

Прогресс в создании гликопептидных антибиотиков

Белобородов В.Б.

Зав.кафедрой инфекционных
болезней РМАНПО

Актуальность

- *Staphylococcus aureus* – комменсал, выявляется у 25% людей в полости носа, глотке, подмышечных впадинах, паховой области, может быть причиной острых инфекций
- Резистентные к метициллину *S. aureus* (MRSA):
 - Частая причина тяжелых инфекций у госпитализированных пациентов,
 - Имеется тенденция к росту заболеваемости во всем мире
 - *mecA* (низкая аффинность РВР-2а) на генетической кассете SCC_{mec}: резистентность к всем β-лактамам

HA-MRSA и CA-MRSA

- Факторы риска HA-MRSA:
 - Недавняя госпитализация
 - Гемодиализ
 - Проживание в интернатах для престарелых
 - Хроническая патология:
 - Сахарный диабет
 - Хроническая почечная недостаточность
 - Хронические болезни легких 12

Инфекции HA-MRSA

- HA-MRSA
 - Инфекции кожи и ран
 - Инфекции кровотока (включая катетерные)
 - Пневмония (включая ВАП)
 - Остеомиелит
 - Эндокардит (в т.ч. проводника пейсмекера)
 - Абсцессы легких
 - Пиомиозит

История ванкомицина

- 1956 – новый гликопептид для лечения инфекций вызванных стафилококками – продуцентами пенициллиназы.
- Из-за побочных событий и разработки пенициллинов и цефалоспоринов устойчивых к гидролизу β -лактамазой стафилококков - в 1960-е снижение назначений парентерального ванкомицина

История ванкомицина

- 1980-1990 – возрождение энтузиазма в назначения парентерального ванкомицина - очистка продукта + появление и распространение MRSA
- Ванкомицин занял ведущее место в лечении инфекций вызванных MRSA
- Появление *S. aureus* с промежуточной резистентностью к ванкомицину (VISA) и гетерорезистентных VISA (hVISA)
- Резистентные к ванкомицину *S. aureus* (VRSA)
- Появление линезолида, тигециклина, даптомицина

Pakyz AL et al. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2254–2260.

Loomba PS et al. *J Glob Infect Dis* 2010; 2: 275–283.

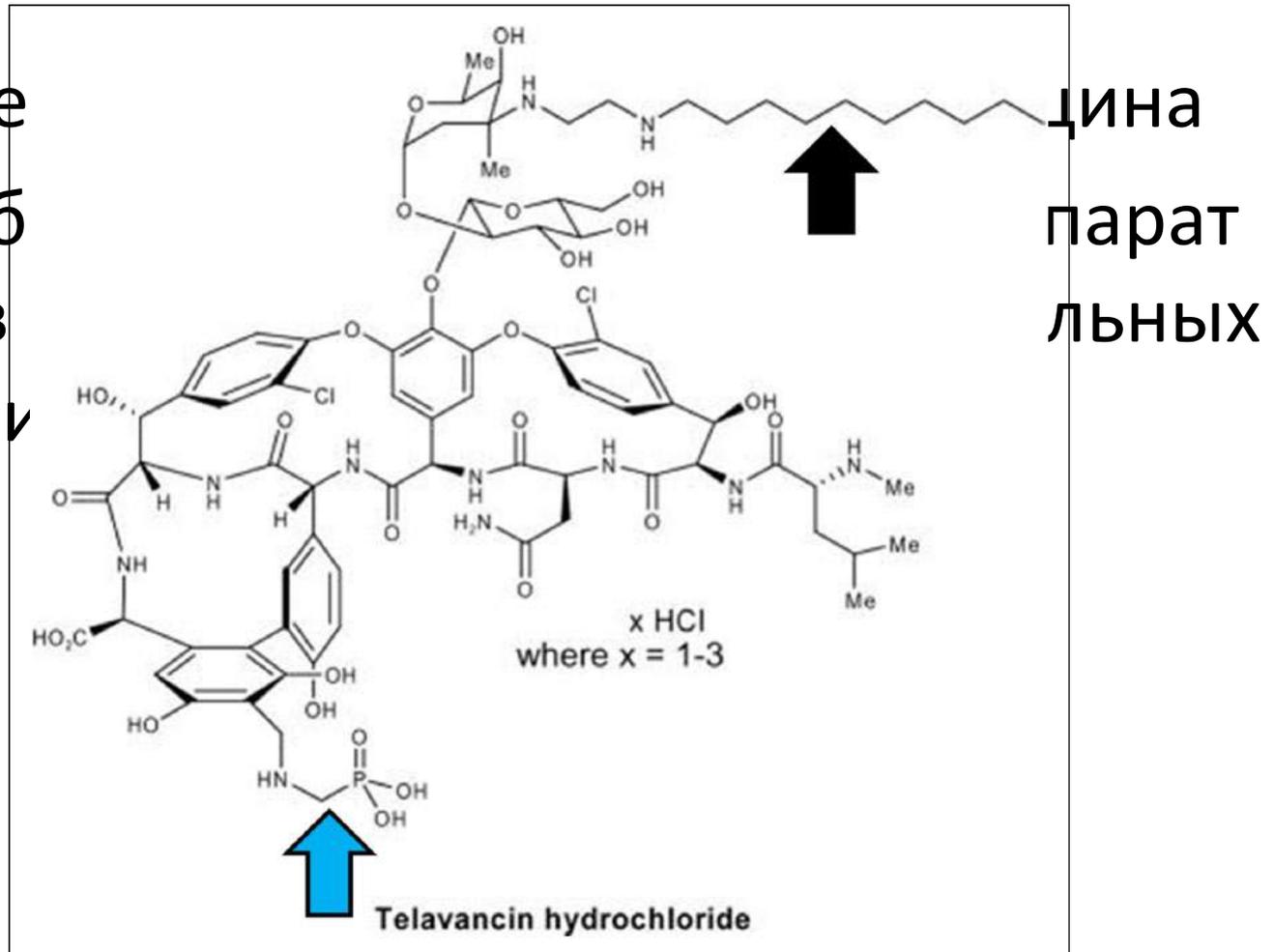
Bagga B, Shenep JL. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 662–664

