ZU_2012_Hirurg_3.qxd 05.11.2012 17:43 Page 15

Тайгециклин – новое оружие в борьбе с тяжелыми инфекциями

Лечение осложненных бактериальных инфекций, прежде всего госпитальных, остается серьезной проблемой для систем здравоохранения во всем мире в связи с ростом распространенности множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов – метициллинрезистентного стафилококка (MRSA), ванкомицинрезистентного энтерококка (VRE), Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы и β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), и др. Инфекции, вызванные мультирезистентными микроорганизмами, ассоциируются с более высокой заболеваемостью и смертностью, увеличивают продолжительность госпитализации, а следовательно, и затраты на лечение. К сожалению, проблема устойчивости к антибиотикам не только не теряет актуальности, но и приобретает все более угрожающий характер, поскольку темпы распространения резистентности явно опережают возможности разработки новых антимикробных препаратов (АМП). И если для преодоления устойчивости грамположительных бактерий за последние 10 лет было предложено несколько новых АМП (линезолид, даптомицин, цефтобипрол), то ситуация с решением проблемы резистентности грамотрицательных микроорганизмов на сегодняшний день менее оптимистична. Серьезную обеспокоенность вызывают сообщения о появлении устойчивости к карбапенемам у штаммов Klebsiella pneumoniae и других видов энтеробактерий, а также стремительное распространение карбапенемазопродуцирующих штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий. Пожалуй, единственным из недавно одобренных АМП, обладающим активностью не только против резистентных грамположительных, но и грамотрицательных возбудителей, является тайгециклин – первый и единственный представитель нового класса антибиотиков – глицилциклинов.

Спектр активности тайгециклина

Тайгециклин обладает широким спектром противомикробной активности, который включает многие грамположительные (Enterococcus spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., в том числе Streptococcus pneumoniae), грамотрицательные (Aeromonas spp., Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Acinetobacter spp., Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Serratia spp.) и анаэробные бактерии (Bacteroides fragilis, Bacteroides spp., Clostridium perfringens, Peptostreptococcus spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp.), в том числе штаммы, резистентные к другим классам АМП, а также атипичные микроорганизмы (Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, микобактерии). Тайгециклин активен против таких проблемных микроорганизмов, как MRSA, VRE, пенициллинрезистентный S. pneumoniae (PRP), энтеробактерии, продуцирующие БЛРС.

Примечательно, что против тайгециклина бессильно большинство распространенных механизмов антибиотикорезистентности микроорганизмов, таких как защита рибосом, модификация мишени, эффлюкс, нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, ферментативная инактивация. Таким образом, к тайгециклину не развивается перекрестная или ассоциированная с другими классами АМП резистентность. Тайгециклин может сохранять активность даже против штаммов Acinetobacter baumannii и Enterobacteriaceae, продуцирующих карбапенемазы и, соответственно, устойчивых к карбапенемам. Наконец, очень важно, что на сегодняшний день нет оснований полагать, что ситуация может в ближайшем будущем измениться в худшую сторону. Как показало эпидемиологическое исследование TEST, в котором за период с 2004 по 2007 г. в 24 странах Европы было протестировано 24 748 изолятов наиболее распространенных грамотрицательных и грамположительных возбудителей, наиболее активными препаратами в отношении энтеробактерий и Acinetobacter spp., включая полирезистентные штаммы, были карбапенемы и тайгециклин, в отношении грамположительных возбудителей – тайгециклин, ванкомицин и линезолид. За 4-летний период наблюдения у изученных штаммов не было выявлено повышения значений МПК тайгециклина, в то время как такое явление было отмечено для ряда других АМП. Таким образом, данные, полученные в Европе в течение трех лет после внедрения тайгециклина в клиническую практику, свидетельствуют о том, что клиническое применение данного препарата не сопровождается распространением резистентности к нему бактериальных возбудителей.

