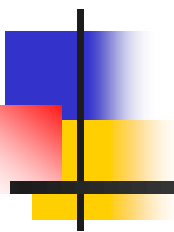


Клиническая фармакология антибактериальных и синтетических противомикробных средств



И.И. Ольшанская

Доцент кафедры клинической
фармакологии с курсом ДПО

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Центр
клинической
фармакологии и
фармакотерапии

И



Кафедра
клинической
фармакологии



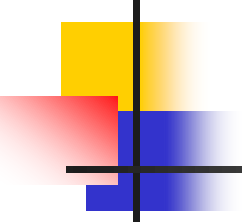
**#ДОКТОР
ДОЛЖЕН
ЗНАТЬ**



Instagram

@klinika_baturina

КАРБАПЕНЕМЫ

- 
- Эртапенем – ограниченная активность в отношении *Ps. Aeruginosae* – лечение внебольничных инфекций.
 - Имипенем, Меропенем, Дорипенем – активны в отношении неферментирующих грам (-) бактерий – внутрибольничные инфекции

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Эртапенем

- Стафилококки (кроме MRSA)
- Стрептококки
- Гонококки, менингококки
- Клебсиелла, кишечная палочка, в том числе резистентные к ЦС 3-4 поколений
- Энтерококки природно не чувствительны к карбопенемам

СПЕКТР АКТИВНОСТИ – Имипинем, Меропенем

- Стафилококки (кроме MRSA)
- Стрептококки
- Гонококки, менингококки
- Клебсиелла, кишечная палочка, в том числе резистентные к ЦС 3-4 поколений
- Синегнойная палочка, ацинетобактер
- Энтерококки природно не чувствительны к карбопенемам



Показания к применению:

- Тяжелые инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной флорой:
- Инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры)
- Осложненные инфекции МВП
- Интраабдоминальные инфекции
- Сепсис



Показания к применению:

- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции органов малого таза
- Бактериальные инфекции у пациентов с нейтропенией
- Эндокардит, инфекции костей и суставов (имипенем)
- Менингит (меропенем)



Имипенем vs Меропенем

- Более активен в отношении стафилококков и стрептококков
- Может вызвать судороги в дозе более 2 г.
- Разрешен у детей до 3х месяцев
- Есть форма для в/м введения
- Более активен в отношении грам (-) бактерий
- Не обладает судорожной активностью
- Не применяется при инфекциях кожи и суставов, БЭ.
- Разрешен у детей с 3 месяцев

Имипенем vs Меропенем – режим дозирования

■ Взрослые и дети массой более 40 кг:

- в/в - 0,5 -1,0 каждые 6 часов (не более 4 г)
- в/м – 0,5 г каждые 8-12 ч.
- **Дети до 3 месяцев в/в–** 100 мг/кг в сутки в 4 введения
- **Дети старше 3 месяцев** – 15-25 мг/кг каждые 6 часов (не более 2 г в сутки)

■ Взрослые и дети массой более 40 кг

- в/в 1,0 каждые 8 часов или 0,5 каждые 6 часов
- При менингите 2,0 каждые 8 часов
- **Дети старше 3 месяцев** – 10-20 мг/кг каждые 8 часов, при менингите, муковисцидозе – 40 мг/кг каждые 8 часов (не более 6 г в сутки)



Противопоказания

- Аллергические реакции на карбопенемы или циластатин (для имипенема)
- При беременности применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.
- При необходимости применения в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

