



# Обзор новых антибактериальных препаратов для лечения антибиотикорезистентных инфекций

- \* Доклад подготовили: доц., к. мед. н. Сидоренко И. А., профессор, д. мед. н. Налетов С. В., профессор, д. мед. н. Налетова Е. Н., доц., к. мед. н. Галаева Я. Ю. доц., к. мед. н. Коньшева Н. В. Кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И. В. Комиссарова

- \* На протяжении последних десятилетий во всем мире отмечается рост устойчивости возбудителей внебольничных и внутрибольничных инфекций к антимикробным препаратам (АМП).
- \* Возникновение резистентности является естественным биологическим ответом на использование АМП, которые создают селективное давление, способствующее отбору, выживанию и размножению резистентных штаммов микроорганизмов.

- \* На фоне глобального роста антибиотикорезистентности необходимо разработка и выпуск фармацевтическими предприятиями новых антибактериальных препаратов, эффективных в отношении проблемных возбудителей.
- \* С 2010 года по сегодняшний день в клиническую практику введено 18 новых антибактериальных препаратов и их комбинаций
- \* В данном обзоре представим новые АМП, зарегистрированные в РФ, также антибактериальные препараты, которые используются в странах-производителях и не имеют регистрации в нашей стране.



# Обзор новых антибактериальных препаратов.

## Цефтазидим/авибактам

Одобен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA; Food and Drug Administration) в 2015 г., в РФ зарегистрирован с мая 2017 г.

- \* Защищенный цефалоспорин III поколения – препарат широкого спектра. Основное значение имеет активность этого антибиотика против таких грамотрицательных микроорганизмов, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Escherichia coli* и *Enterobacter spp*. Внутрибольничные штаммы перечисленных бактерий всё чаще продуцируют расширенный спектр β-лактамаз – ферментов, нейтрализующих цефалоспорины. Новый антибиотик решает эту проблему при помощи ингибитора β-лактамаз авибактама, восстанавливающего чувствительность к цефтазидиму. Авибактам инактивирует β-лактамазы класса А (в том числе карбопенемазы *Klebsiella pneumoniae*), а также С и D, резистентных к клавулановой кислоте и тазобактаму.
- \* При этом авибактам не эффективен против β-лактамаз класса В. По результатам исследования REPRISE, опубликованного в 2016 г. и включавшего пациентов с внутрибольничными инфекциями из 16 стран, 9 % больных оказались резистентными к терапии цефтазидимом/авибактамом. \*
- \* Показания для применения цефтазидима/авибактама: осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыводящих путей, госпитальная пневмония (в том числе ИВЛ-ассоциированная), а также инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами при ограниченных возможностях терапии.

# Цефтолозан/тазобактам

Одобен FDA в 2014 г., в РФ зарегистрирован с ноября 2018 г.

Цефтолозан — новый цефалоспорин V поколения. В отличие от предыдущего препарата, направлен в основном против *P. aeruginosa*. Благодаря более тяжелой боковой цепи цефтолозан малочувствителен к В-лактамазам класса C, а благодаря очень прочному связыванию с пенициллинсвязывающими белками не подвержен активному эффлюксу (выведению из бактериальной клетки) и не чувствителен к утере бактериями пориновых каналов, через которые проникает ряд других антибиотиков.

- \* Тазобактам дополнительно инактивирует часть В-лактамаз класса А (но не карбапенемазы).
- \* Показания к применению цефтолозана/тазобактама: осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыводящих путей .

## Цефтаролина фосамил

(FDA – 2010 г, РФ – 2012 г.)

- \* Цефтаролина фосамил - цефалоспори́н V поколения, обладает широким спектром действия как против внебольничных грампозитивных (включая метициллинрезистентные штаммы *S. aureus*), так и против грамотрицательных микроорганизмов. Оказывает бактерицидное действие, которое обусловлено ингибированием биосинтеза клеточной стенки бактерий, за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении *Staphylococcus aureus* за счет высокой аффинности к ПСБ2а и в отношении *Streptococcus pneumoniae* из-за своего высокого сродства к ПСБ2х.
- \* Микроорганизмы, обладающие природной резистентностью: *Chlamydomphila spp.*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

# Далбаванцин

Одобен FDA в 2014 г., в РФ зарегистрирован в 2017 г.

