



ОТЧЕТ

о проведении пилотного исследования препарата «Тейкопланин-ТФ»

Введение.

В последние 10-15 лет грам-положительные кокки вновь стали лидировать в этиологической структуре патогенов человека. Гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин) являются препаратами выбора в терапии инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA) и коагулазонегативными стафилококками [1,2]. Инфекции, вызванные этими микроорганизмами занимают ведущую позицию среди грам-положительных инфекций, что обуславливает широкое применение гликопептидов в современной клинической практике. Кроме того, до недавнего времени данная группа препаратов сохраняла высокую активность в отношении энтерококков, однако с середины 90-х годов XX века отмечается постепенный рост устойчивости этих микроорганизмов к гликопептидам, что существенно ограничивает их применение для эмпирической терапии энтерококковых инфекций. Существует несколько фенотипов резистентности энтерококков к гликопептидам, наибольшее клиническое значение имеют два: vanA и vanB, причем если для первого фенотипа характерна резистентность как к ванкомицину, так и к тейкопланину, то микроорганизмы с фенотипом vanB сохраняют чувствительность к тейкопланину [3]. По данным внутреннего микробиологического мониторинга ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» за последние 8 лет наибольшую клиническую

значимость представлял *E. faecium*, поскольку в структуре всех энтерококков, выделенных из гемокультур, его доля составила 82,7%, причем 48,8% штаммов сохраняли чувствительность к гликопептидам, 43,9% относились к фенотипу vanB и 7,3% - vanA (причем все штаммы, устойчивые к тейкопланину, одновременно были резистентны и к линезолиду). Таким образом, 92,7% штаммов *E. faecium*, выделенных из гемокультур за последние 8 лет в ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», сохраняли чувствительность к тейкопланину. Среди стафилококков (в том числе коагулазонегативных) не было выявлено ни одного случая резистентности к гликопептидам.

Цели и задачи.

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности препарата «Тейкопланин-ТФ» у пациентов, находящихся на стационарном лечении в ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Материалы и методы.

В исследование были включены пациенты, находившиеся на стационарном лечении в ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» в период с 15.12.11 г. по 20.02.12 г. Критерии включения: возраст старше 2 месяцев, наличие доказанной моно-инфекции или микст-инфекции, вызванной грам-положительными микроорганизмами, чувствительными к тейкопланину, наличие постоянного венозного доступа (центрального или периферического), отсутствие в анамнезе гиперчувствительности к гликопептидам. За указанный период критериям включения соответствовали 5 пациентов, которым назначался препарат «Тейкопланин-ТФ» в режиме дозирования согласно инструкции производителя. В динамике оценивалось клиническое состояние пациентов и локальный статус очага инфекции, выполнялись клинико-диагностические исследования (биохимический анализ крови с определением уровня С-реактивного белка и креатинина), производились бактериологические исследования биологических проб из локусов инфекции с определением антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов (через день с момента начала и до завершения терапии тейкопланином). При выявлении

побочных эффектов их релевантность тейкопланину оценивалась по шкале Naranjo ADR Probability Scale [4]. Проявлением нефротоксичности считалось увеличение уровня креатинина плазмы свыше 50% от базового.

Результаты.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование пациентов.

№ п.п.	Пол	Возраст	Диагноз	Локус-инфекции	Выделенный микроорганизм	Длительность терапии тейкопланином, дни
1	м	6 лет	ОЛЛ	МВП	<i>E. faecium</i>	8
2	ж	2 мес	некротический целлюлит мягких тканей	Мягкие ткани	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>E. faecalis</i>	11
3	ж	22 года	ОЛЛ	МВП	<i>E. faecalis</i>	7
4	ж	6 лет	образование спинного мозга	кровь	<i>S. epidermidis</i>	8
5	м	21 год	ОЛЛ	МВП	<i>E. faecalis</i>	7

Примечание. ОЛЛ - острый лимфобластный лейкоз,
МВП - мочевыводящие пути.

Пациент №1. Из мочи выделена монокультура *E. faecalis* в количестве 10^5 КОЕ/мл. Уровень С-реактивного протеина накануне начала терапии тейкопланином - 1,99 мг/дл (в норме - < 0,5 мг/дл), на 5-й день - 1,47 мг/дл, на 6-й день — 0,94. В общем анализе мочи отмечалась лейкоцитурия накануне начала терапии тейкопланином - до 10 лейкоцитов в поле зрения, в 4-й день - 5-6 лейкоцитов в поле зрения, в 7-й день - 3-4 лейкоцита в поле зрения. Уровень креатинина плазмы в 1-й день терапии 31 мкмоль/л, в 7-й день терапии – 31 мкмоль/л. Ни в одном из бактериологических посевов мочи после старта терапии тейкопланином не было выявлено роста микроорганизмов.