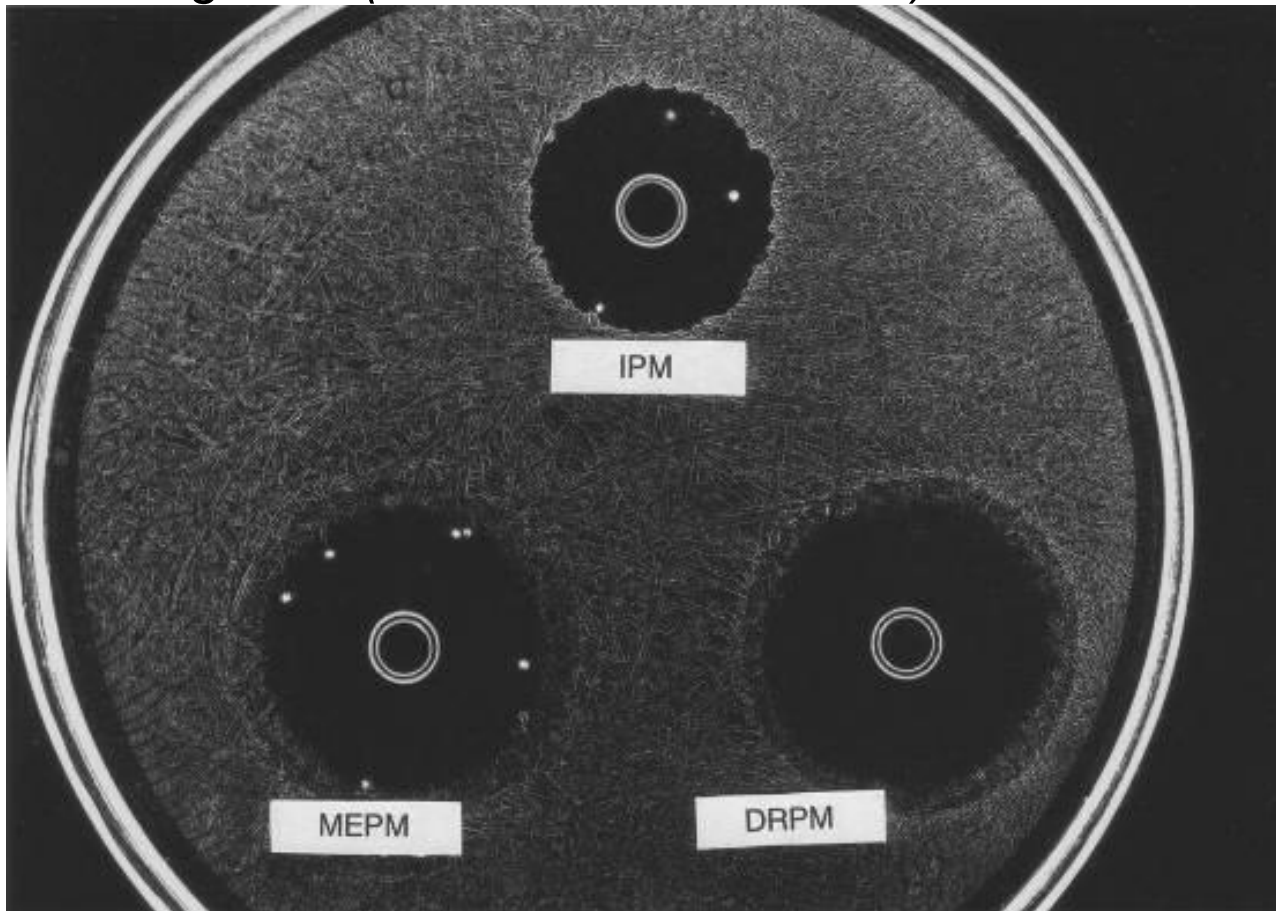
Дорипенем



- Новый карбапенем с большей эффективностью в отношении госпитальных штаммов синегнойной палочки

Карбапенемы подавляют рост резистентных штаммов

Дорипенем, как препарат, обладающий высоким потенциалом, протводействует карбапенем-резистентным мутантным штаммам *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочки)





Дорипенем

- К препарату **устойчивы** аэробные грамположительные бактерии: стафилококки, резистентные к метициллину (MRSA) , *Enterococcus faecium*; аэробные грамотрицательные бактерии: *Stenotrophomonas maltophilia*; приобретенную резистентность могут иметь и *Burkholderia cepacia*.

Показания к применению



- Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к дорипенему микроорганизмами:
- Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ).
- Осложненные интраабдоминальные инфекции.
- Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией.



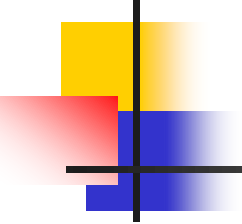
Противопоказания


- Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамам антибиотикам.
- Детский возраст до 18 лет.
- Имеются ограниченные клинические данные о применении дорипенема у беременных женщин. Потенциальный риск для плода неизвестен. При беременности применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.
- При необходимости применения дорипенема в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.



Резистентность к карбапенемам

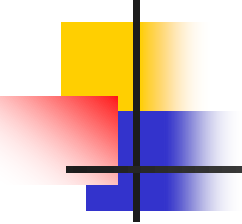
- Наиболее распространенными и клинически важными в настоящее время являются сериновые карбапенемазы КРС (молекулярный класс А), металло- β -лактамазы (молекулярный класс В) и отдельные ОХА ферменты (молекулярный класс D) подгруппы ОХА-23, ОХА-40, ОХА-51, ОХА-58

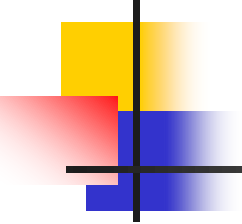
- 
-
- *В подгруппу 2br* вошли лактамазы широкого спектра (сопоставимы по активности в подгруппой 2b), но с приобретенной устойчивостью к клавулановой кислоте. Все они относятся к типам TEM или SHV. Ни одного фермента типа CTXM с подобными свойствами до настоящего времени описано не было.

