∅ Более высокая, чем у капсул, **биодоступность** доксициклина в форме Солютаб (95%)
- ∅ Уменьшение риска возникновения раздражения и язв пищевода благодаря **нейтральному уровню pH**:

Доксициклина моногидрат – pH 5,0 – 6,5 →

Доксициклина гидрохлорид - pH 2,5

- ∅ Различные **способы приема** диспергируемой таблетки



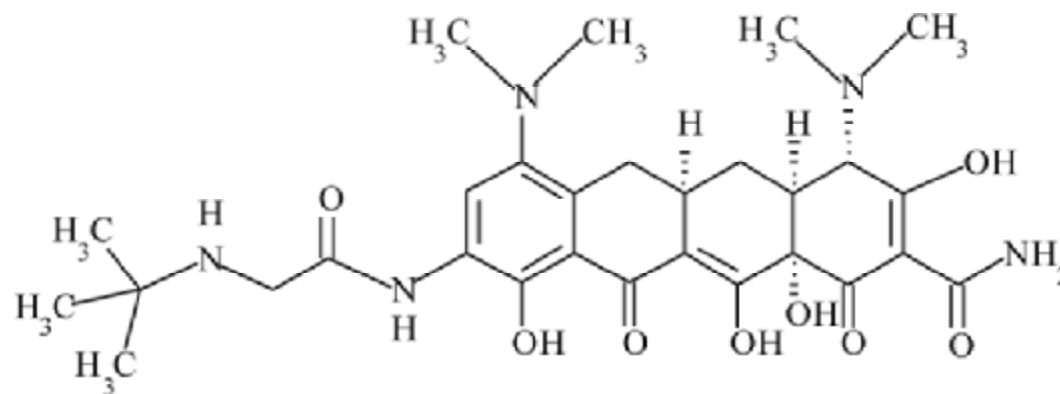
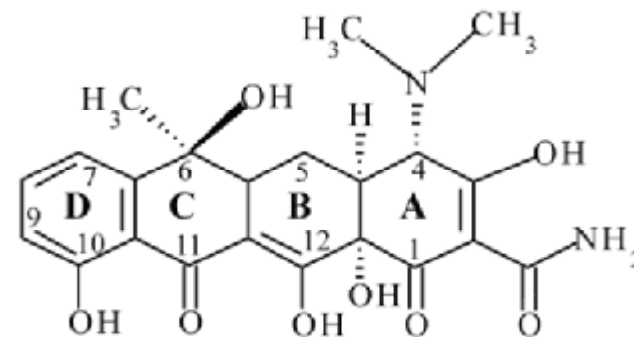
Юнидокс Солютаб

% от уровня в плазме

придаточные пазухи носа	около 100 %
ткань легких	100 - 200%
мокрота	40 - 50%
бронхиальный секрет	около 20%
лимфа грудного протока	75%
перитонеальная жидкость	75%
предстательная железа	около 60%
спинномозговая жидкость	10 - 20%

Глицилциклины – новый класс антибактериальных препаратов

Ø Тигециклин (торговое название – Тугасил) – является аналогом миноциклина с дополнительными свойствами, которые нивелируют большинство механизмов, обуславливающих устойчивость к тетрациклинам.

