

# Чувствительность основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы к новому антибиотику тигециклину

## Sensitivity of the major pathogens causing infectious-inflammatory diseases of the genitourinary system to a new antibiotic tigecycline

S.K. Yarovoy, L.N. Lavrinova, N.S. Aleksandrov, A.V. Prokhorov

The article reports results of sensitivity analysis to a new antibiotic tigecycline (group of glycyl-cyclines) of 1210 strains of the most common causative agents of infectious and inflammatory diseases of the genitourinary system. Biomaterial was taken from patients suffering from recurrent infectious and inflammatory diseases of the genitourinary system: secondary chronic pyelonephritis with a background of urolithiasis, neurogenic bladder dysfunction, abnormalities of the urogenital tract (965 pers. – 79.6%), chronic prostatitis (154 pers. – 12.7%), secondary chronic cystitis (91 – 7.5%). The highest activity of the antibiotic was noticed against *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., including multidrug-resistant hospital strains of MRSA, VRSA, VRE. No tigecycline-resistant strains have been identified among the selected gram-positive bacteria.

*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp, and other more rare gram-negative pathogens also demonstrated a high level of sensitivity to tigecycline – up to 95.5%. Indications for tigecycline as antibiotic therapy were determined: the mixed infection, vancomycin-resistant strains of gram-positive pathogens and antibiotic prophylaxis in penile prosthesis operations, treatment of periprosthetic infection, acute cavernitis, hematogenous abscesses of kidney and prostate with the background of staphylococcus infection. We described a clinical case of successful conservative treatment of acute periprosthetic infection after penile prosthesis operation. In the inefficiency of glycopeptides and carbapenems inflammatory process was stopped by tigecycline.

С.К. Яровой, Л.Н. Лавринова, Н.С. Александров, А.В. Прохоров

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

**В** настоящее время наблюдается значительный рост числа возбудителей, обладающих устойчивостью к противомикробным средствам. Между тем разработка новых антибактериальных препаратов идет сравнительно медленными темпами. Выпускаемые на рынок лекарственные средства в большинстве случаев относятся к уже известным фармакологическим группам, то есть представляют собой более или менее усовершенствованные аналоги существующих антибактериальных препаратов. Госпитальная флора в ряде случаев оказывается способной сравнительно быстро сформировать системы защиты в отношении этих антибиотиков. В связи с этим особый интерес представляют антибактериальные препараты новых фармакологических групп.

В 2010 г. на рынке появился антибактериальный препарат тигециклин (Тигацил, Phazer), относящийся к новой фармакологической группе глицилциклинов. Он обладает широким спектром активности в отношении аэробных и анаэроб-

ных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Тигециклин проявляет активность в отношении мультирезистентных штаммов, таких как MRSA, VRSA, VRE, *Enterobacter* spp., продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра. Также тигециклин обладает активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов [1, 2]. Принципиальное значение для урологии имеет наличие природной резистентности к тигециклину у *P. aeruginosa*.

В организме человека менее 20% введенного тигециклина подвергается метаболизму. Препарат не является ни конкурентным ингибитором, ни необратимым ингибитором цитохрома P450. Около 59% назначенной дозы выводится через кишечник (при этом большая часть неизмененного тигециклина поступает в желчь), а 33% выводится почками. Дополнительные пути выведения – глюкуронизация и экскреция неизмененного тигециклина почками. Общий клиренс тигециклина после внутривенной инфузии составляет 24 л/ч. Тигециклин характеризуется полиэкспоненциальным выведением из сыворотки, средний

Таблица 1. Чувствительность возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы к тигециклину

Возбудитель	S	I	R
<i>Enterococcus spp.</i>	512 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	392 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Streptococcus spp.</i>	89 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Corinebacterium spp.</i>	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>E. coli</i>	125 (99,2%)	0 (0%)	1 (0,8%)
<i>Klebsiella spp.</i>	43 (87,8%)	0 (0%)	6 (12,2%)
<i>Enterobacter spp.</i>	8 (88,9%)	0 (0%)	1 (11,1%)
<i>Proteus spp.</i>	21 (95,5%)	0 (0%)	1 (4,5%)
<i>Providencia spp.</i>	3 (66,7%)	0 (0%)	1 (33,3%)
<i>Morganella spp.</i>	3 (66,7%)	0 (0%)	1 (33,3%)
<i>Citrobacter spp.</i>	1 (50,0%)	0 (0%)	1 (50,0%)

терминальный T1/2 из сыворотки после назначения повторных доз составляет 42 ч., однако наблюдаются значительные индивидуальные различия.