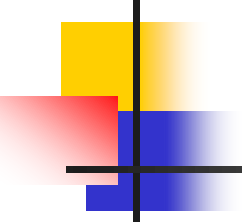


ОХАферменты, входящие еще в одну новую подгруппу *2df*, гидролизуют карбапенемы. Они чаще обнаруживаются у *Acinetobacter baumannii*. Карбапенемазы проявляют невысокую активность в отношении карбапенемов, более выраженную по отношению к имипенему, чем к меропенему.

- Бензилпенициллин и оксациллин они гидролизуют со скоростью, в 40–50 раз большей, чем карбапенемы. Как правило, они не угнетаются клавулановой кислотой.

- 
-
- Наиболее распространенным типом сериновых карбапенемаз молекулярного класса А являются КРС (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*), активные в отношении пенициллинов, цефалоспоринов IV поколений, карбапенемов, азтреонама. КРС впервые описана у *K. pneumoniae* (Северная Каролина, США, 1996).

- 
-
- Таким образом, из всего многообразия β -лактамаз карбапенемазы представляют собой наибольшую угрозу, так как обладают высокой каталитической активностью и широким спектром субстратной специфичности, включающем практически все классы β -лактамных антибиотиков.

- 
-
- Трудности АБТ инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, обусловлены следующими обстоятельствами:
 - такие бактерии нередко характеризуются устойчивостью ко многим классам антибиотиков
 - выбор антибиотиков, активных в отношении возбудителей *in vitro*, не всегда гарантирует клиническую эффективность *in vivo*.

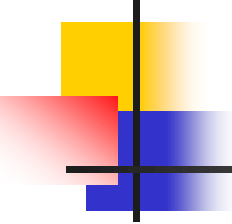
- 
- Несмотря на то, что некоторые продуценты БЛРС *in vitro* могут быть чувствительными к отдельным цефалоспориновым антибиотикам, Институт клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) рекомендует все *E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *Proteus mirabilis*, вырабатывающие БЛРС, трактовать как резистентные к **пенициллинам, цефалоспорином и монобактамам вне зависимости от результатов определения чувствительности *in vitro*. Это положение распространяется и на цефалоспорин IV поколения цефепим**, который, по данным лабораторных исследований, часто оказывается активным в отношении продуцентов БЛРС.

Таблица 7. Факторы риска нозокомиальных инфекций, вызванных продуцентами БЛРС

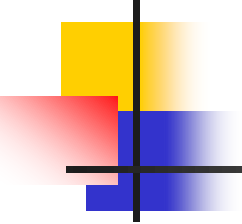
Фактор	ОШ	95% ДИ
Пребывание в ОРИТ	1,67	1,16–2,40
Почечная недостаточность	1,92	1,21–3,04
Ожоги	2,78	1,92–4,01
Парентеральное питание	1,72	1,18–2,49
Постоянный мочевой катетер	1,88	1,25–2,83
Недавнее лечение цефалоспоридами III поколения	2,99	2,22–4,1
Недавнее лечение цефуросимом	2,55	1,6–4,0
Недавнее лечение азтреонамом	3,27	2,7–3,9

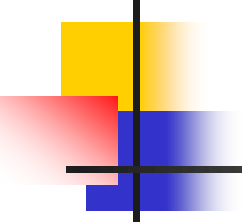
Примечания: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.




Stenotrophomonas maltophilia

- Род **Stenotrophomonas** включает 5 видов , из которых клинически значимым к настоящему времени считается только *S. maltophilia*. *S. maltophilia* широко распространен в окружающей среде (почва, вода, сточные воды, растения, продукты растительного и животного происхождения, больничная среда, включая источники воды, аппаратуру, инструментарий, дезинфицирующие растворы) . Описано носительство *S. maltophilia* в кишечнике у пациентов в стационаре и в носоглотке у здоровых лиц.

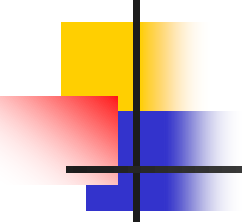
- 
-
- Клинические штаммы ***S. maltophilia*** устойчивы к большинству антибактериальных химиотерапевтических препаратов широкого спектра действия (бета-лактамы, аминогликозиды, «старые» фторхинолоны) и антисептикам.
 - Устойчивость к бета-лактамам зависит от продукции двух индуцируемых бета-лактамаз, обозначаемых L1 и L2.