- \* Представитель класса **полусинтетических липогликопептидов** (гликопептидов с присоединенной липофильной боковой цепью), логическое «продолжение» ванкомицина, используемого с 1958 г. Как и предшественник, далбаванцин связывается с пептидогликанами в процессе синтеза клеточной стенки бактерий и нарушает его.
- \* Препарат активен в отношении **MRSA (MRSE)**, и метициллинрезистентного ***Staphylococcus epidermidis***, а также некоторых других стрептококков и энтерококков. Клинически значимой активности против грамотригативных бактерий не имеет. По данным исследований, показал сходную эффективность с комбинацией ванкомицин/линезолид в терапии инфекций кожи, но отличается удобством применения: две инъекции раз в неделю против двух инъекций в сутки в течение тех же двух недель.
- \* Показания к применению далбаванцина: **острые бактериальные инфекции кожи и мягких тканей оритаванцин** (одобрен FDA в 2014 г., в РФ не зарегистрирован) обладает сходными с далбаванцином характеристиками, назначается по тем же показаниям, но вводится однократно.

# Тедизолид

( FDA в 2014 г, в РФ зарегистрирован в 2016 г.)

- \* Препарат класса **оксазолидинонов II поколения**. Оксазолидиноны — синтетические антибактериальные препараты, в основе которых лежит кольцевая молекула 2-оксазолидона. Тедизолид — «потомок» хорошо зарекомендовавшего себя линезолида, впервые выпущенного в 2000 году.
- \* Эффективен против широкого спектра **грамположительных бактерий**, в том числе **MRSA**, различных стрептококков и энтерококков (в том числе **ванкомицинрезистентных; VRE**). Малоактивен в отношении грамотрицательных бактерий.
- \* Механизм действия: нарушает синтез бактериальных белков уже на этапе создания рибосомы, связываясь с ее 50S субъединицей. В целом, по данным многочисленных сравнительных исследований, не всегда и не значительно превосходит по эффективности линезолид, при этом у последнего значительно больше показаний к применению.

Показания к применению тедизолида: **острые бактериальные инфекции кожи и мягких тканей**



## Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат

Зарегистрирован в РФ в 2012 г.

- \* Единственное в списке отечественное антибактериальное средство, допущено к применению также только в РФ. Это синтетический **противотуберкулезный препарат**, механизм действия которого окончательно не установлен. Также нет результатов контролируемого исследования с большим числом пациентов.
- \* По предварительным данным, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат **увеличивает частоту прекращения бактериального выделения (основной критерий эффективности терапии) у пациентов с резистентным туберкулезом**

## Бедаквилин

Одобен FDA в 2012 г., в РФ зарегистрирован в 2013 г.

- \* **Противотуберкулезный препарат**, первое вещество, относящееся к новой группе антибактериальных препаратов — **диарилхинолиам**. Блокирует протонную помпу АТФ-синтазы микобактерий, нарушая выработку энергии для всех процессов в бактериальной клетке.
- \* Эффективен в случаях туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью (к изониазиду и рифампицину) и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий (к препаратам II линии и фторхинолонам), рекомендован ВОЗ в качестве препарата «последнего резерва». Не рекомендуется для повседневного использования

## Деламанид

(Европейское агентство лекарственных средств — 2014 г., РФ — 2017 г.). Вещество ингибирует синтез метоксимиколевой кислоты и кетомиколевой кислоты, компонентов клеточной стенки микобактерий. Также показан к применению лишь в случаях активного туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью



## Фидаксомицин

Одобен FDA в 2011 г., в РФ не зарегистрирован.

- \* Первый представитель класса макроциклических антибиотиков, узкоспециализированный препарат. Выпускается в форме таблеток, всасывается минимально, а свои эффекты реализует в просвете кишечника, где обитает его единственная мишень — *Clostridium difficile* (возбудитель псевдомембранозного колита). Фидаксомицин нарушает транскрипцию бактериальной РНК. На несколько процентов более эффективен по сравнению с традиционно используемыми метронидазолом и ванкомицином, выгодно отличается от них меньшим количеством рецидивов, однако в сотни раз дороже обоих: стоимость курса составляет около \$ 4000.
- \* Показания для применения фидаксомицина: **Cl. difficile-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит**

# Делафлоксацин

Одобен FDA в 2017 г., в РФ не зарегистрирован.

- \* Как и другие **фторхинолоны**, делафлоксацин нарушает репликацию ДНК и деление клеток, связывая ферменты ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Благодаря изменениям в структуре молекулы, от других препаратов группы отличается более высокой активностью в кислой среде, часто сопутствующей очагам инфекции, а также эффективностью против метициллинрезистентного *S. aureus* (MRSA). Активен и против ряда других грамположительных и — в меньшей степени — грамотрицательных бактерий.
- \* Показания к применению делафлоксацина: **острые бактериальные инфекции кожи и мягких тканей**. Также препарат на данный момент проходит III фазу испытаний при внебольничной пневмонии.
- \* Стоимость курса терапии — около \$ 1500.

