

# Антибактериальные препараты группы гликопептидов, липогликопептидов, липопептидов оксазолидинонов

**составитель:**

**д.м.н., доцент**

*С.В. Дьяченко*

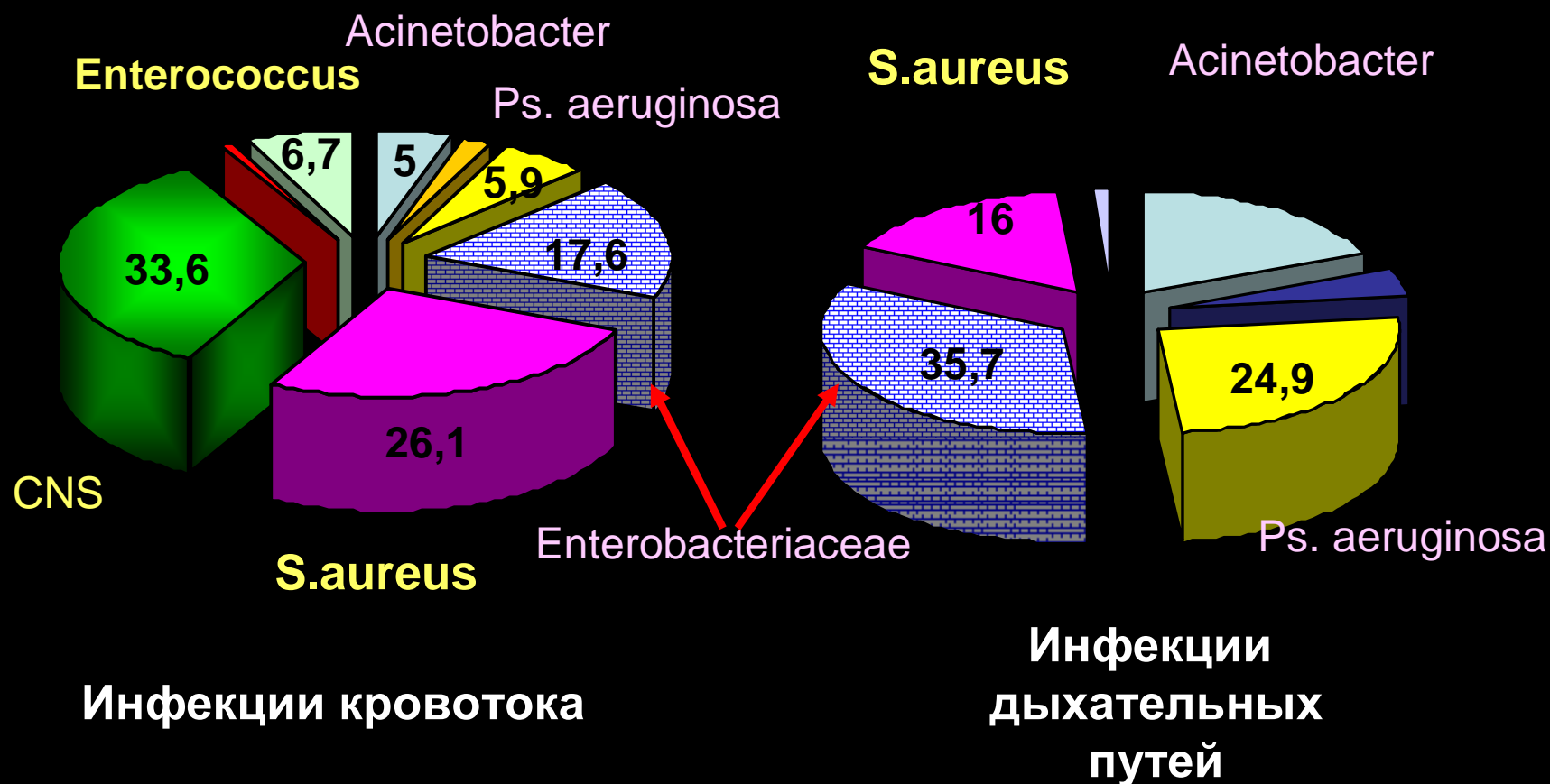
*Хабаровск, 2016*

∅ Медали часто получают те, кто сам заварил кашу...

∅ А потом сражался как дьявол, чтоб её расхлебать.

Подполковник Мерритт, Армия США  
Саудовская Аравия, 1991г.

# Этиологическая структура инфекций в ОРИТ РФ в настоящее время (в %)



# Активность антимикробных препаратов в отношении различных видов *S. aureus*

<i>S. aureus</i>	PRSA	MRSA	VRSA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ø Пенициллин,</li> <li>Ø Ампициллин,</li> <li>Ø Амоксициллин,</li> <li>Ø Азлоциллин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ø Оксациллин</li> <li>Ø Цефалоспорины I-II (цефазолин, цефуроксим)</li> <li>Ø Защищенные пенициллины: (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ø Ванкомицин</li> <li>Ø Телаванцин</li> <li>Ø Тигециклин</li> <li>Ø Цефтобипрол</li> <li>Ø Цефтаролин</li> <li>Ø Даптомицин</li> <li>Ø Линезолид (только при непереносимости ванкомицина)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ø Линезолид</li> <li>Ø Даптомицин?</li> </ul>

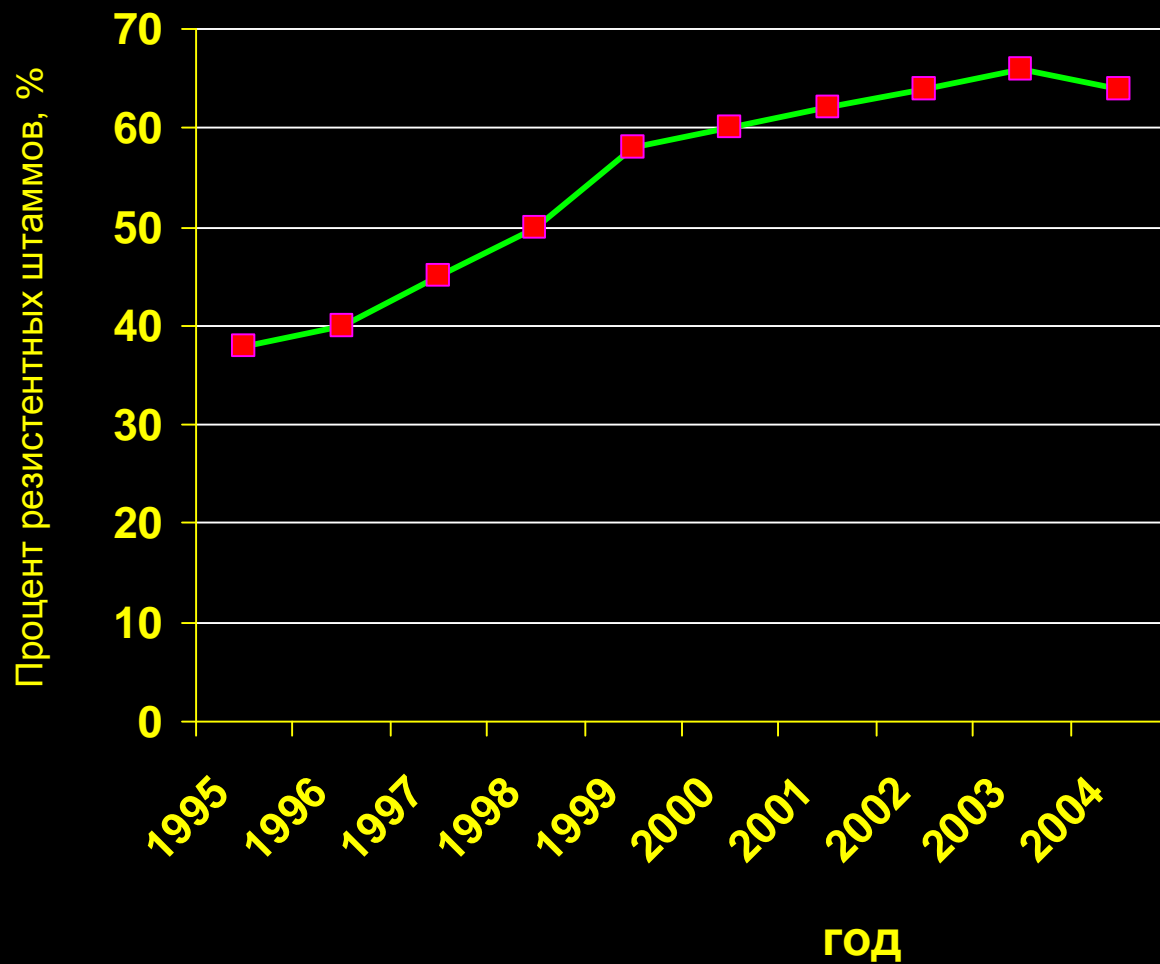
Плазмидные β-лактамазы класса A стафилококков

Модификация мишени действия ПСБ2а

Синтез модифицированной боковой полипептидной цепи.