Следует отметить, что тайгециклин обладает целым рядом характеристик, способствующих его высокой эффективности при бактериостатическом характере действия. Преимуществами тайгециклина являются хорошее распределение в организме, высокое проникновение в ткани и жидкости, в частности в легкие, кожу, перитонеальную жидкость, желчь, кишечник, сердце, печень, мозговые оболочки и кости. Фармакокинетический профиль не зависит от пола, возраста, этнической принадлежности. Коррекция дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Доказательная база эффективности тайгециклина в лечении тяжелых инфекций

Несмотря на то что препарат относительно недавно появился на фармацевтическом рынке, уже накоплен достаточный опыт его клинического применения. К настоящему времени проведено несколько крупномасштабных исследований, в которых продемонстрирована высокая эффективность тайгециклина в лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей (оИКМТ), осложненных интраабдоминальных инфекций (оИАИ) и бактериемии у взрослых пациентов.

Одно из таких исследований, проведенное Bassetti et al. (2010), было посвящено изучению эффективности тайгециклина в качестве стартовой терапии у 207 пациентов с интраабдоминальными инфекциями, пневмонией, бактериемией, оИКМТ, фебрильной нейтропенией. Терапия была целенаправленной у 130 (63%) и эмпирической у 77 (37%) пациентов. В 78% случаев тайгециклин применяли в монотерапии, в остальных – в составе комбинированной схемы антибиотикотерапии. Во всех случаях микроорганизмы оказались чувствительными к тайгециклину. Средняя продолжительность терапии составила 13 дней (диапазон 6-28). Клинический успех был получен у 151 пациента (73% случаев). В 78% случаев тайгециклин был назначен в качестве монотерапии, в то время как 22% пациентов получали комбинированную терапию колистином (41%), меропенемом (24%), амикацином (20%) или ципрофлоксацином (15%). Клинический успех терапии был достигнут в 78% случаев с наибольшим уровнем эффективности при интраабдоминальных инфекциях (82%) и оИКМТ (78%). Микробиологическая эффективность (эрадикация возбудителя) составила 78%. Большинство пациентов, включенных в анализ, имели сопутствующую патологию и высокий риск инфицирования полирезистентными микроорганизмами. У половины пациентов с оИАИ были обнаружены MRSA и энтерококковая инфекция. Микробиологическая эффективность в отношении MRSA составила 80%, Enterococcuss spp. – 76%, E. coli – 81%, Acinetobacter baumannii – 69%, Klebsiella pneumonia – 89%. Таким образом, в данном исследовании тайгециклин продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в лечении серьезных госпитальных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами.

Изучение эффективности тайгециклина у тяжелобольных пациентов с осложненными инфекциями (интраабдоминальными и/или кожи и мягких тканей) было проведено в Германии в ходе многоцентрового проспективного исследования C. Eckmann et al. (2011). В нем приняли участие 656 пациентов в критическом состоянии (средний балл по шкале APACHE II – 19±8,2). 84% пациентов получали предшествующую антибиотикотерапию в среднем на протяжении 10 дней, из них у 41% были диагностированы оИАИ, у 16% – оИКМТ, у 13% – комбинация оИАИ и оИКМТ. У 55% пациентов оказались клинически неэффективны другие антибиотики, у 45% был высеян патоген, устойчивый к другим препаратам. 93% пациентов имели сопутствующую патологию, включая 35% пациентов с сахарным диабетом. В 51% случаев тайгециклин применяли в монотерапии. Средняя продолжительность курса лечения составила 11 дней. Клинический эффект (излечение/улучшение) был достигнут у 75% больных с оИАИ, у 82% – с оИКМТ, у 76% – с другими тяжелыми инфекциями, у 67% – с сепсисом. Общий показатель клинической эффективности в группе монотерапии тайгециклином составил 81,3%, в группе комбинированного лечения, пациенты которой находились преимущественно в более тяжелом состоянии, – 69,7%. Наиболее частыми возбудителями оИАИ были E. faecium (20%), Escherichia coli (19%) и E. faecalis (13%), оИКМТ – S. aureus (41%) и E. coli (12%). Чувствительными к тайгециклину оказались 94% выделенных штаммов, умеренной устойчивостью обладали 2% штаммов.

