

Глава 10. Гликопептиды

Гликопептиды являются природными антибиотиками, которые вырабатываются некоторыми почвенными актиномицетами. Первые представители этого класса — **ванкомицин и ристоцетин** — были получены в середине прошлого века. Ристоцетин (выпускавшийся в России под названием ристомицин) был впоследствии запрещен к использованию ввиду высокой гематотоксичности. В дальнейшем были получены гликопептиды с несколько модифицированной структурой (так называемые липогликопептиды) — **тейкопланин, телаванцин, далбаванцин** (табл. 39), **оритаванцин¹** и некоторые другие препараты.

Гликопептиды обладают узким спектром активности. Их главное клиническое значение заключается в активности против наиболее устойчивых грамположительных кокков: метициллинорезистентных стафилококков, пенициллинорезистентных пневмококков, энтерококков с высоким уровнем резистентности к пенициллину и аминогликозидам.

ВАНКОМИЦИН

Природный антибиотик, применяющийся с конца 50-х гг. прошлого века. Первоначально он использовался для лечения инфекций, вызванных пенициллинорезистентными стафилококками. В дальнейшем с введением в клиническую практику пенициллинаустойчивых пенициллинов, линкозамидов и цефалоспоринов применение ванкомицина сократилось. Вновь возросший интерес к препарату, произошедший в 1980-е гг., связан с увеличением распространенности инфекций, вызываемых такими возбудителями, как MRSA, коагулазонегативные стафилококки, энтерококки.

Антибактериальное действие ванкомицина связано с нарушением образования клеточной стенки микроорганизмов. В связи с особенностями механизма действия, отличающегося от такового β -лактамов, он оказывает более медленный бактерицидный эффект (по этой причине клинический эффект также развивается более медленно). На энтерококки действует бактериостатически. Обладает постоянным антибиотическим эффектом, продолжительность которого составляет около 1 ч.

Спектр активности

Грам (+) кокки: стафилококки, в том числе MRSA, коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*); менее чувствителен *S. haemolyticus*;

стрептококки, особенно БГСА и *S. pneumoniae* (включая пенициллинорезистентные штаммы); более устойчивы зеленящие стрептококки и *S. agalactiae*;

энтерококки (*E. faecalis*, *E. faecium*) умеренно чувствительны (встречаются ванкомицинорезистентные штаммы).

Грам (+) палочки: листерии, коринебактерии, *B. antracis*, *B. cereus*.

¹ Не зарегистрирован в РФ.

Анаэробы: клоstrидии (включая *C. difficile*), анаэробные кокки.

Грам(–) палочки: *F. meningosepticum*.

Все другие представители грам(–) флоры устойчивы.

Фармакокинетика

Практически не всасывается при приеме внутрь. Вводить в/м не рекомендуется в связи с выраженным местнораздражающим действием, следствием которого является резкая болезненность, иногда с развитием некрозов. Основной путь введения — в/в. Хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы и ткани. Создает высокие концентрации в плевральной, перикардиальной и синовиальной жидкости. Через ГЭБ проходит только при воспалении оболочек мозга. Не метаболизируется, выделяется в неизмененном виде через почки путем клубочковой фильтрации. $T_{1/2}$ — 6–8 ч, может увеличиваться у новорожденных (особенно недоношенных), пожилых и при почечной недостаточности. В то же время у детей, у пациентов сожогами и нейтропенией, а также у наркоманов возможно его укорочение. Поэтому применение ванкомицина у перечисленных категорий больных желательно проводить под контролем ТЛМ. При этом допустимо определять только остаточную концентрацию (перед очередным введением), которая должна составлять 5–10 мкг/мл.