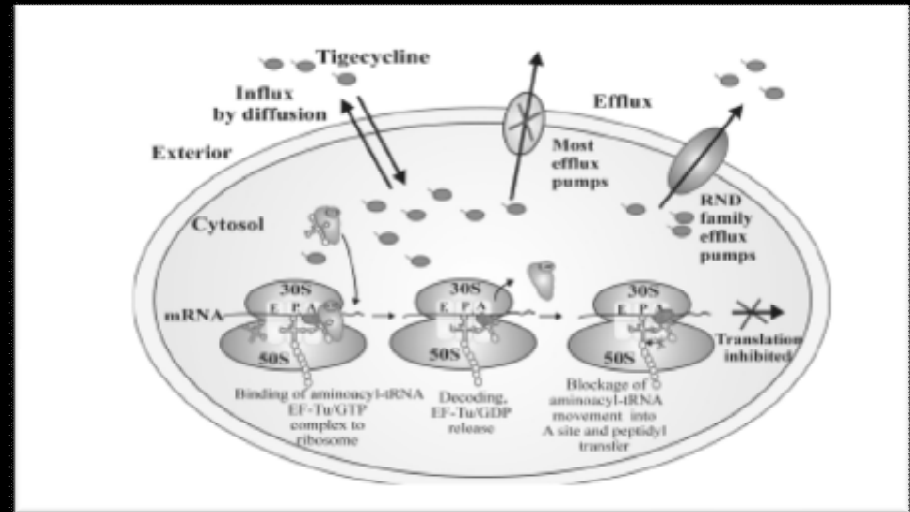


Tigecycline

Глицилциклины – новый класс антибактериальных препаратов

Присоединение N-алкил-глициламиидной цепочки «снабдило» тигециклин следующими свойствами:

- Ø Повышение жирорастворимости препарата
- Ø Затруднение эффлюкса
- Ø Увеличение сродства к мишени - рибосоме



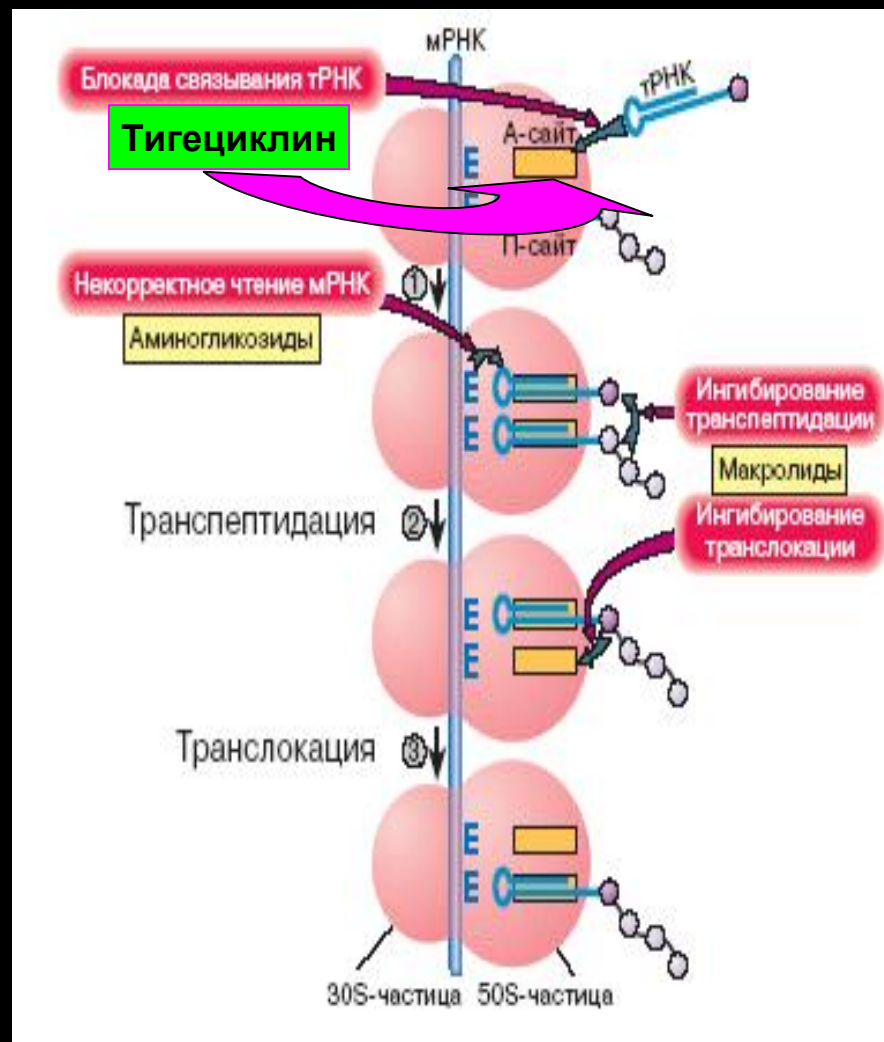
Šeputienė V. et al. Tigecycline – how powerful is it in the fight against antibiotic-resistant bacteria?. Medicina (Kaunas) 2010;46(4):240-248

