

# Глікопептиди — антимікробні засоби «останньої надії»



Антибіотиками «останньої надії» або «останнього шансу», крім поліміксинів (див. «Фармацевт Практик» № 7–8, 2019), називають також представників групи глікопептидів. Найвідоміший глікопептид — ванкоміцин, як і колістин, був відкритий більше ніж півстоліття тому, але почесного звання «останньої надії» зажив нещодавно, коли його почали викристовувати при лікуванні тяжких інфекцій з лікарською стійкістю до більшості препаратів. Глікопептиди, як і поліміксини, входять до переліку ВООЗ найбільш пріоритетних із критично важливих антимікробних засобів. На сьогодні глікопептиди вважають антибіотиками, до яких бактеріям найскладніше сформувати резистентність

Коли в 40-х роках минулого століття невдовзі після впровадження в клінічну практику пеніциліну почали виявляти стійкі до нього штами стафілококів, вчені активізували пошуки інших антибіотиків. Особливо популярним об'єктом досліджень стали гриби (ним ми зобов'язані пеніцилінам) та ґрунтові мікроорганізми (згадаймо стрептоміцин). І ось в 1953 р. з ґрунтової бактерії *Amiccolatopsis orientalis*, привезеної з далекого острова Борнео (він же Калімантан), виділили антибіотик ванкоміцин. Засіб був досить ефективним при внутрішньолікарняних інфекціях, спричинених метицилінрезистентним золотистим стафілококом (MRSA), і до 80-х років його використовували переважно проти цього збудника.

На початку 90-х років минулого століття з актинобактерій *Actinoplanes teichomyceticus* був виділений ще один відомий представник глікопептидів — антибіотик тейкопланін. Пізніше група поповнилася ще кількома природними та напівсинтетичними препаратами: рамопланіном, телаванцином, декапланіном, оритаванцином, дальбаванцином (не зареєстровані в Україні), а також блеоміцином, який за походженням і хімічно є глікопептидом, а за фармакотерапевтичними властивостями — протипухлинним засобом.

Сьогодні глікопептиди розглядають як антибіотики резерву, але враховуючи поширення мультирезистентних штамів стафілококів та ентерококів, спектр їх застосування постійно розширюється.

На початку 90-х років минулого століття з актинобактерій *Actinoplanes teichomyceticus* був виділений ще один відомий представник глікопептидів — антибіотик тейкопланін

Як логічно припустити з назви, глікопептиди — це циклічні або поліциклічні пептиди, до яких приєднані один чи декілька вуглеводних залишків. Пептидний каркас глікопептидів синтезується не на рибосомах, а з допомогою ферментів пептидсинтез. Крім глікозидної та пептидної частин, глікопептиди (наприклад, тейкопланін) можуть містити ацильні залишки різної довжини — такі глікопептиди іноді позначають як ліпоглікопептиди.

### МЕХАНІЗМ ДІЇ ГЛІКОПЕПТИДІВ

Глікопептидні антибіотики пригнічують біосинтез пептидоглікану — основного складника клітинної стінки грампозитивних бактерій. Відповідно глікопептиди неактивні по відношенню до грамнегативних бактерій. В процесі біосинтезу пептидоглікану глікопептиди зв'язують вільні залишки дипептиду D-аланіл-D-аланіну та блокують їхню полімеризацію. Нагадаємо, що на імітації структури D-аланіл-D-аланіну заснована дія антибіотиків пеніцилінового ряду — вони необоротно інгібують фермент транспептидазу, субстратом якої є D-аланіл-D-аланін, і таким чином також порушують формування пептидоглікану клітинної стінки бактерій. Блокування біосинтезу пептидоглікану глікопептидами спричиняє поступове руйнування клітинної стінки та загибель бактерії внаслідок осмотичного лізису.

### СПЕКТР АКТИВНОСТІ ГЛІКОПЕПТИДІВ

Глікопептиди чинять переважно бактерицидну дію, але відносно ентерококів, деяких стрептококів та коагулазонегативного стафілокока вони діють бактеріостатично.

Глікопептиди застосовують при тяжких інфекціях, спричинених грампозитивними бактеріями (в тому числі штамми, резистентними до метициліну та цефалоспоринов), а також у хворих з підвищеною чутливістю до β-лактамних антибіотиків при інфекціях шкіри та м'яких тканин, сечових шляхів, нижніх дихальних шляхів та ЛОР-органів, кісток і суглобів; септицемії та сепсисі, бактеріальному ендокардиті; псевдомембранозному коліті; для профілактики інфекційних ускладнень при хірургічних та стоматологічних втручаннях; при перитоніті, що пов'язаний з постійним перитонеальним діалізом; при гарячці у хворих з нейтропенією.