Таким образом, эти исследования продемонстрировали высокую эффективность тайгециклина, в том числе у больных с тяжелыми осложненными инфекциями и у пациентов с сопутствующей патологией, включая случаи, когда другие режимы предшествующей антибиотикотерапии оказались неэффективны.

Основные аспекты безопасности и переносимости тайгециклина

В целом проведенные на сегодняшний день клинические исследования продемонстрировали удовлетворительную переносимость тайгециклина. В клинических исследованиях III фазы у пациентов с оИАИ и оИКМТ лечение тайгециклином в общей сложности получили 1415 больных. Терапия тайгециклином была прекращена из-за развития нежелательных явлений, связанных с лечением, у 5% пациентов в группе тайгециклина и у 4,7% – в группе, получавшей препараты сравнения (у 5,3% пациентов при лечении ванкомицином в сочетании с азтреонамом и у 4,4% при использовании имипенема/циластатина). Нежелательные явления, которые чаще всего приводили к необходимости прекращения терапии, были тошнота (1,3%) и рвота (1%) у пациентов, получавших тайгециклин, сыпь (1,1%) – в группе ванкомицина в сочетании с азтреонамом и тошнота (1,1%) – у пациентов, получавших имипенем/циластатин. Эпизоды тошноты и рвоты обычно возникали на первые-вторые сутки лечения и в подавляющем большинстве случаев имели легкую или среднюю выраженность. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, хотя и регистрировались чаще в группе тайгециклина, редко приводили к преждевременному прекращению антимикробной терапии (<2%), а частота назначения противорвотных препаратов у пациентов не различалась между группами тайгециклина и имипенема/циластатина. Механизм возникновения тошноты и рвоты на фоне терапии тайгециклином остается неясным.

Согласно объединенному анализу результатов исследований показатели летальности у пациентов, получавших тайгециклин и препараты сравнения, были сопоставимы (2,3 vs 1,6%, объединенные данные).

Режим дозирования тайгециклина

Тайгециклин вводится внутривенно капельно в течение 30-60 мин. Стартовая доза для взрослых составляет 100 мг, затем по 50 мг каждые 12 ч. Курс лечения при оИАИ и оИКМТ составляет 5-14 дней и, как правило, определяется тяжестью, локализацией инфекции и клиническим ответом пациента на лечение. Больным с легкими и среднетяжелыми нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью после введения начальной дозы тайгециклина 100 мг в последующем препарат назначают в дозе 25 мг каждые 12 ч. Пациентам с почечной недостаточностью и больным, находящимся на гемодиализе, а также пожилым лицам коррекция дозы не требуется.

Согласно результатам исследований in vitro тайгециклин не влияет на ферменты системы цитохрома Р-450 и не подвергается метаболизму ферментными системами печени. В связи с этим безопасным является назначение тайгециклина совместно с ингибиторами или индукторами печеночных ферментов и лекарственными средствами, метаболизируемыми микросомальными ферментами печени.

Выводы

Тайгециклин обладает широким спектром антимикробной активности, который включает аэробные и анаэробные, грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, а также атипичные возбудители. Особенно важно подчеркнуть активность данного препарата в отношении полирезистентных микроорганизмов, вызывающих серьезные госпитальные инфекции.

По данным клинических исследований, тайгециклин демонстрирует высокую эффективность в лечении оИКМТ, оИАИ, бактериемии и других серьезных инфекций, вызванных резистентными грамположительными и грамотрицательными возбудителями, у взрослых пациентов.

Тайгециклин в целом отличается приемлемой переносимостью и не имеет значимых лекарственных взаимодействий.

На основании полученных в клинике данных в отношении тайгециклина следует пересмотреть традиционное мнение о недостаточной эффективности АМП с бактериостатическим механизмом действия при лечении серьезных инфекций.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил ***Вячеслав Килимчук***

UA-TYG-12-007
Статья опубликована при поддержке компании Pfizer