Глицилциклины

Механизм действия

Тигециклин, в отличие от миноциклина и тетрациклина, связывается с 2 дополнительными нуклеотидами в А-сайте рибосом, что обеспечивает усиленное торможение взаимодействия аминоацил-т-РНК с рибосомами, что подавляет синтез белка в 3 и 20 раз эффективнее, чем миноциклин и тетрациклин соответственно.

Это позволяет преодолеть дополнительные механизмы резистентности у микроорганизмов.



Тигециклин

- Ø Препарат проявляет, в основном, бактериостатическое действие,
- Ø Установлено бактерицидное действие тигециклина *in vitro* на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*.

Тигециклин

Особенности антимикробной активности

- ∅ **Обладает высокой природной активностью против пневмококков, энтерококков и стафилококков, включая MRSA.**
- ∅ **По уровню природной активности против MRSA сопоставим с даптомицином и превосходит ванкомицин и тейкопланин.**

Organism	MIC Range (µg/mL)	MIC ₅₀ Range (µg/mL)	MIC ₉₀ Range (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤0.02-2	0.06-0.5	0.125-1
<i>S. aureus</i> (OXA ^S)	0.06-1	≤0.13-0.5	0.25-0.5
<i>S. aureus</i> (OXA ^R)	≤0.06-2	≤0.13-0.5	0.25-1
<i>S. aureus</i> (VAN ^S)	0.06-2	0.25	0.5
CN staphylococci	≤0.03-2	0.06-1	0.25-1
CN staphylococci (OXA ^S)	≤0.03-1	0.25-0.5	0.25-1
CN staphylococci (OXA ^R)	≤0.03-2	0.5-1	0.25-1
<i>Enterococcus</i> species	≤0.02-2	0.03-0.25	0.06-0.5
<i>E. faecalis</i>	≤0.02-2	0.13-0.25	0.13-0.5
<i>E. faecalis</i> (VAN ^R)	≤0.03-0.5	0.13	0.13-0.5
<i>E. faecium</i>	≤0.03-0.5	0.06-0.25	0.13-0.25
<i>E. faecium</i> (VAN ^R)	≤0.03-0.5	0.06-0.13	0.13
<i>E. avium</i>	0.06-0.13	0.06	0.06
<i>E. casseliflavus</i>	≤0.03-0.5	0.13-0.25	0.13-0.25
<i>E. fallinarum</i>	0.06-2	0.13	0.13-0.25
<i>E. raffinosus</i>	0.06-0.5	0.06	0.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.01-1	≤0.02-0.25	≤0.02-0.5
<i>S. pneumoniae</i> (PEN ^S)	≤0.02-0.5	0.03-0.25	0.13-0.25
<i>S. pneumoniae</i> (PEN ^D)	≤0.02-1	0.03-0.25	0.06-0.5
<i>S. pneumoniae</i> (PEN ^R)	≤0.02-1	0.06-0.25	0.13-0.25
<i>S. pneumoniae</i> (TET ^S)	0.01-0.13	0.03	0.03
<i>S. pneumoniae</i> (TET ^R)	0.02-0.5	0.03	0.03
Group A streptococci	≤0.02-0.5	0.06-0.13	0.06-0.25
Group B streptococci	0.03-0.5	0.06-0.13	0.06-0.25
Viridans streptococci	0.01-2	≤0.02-0.06	0.03-0.5
Viridans streptococci (PEN ^S)	0.03-0.25	0.06	0.25
Viridans streptococci (PEN ^R)	0.02-0.13	0.03	0.06
Viridans streptococci (TET ^S)	0.02-0.06	0.03	0.06
Viridans streptococci (TET ^R)	0.01-0.5	0.06	0.13

Тигециклин

Особенности антимикробной активности

- ∅ Проявляет высокую природную активность против энтеробактерий – *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, в том числе штаммов, устойчивых к цефалоспорином за счет продукции β-лактамаз расширенного спектра;
- ∅ Высокоактивен против *Acinetobacter spp.*
- ∅ Высокоактивен против всех протестированных представителей группы *V. fragilis*.
- ∅ Клинически не значимая активность в отношении *Proteus spp.*
- ∅ Не действует на *P. aeruginosa*.