Телаванцин

- Липопептид, производное ванкомицина
- разработка Theravance – новый препарат против резистентных грамположительных бактерий (MRSA)
- 2009 – одобрение FDA:
 - Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные Гр+, включая MRSA (*S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus anginosus* group, *Enterococcus faecalis*)

Телаванцин

- Липопептиды
- разработаны против бактерий



Механизм действия

- Блокирует образование предшественников пептидогликана, что приводит к нарушению полимеризации и поперечной сшивки (10 раз >>> ванкомицина)
 - Нарушает построение клеточной стенки, *in vitro* обладает концентрационно-зависимым бактерицидным эффектом, который наблюдается в течение 10 минут
- Предполагается наличие второго механизма действия: деполяризация бактериальной стенки, которая приводит к нарушению ее функции

Спектр активности

- Телаванцин = Ванкомицин
- МПК телаванцина: на 2-8 разведений ниже ванкомицина в отношении чувствительных штаммов

Микроб	N	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	10,563	0.12–0.5	0.25–0.5
MRSA	4680	0.12–0.25	0.25–0.5
MRCoNS	2758	0.25–0.5	0.25–1
VRE (faecalis)	69	2–4	4–8
VRE (faecium)	338	1-2	2-4

Плазмидная резистентность к ванкомицину

- *vanA* < *E. faecium* > *E. faecalis* < *vanB*
- *vanA* / *vanB* опероны = R-гликопептиды
 - Изменение C-терминальных d-Ala- d-Ala дипептидов пептидогликана на d-Ala-d-Lac = низкая аффинность ванкомицина 71,72
- Резистентность к Телаванцину возникает при получении и индукции оперона *vanA*; энтерококки с *vanB* остаются чувствительными к телаванцину

Результаты доклинических исследований

- Бактериемия MRSA: телаванцин 40 мг/кг & ванкомицин 110 мг/кг. 14- дневная выживаемость: 0/15 & 14/15 ($p < 0.05$)
- Эндокардит:
 - MRSA и VISA: при сравнении телаванцина/ванкомицина – более эффективная стерилизация вегетаций при применении телаванцина
 - даптомицин-резистентные MRSA: стерилизация целевых тканей

Результаты доклинических исследований

- Менингит – PRSP и MSSA: телаванцин >>> ванкомицина и цефтриаксона по PRSP; >>> ванкомицина MSSA
- Нейтропения – пневмония MRSA: телаванцин = ванкомицин/линезолид

Телаванцин.