Препарат назначается в виде внутривенной капельной инфузии продолжительностью 30-60 минут. Начальная доза для взрослых составляет 100 мг, далее по 50 мг через каждые 12 часов. По мнению производителя курс лечения должен составлять 5-14 дней [1].

Цель исследования – определить активность тигециклина в отношении основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на результатах 1210 бактериологических анализов мочи, выполненных в НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ за октябрь 2010 – июль 2011 гг. **Критерием включения** было выделение из биоматериала потенциально чувствительных к тигециклину штаммов микроорганизмов [1]. **Из исследования исключались** микроорганизмы, обладающие природной резистентностью к тигециклину, например, *Pseudomonas spp.*

Биоматериал забирался у пациентов, страдающих рецидиви-

рующими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы: вторичным хроническим пиелонефритом на фоне мочекаменной болезни, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, аномалий развития органов мочеполовой системы (965 чел. – 79,8%), хроническим простатитом (154 чел. – 12,7%), вторичным хроническим циститом (91 чел. – 7,5%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Enterococcus spp.* были выявлены у 512 пациентов, при этом 67 (13,1%) штаммов демонстрировали устойчивость к аминопенициллинам, 2 (0,4%) – к гликопептидам (штамм VRE). Все выделенные штаммы *Enterococcus spp.* (100%) оказались чувствительными к тигециклину.

*Staphylococcus spp.* выделены у 392 больных, из них 179 (45,7%) были устойчивыми к метициллину (штаммы MRSA и MRSE), 2 (0,5%) – к гликопептидам (штамм VRSA). В отношении выделенных штаммов *Staphylococcus spp.* тигециклин продемонстрировал 100%-ю активность.

*Streptococcus spp.* отмечен у 89 пациентов. Все выделенные штаммы *Streptococcus spp.* (100%) оказались чувствительными к тигециклину.

Таким образом, на сегодняшний

день тигециклин демонстрирует высокую, практически абсолютную эффективность в отношении основных грамположительных возбудителей неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний, встречающихся в урологической практике (таблица 1).

Среди редко встречающихся в урологической клинике грамположительных микроорганизмов, в нашем исследовании отмечены 3 штамма *Corynebacterium amycolatum*, также оказавшиеся чувствительными к тигециклину. Наиболее известный представитель рода *Corynebacterium spp.* – *C. Diphtheria* – является облигатным патогеном для человека и вызывает острое инфекционное заболевание – дифтерию, лечение которой относится к компетенции инфекционистов. Другие представители этого рода сравнительно мало вирулентны, многие из них входят в состав нормального микробиоценоза кожи, слизистой дыхательных путей и т.д., а при сниженной иммунологической резистентности организма они же могут выступать возбудителями различных инфекционных процессов, в том числе и локализованных в мочевых путях [3].

Среди грамотрицательных возбудителей, потенциально чув-

ствительных к тигециклину, наибольшего внимания заслуживают *E. coli* и *Klebsiella spp.*

Среди 126 выделенных штаммов *E. coli* только в одном наблюдении отмечена устойчивость к тигециклину, что составило 0,8%.

*Klebsiella spp.* в урологической клинике нередко выступает в роли госпитальной инфекции и имеет множественную лекарственную устойчивость. Из 49 штаммов *Klebsiella spp.* 43 (87,8%) оказались чувствительными к тигециклину, 6 (12,2%) – резистентными к нему.

Также нами были выделены отдельные штаммы других грамотрицательных микроорганизмов – *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proneus spp.* и др., большая часть из которых продемонстрировала чувствительность к тигециклину (таблица 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам резистентность микрофлоры, выделенной у хронических урологических больных, к тигециклину на сегодняшний день невысока. При первичных инфекциях она должна быть еще ниже. Однако тигециклин, который является препаратом резерва, должен применяться только у осложненных пациентов, имеющих полирезистентную флору.