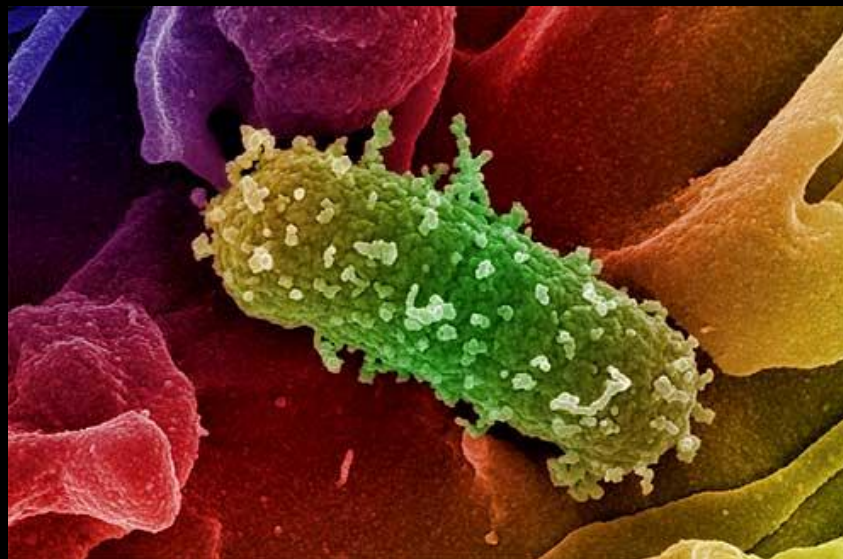
Organism	MIC Range (µg/mL)	MIC ₅₀ Range (µg/mL)	MIC ₉₀ Range (µg/mL)
Enterobacteriaceae			
<i>Escherichia coli</i>	0.06-2	0.13-0.5	0.25-1
<i>E. coli</i> (non-ESBL)	0.06-2	0.13-0.5	0.25-1
<i>E. coli</i> (ESBL)	0.06-2	0.13-0.25	0.5-1
<i>E. coli</i> (CIP ^S)	0.5-2	1	1
<i>E. coli</i> (CIP ^R)	0.5-2	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.06-8	0.25-1	1-2
<i>K. pneumoniae</i> (non-ESBL)	0.06-4	0.25-1	1-2
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	0.06-8	0.25-1	1-2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0.5-2	0.5-1	1
<i>Morganella morganii</i>	1-8	2-4	4
<i>Proteus mirabilis</i>	1-8	4	8
<i>Proteus vulgaris</i>	0.13-16	4	4
<i>Providencia species</i>	4-8	4	8
<i>Shigella species</i>	0.13-0.5	0.25	0.5
<i>Salmonella species</i>	0.25-2	1	1
<i>Citrobacter species</i>	0.25-16	0.5-1	0.5-2
<i>C. freundii</i>	0.25-16	0.5-1	2
<i>Enterobacter species</i>	0.25-8	1	1-2
<i>E. cloacae</i>	0.25-4	1	2
<i>E. aerogenes</i>	0.25-8	1	1
<i>Serratia marcescens</i>	0.5-8	2-4	2-4
Non-Enterobacteriaceae			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0.25-8	0.5-2	2-4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5-32	8->16	16-32
<i>Acinetobacter species</i>	≤0.03-16	0.25-2	0.5-8
<i>A. baumannii</i>	0.03-16	0.5-2	2-8
<i>Burkholderia cepacia</i>	0.5-64	2-4	4-32
Gram-Negative Respiratory Pathogens			
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0.13-4	0.25-1	0.5-2
<i>Moraxella species</i>	≤0.03-0.25	0.06-0.13	0.13-0.25
<i>M. catarrhalis</i>	≤0.03-2	0.06-0.13	0.13-0.5
Other Gram-Negative Aerobes			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0.02-1	0.06-0.5	0.13-1
<i>N. gonorrhoeae</i> (TET ^S)	≤0.02-0.25	0.06	0.13
<i>N. gonorrhoeae</i> (TET ^I)	0.06-0.25	0.13	0.25
<i>N. gonorrhoeae</i> (TET ^R)	0.06-1	0.25	0.5
<i>Fikenella corrodens</i>	<0.06-4	0.5	2