Фармакокинетика/фармакодинамика

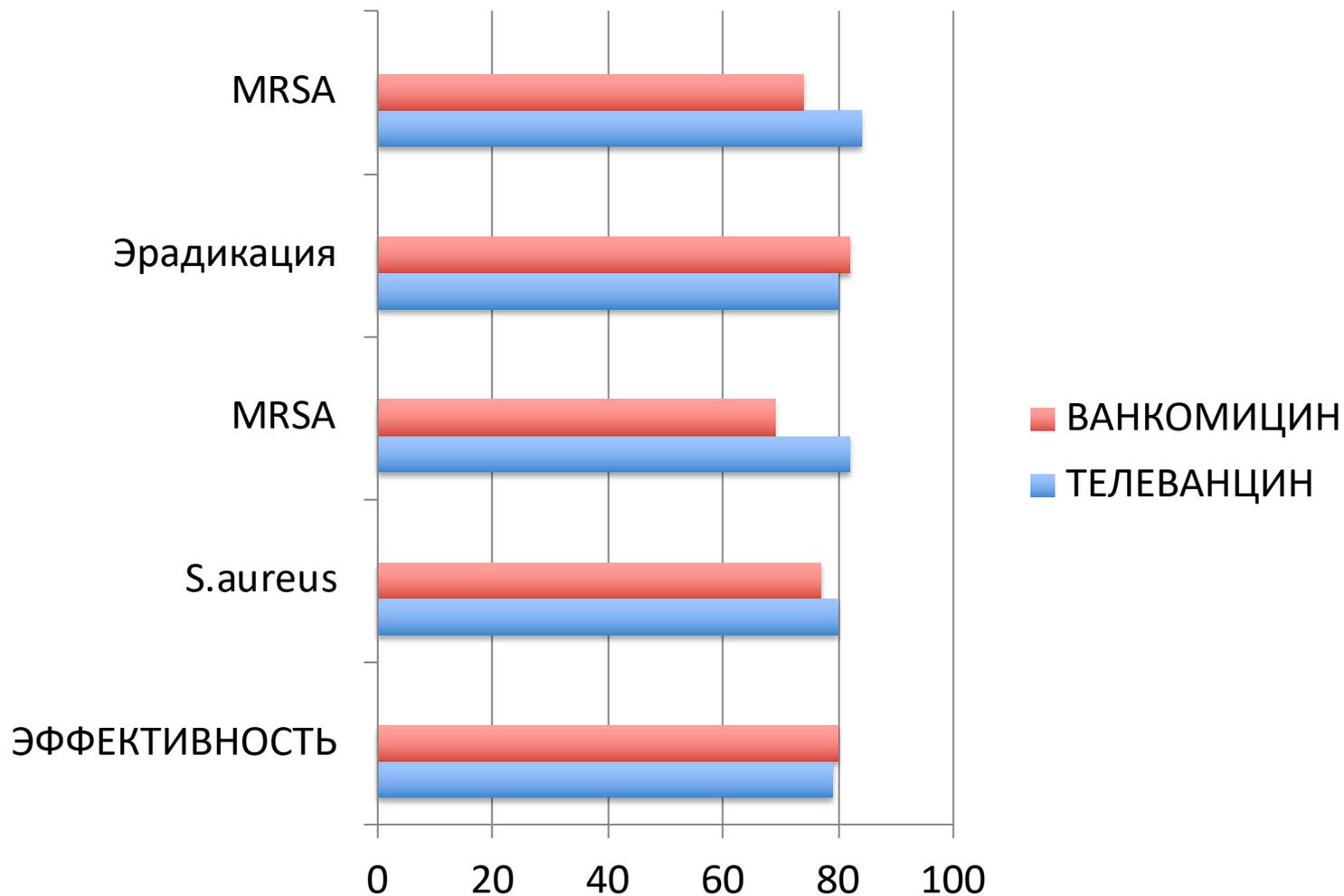
а

- Линейная предсказуемая ФК доз 7.5–15 мг/кг при 30–120 минутной инфузии
- При инфузии 10 мг/кг в течение 2 часов средняя концентрация составила 87.5 мкг/мл, площадь под кривой концентрация/время - 858 мкг/ час мл
- Постантибиотический эффект >>> ванкомицина
- Связывается с альбумином ~93%
- Объем распределения - 115 мл/кг
- Пенетрация в кожу и легкие >>> ванкомицина
- Почечный клиренс – 65-72%, снижается при ОПН