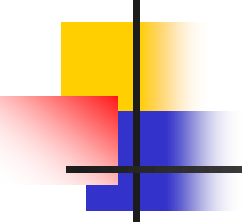
- 
-
- За последние 10-15 лет этот вид резко увеличил свое этиологическое значение при гнойно-септических инфекциях различной локализации. Спецификой клинических штаммов этого вида является природная устойчивость к большинству современных антимикробных препаратов широкого спектра действия: пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам.




Несмотря на то, что штаммы *S. maltophilia* все чаще выделяют от поликлинических пациентов, основной группой риска для инфекций, вызываемых *S. maltophilia*, являются больные с элементами иммунодефицита, находящиеся в отделениях реанимации, онкологические и гематологические больные, пациенты с муковисцидозом, ВИЧ инфицированные, недоношенные новорожденные.

- Факторами риска для инфицирования или колонизации пациентов в стационаре штаммами *S. maltophilia* являются: длительность пребывания в стационаре и предыдущие госпитализации, возраст свыше 40 лет, инвазивные методы терапии, использование антибиотиков широкого спектра действия.

- 
-
- **Имеются прямые указания на увеличение риска инфицирования пациентов после введения в практику стационаров карбапенемов, к которым у *S. maltophilia* имеется природная устойчивость.**

- 
-
- штаммы *S. maltophilia* обнаруживали наибольшую чувствительность (около 90% и более) к тетрациклиновым препаратам миноциклину и доксициклину, триметоприм/сульфаметоксазолу, тикарциллин/клавуланату, «новым» фторхинолонам (тровафлоксацину, моксифлоксацину)

- 
- В настоящее время в качестве препаратов выбора для лечения заболеваний, вызванных *S. maltophilia*, рекомендованы триметоприм/сульфаметоксазол, тикарциллин/клавуланат, гатифлоксацин, тровафлоксацин в виде одного препарата или в комбинациях.
 - В то же время появились данные о распространении штаммов *S. maltophilia*, устойчивых, по крайней мере, к части этих препаратов. Клинические штаммы *S. maltophilia*, устойчивые к триметоприм/сульфаметоксазолу, выделяют в 2% случаев в Канаде и Латинской Америке и в 10% - в Европе.
 - Опубликованы также данные о случае быстрого распространения штаммов *S. maltophilia*, устойчивых к тикарциллин/клавуланату, в одном из стационаров.



Гликопептиды



Ванкомицин

- Выделен из почвенных актиномицетов в 1950 –х годах
- В связи с распространением в 1980-е годы MRSA получил широкое распространение.
- Бактерицидное действие (медленнее, чем у бета-лактамов)
- На энтерококки действует бактериостатически



Спектр активности

- MRSA, MRSE
- *C. difficile*
- С 2002 года в США выделены несколько штаммов MRSA, резистентных к ванкомицину, однако в РФ до настоящего времени такие штаммы не получили широкого распространения



Показания к применению:

- Эндокардит: вызванный *Streptococcus viridans* или *Streptococcus bovis* (в качестве монотерапии или в комбинации с аминогликозидами);
- Вызванный энтерококками, например, *Enterococcus faecalis* (только в сочетании с аминогликозидами);
- Ранний эндокардит, вызванный *Staphylococcus epidermidis* после протезирования клапана (в комбинации с рифампицином, аминогликозидами или с обоими антибиотиками);
- Профилактика эндокардита у пациентов с реакциями гиперчувствительности к пенициллиновым антибиотикам.



Показания к применению

- Инфекционно - воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ванкомицину возбудителями: сепсис;
- инфекции центральной нервной системы (менингит);
- инфекции костей и суставов (в т.ч. остеомиелит);
- инфекции нижних дыхательных путей (пневмонии, абсцесс легкого);
- инфекции кожи и мягких тканей.



Показания к применению

- Ванкомицин применяется также в виде раствора для приема внутрь для лечения: псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*;
- энтероколита, вызванного *Staphylococcus aureus*.



