

# Тигециклин (Тигацил) – первый антибиотик группы глицилциклинов

С.К. Яровой

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

**А**нтимикробные препараты являются одной из наиболее динамично развивающихся групп лекарственных средств. Одним из стимулирующих факторов выступает феномен приобретенной устойчивости микроорганизмов к лекарственным средствам. В связи с прогрессирующим ростом числа полирезистентных штаммов возбудителей требуют критического отношения рекомендации по антимикробной фармакотерапии даже пяти-семи-летней давности.

В настоящее время можно выделить два принципиальных направления разработки оригинальных антимикробных средств: препараты, активные в отношении полирезистентной грамотрицательной флоры, и препараты, направленные против полирезистентной грамположительной флоры.

Несмотря на очевидную необходимость и клиническую востребованность, разработка новых антиграммотрицательных антибиотиков идет очень медленно. Отчасти это связано с механизмами антибиотикорезистентности, распространенными среди неферментирующих грамотрицательных палочек. Указанные микроорганизмы поддерживают

свою жизнеспособность в среде, содержащей антимикробные средства посредством выработки бета-лактамаз, в том числе и металлобета-лактамаз, активацией системы эффлюкса (активного выведения проникшего в клетку препарата), нарушением проницаемости клеточной мембраны. То есть системы жизнеобеспечения разнонаправлены, и дополняют друг друга, что резко увеличивает устойчивость всей клетки в целом.

Проблема полирезистентной грамположительной инфекции долгое время была малоактуальной. Устойчивость *Staphylococcus spp.* к антибактериальным средствам связана с выработкой бета-лактамаз [1, 2]. При распространении штаммов стафилококка, устойчивых к природным пенициллинам стали использовать полусинтетические, а затем и антистафилококковые цефалоспорины (I-II поколения). В этой ситуации препараты других фармакологических групп, подчас более токсичные, но обладавшие практически абсолютной антистафилококковой активностью, оказывались лишеными своей ниши в клинической практике. Так открытый еще в 1950-х годах гликопептид ванкомицин стал по настоящему востребован только в 1980-х.

Стоит обратить внимание и на *Enterococcus spp.*, который отличается необычным спектром чувствительности к антибактериальным препаратам. Считается, что из «старых» антибиотиков энтерококк имеет природную чувствительность только к аминопенициллинам и гликопептидам [1, 2].

Появление ванкомицинрезистентных штаммов *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* (VRSA и VRE) стимулировало разработку новых антибактериальных средств. Среди новых разработок следует отметить линезолид (Зивокс) и тигециклин (Тигацил). Линезолид – единственный на сегодняшний день препарат группы оксазолидинонов, активен в отношении большинства известных грамположительных микроорганизмов, в том числе и устойчивых к гликопептидам.

Тигециклин является представителем нового класса антибактериальных препаратов – глицилциклинов. Он обладает широким спектром активности в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Тигециклин проявляет активность в отношении мультирезистентных микроорганизмов, таких как MRSA, VRE, энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы

расширенного спектра, большинство видов *Acinetobacter spp.* Также тигециклин обладает активностью в отношении внутриклеточных бактерий, и анаэробов. Тигециклин не активен против *Pseudomonas aeruginosa*. Также некоторые представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *Proteus spp.*, обладают сниженной чувствительностью к тигециклину [3, 4].

### **КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИГЕЦИКЛИНА**

Клиническая эффективность тигециклина изучалась в нескольких крупных исследованиях.

#### **Эффективность тигециклина при лечении осложненных интраабдоминальных инфекций [5]**

В 2-х международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях 3-й фазы изучалась эффективность и безопасность тигециклина в сравнении с имипенемом / циластатином у взрослых пациентов с интраабдоминальными инфекциями. Оба исследования выполнены в общей сложности на 1642 пациентах с интраабдоминальными абсцессами, развившимися после оперативного вмешательства и предшествующей антибактериальной терапии. В исследования включены больные с перфоративным или гангренозным аппендицитом, дивертикулитом, холециститами, эмпиемой червеобразного отростка, желчного пузыря, гнойным перитонитом.