Нежелательные реакции

- ♦ Флебиты, лихорадка, озноб отмечаются наиболее часто. *Меры профилактики:* максимально допустимое разведение ванкомицина, медленное введение (не менее чем за 1 ч).
- ♦ Синдром «красной шеи» («красного человека») — анафилактоидная реакция, вызванная высвобождением гистамина при быстром в/в введении, проявляется гиперемией груди и шеи, тошнотой, гипотензией. *Меры профилактики:* медленное введение; иногда перед введением ванкомицина применяют антигистаминные препараты.
- ♦ Ототоксичность: шум в ушах, нарушение слуха (особенно восприятие высоких частот) — встречаются редко; как правило, обратимы. *Факторы риска:* пожилой возраст, нарушение функции почек, сочетание с аминогликозидами.
- ♦ Нефротоксичность — снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит. *Факторы риска:* длительный курс (более 3 нед.), исходные нарушения функции почек, сочетание с аминогликозидами или петлевыми диуретиками.
- ♦ Гематотоксичность — нейтропения, тромбоцитопения (редко).
- ♦ Аллергические реакции: макулопапулезная или эритематозная сыпь, эозинофилия (редко).

В целом многолетний опыт использования ванкомицина показал, что данный антибиотик гораздо более безопасен, чем считалось ранее. Отчасти это связано с тем, что современные препараты ванкомицина лучше очищены от примесей по сравнению с теми, которые применялись в 1950–1960-х гг. Важное значение имеет строгое соблюдение дозировок, скорости в/в введения, учет факторов риска.

Показания

- ♦ Тяжелые системные инфекции, вызванные MRSA, MRSE, энтерококками, пенициллинорезистентными пневмококками, в том числе при аллергии к β -лактамам:
 - инфекции НДП;
 - инфекции МВП;

- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- инфекционный эндокардит;
- сепсис;
- менингит.
- ◆ *C. difficile*-ассоциированная диарея, псевдомембранный колит (внутрь);
- ◆ Периоперационная антибиотикопрофилактика при ортопедических, кардиохирургических или нейрохирургических операциях в лечебных учреждениях с высокой частотой выделения MRSA или при аллергии на β -лактамы.

Дозировка

Взрослые

В/в (только капельно!) — по 1,0 г каждые 12 ч или 30 мг/кг массы тела/сут в 2 введения. Разовая доза разводится в 100–200 мл 5% глюкозы или 0,9% натрия хлорида. Каждое введение должно продолжаться не менее 1 ч (!). При инфекциях шунтов дополнительно к в/в инфузии — интрапекально по 5–10 мг каждые 48–72 ч.

Внутрь — по 0,125 г каждые 6 ч.

Дети

В/в (капельно не менее чем за 1 ч) — 40 мг/кг массы тела/сут в 4 введения (не более 2,0 г/сут); внутрь 40 мг/кг массы тела/сут в 3–4 приема.

ТЕЙКОПЛАНИН

Природный липогликопептид, полученный в 1978 г. По многим характеристикам близок к ванкомицину.

Отличия от ванкомицина

По антимикробной активности:

- ◆ в 2–4 раза более активен против MRSA и энтерококков;
- ◆ способен действовать на некоторые ванкомицинорезистентные штаммы *E. faecium*;
- ◆ менее активен против коагулазонегативных стафилококков.

По фармакокинетике:

- ◆ за счет большей липофильности лучше проникает в ткани и фагоцитарные клетки;
- ◆ значительно более длительный $T_{1/2}$ (40–70 ч), позволяющий применять препарат каждые 24–48 ч.

По переносимости:

- ◆ лучше переносится, реже вызывает нежелательные реакции, свойственные ванкомицину, не провоцирует развитие синдрома «красной шеи»;
- ◆ нефротоксические и ототоксические эффекты отмечаются только при сочетании с аминогликозидами;
- ◆ может вводиться внутривенно струйно и в/м (при в/м введении не вызывает болезненности и развития некрозов).

Показания

- ◆ Тяжелые системные инфекции, вызванные чувствительными к тейкопланину грамположительными бактериями, в том числе у лиц с аллергией к β -лактамным антибиотикам:

- инфекции НДП;
- инфекции МВП;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- инфекционный эндокардит;
- сепсис;
- перитонит (как осложнение непрерывного амбулаторного перitoneального диализа).
- Профилактика инфекционных осложнений при ортопедических и стоматологических операциях в случае риска инфекций, вызванных грамположительной флорой.
- *C. difficile*-ассоциированная диарея, псевдомемброзный колит (внутрь).

Дозировка

Взрослые

В/в (капельно или струйно) — в 1-е сут 0,4 г, в последующие по 0,2 г в однодневное; 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 в/м.

Внутрь — по 0,2 г каждые 12 ч.

Дети

В/в — до 1 мес.: в 1-е сут 16 мг/кг массы тела, далее по 8 мг/кг массы тела/сут в однодневное введение; старше 1 мес.: три первых введения по 10 мг/кг массы тела каждые 12 ч, далее по 6–10 мг/кг массы тела/сут.

ТЕЛАВАНЦИН

Полусинтетический липогликопептид нового поколения, полученный в результате модификации структуры ванкомицина. В России зарегистрирован в 2015 г.

Характеризуется более высокой антимикробной активностью по сравнению с ванкомицином и тейкопланином. В отношении всех чувствительных микроорганизмов проявляет быстрый бактерицидный эффект, что обусловлено двойным механизмом действия. Во-первых (аналогично ванкомицину), телаванцин нарушает финальные этапы образования клеточной стенки бактерий, при этом синтез ее основного структурного компонента — пептидогликана — ингибитируется в 14 раз сильнее по сравнению с эффектом ванкомицина. Во-вторых (в отличие от ванкомицина), телаванцин за счет прочного связывания с цитоплазматической мембраной микробной клетки и создания высоких локальных концентраций нарушает нормальное функционирование мембранны, в частности ее барьерную функцию.

Благодаря уникальному механизму действия телаванцин способен проявлять активность в отношении грамположительных бактерий со сниженной чувствительностью к ванкомицину, а также устойчивых к оксациллину, даптомицину, линезолиду и тигециклину.

Телаванцин обладает постантбиотическим эффектом в отношении большинства грамположительных кокков, длительность которого составляет 4–6 ч. Действует на внутриклеточно расположенные бактерии и микробные биопленки.

Спектр активности

Грам (+) кокки: стафилококки, в том числе PRSA, MRSA, штаммы *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA); коагулазонегативные стафилококки;

стрептококки, включая *S. pneumoniae* (в том числе пенициллинерезистентные штаммы), БГСА, стрептококки группы *anginosus* и *viridans*; энтерококки (*E. faecalis*, *E. faecium*).

Грам (+) палочки: листерии, коринебактерии, *B. antracis*.

Анаэробы: клостридии, лактобактерии, *Propionibacterium* spp.

Актиномицеты.

Фармакокинетика

Практически не всасывается в ЖКТ. Применяется только в/в. Имеет высокую степень связывания с белками плазмы — около 93%. Хорошо проникает в жидкость, выстилающую альвеолы, альвеолярные макрофаги. Концентрация препарата в коже составляет 40% от уровня в плазме. Незначительно метаболизируется (без участия изоферментов цитохрома P450). Выводится в основном почками, до 82% в неизмененном виде. $T_{1/2}$ составляет 8 ч, может увеличиваться при почечной недостаточности. Поэтому при снижении клиренса креатинина менее 50 мл/мин требуется коррекция режима дозирования. У пациентов со средней степенью печеночной недостаточности фармакокинетика телаванцина не изменяется.

Нежелательные реакции

- ◆ Нефротоксичность — нарушение функции почек, почечная недостаточность.
- ◆ Нейротоксичность — головная боль, бессонница.
- ◆ ЖКТ — нарушение вкуса, тошнота, запор.
- ◆ Инфекционные осложнения — чаще грибковые суперинфекции.
- ◆ Гематотоксичность — анемия.
- ◆ Кардиотоксичность — удлинение интервала QT на ЭКГ.
- ◆ Реакции на введение — лихорадка, озноб и др. (реже, чем при применении ванкомицина). *Меры профилактики:* медленное введение (не менее чем за 1 ч).
- ◆ Аллергические реакции (возможна перекрестная аллергия с ванкомицином).

Показания

На основании результатов законченных к настоящему времени клинических исследований сформулированы две группы официальных показаний:

- ◆ осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- ◆ нозокомиальная пневмония (включая ВАП).

Противопоказания

- ◆ Возраст до 18 лет.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Острая почечная недостаточность.
- ◆ Терминальная почечная недостаточность.
- ◆ Одновременное в/в введение нефракционированного гепарина (так как после введения телаванцина АЧТВ увеличивается в промежутке от 0 до 18 ч).

Предупреждения

Следует соблюдать осторожность при применении телаванцина у пациентов с почечной недостаточностью; при сопутствующей терапии нефротоксичными

ЛС; при наличии заболеваний, часто сопровождающихся нарушением функции почек (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия); у пациентов с удлинением интервала *QT* или принимающих ЛС, удлиняющие этот интервал.

Телаванцин может повлиять на достоверность результатов некоторых тестов, используемых для мониторирования свертывающей системы крови (протромбиновое время/МНО, АЧТВ, активированное время свертывания, активность фактора X), в случае забора образцов крови в интервале до 18 ч после введения телаванцина при его назначении 1 раз в сутки. Образцы следует брать по возможности до введения следующей дозы телаванцина или использовать тест, на который препарат не оказывает влияния.

Дозировка

Взрослые

В/в (только капельно!) — по 10 мг/кг каждые 24 ч. Разовая доза разводится в 100–250 мл 5% глюкозы или 0,9% натрия хлорида. Каждое введение должно продолжаться не менее 1 ч (!).

ДАЛБАВАНЦИН

Подобно телаванцину является полусинтетическим липогликопептидом нового поколения. По механизму действия и спектру антимикробной активности сходен с телаванцином. Отличительная особенность далбаванцина — способность к выраженной кумуляции в организме, что дает возможность назначать его либо однократно, либо в двух дозах с интервалом в одну неделю. При этом отпадает необходимость установления внутривенных катетеров и проведения мониторинга концентрации препарата в крови.

Фармакокинетика

Вводится только в/в. Связывание с белками плазмы составляет 93%. Незначительно метаболизируется в печени. Около 20% введенной дозы препарата выделяются через ЖКТ в течение 70 дней. В среднем 33% выводится почками в неизмененном виде в течение 42 дней. $T_{1/2}$ — около 15 дней.

Нежелательные реакции

- ♦ ЖКТ — тошнота, рвота, диарея.
- ♦ Нейротоксичность — головная боль.
- ♦ Кожа — сыпь, зуд.
- ♦ Прочие — пирексия, кандидоз ротовой полости.

Показания

- ♦ Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные грамположительной микрофлорой.

Противопоказания

- ♦ Возраст до 18 лет.
- ♦ Беременность.
- ♦ Кормление грудью.

Дозировка

Взрослые

В/в медленно (в течение 30 мин) — 1,5 г однократно либо 1-я доза 1,0 г, затем 0,5 г через 7 дней.

Препараты гликопептидов

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Ванкомицин	<i>Ванкомабол, Ванкомицин, Ванкомицин Дж, Ванкомицин-Тева, Ванкорус, Ванкоцин, Веро-Ванкомицин, Эдицин</i>	Флаконы по 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления раствора для инфузий
Тейкопланин	<i>Таргоцид</i>	Флаконы по 0,2 г и 0,4 г порошка для приготовления раствора для парентерального введения и приема внутрь
Телаванцин	<i>Вибатив</i>	Флаконы по 0,75 г порошка для приготовления раствора для инфузий
Далбаванцин	<i>Далванс</i>	Флаконы по 0,5 г порошка для приготовления раствора для инфузий