ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Антибактериальные препараты группы гликопептидов, липогликопептидов, липопептидов, оксазолидинонов.

составители:
д.б.н., проф., зав. кафедрой фармации и фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармации и фармакологии *С.В. Дьяченко*

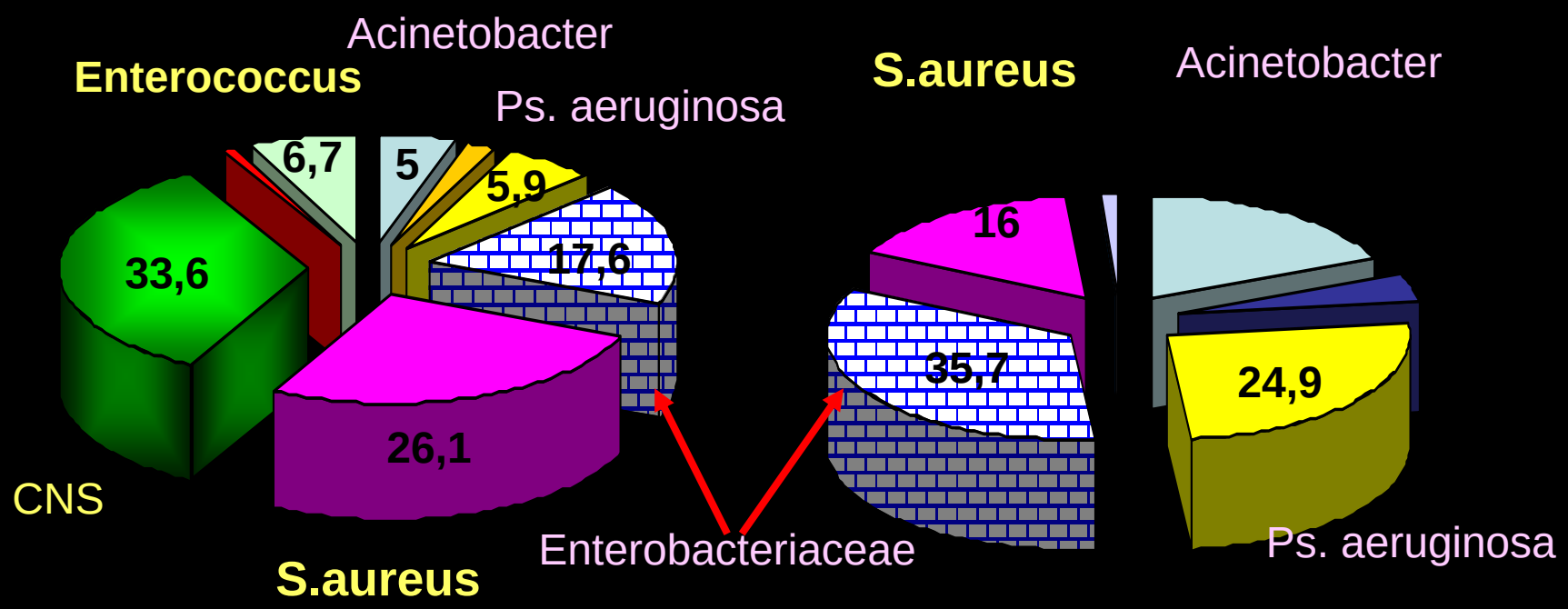
Хабаровск, 2018

- 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 %)



Инфекции кровотока

Инфекции дыхательных путей

Сидоренко С.В. и др., Антибиотики и химиотерапия, 3-4, 2005

Активность антимикробных препаратов в отношении различных видов S. aureus

S.aureus	PRSA	MRSA	VRSA
➢Пенициллин, ➢Ампициллин, ➢Амоксициллин, ➢Азлоциллин	➢Оксациллин ➢Цефалоспорины I-II (цефазолин, цефуроксим) ➢Защищенные пенициллины: (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам)	➢Ванкомицин ➢Телаванцин ➢Оритаванцин ➢Далбаванцин ➢Даптомицин ➢Тигециклин ➢Цефтобипрол ➢Цефтаролин ➢Линезолид (только при непереносимости ванкомицина) ➢Тедизолид	➢Линезолид ➢Даптомицин?