Пациенты были рандомизированы в группу, получавших тигециклин (первая доза 100 мг, далее по 50 мг каждые 12 часов) и в группу, получавших имипенем / циластатин (500/500 мг каждые 6 часов, доза корректировалась в зависимости от скорости клу-

бочковой фильтрации). Длительность лечения составила от 5 до 14 дней.

Конечной точкой исследования был клинический ответ на терапию (излечение или его отсутствие), дополнительно контролировалась микробиологическая эффективность.

В результате в группе, получавших тигециклин, излечение или ремиссия была достигнута у 86,1% пациентов, в группе, получавших имипенем / циластатин – у 86,2% больных. Статистически достоверных различий выявлено не было. Общая микробиологическая эффективность изучаемых препаратов также оказалась сравнимой. Исследователи сделали вывод о высокой, сравнимой с карбапенемами, клинической и микробиологической эффективности тигециклина в лечении осложненных интраабдоминальных инфекций у взрослых.

#### **Эффективность тигециклина в качестве монотерапии осложненных инфекций кожи и мягких тканей [6]**

В двух международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях 3-й фазы сравнивалась эффективность и безопасность тигециклина с комбинацией ванкомицин + азтреонам в течение 5-14 дней. Было важным выбрать препарат сравнения или комбинацию препаратов, которые бы с возможной точностью повторяли бы спектр активности тигециклина и были бы доступны в различных странах мира. Ванкомицин отличается высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, а азтреонам является одним препаратов выбора при грамотрицательной инфекции.

В исследование включались взрослые пациенты с осложнен-

ными инфекциями кожи и мягких тканей, включая раневые инфекции, инфицированные язвы и ожоги.

1116 пациентов были рандомизированы в группы, получавших тигециклин (первая доза 100 мг, далее по 50 мг каждые 12 часов), и получавших ванкомицин (1 мг каждые 12 часов) в комбинации с азтреонамом (2 г каждые 12 часов), в течение 14 дней.

В результате клиническая эффективность в группе, получавших тигециклин, составила 79,7%; а в группе, получавших препараты сравнения – 81,9%. Микробиологическая эффективность составила 82,1% при применении тигециклина и 86,2% – при назначении комбинированной терапии, включающей ванкомицин и азтреонам. Статистически достоверных различий не получено. Был сделан вывод о высокой эффективности тигециклина в монотерапии осложненных инфекций кожи и мягких тканей, сравнимой с комбинацией ванкомицина и азтреонама.

#### **Эффективность тигециклина в лечении внебольничной пневмонии [7]**

В 2-х международных многоцентровых рандомизированных двойных-слепых исследованиях 3-й фазы сравнивалась эффективность и безопасность тигециклина и левофлоксацина в лечении госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией. Тигециклин сравнивался с левофлоксацином, так как последний является одним из препаратов выбора в лечении внебольничной пневмонии.

859 пациентов были рандомизированы в группу, получавших тигециклин (первая доза 100 мг, далее по 50 мг каждые 12 часов), и в группу, получавших левофлоксацин (500 мг каждые 24 часа) ■

или каждые 12 часов). Длительность терапии составила 7-14 дней.

В результате отмечено, что тигециклин и левофлоксацин показали высокую клиническую эффективность в лечении пневмонии у ранее здоровых лиц – 89,7% и 86,3% соответственно. При этом статистически достоверных различий выявлено не было.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ТИГЕЦИКЛИНА

Важным лимитирующим фактором при назначении любого фармакологического препарата является его токсичность. Безопасность тигециклина оценивалась во всех исследованиях, в которых исследовалась его эффективность.

Так, в исследовании тигециклина в сравнении с имипенемом / циластатиним в лечении осложненных интраабдоминальных инфекций [5] наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота (24,4% vs 19% в группе сравнения,  $p = 0,01$ ), тошнота (19,2% vs 14,4% на имипенеме / циластатине,  $p = 0,008$ ) и диарея (13,8% vs 13,2% на имипенеме / циластатине,  $p > 0,05$ ).

В исследовании тигециклина в сравнении с ванкомицином и азтреонамом в лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей [6] у пациентов, получавших тигециклин, чаще отмечались диспепсические расстройства (46% vs

21% в группе сравнения,  $p < 0,001$ ), такие как тошнота, рвота, диарея и т.д., в основном легкой и средней степени. У пациентов, получавших ванкомицин в сочетании с азтреонамом, достоверно чаще отмечались кожные высыпания (19,3% vs 10,6% на тигециклине,  $p < 0,001$ ) и реакции связанные с сердечно-сосудистой системой (14,7% vs 8,8% на тигециклине,  $p = 0,008$ ). В группе, получавших тигециклин, не отмечалось изменений в общем или биохимическом анализе крови. Количество пациентов, прекративших терапию вследствие развития нежелательных реакций, было больше в группе, получавших ванкомицин и азтреонам, чем в группе, получавших тигециклин.

В исследовании тигециклина в сравнении с левофлоксацином в лечении внебольничной пневмонии [7] у пациентов, получавших тигециклин, также чаще выявлялись диспепсические расстройства, тогда как у пациентов, получавших левофлоксацин, чаще отмечалось увеличение печеночных ферментов. Частота прекращения терапии вследствие развития побочных реакций была одинаковой в обеих группах (6,1% vs 8,1%).

Приведенные данные позволяют сделать вывод о благоприятном профиле безопасности тигециклина. Наиболее частые нежелательные явления скорее неприятны, чем опасны. Не от-

мечено статистически значимых различий по частоте отмены терапии вследствие развития побочных эффектов в группах, получавших тигециклин и препараты сравнения.

Важным аспектом безопасности тигециклина является возможность его применения у больных с почечной недостаточностью без коррекции дозы. Фармакологический профиль тигециклина позволяет назначать его пациентам с сопутствующими заболеваниями, требующими применения различных лекарственных препаратов, т.к. имеет низкий потенциал лекарственных взаимодействий [4].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тигециклин – препарат с очень широким спектром антимикробной активности. Особенно интересна и актуальна его активность в отношении полирезистентных возбудителей, роль которых неуклонно растет с каждым годом. Его место в клинической практике определяется возможностью использования при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей, осложненных интраабдоминальных инфекций, внебольничной пневмонии у сложных пациентов с риском резистентной флоры, наличием различных сопутствующих заболеваний. Препарат легко дозируется (начальная доза 100 мг, далее по 50 мг 2 раза в сутки) и прост в использовании. ■

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, тигециклин.

**Keywords:** antibacterial therapy, tigecycline.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под редакцией Яковлева В.П. и Яковлева С.В. Москва. Литтерра. 2003. 1002 с.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск. МАКМАХ. 2007. 464 с.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства тигециклин.
4. James E. Frampton and Monique P. Curran. Tigecycline. Drugs 2005; 65 (18): 2623-2635.
5. Babinchak T., Ellis-Grosse E. et al. The Efficacy and Safety of Tigecycline for the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections: Analysis of Pooled Clinical Trial Data. Clinical Infectious Diseases 2005; 41: S. 354-67.
6. Ellis-Grosse E., Babinchak T., Dartois N. et al. The Efficacy and Safety of Tigecycline in the Treatment of Skin and Skin-Structure Infections: Results of 2 Double-Blind Phase 3 Comparison Studies with Vancomycin-Aztreonam. Clinical Infectious Diseases 2005; 41: S. 341-53.
7. McKeage K., Keating G. Tigecycline In Community-Acquired Pneumonia. Drugs 2008; 68 (18): 2633-2644.