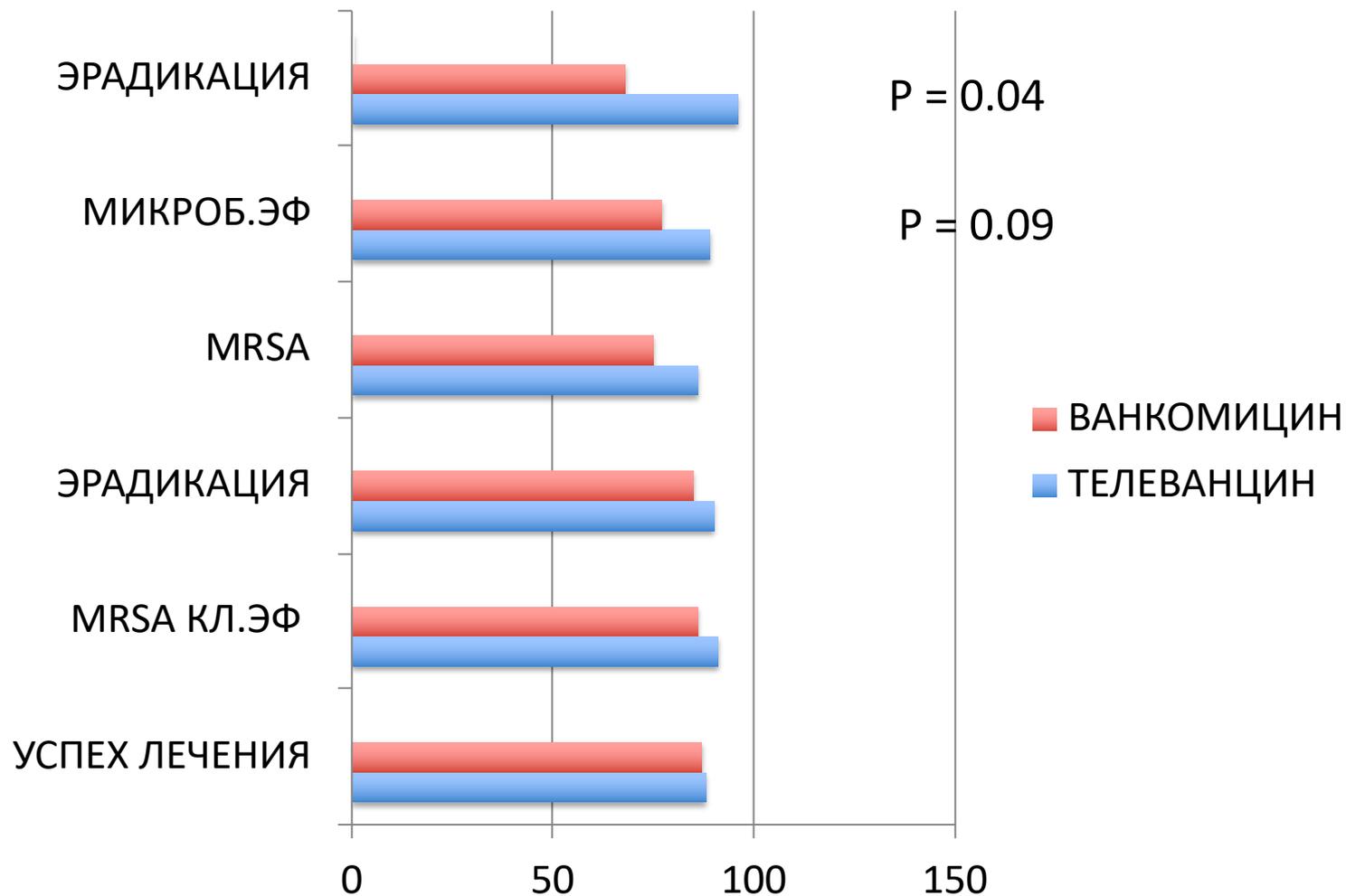
Фармакодинамика и резистентность

- Бактериемия на фоне иммуносупрессии:
 - MRSA, летальность при применении телеванцина – 7%, ванкомицина – 100%.
 - GISA и hVISA: телеванцин >>> ванкомицин
- Пневмония MRSA, клиренс/выживаемость:
 - Телеванцин >>> ванкомицин/линезолид
- Пневмония MSSA, клиренс:
 - Телеванцин >>> нафциллин/ванкомицин/линезолид
- Пневмония *S. pneumoniae*, клиренс:
 - Телеванцин >>> цефтриаксон/ванкомицин