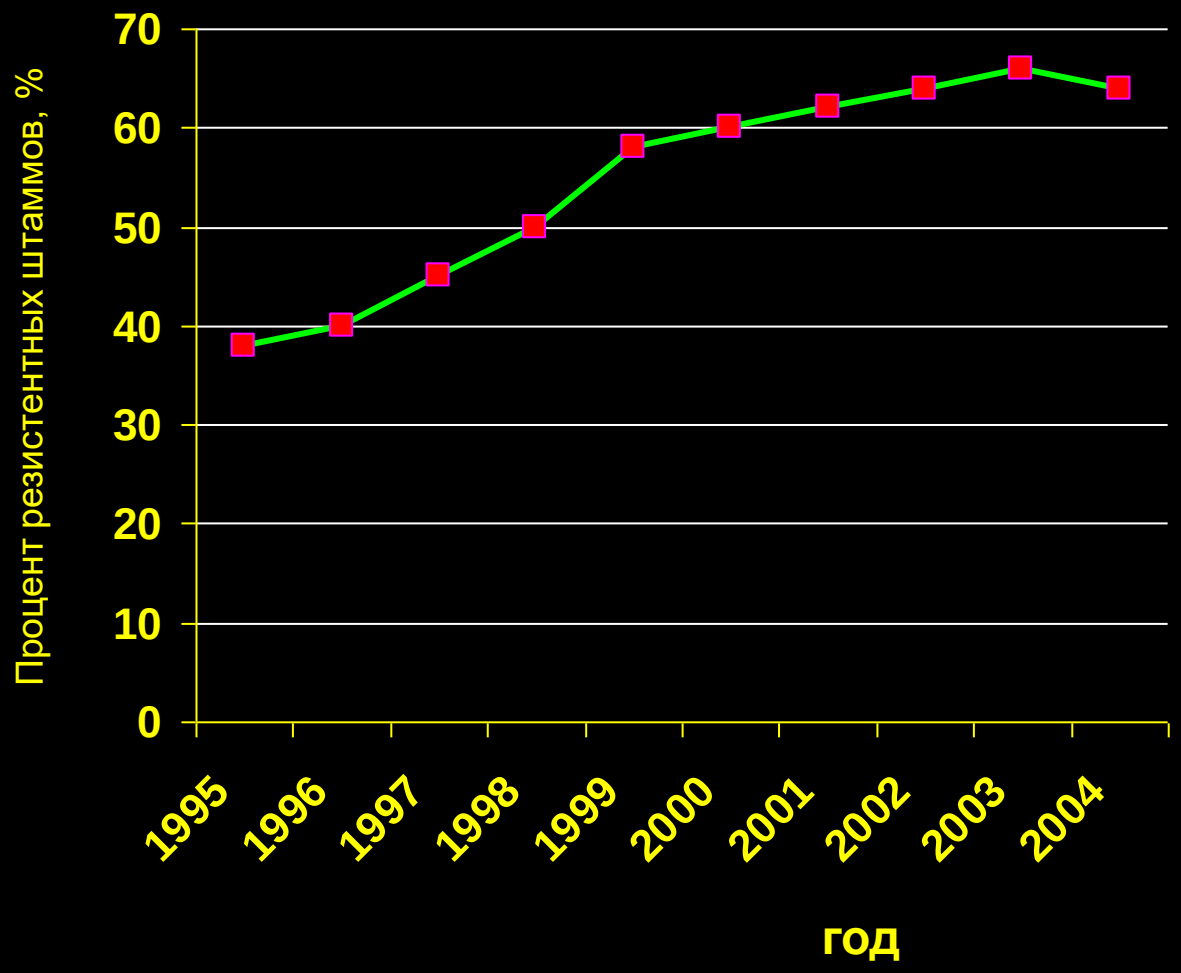
Плазмидные β-лактамазы класса А стафилококков

Модификация мишени действия ПСБ2а

Синтез модифицированной боковой полипептидной цепи.