## **Финафлоксацин.**

FDA зарегистрировало В 2014 г.

**Финафлоксацин - фторхинолон для местного применения**

Он показан для лечения **наружного отита** при высеивании *P. aeruginosa* или *S. aureus*. В декабре 2017 г. FDA также допустило к использованию нефторированный хинолон **озеноксацин** в форме крема для лечения **импетиго** — кожной инфекций, вызываемой *S. aureus* или *Streptococcus pyogenes*. Оба препарата в РФ не зарегистрированы.

## **Немоноксацин -**

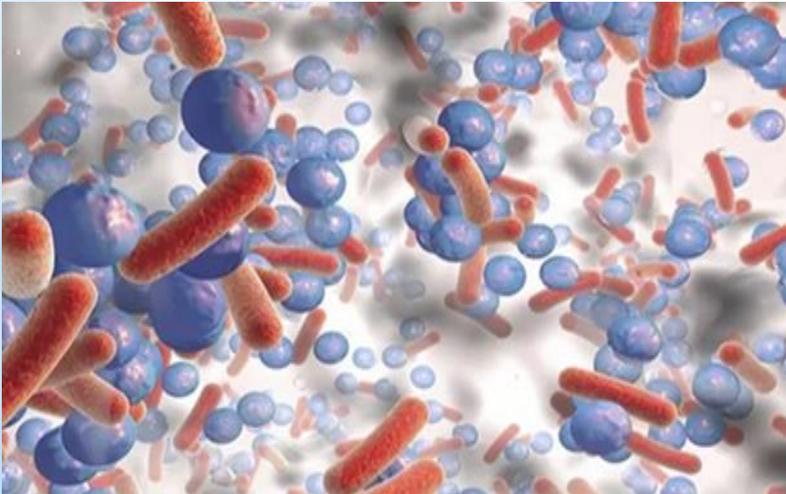
нефторированный хинолон разработанный, выпускаемый и используемый на Тайване с 2014 г. для лечения **острых бактериальных инфекций кожи и мягких тканей, а также внебольничной пневмонии**, широкого международного признания пока не получил



## Плазомицин

Одобен FDA в июне 2018 г., в РФ не зарегистрирован.

- \* Новый антибиотик-аминогликозид (так называемый «неогликозид»). Связывается с 30S субъединицей рибосомы, блокируя синтез бактериальных белков.
- \* Активен в отношении многих **аэробных грамотригативных бактерий**, в том числе **Enterobacteriaceae, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы широкого спектра, карбапенемрезистентных энтеробактерий**, а также микроорганизмов, продуцирующих аминогликозид-модифицирующие ферменты.
- \* Показания к применению плазомицина: **осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит.**
- \* Стоимость курса терапии, в зависимости от веса пациента и продолжительности лечения, — около \$ 3300–4000



## Эравациклин

Одобен FDA в августе 2018 г., в РФ не зарегистрирован.

- \* **Синтетический тетрациклин**, сходный по структуре с тигециклином, принятым к использованию еще в 2005 году. Эравациклин связывается с 30S субъединицей рибосом, блокируя присоединение аминокислоты и нарушая синтез белка. В отличие от предыдущих тетрациклинов, структурно защищен от активного эффлюкса и обходит бактериальную «защиту рибосом».
- \* Антибиотик широкого спектра действия, к нему чувствительны **грамположительные *S. aureus*, включая MRSA, *Streptococcus pneumoniae*, энтерококки (в том числе ванкомицинрезистентные), а также грамотрицательные бактерии: *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae*, включая карбапенем-резистентные штаммы, и др.**
- \* Показания к применению эравациклина: **осложненные интраабдоминальные инфекции**
- \* Стоимость курса терапии сравнительно невысока — около \$ 630–2000 за курс, в зависимости от веса пациента и продолжительности лечения.

## Омадациклин

(одобрен FDA в октябре 2018 г., в РФ не зарегистрирован), также относится к тетрациклинам. Механизм действия и спектр активности сходен с эравациклином, но показания другие: **внебольничная пневмония и острые бактериальные инфекции кожи и мягких тканей**. Стоимость курса — более \$ 3500





**Спасибо за внимание!**