Противопоказания

- повышенная индивидуальная чувствительность к ванкомицину;
- неврит слухового нерва;
- I триместр беременности и период лактации (грудного вскармливания).
- *С осторожностью* препарат следует назначать пациентам с ослабленным слухом (в т.ч. в анамнезе) и почечной недостаточностью
- ***Применение во II и III триместрах беременности возможно только по «жизненным» показаниям***



Нежелательные эффекты:

- Головокружение, головная боль
- Ототоксичность
- Боль, жжение в месте введения
- Аллергические реакции
- Обратимая лейкопения, тромбоцитопения
- Тошнота, рвота, диарея
- Транзиторное повышение активности трансаминаз



Режим дозирования

- ***Вводится только внутривенно капельно!***
- ***Препарат нельзя вводить внутримышечно или внутривенно болюсно (струйно)!***

Взрослые и дети старше 12 лет: с нормальной функцией почек препарат назначают в суточной дозе 2 г в/в (по 500 мг каждые 6 ч или по 1 г каждые 12 ч). Каждую дозу следует вводить со скоростью не более 10 мг/мин и в течение не менее 60 мин. Возраст, наличие ожирения у пациента могут потребовать изменения обычной дозы на основании определения концентрации ванкомицина в сыворотке.



Режим дозирования

- Дети от 1 месяца и до 12 лет: рекомендуемая доза 40 мг/кг массы тела в день, разделенная на индивидуальные введения (10 мг/кг) каждые 6 ч. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин.
- Для новорожденных начальная доза составляет 15 мг/кг, а затем по 10 мг/кг каждые 12 ч **в течение первой недели жизни**. Начиная **со второй недели жизни** - каждые 8 ч до достижения возраста 1 мес. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин, требуется постоянный мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке.



Режим дозирования

- ***Применять только в условиях стационара!***
Быстрое введение (например, в течение нескольких минут) ванкомицина может сопровождаться выраженным понижением АД и в редких случаях - остановкой сердца. Ванкомицин следует вводить в виде разведенного раствора в течение не менее 60 мин, чтобы избежать побочных реакций, связанных с инфузией.



Линезолид

- Линезолид, синтетический антибактериальный препарат, относится к новому классу противомикробных средств, оксазолидинонам, активных *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериях.



Линезолид спектр активности

- Грамположительные аэробы
 - Enterococcus faecium* (**включая штаммы, резистентные к ванкомицину**)
 - Staphylococcus aureus* (**включая метициллинрезистентные штаммы**)
 - Streptococcus agalactiae*
 - Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы)
 - Streptococcus pyogenes*

// Зивокс активен в отношении большинства известных грамположительных микроорганизмов, включая MRSA¹



Зивокс не активен в отношении инфекции, вызванной грамотрицательными возбудителями¹

- 1) Инструкция по медицинскому применению препарата Зивокс, приказ Росздравнадзора от 13.01.2006 г. №2. Пр.пер. №06.
- 2) Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2005; 49:5024-5032.
- 3) Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, et al. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2007; 59:309-317.
- 4) Jones RN, Ross JE, Castanheira M, et al. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2008; 62:416-426.

MRSA: устойчивость к Зивоксу не наблюдается!

Международное исследование активности линезолида (ZAAPS*)¹:

- Исследовано 4209 грам(+) штаммов с 5 континентов и от представителей 16 различных национальностей (14 центров в Европе). Не выявлено штаммов *S. aureus*, устойчивых к линезолиду.
- 98,6% штаммов *S. aureus* имели МПК Зивокса 1 или 2 мг/л:
 - Не было ни одного штаммов *S. aureus* с МПК Зивокса >2 мг/л
 - Для MRSA, MIC_{50/90} также составлял 1-2 мг/л
- *"Линезолид остается высокоэффективным препаратом в отношении грам(+) возбудителей, включая MRSA (МПК₉₀, 2 мг/л)"*

Результаты исследования LEADER (2004-2007) показали, что более 99% штаммов *S. aureus* чувствительны к ЗИВОКСУ²⁻⁴

В России не найдено ни одного штамма *S. aureus* и *Enterococcus spp.* резистентного к линезолиду

(2). Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2005; 49:5024–5032.

(3). Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, et al. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2007; 59:309–317.

(4). Jones RN, Ross JE, Castanheira M, et al. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2008; 62:416–426



Показания к применению:

- Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, если известно или подозревается, что они вызваны чувствительными к линезолиду аэробными и анаэробными грамположительными микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией):
- внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы);



Показания к применению:

- госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* (включая метициллинрезистентные штаммы) или *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы);
- осложнённые инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus* (включая метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;
- инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные *Enterococcus faecium*, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.