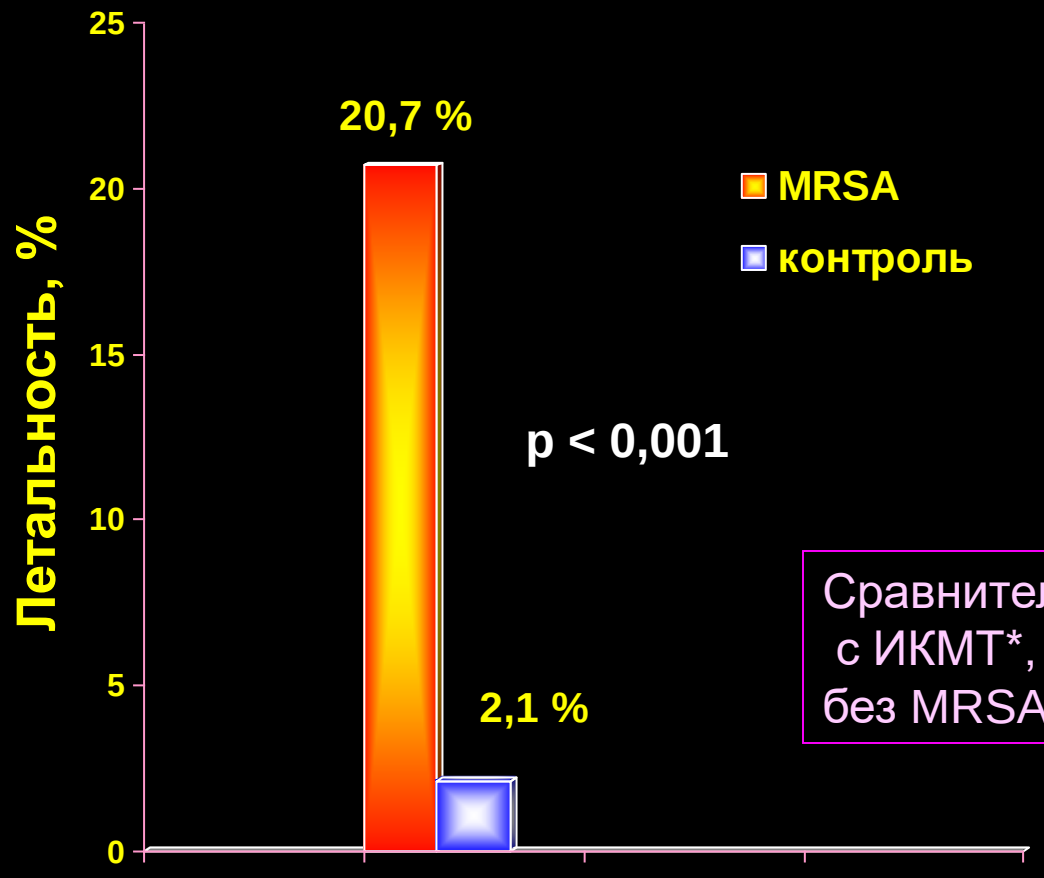
?

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



Источник: NNIS System: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_data.html