На основании полученных микробиологических данных необходимо определить место тигециклина в системе антибактериальной терапии в урологии. Прежде всего, коротко сформулированы основные свойства этого нового лекарственного средства. Тигециклин – антибактериальный препарат с высокой активностью в отношении грамположительных кокков, в том числе и полирезистентных, с клинически значимой антиграммотрицательной активностью, но не действующей на *P. aeruginosa*, имеющий преимущественно печеночный путь выведения и лишенный нефротоксичности.

Представляется очевидным, что тигециклин особо показан при микст-инфекциях, включающих полирезистентного грамположительного возбудителя и грамотрицательную палочку с умеренным уровнем резистентности. Такое сочетание для урологической клиники не является ни характерным, ни казуистически редким [4,5]. Назначение тигециклина в этой клинической ситуации позволяет уйти от полипрагмазии и лучше контролировать лекарственную терапию.

Второе абсолютное показание к назначению этого препарата – выделение у пациента ванкомицинрезистентных штаммов грамположительных возбудителей (*VRSA*, *VRE*). На сегодняшний день такие штаммы в урологических стационарах встречаются редко [5, 6].

Особый интерес представляет возможность использования тигециклина в эмпирическом режиме. Этот препарат полностью перекрывает спектр активности гликопептидов, однако существенно безопаснее них и имеет лучшую субъективную переносимость. Поэтому все показания к эмпирическому назначению гликопептидов в урологической практике могут быть применены и к тигециклину. Это, главным образом, антибактериальная профилактика при протезировании полового члена, лечение перипротезной инфекции, острого кавернита, а также гематогенных абсцессов почек и предстательной железы на фоне внутривенной наркомании, ВИЧ-инфекции, хронического остеомиелита и других заболеваний преимущественно стафилококковой этиологии. Единственное, что сегодня позволяет гликопептидам удерживать позиции на рынке – это экономические преимущества, что во многих случаях оказывается решающим аргументом.

Исследована возможность применения тигециклина для лечения пневмонии, которую иногда приходится наблюдать у наиболее тя-

желых урологических пациентов, особенно после травматичных оперативных вмешательств по поводу новообразований органов мочеполовой системы. Российский опыт применения тигециклина пока отсутствует. Зарубежные исследователи сообщают о высокой эффективности этого препарата для лечения пневмонии [7].

Что касается возможностей эмпирического использования тигециклина для подавления грамотрицательных инфекций мочевых путей, то на наш взгляд, они весьма ограничены. Лимитирующим фактором выступает отсутствие антисинегнойной активности. *P. aeruginosa* является одним из наиболее часто встречающихся грамотрицательных возбудителей нозокомиальной инфекции в урологии, поэтому антибактериальный препарат резерва, ориентированный на полирезистентную грамотрицательную флору должен обязательно иметь высокую антисинегнойную активность [3,4]. Остальные госпитальные грамотрицательные палочки в разной степени чувствительны к антисинегнойным средствам [3]. Эмпирическое применение тигециклина в клинических ситуациях, предполагающих наличие грамотрицательной флоры с низким и умеренным уровнем резистентности (то есть у неосложненных пациентов), не отвечает требованиям эпидемической безопасности, так как создает условия для селекции устойчивых штаммов *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.*, а также чрезмерно затратно с экономической точки зрения.

Благоприятный профиль безопасности и отсутствие нефротоксичности тигециклина приобретает особое значение при наличии у пациента почечной недостаточности. Большинство антибактериальных средств, применяющихся в урологической практике, имеют почечный путь выведения, что затрудняет их использование в условиях по-

чечной недостаточности. Особенно большие сложности появляются при наличии у препарата нефротоксичности, как, например, у ванкомицина. Применение тигециклина должно существенно упростить и обезопасить оказание урологической помощи таким пациентам.

В настоящее время у нас имеется лишь незначительный опыт клинического применения тигециклина. Представляем описание клинического наблюдения успешного применения этого препарата для лечения инфекции, осложнившей протезирование полового члена.