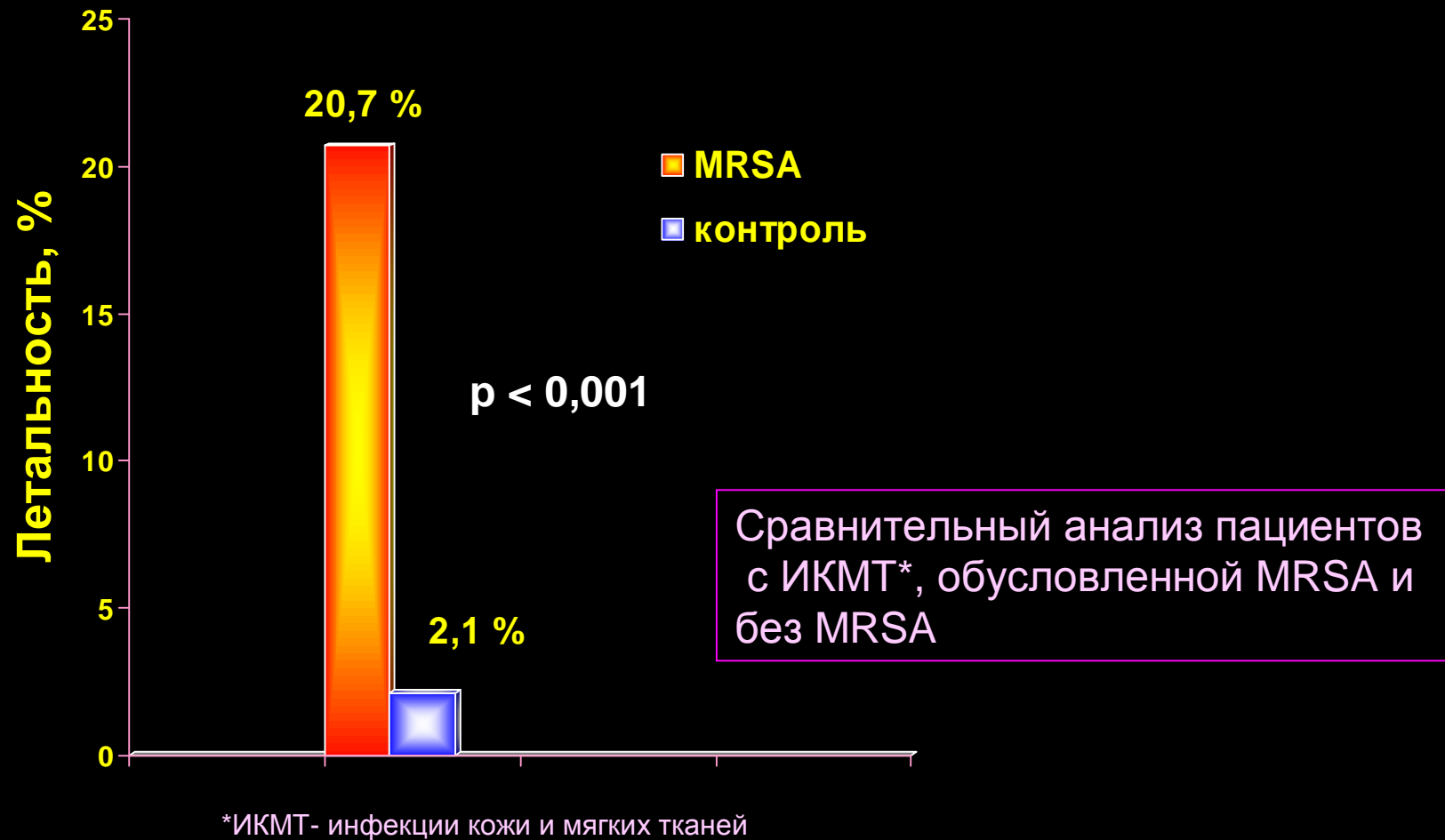
?

# Распространенность MRSA среди пациентов ОРИТ США, 1995 – 2004 гг.

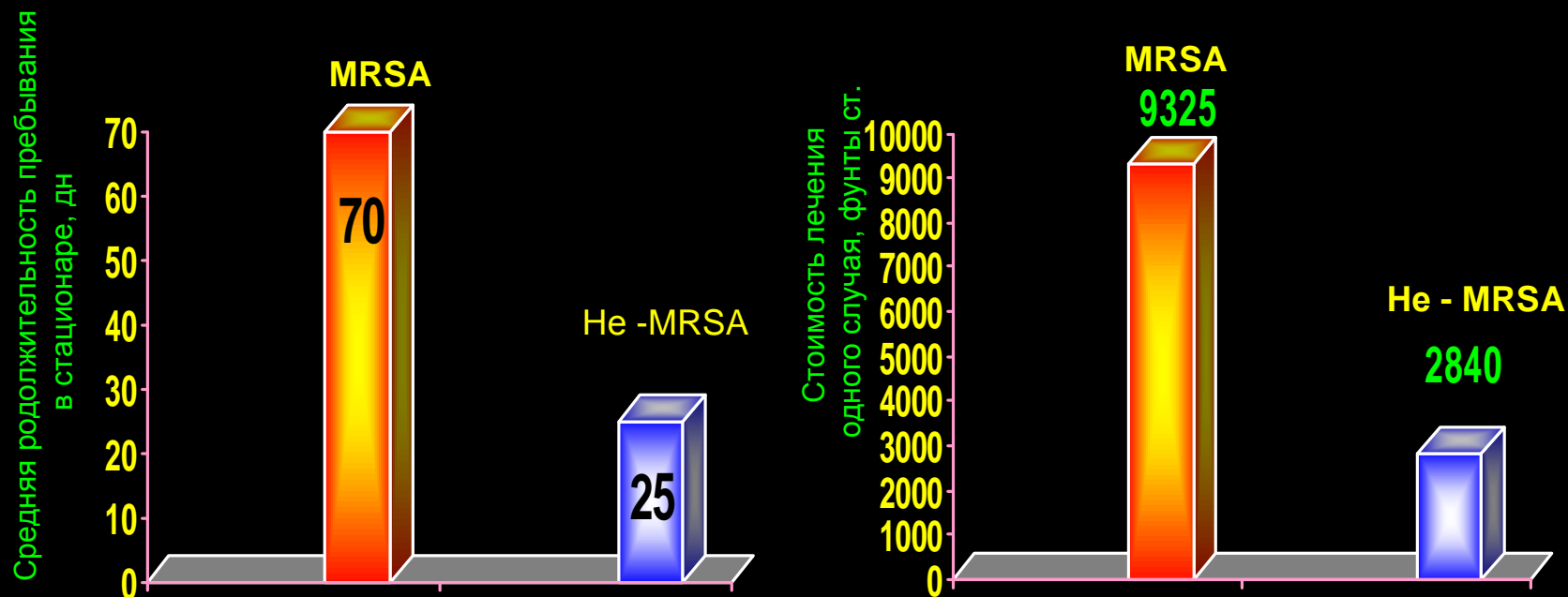


Источник: NNIS System: [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar\\_mrsa\\_data.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_data.html)

# Количество случаев инфекции кожи и мягких тканей с летальным исходом



# MRSA и экономика здравоохранения



- ⊘ Продолжительность пребывания в стационаре пациентов с MRSA более, чем в 2 раза больше, чем у больных без MRSA.
- ⊘ 40 % больных с MRSA требовали повторной госпитализации вследствие осложнений, обусловленных MRSA.
- ⊘ Стоимость лечения пациентов с MRSA выше более, чем в 3 раза.

# АМП активные в отношении MRSA

- Ø *Ванкомицин* – природный антибиотик (в медицинской практике с 1958 г.), относящийся к классу гликопептидов (другой представитель класса – тейкопланин – в РФ не применяется).
- Ø *Линезолид* – первый представитель нового класса синтетических антибактериальных средств – оксазолидинонов, в РФ применяется с 2001 г.
- Ø *Даптомицин* – первый представитель класса липопептидов.
- Ø *Телаванцин* – первый представитель класса липогликопептидов.
- Ø *Тигециклин* – первый в новом классе противомикробных препаратов глицилциклинов – является аналогом миноциклина.



# ГЛИКОПЕПТИДЫ

- ∅ В данную группу антибиотиков входят *ванкомицин и тейкопланин*, обладающие преимущественно бактерицидным действием и узким спектром активности.
- ∅ Ранее применявшийся препарат ристомицин в настоящее время не используется в связи с высокой токсичностью.
- ∅ Главное клиническое значение гликопептидов заключается в их активности против MRSA и энтерококков.

## ВАНКОМИЦИН (*Ванкоцин, Эдицин*)

Ø Препарат выбора для лечения стафилококковых инфекций, вызванных MRSA и *S. epidermidis*, а также энтерококками (*E. faecalis*, *E. faecium*), устойчивыми к ампициллину и аминогликозидам.

# ВАНКОМИЦИН (*Ванкоцин, Эдицин*)

## *Механизм действия*

- ∅ Способен нарушать синтез микробной стенки, за счет образования комплекса с ацил-Д-аланил-Д-аланином мукопептида;
- ∅ Нарушать структуру и функцию цитоплазматической мембраны;
- ∅ Нарушать синтез РНК на уровне рибосом.
- ∅ Эффект – бактерицидный.

# ВАНКОМИЦИН (*Ванкоцин, Эдицин*)

## Спектр активности

<b>Грам(+) кокки:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Ø Стафилококки, в том числе PRSA, MRSA и <i>S. epidermidis</i>;</li><li>Ø Стрептококки, включая пневмококки, резистентные к пенициллину и другим антибиотикам;</li><li>Ø Энтерококки (<i>E. faecalis</i>, <i>E. faecium</i>).</li></ul>
<b>Анаэробы:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Ø Клостридии, включая <i>C. difficile</i>.</li></ul>

# ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

## *Модификация мишени действия*

- Ø **Механизм устойчивости к гликопептидам наиболее детально изучен у энтерококков, он связан с синтезом бактериями модифицированной боковой полипептидной цепи.**
- Ø **Известны три фенотипа устойчивости: VanA, VanB и VanC.**
- Ø **Детерминанты устойчивости фенотипа VanA локализуются на плазмидах, а фенотипа VanB - в основном на хромосомах.**
- Ø **Для фенотипа VanA характерен высокий уровень устойчивости к ванкомицину и тейкопланину, для VanB - переменная резистентность**

# ВАНКОМИЦИН (Ванкоцин, Эдицин)

## Фармакокинетика

- ∅ Практически не всасывается при приеме внутрь.
- ∅ Внутримышечное введение не рекомендуется в связи с крайней болезненностью и риском развития некроза тканей.
- ∅ Основной путь введения - внутривенный.
- ∅ Основные концентрации в системном кровотоке, *низкая пенетрация легкие, клапаны сердца, ЦНС, инкапсулированные очаги.*
- ∅ Через ГЭБ способен проходить только при воспалении оболочек мозга.
- ∅ В организме не метаболизируется, выделяется в неизмененном виде через почки.
- ∅  $T_{1/2}$  - 6-8 ч при нормальной функции почек.

# ВАНКОМИЦИН (*Ванкоцин, Эдицин*)

## *Нежелательные реакции*

- Ø **Флебиты** (наиболее часто).
- Ø При быстром внутривенном введении происходит высвобождение гистамина из тучных клеток с развитием тошноты, гипотензии, гиперемии груди и шеи (синдром "красной шеи", "красного человека").
- Ø **Ототоксичность**: шум в ушах, нарушение слуха (как правило, у лиц пожилого возраста и при нарушении функции почек).
- Ø **Нефротоксичность**: снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит (особенно при сочетании с аминогликозидами и у пациентов с исходными нарушениями функции почек).

# ВАНКОМИЦИН (Ванкоцин, Эдицин)

## *Нежелательные реакции*

- ∅ **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** остановка сердца, приливы, снижение АД, шок (эти симптомы в основном связаны с быстрой инфузией препарата).
- ∅ **Со стороны пищеварительной системы:** тошнота.
- ∅ **Со стороны системы кроветворения:** агранулоцитоз, эозинофилия, нейтропения, тромбоцитопения.
- ∅ **Дерматологические реакции:** эксфолиативный дерматит, доброкачественный пузырьчатый дерматоз, зудящий дерматоз, сыпь.
- ∅ **Аллергические реакции:** синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница, васкулит.
- ∅ **Прочие:** озноб, лекарственная лихорадка, анафилактоидные реакции.