Количество случаев инфекции кожи и мягких тканей с летальным исходом

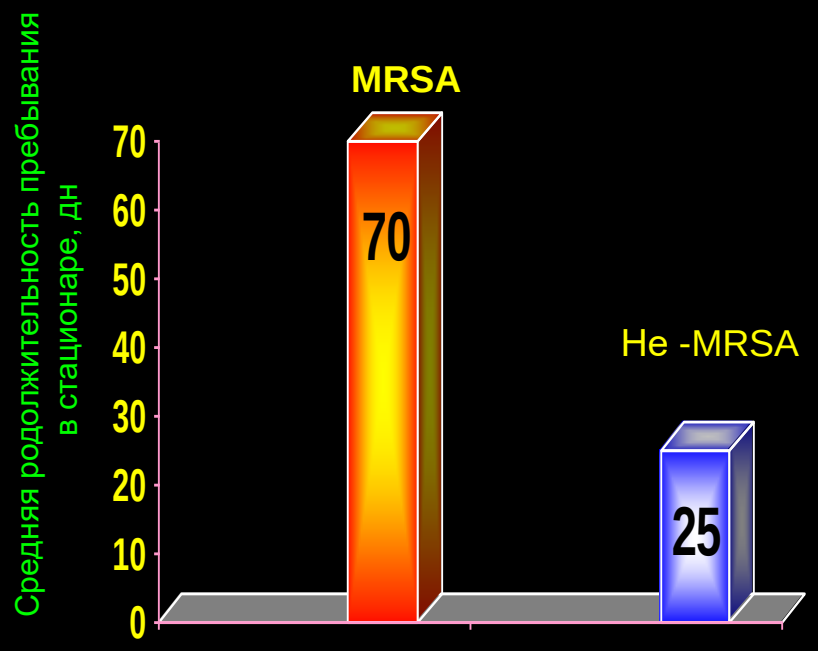


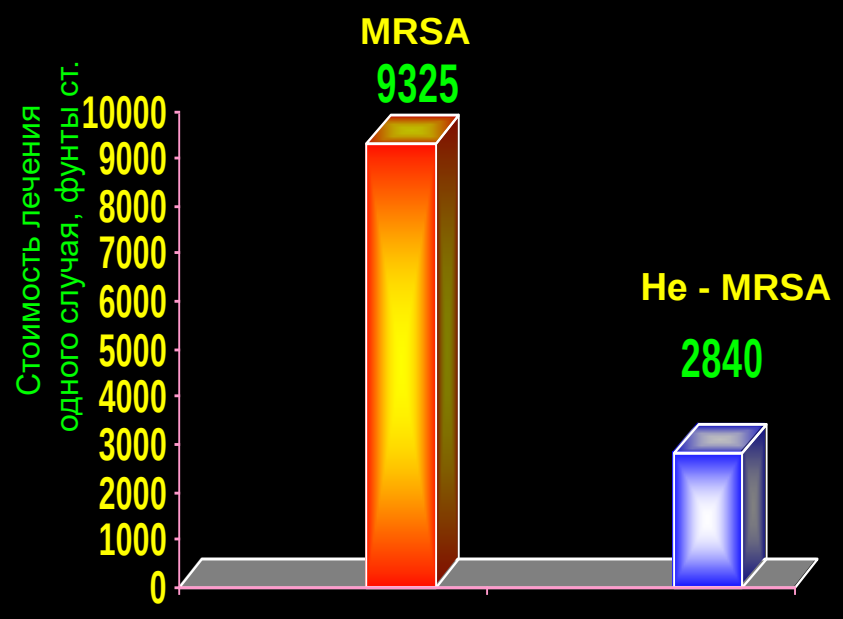
Сравнительный анализ пациентов с ИКМТ*, обусловленной MRSA и без MRSA

*ИКМТ- инфекции кожи и мягких тканей

Kaye et al., EID Vol.10,No 6, 2004

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.**

Watters K. et al. The Journal of Laringology & Otology. 2004,Vol.118.

АМП активные в отношении MRSA

- *Ванкомицин* – природный антибиотик (в медицинской практике с 1958 г.), относящийся к классу гликопептидов (другой представитель класса – тейкопланин – в РФ не применяется).
- *Телаванцин* – первый представитель класса липогликопептидов.
- *Даптомицин* – первый представитель класса липопептидов.
- *Линезолид* – первый представитель нового класса синтетических антибактериальных средств – оксазолидинонов, в РФ применяется с 2001 г.
- *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)*

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

Грам(+) кокки:	➢**Стафилококки, в том числе PRSA, MRSA и *S. epidermidis*;** ➢**Стрептококки, включая пневмококки, резистентные к пенициллину и другим антибиотикам ?;** ➢**Энтерококки (*E. faecalis*, *E. faecium*).**
Анаэробы:	➢**Клостридии, включая *C. difficile*.**

ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Модификация мишени действия

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

- ***Флебиты*** **(наиболее часто).**
- **При быстром внутривенном введении происходит высвобождение гистамина из тучных клеток с развитием тошноты, гипотензии, гиперемии груди и шеи (синдром "красной шеи",** ***"красного человека").***
- ***Ототоксичность:*** **шум в ушах, нарушение слуха (как правило, у лиц пожилого возраста и при нарушении функции почек).**
- ***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 пузырчатый 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 Т1/2 (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 in vitro	Более высокая активность в отношении S. aureus, Streptococcus spp., Enterococcus spp.	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

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

«ПРОБЛЕМЫ» ВАНКОМИЦИНА

- Недостаточная тканевая пенетрация
  - ✓ легкие, клапаны сердца, ЦНС
- Стафилококки со сниженной чувствительностью к ванкомицину
- Резистентность
  - ✓ Энтерококки – VRE:
    - В ОРИТ США 20-30%.
    - В Европе 2-5%.
    - В России – данные отсутствуют.

Новые гликопептиды / гликолипопептиды

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

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

Липогликопептиды – телаванцин

Липогликопептиды (телаванцин)

- **Инъекционный липогликопептидный антибиотик телаванцин является полусинтетическим дериватом ванкомицина.**

Липогликопептиды (телаванцин)

Механизм действия

- **Связывается с концевым дипептидом D-Ala-D-Ala, в результате происходит блокада последних стадий синтеза пептидогликана - включения предшественника в растущую цепь этого полимера и образования поперечных сшивок.**
- **Второй механизм действия, предполагает деполяризацию бактериальной мембраны, которая приводит к нарушению ее целостности. Возможно этот механизм действия обуславливается взаимодействием липофильной (decylaminoethyl) боковой цепи телаванцина с биослоем липидной мембраны бактериальной клетки.**
- **Двойной механизм действия объясняет более высокую активность телаванцина по сравнению с ванкомицином.**

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 пенистая моча.

Телаванцин (Vibativ)

Показания к применению

- **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.**

- **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)

- 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.
- 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 / гликолипопептиды

- 6 августа 2014 года зарегистрирован препарат – Orbactiv (Oritavancin).
- Производитель антибиотика – The Medicines Company.
- Это новый гликопептидный антибиотик, предназначенный для лечения пациентов с осложненными инфекциями кожи.