Пациент Х., 45 лет поступил в Городскую клиническую урологическую больницу № 47 Департамента здравоохранения г. Москвы с диагнозом «эректильная дисфункция смешанного генеза». 6 месяцев назад выполнена радикальная простатэктомия по поводу рака простаты рТ2аN0M0, после чего пациент отметил полное отсутствие эрекции. Консервативная терапия, в том числе с использованием препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, оказалась неэффективна. Уровень тестостерона составил 22 нмоль/л (норма 13-33 нмоль/л), что позволило исключить гипогонадизм как причину эректильной дисфункции.

Учитывая отсутствие рецидива новообразования и бесперспективность дальнейшей консервативной терапии эректильной дисфункции, пациенту было предложено протезирование полового члена.

Установлен управляемый надувной трехкомпонентный фаллопро-

тез Alfa I (Mentor, USA) по стандартной методике. Антибактериальная профилактика: ванкомицин в дозе 1,0 г внутривенно капельно 2 раза в сутки.

На вторые сутки после операции отмечена гиперемия кожи у корня полового члена, отек и напряжение кавернозных тел, болезненность при пальпации полового члена, субфебрильная лихорадка. При лабораторных исследованиях отмечен лейкоцитоз 15,0 тыс./мл с умеренным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных лейкоцитов 7%).

Данная ситуация была расценена как перипротезная инфекция.

В связи с подозрением на полирезистентную грамотрицательную флору назначен имипенем/циластатин (Тиенам) в дозе 500 мг 3 раза в сутки внутривенно. Однако данная терапия оказалась неэффективной. Отмечено усиление отека и болезненности полового члена, гиперемия кожи, эпизоды фебрильной лихорадки. Лабораторные показатели подтверждали высокую активность воспалительного процесса. Отмечено увеличение лейкоцитоза до 17,0 тыс./мл с усилением сдвига лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных лейкоцитов 11%).

Пациенту было предложено хирургическое вмешательство: оперативное удаление имплантата с ревизией и дренированием его ложа, от чего пациент воздержался, настаивая на продолжении консервативной терапии.

Учитывая неэффективность ванкомицина и имипенема/циластатина, возбудителем данного осложнения был предположен полирезистентный штамм *Staphylococcus spp.*, например, VRSA. Для подавления последнего в эмпирическом режиме был назначен тигециклин (Тигацил) в стартовой дозировке 100 мг, далее 50 мг 2 раза в сутки внутривенно.

На фоне применения данного препарата через 2 суток отмечена положительная динамика в виде уменьшения отека кавернозных тел, гиперемии кожи полового члена, снижения выраженности лейкоцитоза до 10,0 тыс./мл (палочкоядерных лейкоцитов 7%).

Лечение было продолжено до 10 суток, в результате чего воспалительный процесс был полностью купирован. Протез функционирует адекватно. Никаких побочных действий при применении препарата тигециклин (Тигацил) не отмечалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый антибактериальный препарат тигециклин (Тигацил) продемонстрировал высокую активность в отношении грамположительных кокков (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), в том числе и обладающих множественной лекарственной устойчивостью (штаммы MRSA, VRSA, VRE), а также в отношении отдельных актуальных для урологической клиники грамотрицательных палочек (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*). ■

**Ключевые слова:** тигециклин, MRSA, VRSA, VRE, фаллопротезирование, инфекционно-воспалительные осложнения.

**Keywords:** tigecycline, MRSA, VRSA, VRE, penile prosthesis implantation, infectious-inflammatory complications.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства «Тигециклин».
2. James E. Frampton and Monique P. Curran. Tigecycline. Drugs 2005; 65 (18): 2623-2635.
3. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. Москва. Бионика. 2003. 208 с.
4. Урология. Национальное руководство. Под редакцией Лопаткина Н.А. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1021 с.
5. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под редакцией Яковлева В.П. и Яковлева С.В. Москва. Литтерра. 2003. 1002 с.
6. Справочник по антимикробной терапии. Под редакцией Козлова Р.С., Дехнича А.В. Смоленск. МАКМАХ. 2010. 416 с.
7. McKeage K., Keating G. Tigecycline In Community-Acquired Pneumonia. Drugs 2008; 68 (18): 2633-2644.