# ВАНКОМИЦИН (*Ванкоцин, Эдицин*)

## *Показания*

- ∅ Тяжелые системные инфекции, вызванные MRSA, *S. epidermidis*, энтерококками, пенициллинорезистентными пневмококками.
- ∅ *C. difficile* - ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит (внутрь).
- ∅ Периоперационная антибиотико-профилактика в стационарах, где возбудителями раневой инфекции являются MRSA или *S. epidermidis*.

# ВАНКОМИЦИН (Ванкоцин, Эдицин)

## Дозировка

### Взрослые

- ∅ Внутривенно (только капельно!) - 2 г/сут: по 1,0 г каждые 12 ч или по 0,5 г каждые 6 ч на 100-200 мл 5% глюкозы или физиологического раствора NaCl. Каждое введение должно продолжаться не менее 1 ч (!).
- ∅ Внутрь - по 0,5 г каждые 6-8 ч.

### Дети

- ∅ Внутривенно капельно - 40-60 мг/кг/сут в 2-4 введения (не более 2,0 г/сут); внутрь 40 мг/кг/сут в 3-4 приема.
- ∅ Новорожденные
- ∅ Внутривенно капельно - 1-я доза - 15 мг/кг, далее по 10 мг/кг каждые 12 ч (возраст до 7 дней) или каждые 8 ч (возраст > 7 дней).

# ТЕЙКОПЛАНИН (Таргоцид)

*Отличия от ванкомицина:*

- ∅ Менее активен против коагулазонегативных стафилококков (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus* и др.);
- ∅ Имеет значительно более длительный T<sub>1/2</sub> (40-70 ч), что позволяет применять 1 раз в сутки, в том числе у амбулаторных пациентов;
- ∅ Может вводиться внутривенно струйно и внутримышечно;
- ∅ Лучше переносится, в частности, не вызывает развитие синдрома "красной шеи".

# Сравнительная характеристика тейкопланина и ванкомицина

	Тейкопланин	Ванкомицин
Антимикробная активность <i>in vitro</i>	Более высокая активность в отношении <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	Более высокая активность в отношении коагулазонегативных стафилококков
Резистентность энтерококков	Некоторые штаммы ВРЭ сохраняют чувствительность к тейкопланину	Частота ВРЭ в США увеличилась в последние годы в несколько раз
Фармакокинетика: Связь с белками, % $T_{1/2}$ - ч	90-97 40-120	Около 50 6-8
Способ применения	Внутримышечно или внутривенно в виде болюса	Медленная внутривенная инфузия

# Сравнительная характеристика тейкопланина и ванкомицина

	<b>Тейкопланин</b>	<b>Ванкомицин</b>
<b>Нагрузочная доза</b>	<b>Требуется</b>	<b>Не требуется</b>
<b>Суточная доза</b>	<b>6 мг/кг или 400 мг</b>	<b>30 мг/кг или 2 г</b>
<b>Кратность введения</b>	<b>1</b>	<b>2-4</b>
<b>Клиническая эффективность</b>	<b>Одинаковая в сравнительных клинических исследованиях</b>	
<b>Переносимость</b>	<b>Частота побочных эффектов не превышает 10%</b>	<b>Частота побочных эффектов составляет 10-20%</b>
<b>Нефротоксичность</b>	<b>0,6% в контролируемых клинических исследованиях при дозе 6 мг/кг</b>	<b>Риск возрастает при сочетании применении с аминогликозидами или петлевыми диуретиками</b>
<b>Синдром «Красного человека»</b>	<b>Крайне редко</b>	<b>Возможна, особенно при быстром в/в введении</b>
<b>Стоимость курса лечения</b>	<b>Одинаковая поданным европейских фармакоэкономических исследований</b>	

# ТЕЙКОПЛАНИН (Таргоцид)

## Дозировка

### Взрослые

- ∅ Внутривенно (капельно или струйно) - в 1-е сутки 0,4 г, в последующие по 0,2 г в одно введение;
- ∅ при тяжелых инфекциях - три первых введения по 0,4 г каждые 12 ч, далее по 0,4 г каждые 24 ч.
- ∅ Начиная со вторых суток можно вводить внутримышечно.

### Дети

- ∅ Внутривенно - до 1 мес: в 1-е сутки 16 мг/кг, далее по 8 мг/кг/сут в одно введение;
- ∅ старше 1 мес: три первых введения по 10 мг/кг каждые 12 ч, далее по 6-10 мг/кг/сут.

# «ПРОБЛЕМЫ» ВАНКОМИЦИНА

## ∅ Недостаточная тканевая пенетрация

ü легкие, клапаны сердца, ЦНС

## ∅ Стафилококки со сниженной чувствительностью к ванкомицину

## ∅ Резистентность

ü Энтерококки – VRE:

- В ОРИТ США 20-30%.

- В Европе 2-5%.

- В России – данные отсутствуют.

# ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫЕ ГРАМ(+) ИНФЕКЦИИ: ПОЧЕМУ ОДНОГО ВАНКОМИЦИНА МАЛО ?

- ∅ **Возможные проблемы с резистентностью.**
- ∅ **Пациенты с непереносимостью ванкомицина.**
- ∅ **Низкая концентрация в легких.**
- ∅ **Отсутствие пероральной формы.**
- ∅ **Сложность введения.**

1. Гучев И.А., Качественная клиническая практика, №2, 2005.  
2. Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К., Качественная клиническая практика, №2, 2004  
3. Georges H. et al Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis, 1997 vol.16:385-388



# Новые исследуемые АМП

## «Целевые» микроорганизмы

Резистентные  
Грамм(+)

Грамм(-) и Грамм(+),  
в т.ч. MRSA

Резистентные  
Грамм(-)

---

---

**Даптомицин**

**Тигециклин**

**Дорипенем**

**Телаванцин**

**Цефтобипрол**

**Далбаванцин**

**Цефтаролин**

**Оритаванцин**

**Ориеномицин**

**Липогликопептиды –  
телаванцин**

## Липогликопептиды (телаванцин)

∅ Инъекционный липогликопептидный антибиотик телаванцин является полусинтетическим дериватом ванкомицина и связывается с концевым дипептидом D-Ala-D-Ala.

# Липогликопептиды (телаванцин)

## *Механизм действия*

- Ø Связывается с концевым дипептидом D-Ala-D-Ala, входящим в состав дисахарид-пентапептида - предшественника пептидогликана - основного компонента клеточной стенки микроорганизмов. В результате такого связывания происходит блокада последних стадий синтеза пептидогликана - включения предшественника в растущую цепь этого полимера и образования поперечных **сшивок**.
- Ø Второй механизм действия, предполагает деполяризацию бактериальной мембраны, которая приводит к нарушению ее целостности. Возможно этот механизм действия обуславливается взаимодействием липофильной (desulaminoethyl) боковой цепи телаванцина с биослоем липидной мембраны бактериальной клетки.
- Ø Двойной механизм действия объясняет более высокую активность телаванцина по сравнению с ванкомицином в отношении Грам-положительных бактерий.

# Липогликопептиды (телаванцин)

## *Спектр активности*

∅ Телаванцин обладает высокой активностью *in vitro* в отношении MSSA и MRSA, испытание демонстрирует быструю концентрационно-зависимую бактерицидную активность в отношении стафилококков.

# Липогликопептиды (телаванцин)

## Побочные эффекты

- ∅ **Возможны побочные эффекты со стороны почек. С большой осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью. Во время приема препарата у все пациентов необходимо контролировать состояние функции почек.**
- ∅ **В лабораторных тестах он влиял на протромбиновое время, на международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время, поэтому пробы крови для этих тестов должны быть взяты непосредственно перед введение следующей дозы телаванцина.**
- ∅ **Из-за возможного продления интервала Q-T рекомендуется проявлять осторожность при лечении пациентов, принимавших или принимающих другие препараты с подобным эффектом.**
- ∅ **Нарушения вкуса, тошнота, рвота и пеннистая моча.**

# Телаванцин (Vibativ)

## *Показания к применению*

- Ø **FDA одобрила инъекционный телаванцин (Vibativ, Theravance, Inc, and Astellas Pharma US, Inc) для применения его у взрослых с осложнёнными инфекциями кожи и мягких тканей, вызванными восприимчивыми грамположительными бактериями, включая метициллин-резистентные и метициллин-чувствительные штаммы *Staphylococcus aureus*, с режимом терапии один раз в день.**
- Ø **Решение FDA основано на результатах двух крупных международных двойных слепых рандомизированных исследований ATLAS I and ATLAS II, в которых сравнивалась эффективность применения Vibativ (10 мг на кг массы тела внутривенно один раз в сутки) и ванкомицина (1 г. внутривенно раз в 12 часов).**

*Источник: FDA Approvals, September 14, 2009*

## Липогликопептиды (телаванцин)

- Ø **Рекомендуемая доза телаванцина составляет 10 мг/кг и препарат вводится внутривенно 1 раз в день (в течение 60 мин для уменьшения риска "синдрома красного человека") на протяжении 7-14 дней.**
- Ø **Перед терапией телаванцином женщины детородного возраста должны пройти серологический тест на наличие беременности; использование телаванцина следует избегать в том случае, если потенциальная выгода для матери не превышает потенциальный риск для плода.**



# Новые гликопептиды/гликолипopeптиды

- Ø Телаванцин (Theravance Inc. & Astellas)
- Ø Далбаванцин (Pfizer)
- Ø Оритаванцин (Targanta, ожид. FDA 2010)

- ü Активны в отношении MRSA + VISA.
- ü Более выраженный бактерицидный эффект по сравнению с ванкомицином / тейкопланином.
- ü – тканевая пенетрация.
- ü – эффективность в отношении MSSA.
- ü ? – активность в отношении VRSA.
- ü ? – активность в отношении VRE.

# Циклические липопептиды

# Липопептиды (Даптомицин)

- ∅ Даптомицин первоначально был получен из *Streptomyces roseosporus* в рамках программы скринирования микроорганизмов почвы. Разработка препарата проводилась в Eli Lilly с 1985 г.
- ∅ Начальная программа разработки была прекращена после выявления у добровольцев в первой фазе клинических испытаний случаев миопатии, возможно, вызванной применением даптомицина.
- ∅ В 1997 г. Cubist Pharmaceuticals Inc. выкупила патент на даптомицин у Lilly и заново начала клинические испытания, используя новый режим дозирования - 1 раз в день — с целью сохранения антимикробного эффекта и уменьшения потенциальной токсичности.
- ∅ Chiron BioPharmaceuticals по лицензии Cubist проводит испытание препарата в Европе и некоторых других регионах, кроме США.
- ∅ В дальнейшем Даптомицин разрешён в США с 2003 г. для применения при осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных грам(+) возбудителями, а с 2006 г. разрешен при грам(+) осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей в Европе.

# Липопептиды (Даптомицин)

## *Механизм действия*

- ∅ Механизм действия даптомицина отличается от такового у всех известных на сегодняшний день антибиотиков.
- ∅ Молекула представляет собой циклический липопептид, состоящий из 13 аминокислотных остатков, имеющий гидрофильное ядро и гидрофобный хвост.
- ∅ Гидрофобный хвост посредством кальций-зависимого механизма необратимо связывается с клеточной мембраной грам(+) бактерий. Формируется канал, приводящий к быстрой деполяризации клеточной мембраны из-за выхода калия и, возможно, других ионов, содержащихся в цитоплазме.
- ∅ В результате грубого нарушения процессов синтеза макромолекул наступает гибель бактериальной клетки.
- ∅ В отличие от бета-лактамовых антибиотиков, бактерицидное действие даптомицина не связано с разрушением клетки.

# Липопептиды (Даптомицин)

## Спектр активности

- ∅ Даптомицин высокоактивен в отношении подавляющего большинства грамположительных аэробных и анаэробных бактерий (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*)
- ∅ Высокая активность в отношении грам (+) возбудителей, включая MRSA, штаммы со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA) и устойчивые к ванкомицину.
- ∅ Сохраняет активность *in vitro* против энтерококков, устойчивых к ванкомицину.

# Липопептиды (Даптомицин)

## Спектр активности

- ∅ **In vitro** проведено сравнение активности даптомицина, ванкомицина, линезолида и хинупристина/дальфопристина в отношении штаммов (n=203) различных грам(+) возбудителей, включая MRSA, ванкомицинорезистентные энтерококки и *S.aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину.
- ∅ В целом, даптомицин обладал более высокой активностью в отношении всех протестированных микроорганизмов, за исключением *Enterococcus faecium*, в отношении которого он показал такую же активность, как и хинупристин / дальфопристин.

## Липопептиды (Даптомицин)

### *Приобретенная резистентность*

- Ø Устойчивость стафилококков к даптомицину описана, но не распространена.
- Ø По данным Европейского мониторинга антибиотикорезистентности, более 99% MRSA и энтерококков сохраняют чувствительность к даптомицину.
- Ø Проявляет активность в отношении бактерий в биопленках.

# Липопептиды (Даптомицин)

## Фармакокинетика

- ❌ **Фармакокинетика даптомицина, как правило, линейная и дозозависимая в диапазоне доз 4–10 мг/кг массы тела 1 раз в сутки на протяжении 14 сут. Равновесная терапевтическая концентрация препарата достигается к 3-му дню лечения.**
- ❌ **Даптомицин имеет относительно длительный период полужизни, составляющий 8-9 ч, что делает возможным его однократное введение в течение дня.**
- ❌ **Связывание даптомицина с белками плазмы, преимущественно альбуминами, составляет приблизительно 92%. Однако его связь с белками плазмы слабее, чем необратимая связь с бактериальной мембраной, а поэтому биодоступность даптомицина значительно выше, чем можно было бы ожидать, судя по уровню связывания с белками.**



# Липопептиды (Даптомицин)

## Фармакокинетика

- ∅ Фармакокинетика препарата при дозах 4, 6 и 8 мг/кг в день стабильна и предсказуема (максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) составляет 58, 99 и 133 мг/л, 24-часовая площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) составляет 494, 747 и 1130 мг/ч на литр, соответственно).
- ∅ Низкий объём распределения (0,1 л/кг) указывает на то, что препарат в основном остаётся в плазме и межклеточной жидкости.
- ∅ Даптомицин преимущественно распределяется в высокоvascularизированных тканях и в незначительной степени проникает через ГЭБ и плацентарный барьер при одно- и многократном применении.
- ∅ Низкие концентрации в легких.

# Липопептиды (Даптомицин)

## Фармакокинетика

- ∅ Даптомицин в основном выделяется с мочой (78%), при этом около 50% действующего вещества в неизменном виде выделяется с мочой в течение 24 ч. Небольшая часть препарата (6%) выводится с калом.
- ∅ Учитывая, что даптомицин не ингибирует и не индуцирует ферменты цитохрома P450, и в настоящее время не известно лекарственных взаимодействий с другими препаратами, даптомицин может использоваться в комбинации с различными другими лекарственными препаратами.

# Липопептиды (Даптомицин)

Торговое название	Кубицин
Класс	Циклический липопептид
$T_{1/2}$	8-9 ч
Связывание с белками	92%
Фармакодинамика	Зависимая от концентрации бактерицидная активность со стойким постантибиотическим эффектом
Спектр	<ul style="list-style-type: none"><li>Ø <i>S.aureus</i> - MRSA, MSSA, VISA/VRSA;</li><li>Ø <i>Enterococcus</i>, включая VRE;</li><li>Ø <i>S.pneumoniae</i>, включая пенициллино-резистентные;</li><li>Ø <i>S.epidermidis</i></li></ul>
Доза	4 мг/кг в/в каждые 24 ч (изучается 6 мг/кг)
Изменение дозы при почечной недостаточности	$CL_{Cr} < 30$ мл/мин - 4 мг/кг каждые 48 ч
Взаимодействие	Нет
Нежелательные явления	Миопатия - мониторинг креатинфосфокиназы (КФК) перед лечением и еженедельно; прекращение лечения, если КФК $> 5$ x ВГН или $> 1000$ Ед/л
Стоимость	\$135 / 500 мг флакон

# Липопептиды (Даптомицин)



∅ Даптомицин разрешён в США с 2003 г. для внедрения при осложнённых инфекциях кожи а также мягких тканей, вызванных грам(+) возбудителями.

# Липопептиды (Даптомицин)

## *Основные показания*

### **В качестве средства эмпирической терапии:**

- Ø Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Ø Ангиогенные инфекции, включая катетер-ассоциированные.
- Ø Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана.

### **В качестве средства этиотропной терапии:**

- Ø Инфекции любой локализации (кроме бронхолегочных), вызванные MRSA.
- Ø Стафилококковые инфекции при аллергии к  $\beta$ -лактамам антибиотикам.
- Ø Стафилококковая бактериемия.

*При лечении заболеваний, вызванных смешанными инфекциями, Кубицин назначают в составе комбинированной терапии.*

# Липопептиды (Даптомицин)

- ∅ 5 октября и 16 ноября 2007 г. Управление по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) одобрило внесение изменений в аннотацию к препаратам даптомицин для инъекций (Кубицин/Cubicin, компания Cubist Pharmaceuticals) и эртапенем натрия для инъекций (Инванз/Invanz, компания Merck & Co, Inc), затрагивающих безопасность антибиотиков. Новые сведения касаются возможности развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи на фоне терапии данными антибактериальными препаратами.
- ∅ FDA рекомендует принимать во внимание тот факт, что у всех пациентов с симптомами диареи после приёма антибиотиков может иметь место антибиотик-ассоциированная диарея. Требуется тщательное изучение данных медицинского анамнеза в связи с риском возникновения случаев ААД с поздним началом заболевания. Так, имеются сообщения о случаях *C. difficile*-ассоциированной диареи, возникших через более чем 2 месяца после завершения курса антимикробной терапии.

- О внесении изменений в инструкции по применению
- марта 27, 2008 от Доктор

# Липопептиды (Даптомицин)

- ❌ **Препарат применяется внутривенно (30-минутная инфузия) в дозе 4 мг/кг 1 раз в сутки при инфекциях кожи и мягких тканей, в дозе 6 мг/кг при стафилококковой бактериемии и эндокардите.**
- ❌ **Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин). Пациентам с клиренсом креатинина  $\geq 30$  мл/мин не требуется коррекция дозы препарата Кубицин. Необходимо тщательно контролировать реакцию в ответ на лечение и функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью.**
- ❌ **Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин). Интервалы между отдельными дозами должны быть увеличены до 48 ч у пациентов с клиренсом креатинина  $\leq 30$  мл/мин. Клинический ответ на лечение и состояние функции почек у таких пациентов нужно тщательно контролировать. Такая же коррекция дозировки рекомендована для пациентов, находящихся на гемодиализе или непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе.**

# Липопептиды (Даптомицин)

## Особые указания.

- ⊘ **Период беременности и кормления грудью.** В период беременности Даптомицин применяют только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Нет данных о проникновении даптомицина в грудное молоко. На время применения препарата прекращают кормление грудью.
- ⊘ **Дети.** Исследования у детей в возрасте младше 18 лет не проводились, поэтому Даптомицин не рекомендуется применять для лечения этой возрастной категории.
- ⊘ **Во время лечения,** особенно в большой дозе, возможно развитие обратимой миопатии (мышечная боль, слабость) и/или повышение в крови креатинфосфокиназы (КФК), которые проходят после отмены препарата в течение 3 и 7–10 дней соответственно. Во время лечения следует каждые 5–7 дней контролировать концентрацию в крови КФК.



# Липопептиды (Даптомицин)

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- ∅ **Инфекции и инвазии:** грибковые инфекции, инфекции мочеполовой системы.
- ∅ **Со стороны крови и лимфатической системы:** анемия, эозинофилия, тромбоцитоз.
- ∅ **Со стороны метаболизма:** снижение аппетита, гипергликемия.
- ∅ **Со стороны ЦНС:** головокружение, головная боль, парестезии, ощущение тревоги, диссомния.
- ∅ **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** суправентрикулярная аритмия, ощущение приливов, АГ, гипотензия.
- ∅ **Со стороны ЖКТ:** боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота.
- ∅ **Со стороны гепатобилиарной системы:** желтуха.
- ∅ **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** артралгия, миалгия, мышечная слабость, рабдомиолиз.
- ∅ **Со стороны мочевыделительной системы:** почечная недостаточность.
- ∅ **Со стороны репродуктивной системы:** вагинит.
- ∅ **Общие нарушения и местные реакции:** повышенная утомляемость, гипертермия, озноб, общая слабость, реакции в месте введения.
- ∅ **Со стороны лабораторных показателей:** нарушение электролитного баланса, повышение КФК, креатинина, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ЛДГ в плазме крови.
- ∅ **Со стороны иммунной системы:** реакции повышенной чувствительности, анафилаксия, легочная эозинофилия.

# Липопептиды (Даптомицин)

## *ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:*

- ∅ **Повышенная чувствительность к даптомицину или другим компонентам препарата.**
- ∅ **Дети в возрасте младше 18 лет.**
- ∅ **Кубицин не применяют для лечения пневмонии.**

# Липопептиды (Даптомицин)

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

- ∅ Даптомицин не влияет на метаболизм, опосредованный цитохромом P450.
- ∅ Данные в отношении совместного применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и Кубицина ограничены, поэтому при применении Кубицина необходимо временно прекратить использование ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.
- ∅ Изучалось лекарственное взаимодействие Кубицина с азтреонамом, тобрамицином, варфарином, симвастатином и пробенецидом. Кубицин не влияет на биодоступность азтреонама, варфарина и пробенецида.
- ∅ Клинически значимое взаимодействие между Кубицином и тобрамицином неизвестно, поэтому совместно данные препараты применяют с осторожностью.
- ∅ Кубицин несовместим с растворителями, содержащими глюкозу.

# Липопептиды – даптомицин (Novartis)

*Бактерицидная активность в отношении MRSA и VRE*

**∅ Не уступает по эффективности ванкомицину**

- 4 мг/кг в сутки: инфекции кожи и мягких тканей
- 6 мг/кг в сутки: бактериемия

*[Drugs 2007;67:1483]*

**∅ Мало эффективен при пневмонии из-за низких легочных концентраций (связывается сурфактантом)**

- Начаты РКИ при НП в дозе 8 мг/кг

**∅ Эффективен при эндокардите трикуспидального клапана** *[Falagas et al. J Antimicrob Chemother, 2007;60:7–19]*

## Липопептиды (Даптомицин)

- Ø Он относится к категории антибиотиков, активных против резистентных грамположительных кокков вследствие своей предсказуемой активности в отношении почти всех штаммов *MRSA*, *S.epidermidis* и ванкомицинорезистентных энтерококков.
- Ø Его недостаточная эффективность при пневмонии привлекла внимание к роли некоторых из современных работ, подчеркивающих значение пенетрации препарата в эпителиальную внутриклеточную среду, изучению которых до сих пор уделялось недостаточное внимание.

## Группа оксазолидинонов

- ∅ Из оксазолидинонов, являющихся одной из новых групп синтетических АМП, в клинической практике применяется антибиотик линезолид.
- ∅ Зарегистрирован FDA в 2000 году.
- ∅ Зарегистрирован в России - конец 2000 года

# Оксазолидиноны

- ∅ Первый представитель класса – линезолид
- ∅ Антимикробная активность - Грам(+), вкл. MRSA
- ∅ Сохраняет активность в отношении ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) и стафилококков со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA)
- ∅ Резистентных к линезолиду штаммов в РФ не выявлено
- ∅ Возможность парентерального и перорального применения

# Линезолид

## *Механизм действия*

- ∅ Линезолид оказывает преимущественно бактериостатическое действие за счет нарушения синтеза белка на 70S рибосом.
- ∅ В отношении пневмококка, *B. fragilis* и *S. perfringens* действует бактерицидно.
- ∅ Перекрестной резистентности с другими классами АМП не отмечено.



# Линезолид – механизм действия в бактериальной клетке



# Линезолид

## *Спектр активности*

Ø **Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus* spp. (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus* spp. (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S.pneumoniae* (в том числе АРП), *Streptococcus* spp., *Nocardia* spp., *Corynebacterium* spp., *L.monocytogenes*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp.**

# Линезолид

## Спектр активности

- ∅ Линезолид не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов, однако проявляет умеренную *in vitro* активность в отношении *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Legionella spp.*, *N. gonorrhoeae*, *B. pertussis*, *F. meningosepticum*, *P. multocida*, а также некоторых грамотрицательных анаэробов (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *F. nucleatum*).
- ∅ Но практического значение это не имеет.

## Линезолид

### *Приобретенная резистентность*

- Ø Устойчивость стафилококков к линезолиду описана, но не распространена.
- Ø В настоящее время все стрептококки и пневмококки сохраняют чувствительность к линезолиду.

# Линезолид - активность *in vitro*

Микроорганизмы	МПК <sub>90</sub> (мг/л)	Диапазон МПК (мг/л)	Чувств. (% штаммов)
<b>MSSA</b>	<b>2</b>	<b>1-2</b>	<b>100</b>
<b>MRSA</b>	<b>2</b>	<b>1-2</b>	<b>100</b>
<b><i>Enterococcus faecalis</i></b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>100</b>
<b><i>Enterococcus faecium</i></b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>100</b>
<b><i>S. pneumoniae</i> (Pen-S)</b>	<b>1</b>	<b>1-2</b>	<b>100</b>
<b><i>S. pneumoniae</i> (Pen-I)</b>	<b>2</b>	<b>0.5-2</b>	<b>100</b>
<b><i>S. pneumoniae</i> (Pen-R)</b>	<b>2</b>	<b>1-2</b>	<b>100</b>

Pen-S – пенициллин – чувствительные штаммы

Pen-I – штаммы с промежуточной чувствительностью к пенициллину

Pen-R – , штаммы, резистентные к пенициллину

*Adapted from Johnson AP, et al. J Antimicrob Chemother. 2000;45::225 - 230.*

# ЛИНЕЗОЛИД - ФАРМАКОКИНЕТИКА

Параметры	600 мг в/в	600 мг внутрь
$C_{max}$ , мкг/мл	12,9	12,7
Биодоступность, %	100	
Связь с белками плазмы, %	31	
$T_{1/2}$ , ч	5	
Экскреция	с мочой* – 85%, с фекалиями** – 9%	
Выведение при гемодиализе	Да	

\* - выводится в виде метаболитов (50%) и неизмененного препарата (35%)

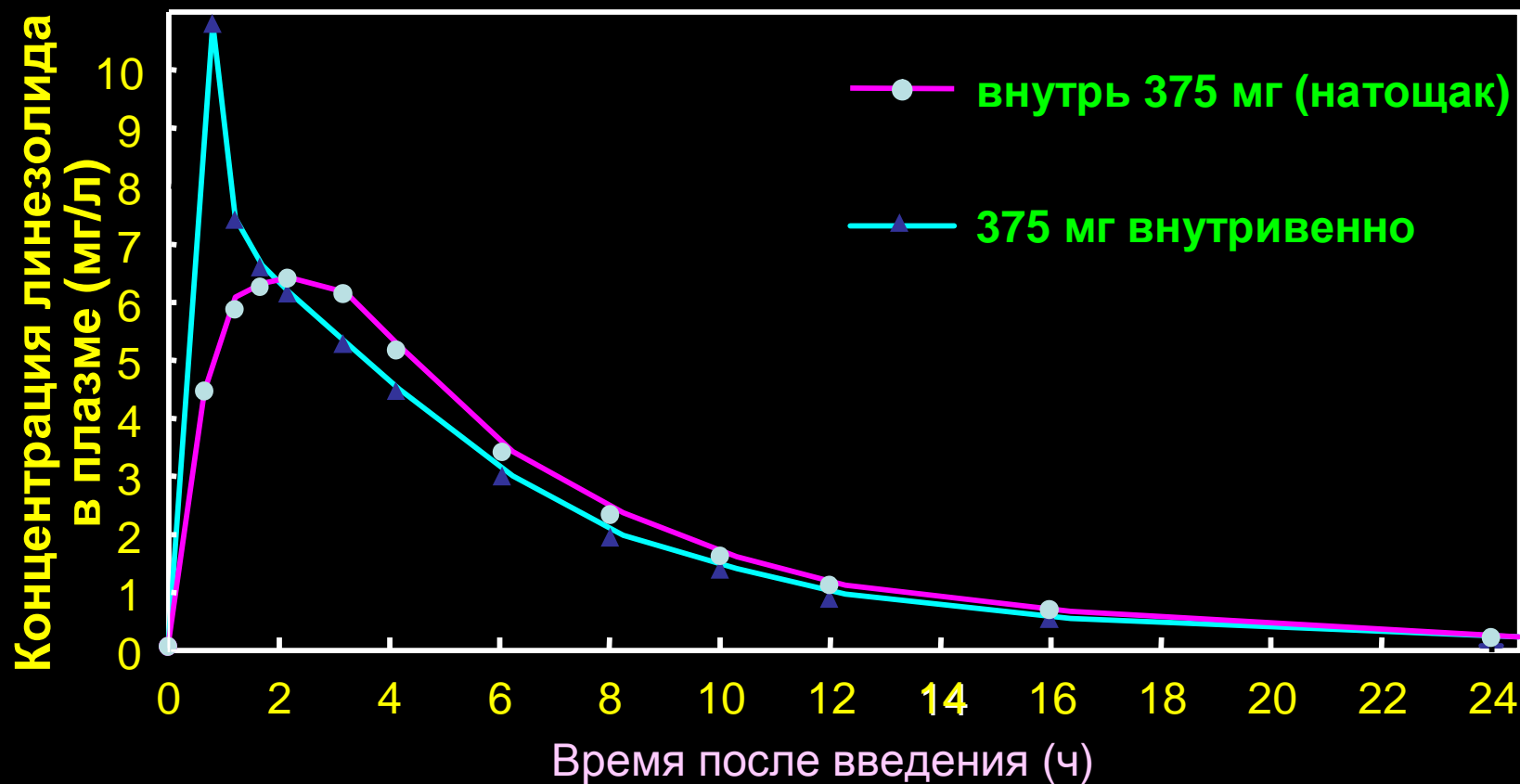
\*\* - выводится в виде метаболитов (9%)

# Линезолид

## Фармакокинетика

- ∅ При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается.
- ∅ Биодоступность составляет около 100 %, не зависит от пищи.
- ∅ Максимальные концентрации в крови достигаются через 1-2 ч.
- ∅ Связывание с белками достигает 31 %.
- ∅ Распределяется во многих тканях и средах организма.
- ∅ Метаболизируется в печени.
- ∅ Экскретируется преимущественно с мочой в основном в неактивном состоянии.
- ∅ Период полувыведения - 4,5-5,5 ч, не зависит от возраста пациента и функции почек и печени.

# ЛИНЕЗОЛИД – 100% БИОДОСТУПНОСТЬ ПРИ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ ПО СРАВНЕНИЮ С В/В ВВЕДЕНИЕМ





# Проникновение в ткани

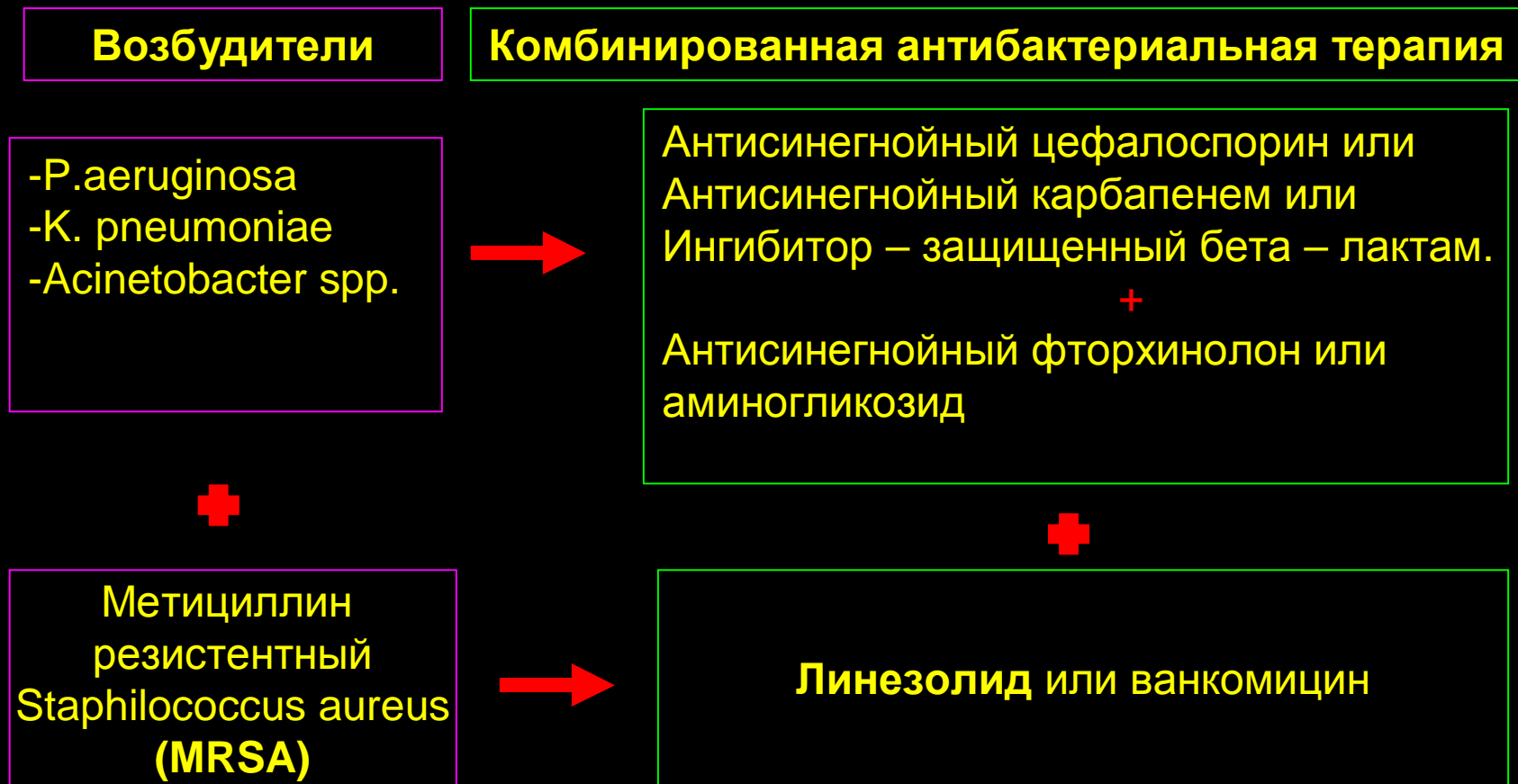
## ткань/плазма, %

Ткань	Ванкомицин	Линезолид
Кости	7 – 13 %	60 %
Жидкость, омывающая эпителий	11 -17 %	450 %
Ликвор	0-18 %	70 %
Жидкость кожного волдыря	-	104 %
Мышцы	30 %	94 %
Перитонеальный диализат	20 %	61 %

Graziani 1988; 2. Matzke 1986; 3. Albanese 2000; 4. Georges 1997; 5. Lamer 1993; 6. Daschner 1987; Blevins 1984; 8. Willson 2000; 9. Stahl 1987; 10. Wisse 1986; 11. Frank 1997; 12. Lovering 2002; Conte 2002; 14. Gee 2001; 15. Gendjar 2001

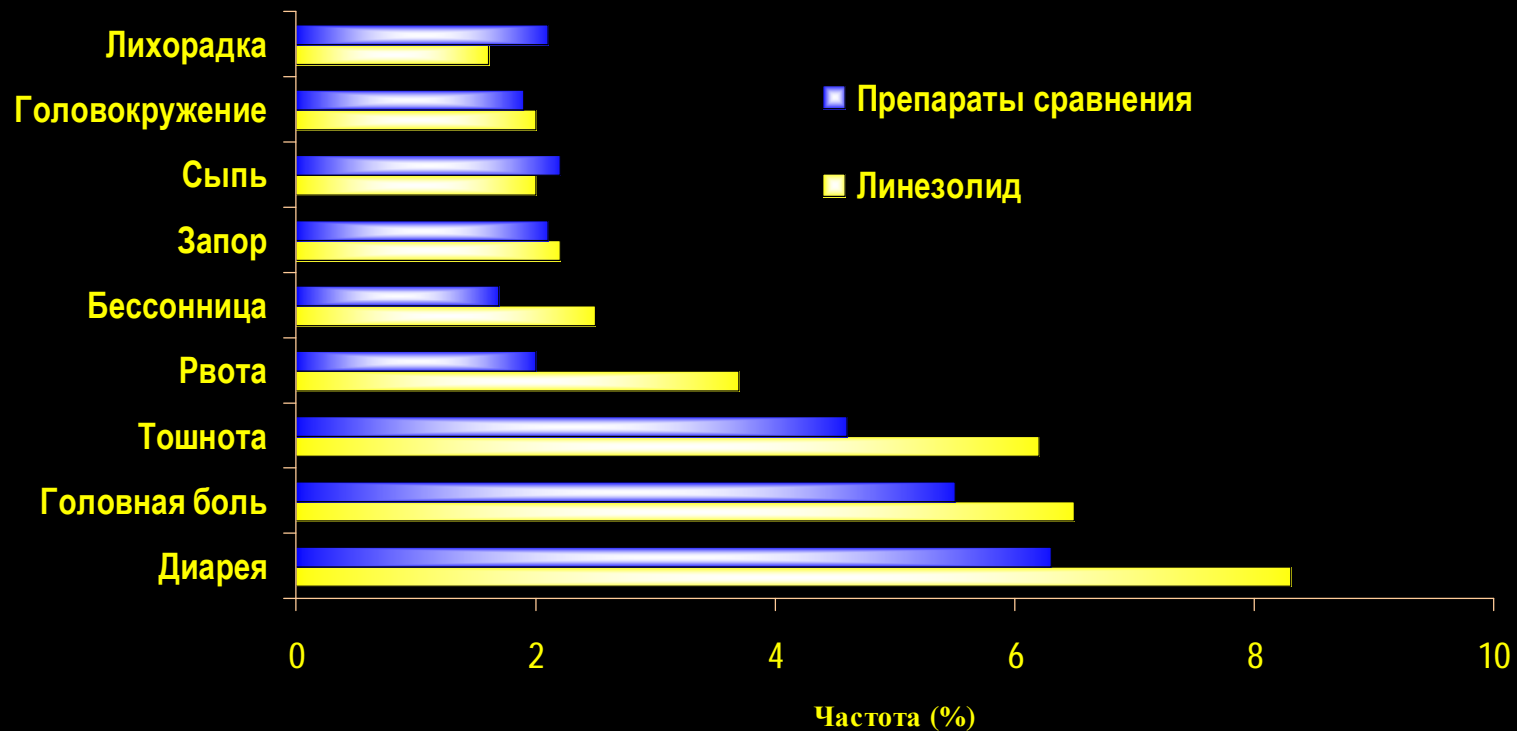
# Руководство ATS – IDSA по лечению пневмонии 2005

Стартовая эмпирическая терапия НП и ВАП у пациентов с факторами риска в отношении мультирезистентных штаммов возбудителей при тяжести состояния А II:



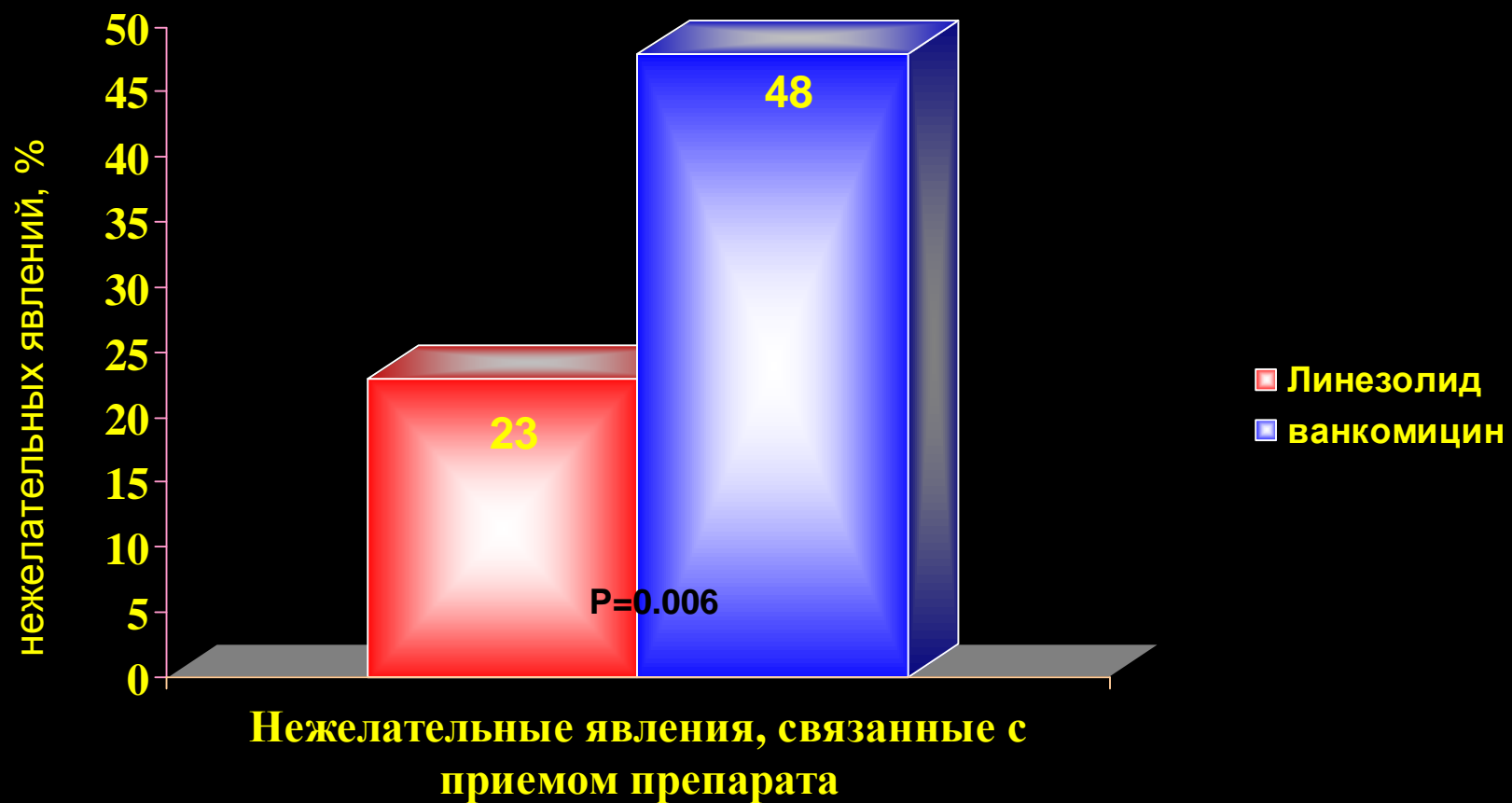
# Линезолид - безопасность

Частота нежелательных явлений, встречавшихся по крайней мере у 2% больных в исследованиях II/III фазы<sup>1</sup>