Тигециклин

*Особенности
антимикробной
активности*

**Приобретенная
резистентность**

- ∅ Устойчивость MRSA и Acinetobacter spp. к тигециклину минимальная.**
- ∅ Устойчивые к тигециклину энтеробактерии широко не распространены и обычно устойчивость отмечается в пределах 10–15%.**



Перспективы лечения Грам(+) инфекций

Глицилциклины – тигециклин характеризуется широким антимикробным спектром, включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также анаэробы.

- ∅ По природной активности против MRSA сходен с даптомицином и превосходит ванкомицин + VISA, VRE.
- ∅ Широкий спектр – Грам(-) бактерии (+ ESBL)
 - ✓ Кроме *P.aeruginosa*, *Proteus* spp.

Тигециклин

Побочные реакции

- ∅ Побочные реакции слабой или умеренной тяжести при лечении тигециклином характерные для группы тетрациклинов и развиваются на 1 - 2 дни лечения.
- ∅ В рандомизированных контролируемых исследованиях только три нежелательные реакции (тошнота, рвота, диарея) при применении тигециклина наблюдались чаще, чем на фоне препаратов сравнения.
- ∅ В то же время в отдельных случаях возможны реакции в месте инфузии, головная боль и боли в животе.

Тигециклин

**∅ Голубые ногти,
результат
отложения
препарата**



Тигециклин

Побочные реакции

- ∅ Тигециклин может повышать активированное частичное протромбиновое время, в связи с чем рекомендуется проводить мониторинг состояния свертывающей системы крови при лечении антибиотиком.
- ∅ Также рекомендуется контроль данных показателей при лечении тигециклином больных, принимающих антикоагулянты (варфарин).

Тигециклин

Лекарственная форма

∅ Порошок для инъекции 50 мг

Дозирование

∅ Внутривенно (30–60-минутная инфузия), первая доза 100 мг, затем по 50 мг с интервалом 12 ч.

Предостережения

∅ С осторожностью применять при нарушенной функции почек – требуется коррекция режима дозирования



Тигециклин

Противопоказания

- ∅ **Беременность и кормление грудью.**
- ∅ **Дети до 18 лет.**
- ∅ **Гиперчувствительность к тигециклину и миноциклину.**

Тигециклин

- ∅ Тигециклин (TYGACIL) – первый антибиотик из класса глицилциклинов, внедренный в клиническую практику.
- ∅ Препарат был разработан фирмой Wyeth Pharmaceuticals, и в 2005 г. был разрешен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA) для медицинского применения при осложненных инфекциях кожи и подкожной клетчатки и осложненных абдоминальных инфекциях.

Тигециклин

Показания к применению

∅ В качестве средства эмпирической терапии.

- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Внебольничные и нозокомиальные интраабдоминальные инфекции.

∅ В качестве средства этиотропной терапии

- Полимикробные инфекции, вызванные MRSA (или энтерококками) и грамотрицательными бактериями.

- Инфекции, вызванные *Acinetobacter spp.*, в том числе полирезистентными штаммами.
- Инфекции, вызванные *S. maltophilia*.

Клинические исследования

Осложненные инфекции КиМТ

∅ **Тигециклин = ванкомицин + азтреонам**

*Осложненные интраабдоминальные
инфекции*

∅ **Тигециклин = имипенем**