Новые гликопептиды / гликолипопептиды

- Dalvance (Dalbavancin) производства компании Durata Therapeutics.
- FDA его зарегистрировала 23 мая 2014 года.
- Показание к применению у Dalvance пока одно – острые осложненные бактериальные инфекции кожи и ее структур Complicated Skinand Skin Structures Infections (CSSSI).
- Это группа заболеваний, относящейся к области «гнойной хирургии», в генезе которых больше значение играет MRSA (метициллин-устойчивый золотистый стафилококк).

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, наступает гибель бактериальной клетки.**
- **В отличие от бета-лактамных 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)

Приобретенная резистентность

- Устойчивость стафилококков к даптомицину описана, но не распространена.
- По данным Европейского мониторинга антибиотикорезистентности, более 99% MRSA и энтерококков сохраняют чувствительность к даптомицину.
- 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.**
- **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.**

Липопептиды (Даптомицин)

Фармакокинетика

- Даптомицин преимущественно распределяется в высоковаскуляризированных тканях и в незначительной степени проникает через ГЭБ и плацентарный барьер при одно- и многократном применении.

- Низкие концентрации в легких.

- Даптомицин в основном выделяется с мочой (78%), при этом около 50% действующего вещества в неизменном виде выделяется с мочой в течение 24 ч.

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)

- **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.**

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

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	➢ *S.aureus* - MRSA, MSSA, VISA/VRSA; ➢ *Enterococcus*, включая VRE; ➢ *S.pneumoniae*, включая пенициллино-резистентные; ➢ *S.epidermidis*
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 - мониторирование креатинфосфокиназы (КФК) перед лечением и еженедельно; прекращение лечения, если КФК >5 х 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:

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

В качестве средства этиотропной терапии:

- **Инфекции любой локализации (кроме бронхолегочных), вызванные MRSA.**
- **Стафилококковые инфекции при аллергии к b-лактамным антибиотикам.**
- **Стафилококковая бактериемия.**

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

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]*

Группа оксазолидинонов

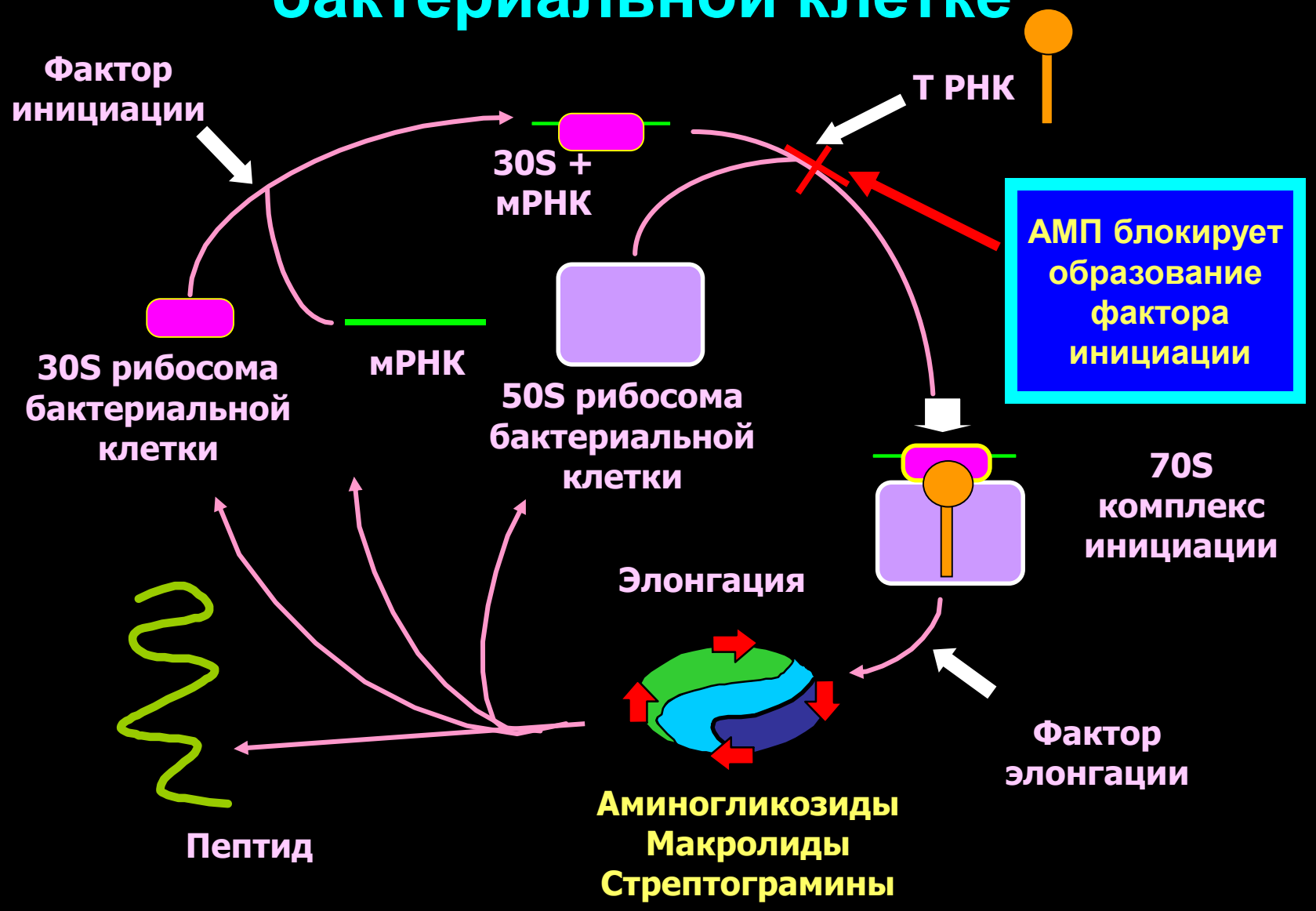
- Из оксазолидинонов, являющихся одной из новых групп синтетических АМП, в клинической практике применяется антибиотик линезолид.
- Зарегистрирован FDA в 2000 году.
- Зарегистрирован в России - конец 2000 года