\*Препараты сравнения: цефподоксим проксетил 200 мг каждые 12 ч внутрь, цефтриаксон 1 г каждые 12 ч в/в, кларитромицин 250 мг каждые 12 ч внутрь, диклоксациллин 500 мг каждые 6 ч внутрь, оксациллин 2 г каждые 6 ч в/в, ванкомицин 1 г каждые 12 ч в/в

# Линезолид в сравнении с ванкомицином в лечении ИКМТ у детей. Переносимость.



# Линезолид

## *Нежелательные реакции*

**∅ Печень:** повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, увеличение уровня билирубина в крови.

**∅ Кровь:** обратимая анемия и тромбоцитопения.

# Процент пациентов с гематологическими показателями ниже 75 % от нормального уровня\*

Показатель	Любая продолжительность лечения		Продолжительность лечения > 2 нед.	
	Линезолид	Препараты сравнения	Линезолид	Препараты сравнения
Гемоглобин (г/дл)	6,6 (118/1875)	6,4 (110/1762)	9,0 (64/708)	6,5 (43/662)
Тромбоциты (x 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	2,9 (36/1243)	1,6 (19/1174)	4,1 (19/461)	1,0 (4/403)
Нейтрофилы (x 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	3,3 (55/1612)	3,4 (54/1612)	4,7 (31/664)	3,7 (23/622)

\* Для нейтрофилов < 50 % от нижней границы нормы

Препараты сравнения: ванкомицин, цефтриаксон, цефподоксим, кларитромицин, оксациллин-диклоксациллин)

# Линезолид

## *Предупреждения*

- ∅ **Беременность.** Исследований безопасности у беременных не проводилось, поэтому не следует назначать линезолид при возможности проведения альтернативной терапии.
- ∅ **Кормление грудью.** Нет данных по проникновению линезолида в грудное молоко, в связи с чем кормящим женщинам можно применять только в случае крайней необходимости.
- ∅ **Кровь.** Может развиваться обратимая анемия и/или тромбоцитопения (риск выше при длительной терапии), поэтому у пациентов с повышенным риском кровотечения, анемией и/или тромбоцитопенией в анамнезе, а также у пациентов, получающих антикоагулянты, или при терапии линезолидом более 2 нед необходимо контролировать число тромбоцитов и уровень гемоглобина.

# Линезолид в педиатрии

∅ В апреле 2004 г Зивокс был разрешен к применению у новорожденных.

Показания	Разовая доза и способ применения*	Рекомендуемая продолжительность лечения
<b>Внебольничная пневмония</b> <b>Госпитальная пневмония</b> <b>Инфекции кожи и мягких тканей</b>	<b>10 мг/кг массы ВВ или внутрь</b> <b>каждые 8 часов.</b>	<b>10-14 дней</b>
<b>Инфекции, вызванные <i>Enterococcus spp.</i></b>	<b>10 мг/кг массы ВВ или внутрь</b> <b>каждые 8 часов.</b>	<b>14-28 дней</b>

**\* Для детей с рождения до 12 лет.**  
**Для детей старше 12 лет дозы Зивокса соответствуют взрослым.**



# Линезолид

## *Основные показания.*

- ∅ Инфекции любой локализации, вызванные MRSA (средство выбора).
- ∅ Стафилококковые инфекции (*S. aureus*, *S. epidermidis*) при аллергии к пенициллинам и цефалоспорином.
- ∅ Инфекции, вызванные *E. faecium* (средство выбора).
- ∅ Инфекции, вызванные ванкомицин-резистентными энтерококками (средство выбора).
- ∅ Тяжелые инфекции, вызванные устойчивыми к ампициллину штаммами *E. faecalis*.

## *В качестве средства эмпирической терапии.*

- ∅ Госпитальная пневмония при риске MRSA (средство выбора).
- ∅ Госпитальные инфекции кожи и мягких тканей.
- ∅ Катетерассоциированный ангиогенный сепсис.
- ∅ Перитонит при перитонеальном диализе.
- ∅ Фебрильная нейтропения – на втором этапе при неэффективности стартовой терапии.

## *Дополнительные показания*

- ∅ Вентиляторассоциированная пневмония у пациентов высокого риска (APACHE > 20) – в комбинации с антипсевдомонадными цефалоспорином III–IV поколения или карбапенемами.
- ∅ Внебольничная пневмония стафилококковой этиологии.

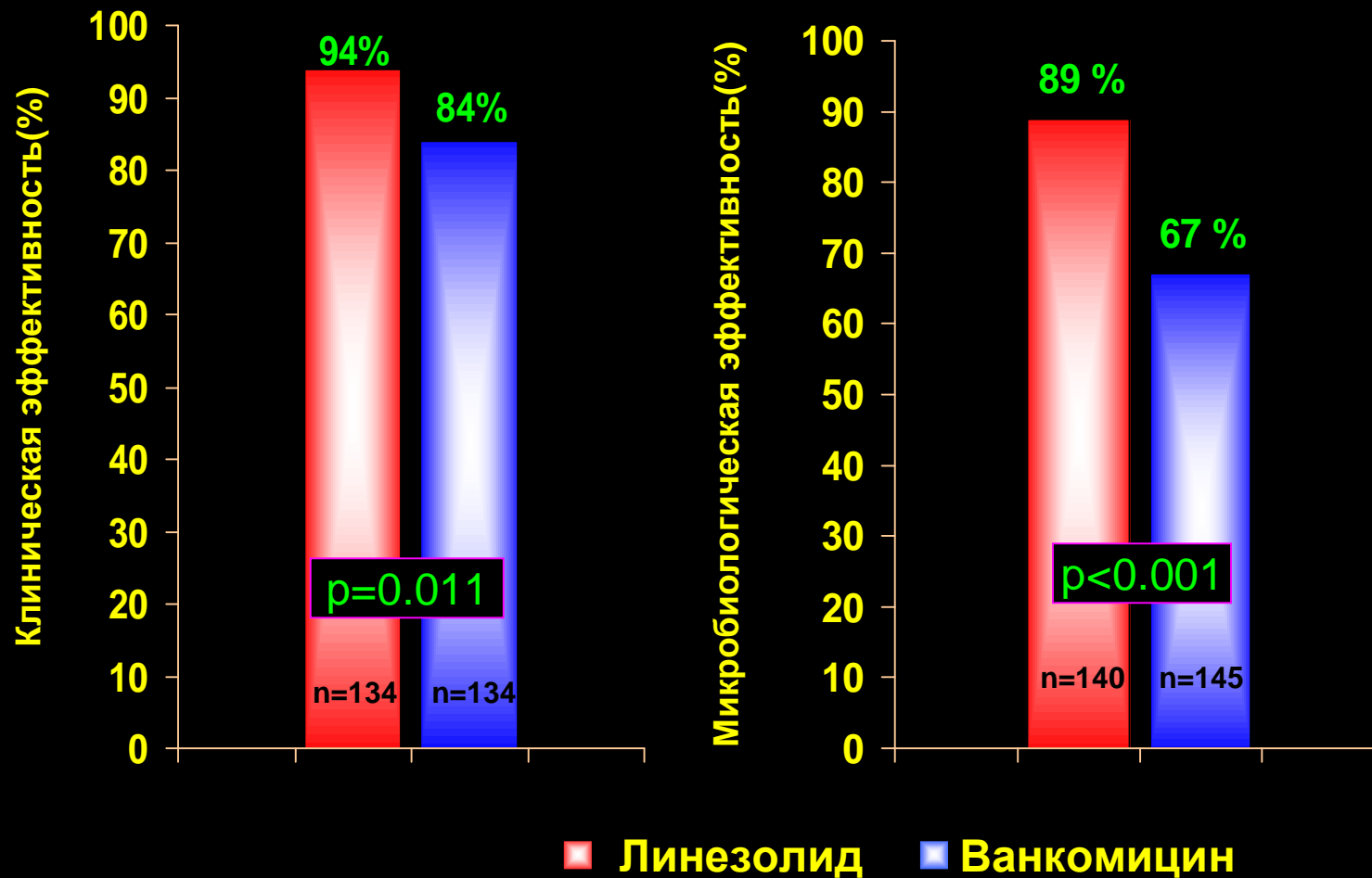
# Лечение инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ). Руководство IDSA – Американского общества по инфекционным заболеваниям, 2005

- ∅ Эмпирическая терапия должна включать антибиотики, активные против резистентных микроорганизмов.
- ∅ Для пациентов с тяжелыми инфекциями, а также в случае неэффективности эмпирической терапии:
  - В случае *S aureus* врач должен учесть возможную резистентность и использовать препараты, эффективные в отношении MRSA (напр., ванкомицин, линезолид или даптомицин).



*Adapted from Stevens DL, et al. Clin Infect Dis. 2005; 41:1373-1406.*

# Линезолид в сравнении с ванкомицином у пациентов с ИКМТ, вызванными MRSA: клиническая и микробиологическая эффективность



Адаптировано из : Weigelt J, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2260-6.

# Линезолид

∅ **Препарат выбора при MRSA инфекциях кожи и мягких тканей**

- Клиническая эффективность выше ванкомицина на 10%
- Эрадикация MRSA на 22% выше ванкомицина ( $P < 0.001$ )

*[Weigelt e.a., 2003]*

∅ **Препарат выбора при НПивл, вызванной MRSA**

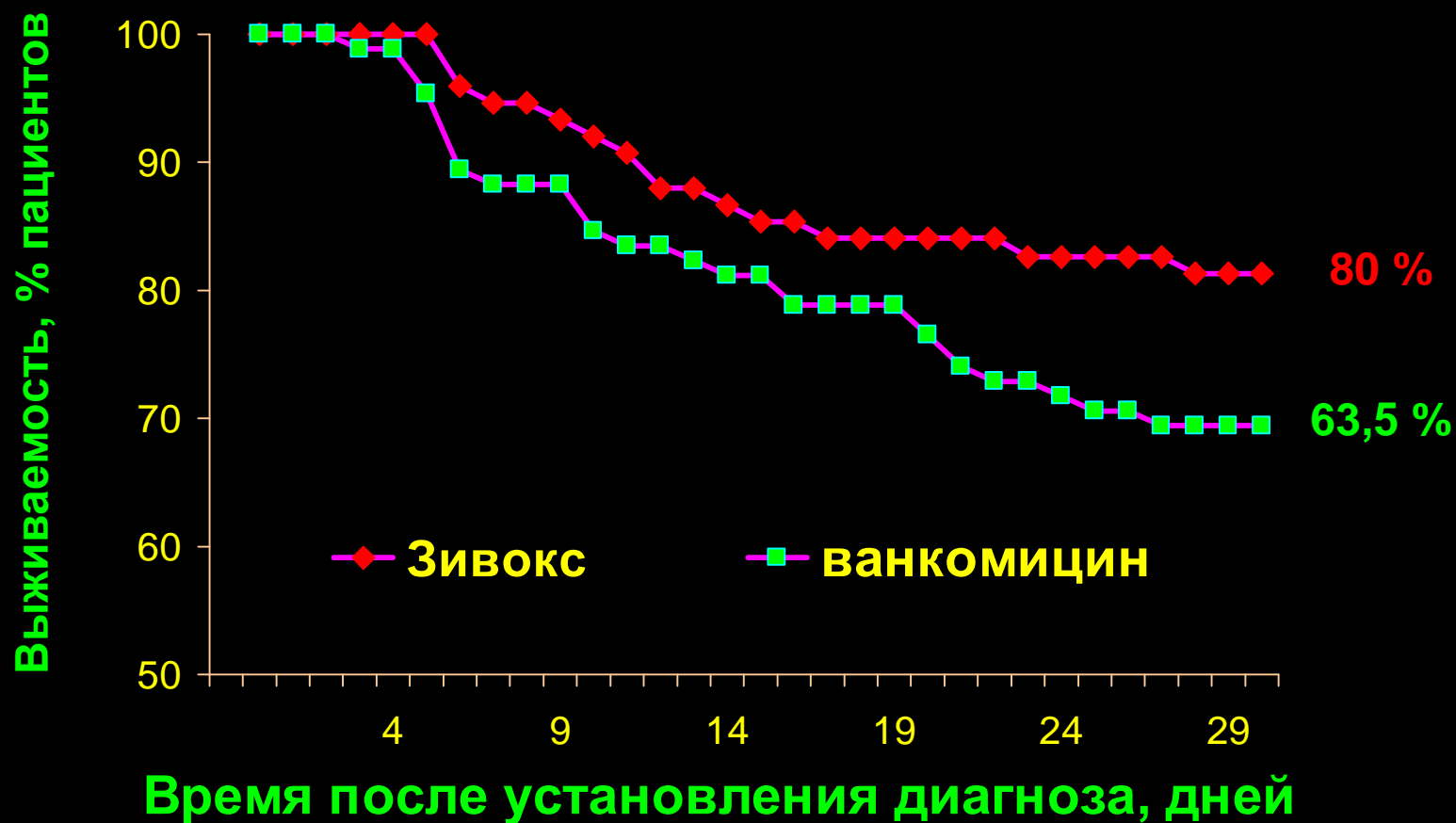
- Концентрации линезолида в легких в 6-8 раз выше концентраций ванкомицина
- Превосходит ванкомицин по клинической эффективности в 3 раза
- Летальность на фоне линезолида в 2,2 раза ниже по сравнению с ванкомицином

*[M.Kollef e.a. ICM 2004;30:388-94]*

∅ **При ангиогенных инфекциях/бактериемии не имеет преимуществ по сравнению с ванкомицином.**

# Линезолид- более высокий показатель выживаемости в сравнении с ванкомицином

Ретроспективный анализ 2 рандомизированных, двойных, плацебо – контролируемых исследований.



## Линезолид (Зивокс)

- Ø Пакеты п/э для ВВ инфузии, 2 мг/мл, 300 мл.
- Ø Пакеты п/э для ВВ инфузии, 2 мг/мл, 100 мл.
- Ø Таблетки, 0,4 г. и 0,6 г. № 10.
- Ø Гран. д/сусп. д/приема внутрь 100 мг/5 мл – 150 мл.

# Линезолид

*В/в*

∅ Взрослые: 0,6 г каждые 12 ч.

∅ Дети от 5 лет: 10 мг/кг (но не более 0,6 г) каждые 12 ч.

∅ Вводят путем медленной инфузии в течение 20-30 мин

*Внутрь (независимо от приема пищи)*

∅ Взрослые: 0,6 г каждые 12 ч.

∅ Дети от 5 лет: 10 мг/кг (но не более 0,6 г) каждые 12 ч.

∅ Длительность фармакотерапии:

ü Внебольничная и госпитальная пневмония в/в или  
внутрь, 10-14 дней.

ü Инфекции кожи и мягких тканей в/в или внутрь, 10-14  
дней.

ü Энтерококковые инфекции - в/в или внутрь, 14-28 дней.

# Линезолид

## *Лекарственные взаимодействия*

- ∅ Линезолид в растворе для инфузий несовместим с цефтриаксоном, амфотерицином В, диазепамом, пентамидином, фенитоином, эритромицином и ко-тримоксазолом.
- ∅ Линезолид является слабым обратимым ингибитором МАО, в связи с чем у некоторых пациентов может приводить к умеренному усилению прессорного эффекта допамина, псевдоэфедрина и фенилпропаноламина.



# Руководство ATS – IDSA, 2005

## **MRSA:**

- ∅ Линезолид является альтернативой ванкомицину для лечения ВАП, вызванной MRSA, и может быть предпочтителен на основании данных анализа 2-х проспективных рандомизированных исследований. Линезолид также предпочтителен у пациентов с почечной недостаточностью и/или получающих нефротоксичные препараты...
- ∅ ...хотя ванкомицин является стандартом терапии заболеваний, обусловленных MRSA, данные клинических исследований свидетельствуют о риске клинической неудачи 40 % и более в отношении ВАП, обусловленной MRSA (при использовании в стандартной дозе 1 г каждые 12 часов)...**Данные исследования позволяют предположить, что случаи неудачи терапии ванкомицином могут быть связаны с неадекватным дозированием.**

# АМП активные в отношении MRSA

## *Антимикробная активность*

- ∅ Антибиотики этих классов проявляют преимущественную активность против грамположительных микроорганизмов, в том числе полирезистентных.
- ∅ Основные представители этих классов – ванкомицин, линезолид и даптомицин – имеют сходный спектр антимикробной активности, за исключением грамотрицательных анаэробных бактерий, против которых активен только линезолид.
- ∅ Основные различия между этими препаратами заключаются в том, что линезолид и даптомицин сохраняют активность против резистентных к ванкомицину энтерококков и стафилококков, клиническое значение которых в последние годы возросло.

# АМП активные в отношении MRSA

## *Особенности фармакокинетики*

- Ø Ванкомицин и даптомицин применяются исключительно парентерально, линезолид имеет две лекарственные формы – для в/в инфузий и приема внутрь (абсолютная биодоступность около 100%).
- Ø *Основные фармакокинетические различия между этими препаратами заключаются в способности проникать в ткани макроорганизма.*
- Ø Для ванкомицина характерны более высокие концентрации в крови. Тканевые концентрации ванкомицина низкие, и в некоторых тканях (респираторный тракт, клапаны сердца, жир, кости, ЦНС) терапевтические концентрации обычно не достигаются.
- Ø Линезолид проникает в ткани в гораздо большей степени, и терапевтические концентрации в тканях дыхательных путей, костях, ЦНС обычно достигаются (по клапанам сердца данных нет).
- Ø Даптомицин создает терапевтические концентрации в большинстве тканей, за исключением легких.
- Ø Ванкомицин и даптомицин выводятся почками, линезолид метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся с мочой.

# АМП активные в отношении MRSA

## Основные показания

- ∅ Инфекции любой локализации, вызванные метициллин-резистентными стафилококками – MRSA (средство выбора).
- ∅ Стафилококковые инфекции (*S. aureus*, *S. epidermidis*) при аллергии к пенициллинам и цефалоспорином.
- ∅ Инфекции, вызванные *E. faecium* (средство выбора).
- ∅ Тяжелые инфекции, вызванные устойчивыми к ампициллину штаммами *E. faecalis* (средство выбора).
- ∅ Инфекционный эндокардит, вызванный *S. viridans*, *S. bovis* (при аллергии к β-лактамам), *E. faecalis* (в комбинации с гентамицином).
- ∅ Менингит, вызванный пенициллин-резистентными пневмококками.
- ∅ Антибиотикассоциированная диарея, вызванная *C. difficile* – псевдомембранозный колит (средство выбора).

# АМП активные в отношении MRSA

## *В качестве средства эмпирической терапии*

- Ø Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана.
- Ø Инфекционный эндокардит протезированного клапана (средство выбора).
- Ø Катетерассоциированный ангиогенный сепсис (средство выбора).
- Ø Посттравматический или послеоперационный гнойный менингит – в комбинации с цефалоспоридами III–IV поколения или карбапенемами (средство выбора).
- Ø Перитонит при перитонеальном диализе.
- Ø Фебрильная нейтропения – на втором этапе при неэффективности стартовой терапии (средство выбора).

## *Дополнительные показания*

- Ø Вентиляторассоциированная пневмония у пациентов высокого риска (APACHE>20) – в комбинации с антипсевдомонадными цефалоспоридами III–IV поколения или карбапенемами.
- Ø Госпитальные инфекционные осложнения у больных, находящихся на гемодиализе.

# Перспективные препараты активные в отношении MRSA и VRE

## Производные ацилдепсипептидов

- Ø Объединенная группа исследователей из Брауновского университета и Массачусетского технологического института усовершенствовала структуру ацилдепсипептидов (acyldepsipeptides, или ADEP) - веществ, обладающих антибактериальными свойствами.
- Ø Они связываются с белком бактериальной клетки, который работает как "чистильщик клеточного мусора". Этот белок, называемый ClpP, разрушает те белки, которые свернуты неправильно или повреждены, и могут быть вредны для клетки".
- Ø Однако при связывании бактериального белка ClpP с молекулой ацилдепсипептида протеин уже не может действовать избирательно. По сути, связавшись с молекулой ADEP, белок-чистильщик начинает "буйствовать" и уничтожать нормальные белки бактериальной клетки, что в итоге приводит к ее гибели.
- Ø Поставленные в пробирке опыты показали большую эффективность данного антибиотика в отношении золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), фекального энтерококка (*Enterococcus faecalis*), пневмококка (*Streptococcus pneumoniae*).