Пациент №2. В отделяемом из очага некротического целлюлита мягких тканей грудной стенки выделены культуры *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* в двух последовательных посевах. Локально отмечаются признаки воспаления, гнойное

отделяемое. Уровень С-реактивного протеина накануне начала терапии тейкопланином - 0,57 мг/дл, на 11-й день - < 0,5, Уровень креатинина плазмы в 1-й день терапии — 31 мкмоль/л, на 11 день – 22 мкмоль/л. В бактериологическом посеве гнойного отделяемого на 3-й день терапии выделен *E. faecalis*, в дальнейшем ни в одном посеве не было выявлено роста микроорганизмов. Локально отмечалось исчезновение гнойного отделяемого, выполнение дна раны грануляционной тканью и последующая эпителизация.

Пациент №3. Из мочи выделена монокультура *E. faecalis* в количестве 10^5 КОЕ/мл. В анализе мочи по Нечипоренко накануне начала терапии тейкопланином - лейкоциты $9,45 \times 10^6$ /л, эритроциты - $4,58 \times 10^6$ /л, в 4-й день - лейкоциты $0,77 \times 10^6$ /л, эритроциты - $0,58 \times 10^6$ /л. Уровень креатинина плазмы в 1-й день терапии – 81 мкмоль/л, на 7-й день – 60 мкмоль/л. Ни в одном из бактериологических посевов мочи после старта терапии тейкопланином не было выявлено роста микроорганизмов.

Пациент №4. Из крови выделена культура *S. epidermidis*. Клинически имеет место синдром системного воспалительного ответа (ССВО): тахикардия, одышка, повышение температуры > 38 °С, что трактовалось как сепсис. После старта терапии тейкопланином лихорадки не наблюдалось, в течение 2 суток нивелировались остальные признаки ССВО. Ни в одном из последующих бактериологических посевов крови не было отмечено роста микроорганизмов. Других очагов инфекции у пациента не выявлено. Уровень креатинина плазмы в 1-й день терапии – 22 мкмоль/л, по завершении терапии – 27 мкмоль/л.

Пациент №5. Из мочи в трех последовательных посевах выделена монокультура *E. faecalis*, в предшествующем назначению тейкопланина посеве - в количестве 10^6 КОЕ/мл. Мочевой синдром (лейкоцитурия) был недоказательным ввиду цитопенического синдрома после проведенной полихимиотерапии. Уровень креатинина плазмы накануне старта терапии тейкопланином – 49 мкмоль/л, на 7-й день терапии – 53 мкмоль/л. Ни в одном из бактериологических посевов мочи после старта терапии тейкопланином не было выявлено роста микроорганизмов.

Ни у одного пациента не было зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций, связанных с тейкопланином. Также не было выявлено ни одного случая

нефротоксичности. У всех пациентов был достигнут клинический и микробиологический эффект (эрадикация микроорганизма).

Заключение.

По результатам исследования тейкопланин является эффективным и безопасным препаратом в терапии инфекций, вызванных грам-положительными микроорганизмами, в том числе полирезистентными внутрибольничными штаммами стафилококков (MRSA и метициллин-резистентных коагулазонегативных стафилококков) и энтерококков (кроме vanA-фенотипа). С учетом низкой частоты встречаемости в клинике vanA-фенотипа энтерококков и отсутствия резистентности к гликопептидам среди стафилококков можно рекомендовать тейкопланин для лечения доказанных или предполагаемых инфекций, вызванных грам-положительными кокками, в том числе в качестве эмпирической терапии.

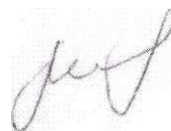
Исполнители:

Младший научный сотрудник научного
отдела ГУ «РНПЦ детской онкологии,
гематологии и иммунологии»



Захаревич В.И.

Научный сотрудник научного отдела ГУ
«РНПЦ детской онкологии, гематологии
и иммунологии»



Литуновская Л.Г.

Список литературы.

1. Tallent SM, Bisehoff T, Climo M, Ostrowsky B, Wenzel RP, Edmond MB. Vancomycin susceptibility of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing nosocomial bloodstream infections. J Clin Microbiol 2002; 40:2249-50.
2. Sieradzki K, Leski T, Dick J, Bono L, Tomasz A. Evolution of a vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strain in vivo: multiple changes in the antibiotic resistance phenotypes of a single lineage of methicillin-resistant *S. aureus* under the impact of antibiotics administered for chemotherapy. J Clin Microbiol 2003; 41:1687-93
3. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci. Am J Med 1997; 102:284- 93
4. Naranjo CA , Busto U, Sellers EM , etal. A method tor estimating the probability of adverse drug reactions. Clin. Pharmacol. Ther. 1981 ;30:239- 245