Режим дозирования - внутрь

- 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:линезолид – 600 мг;
- 5 мл суспензии содержат:линезолид – 100 мг;
- Взрослые и дети старше 12 лет: по 600 мг каждые 12 часов (при инфекциях кожи 400 мг каждые 12 часов)
- Дети новорожденные и до 11 лет из расчета 10 мг/кг каждые 8 часов



Режим дозирования – в/в

- Препарат назначается в виде внутривенной инфузии продолжительностью 30 –120 минут. Запрещается последовательно соединять инфузионные пакеты и добавлять другие препараты к раствору для инфузий.
- Совместимые растворы для инфузий: 5 % раствор декстрозы для инъекций; 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций; Раствор Рингера-Локка для инъекций
- Взрослые и дети старше 12 лет – 600 мг в/в каждые 12 часов в течение 14-28 дней
- Дети новорожденные и до 11 лет – 10 мг/кг каждые 8 часов

Зивокс (линезолид). Высокая степень проникновения в ткани и жидкие среды организма

Факторы, определяющие проникновение Зивокса в ткани:

- ◆ Низкая молекулярная масса
- ◆ Липофильная молекула
- ◆ Низкая связь с белками

Зивокс ^{1,2}

Молекулярный вес -337.35 Да

Молекула липофильная

Связь с белками 31%

Ванкомицин ^{3,4}

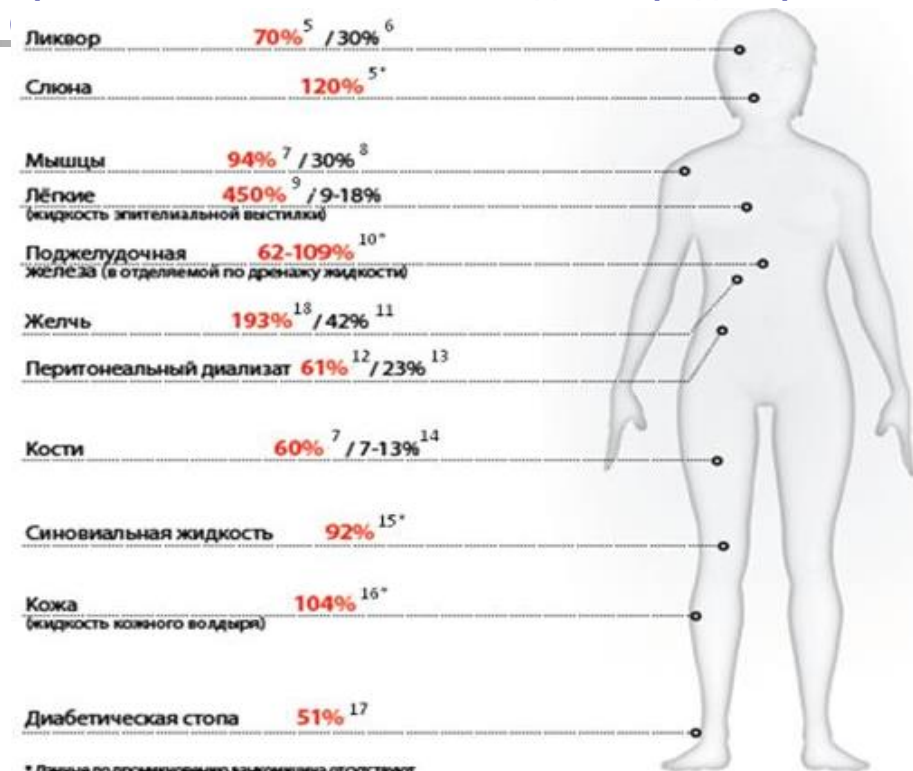
Молекулярный вес -1485.74 Да

Молекула гидрофильная

Связь с белками 55%

Зивокс/ванкомицин

Проникновение в ткани и жидкие среды организма



Инструкция по медицинскому применению препарата Зивокс, приказ Росздравнадзора от 13.01.2006 г. №2. Пр.рег. №06. (2) ZYVOXR(linezolid). Prescribing Information. Pfizer. Rev. 07/2007. Available at: www.zyvox.com. Accessed 6th October, 2009. (3) Vancomycin hydrochloride injection. Prescribing information. Baxter international. Rev. 02/2007 Available at www.drugs.com/pro/vancomycin.html. Accessed December 12, 2007. 10. (4) http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/vero-vancomycin.htm (5) ZYVOXTM (linezolid) Brochure for the Anti-Infective Drug Products Advisory Committee Meeting (March 24, 2000) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3597b1ba.pdf>; Accessed 05.12.2008. (6) Ricard J-D et al. CID 2007;77:250-255. (7) Lovering AM et al. J Antimicrob Chemother. 2002;50(1):73-77. (8) Daschner FD et al. J Antimicrob Chemother. 1987;19(3):359-62. (9) Lamer C et al. Antimicrob Agents and Chemother. 1993;37(2):281-286. (10) Rao GG et al. J Antimicrob Chemother. 2001;48(6):931-942.