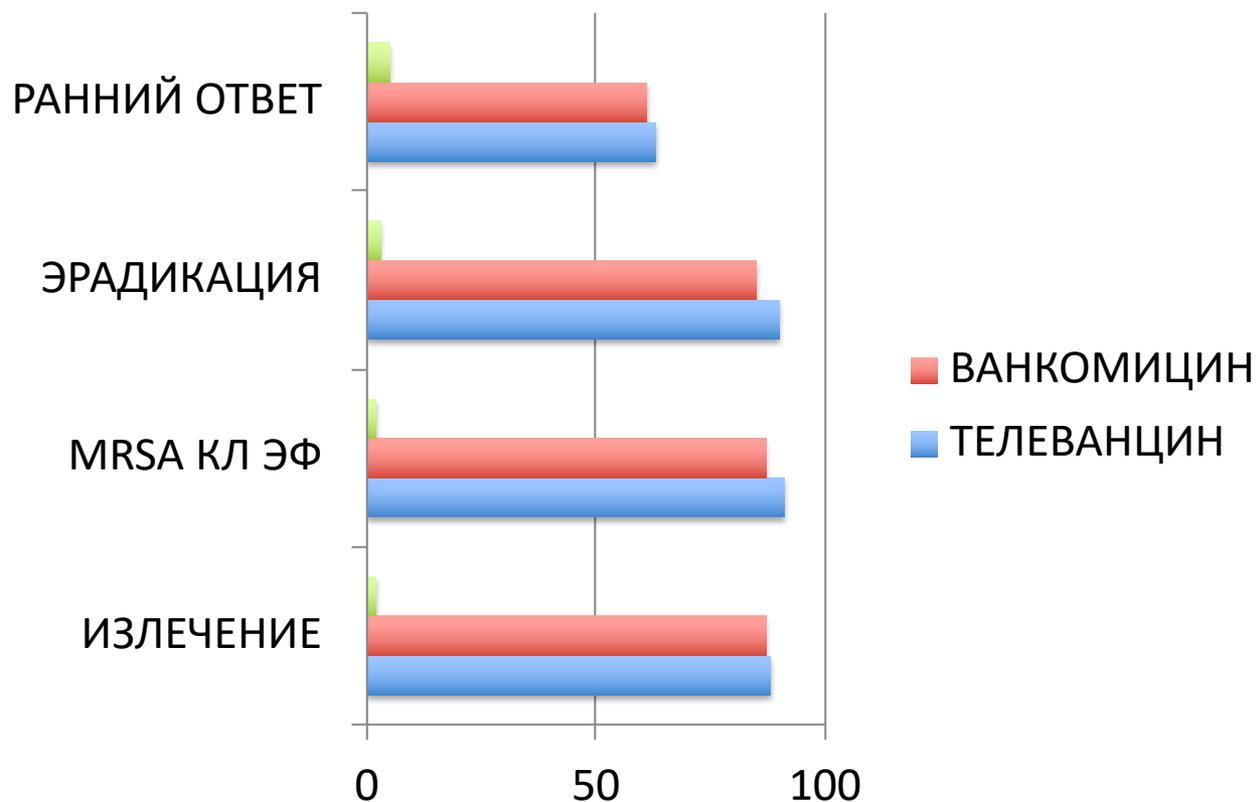
Результаты регистрационных исследований: осложненные инфекции кожи и мягких тканей (КИ 2 фазы - FAST 1)



Результаты регистрационных исследований: осложненные инфекции кожи и мягких тканей (КИ 2 фазы – FAST 2)



Результаты регистрационных исследований: осложненные инфекции кожи и мягких тканей (КИ 3 фазы – ATLAS 1/2)



Результаты регистрационных исследований:
НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ (НАР, VAP,
НСАР): КИ 3 фазы – *ATTAIN* 1 и 2

ТЕЛАВАНЦИН 10 мг/кг x 24 часа, до 21 суток
ВАНКОМИЦИН 1 г x 12 часов, до 21 суток:

1503 пациентов (≥ 18 лет, 38 стран, 274 центров).

Основные результаты:

излечение: 80% & 81%

излечение VAP: 80% & 68%

Регистрация по этим показаниям в 2013 г.

Побочные события

- Наиболее частые:
 - Нарушение вкуса
 - Тошнота, рвота
 - Головная боль
 - Пенистая моча (13%) – экскреция циклодекстрина
 - Повышение уровня креатинина, нефротоксичность (5-6%)
 - Удлинение QT (<1%)
 - Влияние на показатели (удлинение) МНО, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени
 - Тератогенный эффект (экспериментально)