Ванкоміцин ефективний щодо таких грампозитивних бактерій: *Staphylococcus* spp. (в тому числі MRSA); *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Listeria* spp., *Actinomyces* spp. Ванкоміцин неактивний щодо грамнегативних бактерій, мікобактерій та грибів.

Тейкопланін активніший, ніж ванкоміцин, щодо *S. aureus* (в тому числі MRSA), *Streptococcus* spp. (зокрема *S. pneumoniae*) та *Enterococcus* spp. Також він активний проти *Listeria* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. і *Propionibacterium acnes*.

Перорально ванкоміцин та тейкопланін використовують у лікуванні хворих з діареєю, спричиненою *Clostridium difficile* (псевдомембранозний коліт).

### СТІЙКІСТЬ БАКТЕРІЙ ДО ГЛІКОПЕПТИДІВ

Велика складна молекула глікопептидного антибіотика формує спеціальну кишеньку, яка в процесі синтезу клітинної стінки зв'язує неканонічний дипептид D-аланіл-D-аланіну. Обійти цей механізм бактеріям досить складно, і за 60 років застосування ванкоміцину бактерії виробили лише один спосіб: він полягає в тому, що в складі мішені ванкоміцину спеціальний фермент заміщує другий залишок D-аланіну на залишок лактози з утворенням сполуки D-Ala-D-Lac, яку антибіотик вже не розпізнає.

З 2002 р. фіксують випадки стійкості до ванкоміцину *S. aureus* (VRSA). Ванкоміцин-резистентні штамми *Enterococcus faecium* BOO3 відносять до збудників високого рівня пріоритетності щодо пошуку нових антимікробних засобів. Зокрема, вчені намагаються подолати резистентність до ванкоміцину шляхом його модифікації, що дозволяє

# САНГІВА®

## 3-STOP ефекти при запальних захворюваннях ротоглотки\*

Сангіва®

**Склад:** 1 мл розчину містить: діючі речовини: гексетидину 1,0 мг; холіну саліцилату 5,0 мг; хлорбутанолу гемідрату, у перерахуванні на хлорбутанол 2,5 мг; допоміжні речовини: сахарин натрію, етанол 96 %, полісорбат 20, левоментол, анісова олія, лимонна олія, лаймова олія, евкаліптова олія, метилсаліцилат, лимонна кислота моногідрат, вода очищена. **Лікарська форма.** Спрей та розчин для ротової порожнини. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях горла. Антисептики. Код АТХ R02A A20. **Показання.** Спрей: місцеве лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота та ротоглотки. Розчин: місцеве лікування інфекцій ротової порожнини. Післяопераційний догляд у стоматології. **Протипоказання:** гіперчутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. **Побічні реакції.** З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи кропив'янку, ангіоневротичний набряк, ларингоспазм, бронхоспазм. **Діти.** Не застосовувати дітям до 6 років. **Спосіб застосування та дози.** Спрей. Дорослим та дітям віком від 15 років: 1 розпилення 4–6 разів на добу. Дітям від 6 до 15 років: 1 розпилення 2–3 рази на добу. Розчин. Дорослим та дітям віком від 15 років: від 2-х до 4-х полоскань на добу. Курс лікування – не довше 5 днів. **Упаковка.** Спрей - 50 мл у флаконі насадкою-розпилювачем у паці. Розчин - 100 мл у флаконі з мірним стаканчиком у паці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **РП МОЗ України Сангіва®** розчин - № UA/16981/01/01; Сангіва® спрей - № UA/16981/02/01

\*Даний вираз є рекламним слоганом і не свідчить про гарантований ефект від застосування даного лікарського засобу. Stop (англ.) – стоп (укр.).

\*\*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні, 2016, 2017, 2018, [www.choice-of-the-year.com.ua](http://www.choice-of-the-year.com.ua)

¹Яремчук С.Є., ГУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Коломийченка НАМН України», «Місце препарату Гівалекс в практиці отоларинголога», Журнал вушних, носових і горлових хвороб, №2, 2012.

²Мазур І.П., «Гівалекс в профілактиці та лікуванні стоматологічних захворювань», Сучасна стоматологія, №1, 2012.

³D. B. Wile, J. R. M. Dinsdale & D. H. M. Joynson, Hexetidine: a report on its antibacterial and antifungal properties on the oral flora in healthy subjects, Current Medical Research and Opinion, Published online: 11 Aug 2008.

⁴Медведева М.Б. «Лікування гострих форм кандидозу слизової оболонки порожнини рота у осіб молодого віку», «Актуальні проблеми сучасної медицини», том 11, випуск 4.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.