(11) Matzke GR et al. Clin Pharmacokinet. 1986;11(4):257-282. (12) Gendjar SR et al. Proceedings of the Am. Society of Nephrology/ Int. Society of Nephrology World Congress of Nephrology, San Francisco, CA, Oct., 2001:A2205. (13) Blevins RD et al. Antimicrob Agents and Chemother. 1984;25(5):603-606.

(14) Graziani AL et al. Antimicrob Agents and Chemother. 1988;32(9):1320-1322. (15) Rana B et al. J Antimicrob Chemother. 2002;50(5):747-750.

(16) Gee T et al. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(6):1843-1846. (17) Stein GE et al. J Antimicrob Chemother. 2007;60:819-823

(18) Pea F, Viale P, Lugano M et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2009; 63 (1) 167-169 (19) Lovering AM et al. J Antimicrob Chemother. 2002;50(1):73-77.



Противопоказания

- Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата.
- При отсутствии мониторинга артериального давления не следует назначать линезолид пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом и/или пациентам, получающим следующие типы препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин).



Противопоказания

- При отсутствии тщательного наблюдения за пациентами с возможным развитием серотонинового синдрома не следует назначать линезолид пациентам, получающим следующие препараты: ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты;
- Применение при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза от терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.
- Следует прекратить грудное вскармливание при назначении препарата матери в период лактации.



Тигециклин

- Антибиотик тигециклин принадлежит к классу глицилциклинов, структурно сходному с тетрациклинами. Ингибирует трансляцию белка у бактерий, что препятствует включению аминокислотных остатков в растущие пептидные цепи.
- Считается, что тигециклин обладает бактериостатическими свойствами.

ТИГАЦИЛ - возможность монотерапии осложненных интраабдоминальных инфекций (оИАИ)

Аппендицит с перитонитом
и образованием абсцесса

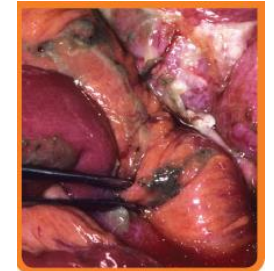


ТИГАЦИЛ активен в отношении
большинства бактерий, вызывающих оИАИ¹

Наиболее частые возбудители при ИАИ²:

Грамотрицательные микроорганизмы	Грамположительные микроорганизмы	Анаэробы
<i>E.coli</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>B.fragilis</i>
<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Proteus spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>		<i>Clostridium spp.</i>
Другие энтеробактерии		<i>Peptococcus spp.</i>
<i>P.aeruginosa</i>		<i>Peptostreptococcus spp.</i>

Перфорация язвы
12-перстной кишки



Некротический
дивертикулит



- **Полимикробная этиология с многообразием сочетаний микробов²**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тигацил, одобренная Росздравнадзором 13.10.2009 г.
2. <http://www.antibiotic.ru/ab/114-118.shtml>



Тигециклин

- *Взрослые*
- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Осложненные интраабдоминальные инфекции.
- Внебольничная пневмония.
- **Не применяется для лечения синдрома диабетической стопы, госпитальной пневмонии или пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких.**



Тигециклин

- *Дети старше 8 лет*
- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Осложненные интраабдоминальные инфекции.
- **Тигециклин показан к применению в случаях, когда альтернативные антибиотики не подходят.**



Тигециклин противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или к антибиотикам класса тетрациклинов.
- В период беременности применение допустимо лишь в случае крайней необходимости, когда польза для матери, превосходит возможный риск для плода.
- Данных о поступлении тигециклина в грудное молоко у человека нет. При необходимости применения тигециклина в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Тигециклин – режим дозирования

- Внутривенно, капельно в течение 30-60 мин Начальная доза для взрослых составляет 100 мг, далее по 50 мг через каждые 12 часов. Курс лечения:
- - при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, а также осложненных интраабдоминальных инфекциях 5-14 дней.
- - при внебольничной пневмонии – 7-14 дней.
- Продолжительность лечения определяется тяжестью и локализацией инфекции и клинической реакцией пациента на лечение.

Тигециклин – режим дозирования

- Тигециклин не следует применять у детей в возрасте младше 8 лет из-за недостатка данных об эффективности и безопасности препарата у данной группы, а также в виду изменения окраски зубов
- Доза для детей в возрасте 8-11 лет составляет 1,2 мг/кг каждые 12 часов. Максимальная доза 50 мг тигециклина каждые 12 часов.
- Доза для детей в возрасте 12-17 лет составляет 50 мг тигециклина каждые 12 часов.
- **Внутривенная инфузия тигециклина должна продолжаться в течение 30-60 минут каждые 12 часов.**

Тигециклин побочные эффекты



- Тошнота, рвота
- Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), увеличение протромбинового времени (ПВ), анемия, тромбоцитопения.
- Головокружение, головная боль.
Нечасто: извращение вкуса.
- повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) - в плазме крови*, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови*, гипербилирубинемия.

Тигециклин побочные эффекты



- Зуд, сыпь. *Единичные случаи:* тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона.
- Боль в животе, диспепсия, анорексия. *Нечасто:* острый панкреатит.
- Выраженные нарушения функции печени и печеночная недостаточность, холестааз.
- Астения, замедленное заживление ран, абсцесс, инфекции, реакции в месте введения, сепсис.



Даптомицин

- Циклический липопептид природного происхождения, активный в отношении грам (+) бактерий, включая штаммы, резистентные к метициллину, ванкомицину и линезолиду.
- Вызывает деполяризацию клеточной мембраны, что приводит к ингибированию синтеза ДНК, РНК, белков и приводит к гибели клеток.



Даптомицин спектр активности

- Стафилококки, включая MRSA, VRSA
- Клостридии (*C. perfringens*)
- Пептострептококки
- Грам (-) микроорганизмы имеют природную резистентность



Даптомицин

- При применении даптомицина получены сведения о неэффективности лечения пациентов со стафилококковыми и энтерококковыми инфекциями, несмотря на то, что *in vivo* препарат показывал быстрое дозо-зависимое бактерицидное действие.
- *In vitro* оказывает синергическое действие совместно с аминогликозидами, беталактами и рифампицином в отношении MRSA

Даптомицин показания к применению



- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей у взрослых, вызванные чувствительными к нему микроорганизмами
- Бактериемия, вызванная *S.aureus*, включая инфекционный эндокардит у взрослых
- Противопоказан у детей до 18 лет

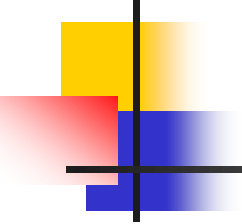


Даптомицин режим дозирования

- В/в болюсно в течение не менее 2 минут или в виде инфузии на протяжении 30 минут.
- Препарат нельзя применять более 1 раза в сутки.
- Доза 4 мг/кг на 0,9% растворе натрия хлорида в течение 2-6 недель
- Флаконы 350 и 500 мг сухого вещества

Даптомицин – побочные эффекты

- Грибковые поражения, фунгемиа
- Анемия, тромбоцитоз, эозинофилия
- Тревога, бессонница, головная боль, тремор
- Наджелудочковая аритмия, экстрасистолия, повышение АД, «приливы» крови к лицу
- Запор, диарея, диспепсия, глоссит, желтуха
- Миозит, увеличение концентрации миоглобина, артралгия, мышечная боль, мышечная слабость.
- Эозинофильная пневмония, кашель

- 
-
- Применение даптомицина неэффективно при пневмониях, поскольку он связывается с легочным сурфактантом и инактивируется.

ТИГАЦИЛ – монотерапия полимикробных и резистентных ИАИ и ИКМТ

- Преодолевает ключевые механизмы бактериальной резистентности¹
- Обладает широким спектром активности, включающим резистентные патогены, анаэробы и атипичные бактерии²
- Доказал высокую эффективность монотерапии в лечении осложненных ИАИ и ИКМТ^{3,4}
- Упрощает терапию пациентов с сопутствующей патологией, полиорганной недостаточностью, аллергией на бета-лактамы⁵



1. James E. Frampton and Monique P. Curran. Drugs 2005; 65 (18): 2623-2635
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Тигацил, одобренная Росздравнадзором 13.10.2009 г.
3. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, et al. Clin Infect Dis. 2005;41(suppl 5):S354-S367.
4. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, et al. Clin Infect Dis. 2005;41(suppl 5): S341-S353.
5 Wyeth Pharmaceuticals Inc. Tygacil (tigecycline) for injection prescribing information [online]. Available from URL: www.wyeth.com/content/showlabeling.asp?id=491



Интернет – ресурсы:

- www.antibiotic.ru
- www.antimicrob.net