Линезолид

Механизм действия

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

Линезолид– механизм действия в бактериальной клетке



Norrby R. Expert Opin Pharmacother. 2001; 2:293-302

Оксазолидиноны

- Первый представитель класса – линезолид
- Антимикробная активность - Грам(+)
- Staphylococcus spp. в том числе MRSA и MRSE (сохраняет активность в отношении ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) и стафилококков со сниженной чувствительность к ванкомицину (VISA), Enterococcus spp. (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), S.pneumoniae (в том числе АРП), Streptococcus spp., Clostridium spp., Peptostreptococcus spp.
- Резистентных к линезолиду штаммов в РФ не выявлено.
- Возможность парентерального и <u>перорального</u> применения

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

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

Линезолид - активность *in vitro*

Микроорганизмы	$МПК_{90}$ (мг/л)	Диапазон МПК (мг/л)	Чувств. (% штаммов)
MSSA	2	1-2	100
MRSA	2	1-2	100
Enterococcus faecalis	4	4	100
Enterococcus faecium	4	4	100
S. pneumoniae (Pen-S)	1	1-2	100
S. pneumoniae (Pen-I)	2	0.5-2	100
S. pneumoniae (Pen-R)	2	1-2	100

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.

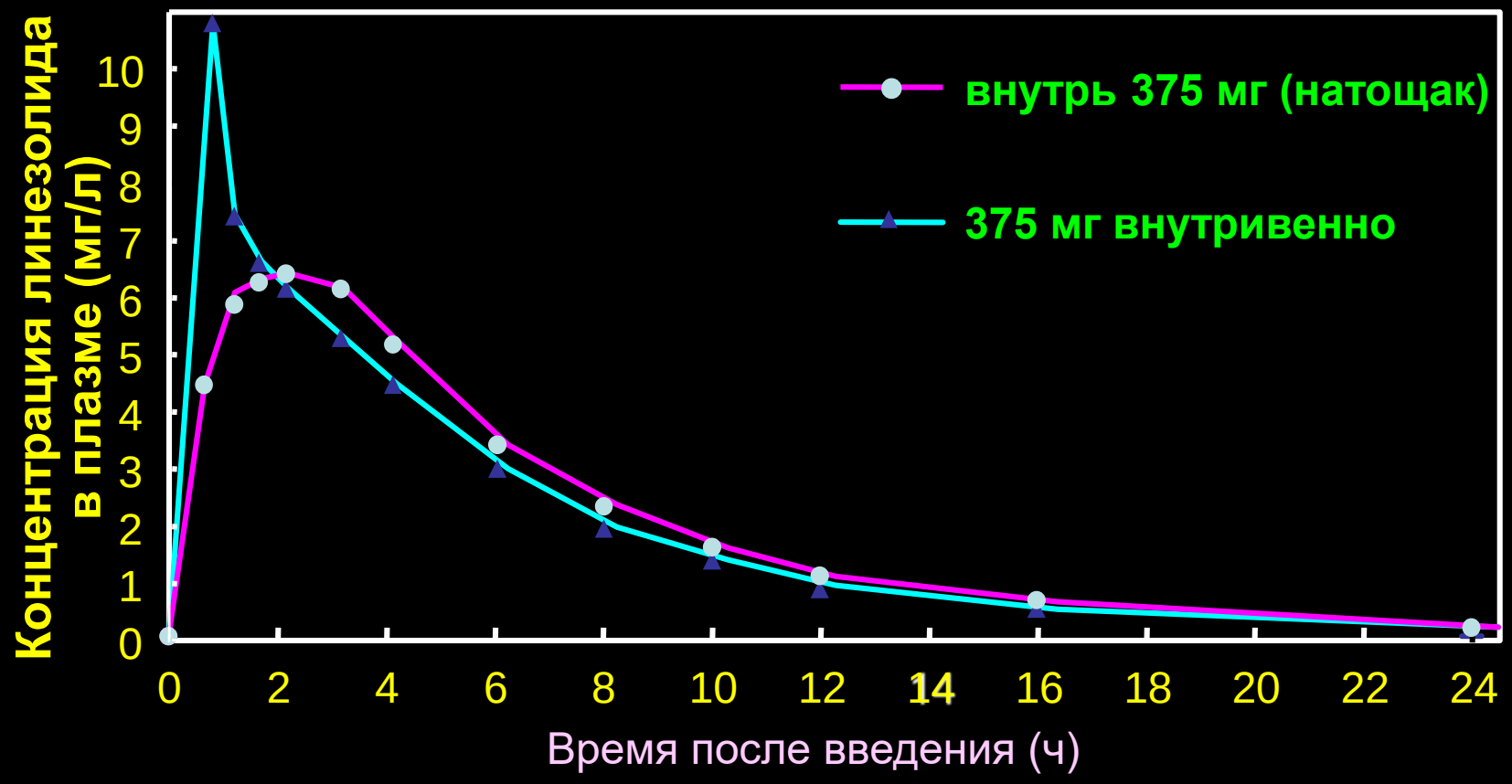
ЛИНЕЗОЛИД - ФАРМАКОКИНЕТИКА

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%)

Инструкция по медицинскому применению препарата Зивокс-таблетки, одобрена Росздравнадзором 13.01.2006, инфузионный раствор и суспензия – одобрена ФЛК МЗ РФ 29.04.04, пр. № 2 П

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



Norrby R. *Exp Opin Pharmacother*. 2001;2:298.

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

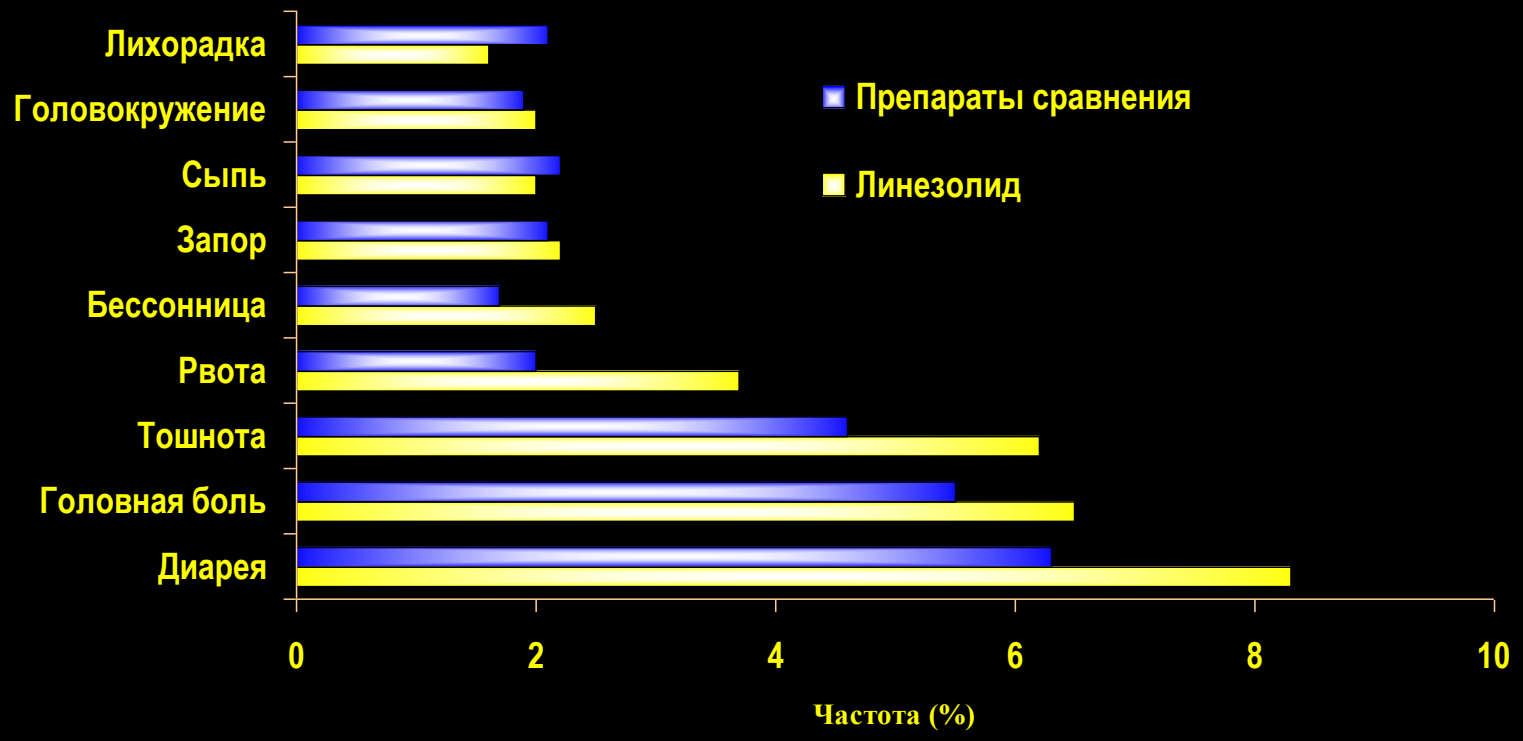
Линезолид

Нежелательные реакции

- *Печень:* **повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, увеличение уровня билирубина в крови.**
- *Кровь:* **обратимая анемия и тромбоцитопения.**

Линезолид - безопасность

Частота нежелательных явлений, встречавшихся по крайней мере у 2% больных в исследованиях II/III фазы[1]



*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

ZYVOX™ [US Package Insert]. New York, NY: Pfizer Inc. April 2005.

Линезолид в педиатрии

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

Показания	Разовая доза и способ применения*	Рекомендуемая продолжительность лечения
Внебольничная пневмония Госпитальная пневмония Инфекции кожи и мягких тканей	10 мг/кг массы ВВ или внутрь каждые 8 часов.	10-14 дней
Инфекции, вызванные Enterococcus spp.	10 мг/кг массы ВВ или внутрь каждые 8 часов.	14-28 дней
* Для детей с рождения до 12 лет. Для детей старше 12 лет дозы Зивокса соответствуют взрослым.		

Инструкция по медицинскому применению препарата Зивокс, одобрена ФЛК МЗ РФ 29.04.2004,пр.№ 2П

Линезолид

В/в

- **Взрослые: 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.**

- **Длительность фармакотерапии:**
- ✓ **Внебольничная и госпитальная пневмония** в/в или внутрь, 10-14 дней.
- ✓ **Инфекции кожи и мягких тканей** в/в или внутрь, 10-14 дней.
- ✓ **Энтерококковые инфекции** - в/в или внутрь, 14-28 дней.

Линезолид (Зивокс)

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

Линезолид

Основные показания.

- Инфекции любой локализации, вызванные MRSA (средство выбора).
- Стафилококковые инфекции (S. aureus, S. epidermidis) при аллергии к пенициллинам и цефалоспоринам.
- 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 цефалоспоринами III–IV поколения или карбапенемами.
- Внебольничная пневмония стафилококковой этиологии.

Руководство ATS – IDSA по лечению пневмонии

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

Возбудители	**Комбинированная антибактериальная терапия**
-P.aeruginosa -K. pneumoniae -Acinetobacter spp.	Антисинегнойный цефалоспорин или Антисинегнойный карбапенем или Ингибитор – защищенный бета – лактам. + Антисинегнойный фторхинолон или аминогликозид
+	+
Метициллин резистентный Staphilococcus aureus **(MRSA)**	**Линезолид** или ванкомицин

ATS – IDSA Guidelines Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:388

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

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.**

АМП активные в отношении MRSA

Особенности фармакокинетики

- **Ванкомицин и даптомицин применяются исключительно парентерально, линезолид имеет две лекарственные формы – для в/в инфузий и приема внутрь (абсолютная биодоступность около100%).**
- ***Основные фармакокинетические различия между этими препаратами заключаются в способности проникать в ткани макроорганизма.***
- **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.**
- **Линезолид проникает в ткани в гораздо большей степени, и терапевтические концентрации в тканях дыхательных путей, костях, ЦНС обычно достигаются (по клапанам сердца данных нет).**
- **Даптомицин создает терапевтические концентрации в большинстве тканей, за исключением легких.**
- **Ванкомицин и даптомицин выводятся почками, линезолид метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся с мочой.**

Группа оксазолидинонов

- 20 июня 2014 года, одобрение получил Sivextro (Tedizolid phosphate), производства Cubist, которого недавно поглотил Merck & Co., Inc.
- Этот антибиотик относительно нового класса – оксазолидиноны, первым из которых стал Линезолид.
- Препарат предназначен для лечения взрослых пациентов с осложненными инфекциями кожи.