Ванкоміцин та тейкопланін при пероральному прийомі практично не адсорбуються в травному тракті. Після парентерального введення глікопептидні антибіотики швидко розподіляються в організмі, зв'язуються з білками плазми крові (ванкоміцин — на 55%, тейкопланін — майже повністю), створюють високі концентрації в шкірі, міокарді, кістковій тканині, нирках, надниркових залозах, трахеї, легенях. Препарати проходять через плацентарний бар'єр та виділяються в грудне молоко. Не метаболізуються та виводяться переважно нирками. Період напіввиведення ванкоміцину становить 6–8 год, тейкопланіну — від 40 до 120 год, у зв'язку з чим ванкоміцин вводять 3–4 рази на добу, а тейкопланін — 1 раз на добу. Ванкоміцин не вводять в/м через болючість та ризик некрозу в місці введення

відновити розпізнавання антибіотиком нової мішені. В США в 2014 р. схвалені глікопептид другого покоління дальбаванцин та ліпоглікопептид оритаванцин, для яких є достатньо низькою ймовірність розвитку резистентності до MRSA, але вони неефективні проти ванкоміцин-резистентних штамів ентерококів.

У глікопептидів не спостерігається перехресної резистентності з антибіотиками інших груп. Між тейкопланіном і ванкоміцином існує перехресна резистентність з боку деяких ентерококів.

Для запобігання поширенню стійких до глікопептидів штамів бактерій їх рекомендують призначати лише у разі непереносимості або неефективності антибіотиків інших груп.

## НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ГЛІКОПЕПТИДІВ\*

- Алергічні реакції: рідко — висип, лихоманка (частіше за тривалості терапії протягом більше 2 тиж); дуже рідко — бронхоспазм, набряк Квінке, синдром Стівенса — Джонсона, синдром Лаелла, анафілактичний шок.
- У разі швидкого внутрішньовенного введення ванкоміцину можливий розвиток «синдрому червоної людини», який

спричинений швидким вивільненням гістаміну з базофільних гранулоцитів та проявляється гіперемією верхньої половини тулуба, тахікардією, артеріальною гіпотензією, болем за грудниною, припливами до верхньої половини тулуба і обличчя (для запобігання інфузію проводять впродовж принаймні 60 хв).

- З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, втрата слуху, судоми, порушення вестибулярного апарату.
- З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, ниркова недостатність (переважно при застосуванні в поєднанні з аміноглікозидами).
- З боку травної системи: дуже рідко — нудота, блювання, діарея, кандидоз ротової порожнини.
- Зміни показників лабораторних досліджень: підвищення рівня креатиніну і сечовини в крові; рідко — еозінофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, підвищення активності амінотрансфераз і лужної фосфатази крові.
- Місцеві реакції: біль і гіперемія в місці введення; дуже рідко — абсцес у місці в/м введення, флебіт при в/в введенні.

## ПРОТИПОКАЗАННЯ\*

Антибактеріальні засоби групи глікопептидів протипоказані пацієнтам із алергічною реакцією на них. Тейкопланін протипоказаний новонародженим.

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ\*

- Під час тривалого застосування глікопептидів рекомендовано регулярно контролювати склад периферичної крові, функціональний стан нирок і печінки.
- На фоні терапії глікопептидами необхідно контролювати гостроту слуху у пацієнтів з нирковою недостатністю, гіпоакузією та у разі одночасного застосування нейротоксичних або нефротоксичних препаратів.
- При застосуванні глікопептидів у новонароджених (ванкоміцин) або у пацієнтів літнього віку доцільно контролювати концентрацію препарату в плазмі крові.
- Застосування в період вагітності або годування груддю: В період вагітності глікопептиди використовують з обережністю через недостатню кількість клінічних даних. Застосування ванкоміцину в I триместрі вагітності протипоказано, у II і III триместрах — можливо тільки за життєвими показаннями, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. Тейкопланін призначають за життєвими показаннями незалежно від терміну вагітності.

Ванкоміцин і тейкопланін проникають у грудне молоко, тому під час їхнього застосування годування груддю необхідно припинити.

## ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ\*

- При одночасному або послідовному введенні глікопептидів з іншими препаратами нейротоксичної та/або нефротоксичної дії, зокрема, гентаміцином, етакриновою кислотою, амфотерицином В, стрептоміцином, неоміцином, канаміцином, амікацином, тобраміцином, віоміцином, бацитрацином, поліміксином В, колістином та цисплатином можливе посилення їхнього нефротоксичного та/або ототоксичного впливу.
- Одночасне застосування ванкоміцину та місцевих анестетиків може призвести до еритеми, гістаміноподібних припливів і анафілактичного шоку.

Підготувала Тетяна Ткаченко, канд. біол. наук

\* Повний перелік протипоказань, побічних реакцій та взаємодій див. в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів.